



SOCIEDAD URUGUAYA DE
REUMATOLOGÍA

**Primeras guías uruguayas de práctica clínica
para el manejo de pacientes
con artritis reumatoide.
2024**



SUMARIO

3

Introducción y metodología

9

Diagnóstico y Evaluación
de la Artritis Reumatoidea

24

Esteroides, antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos.

36

Drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad sintéticas
convencionales (DMARD-sc)

47

Drogas anti-reumáticas
modificadoras de la enfermedad biológicas (DMARD-b)

61

Inhibidores de la janus kinasa (JAKi)

70

Algoritmo de tratamiento simplificado de artritis reumatoidea según
las recomendaciones de la Sociedad Uruguaya de Reumatología

73

Recomendaciones generales de las guías de práctica clínica para la
evaluación y el tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea

Introducción y metodología

Dra. Inés Corbacho

Dra. Emilce E. Schneeberger

Dr. Gustavo Citera

Colaboración especial: Dra Lorena Brance



Introducción

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad reumática crónica de etiología desconocida caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico ⁽¹⁾. Afecta del 0.2 al 1% de la población caucásica, principalmente al grupo etario con mayor capacidad laboral o productiva dentro de la sociedad.

La AR puede ocurrir a cualquier edad, sin embargo, su pico de máxima incidencia es entre la cuarta y quinta década de la vida y afecta preferentemente a mujeres con una relación de 2-3:1 respecto de los varones, aunque esta diferencia tiende a disminuir en edades más avanzadas ⁽¹⁾.

La AR no es una enfermedad “mortal”, pero sí debe ser considerada una enfermedad grave, que compromete la calidad de vida del individuo y la vida misma. Las personas afectadas por AR se encuentran por lo general en la etapa más productiva de sus vidas y pareciera existir un corto período de tiempo, desde que la enfermedad comienza para poder revertir esta situación. Los efectos “destructivos” de esta enfermedad, recién se hacen evidentes para el paciente luego de un período de al menos 2 a 5 años. Sin embargo, ese proceso comienza lenta y tempranamente desde el inicio de la enfermedad, momento en el cual tendríamos alguna oportunidad de mejorar su pronóstico ⁽¹⁾.

Las pautas básicas que pueden asegurar un posible éxito en el tratamiento de la AR incluyen:

- Diagnosticar al paciente lo más tempranamente posible.
- Suprimir la inflamación lo más pronto posible, utilizando todo el arsenal terapéutico disponible, ya sea en forma simple o combinada, impidiendo que un paciente se deteriore progresivamente. Esto se logra utilizando drogas modificadoras anti-reumáticas de la enfermedad (DMARDs)
- Identificar tempranamente a aquellos pacientes que no responden a un tratamiento clásico y conservador y considerarlos como de “extrema gravedad”.

Estas premisas han sido resumidas en una “máxima terapéutica” para prácticamente todos los reumatólogos del mundo, que conocemos como “tratamiento hacia el blanco”, “tratamiento hacia el objetivo” o “treat to target” (T2T) ⁽²⁾. Ningún reumatólogo concibe hoy el tratamiento de los pacientes con AR sin seguir las premisas básicas del T2T.

Todos estos factores hacen necesario consensuar las pautas para un adecuado diagnóstico, evaluación y tratamiento de los pacientes con AR, lo cual puede lograrse con la realización de una guía de práctica clínica para el manejo de estos pacientes.

Las guías de práctica clínica sobre diagnóstico y/o tratamiento son una estrategia para asistir al médico en la toma de decisiones e intentan mejorar la efectividad y reducir los costos a la hora de proveer servicios de salud, por diferentes razones ⁽³⁾:

1. La creciente evidencia de una sustancial e inexplicable variación de los métodos de diagnóstico y tratamiento utilizados en diferentes centros y por diferentes profesionales.
2. La sospecha que la limitación de los recursos económicos pueda reducir las posibilidades de brindar buena calidad de atención médica.
3. La velocidad del crecimiento de la evidencia científica impide que los profesionales puedan asimilar tal información para aplicarla en su práctica clínica.

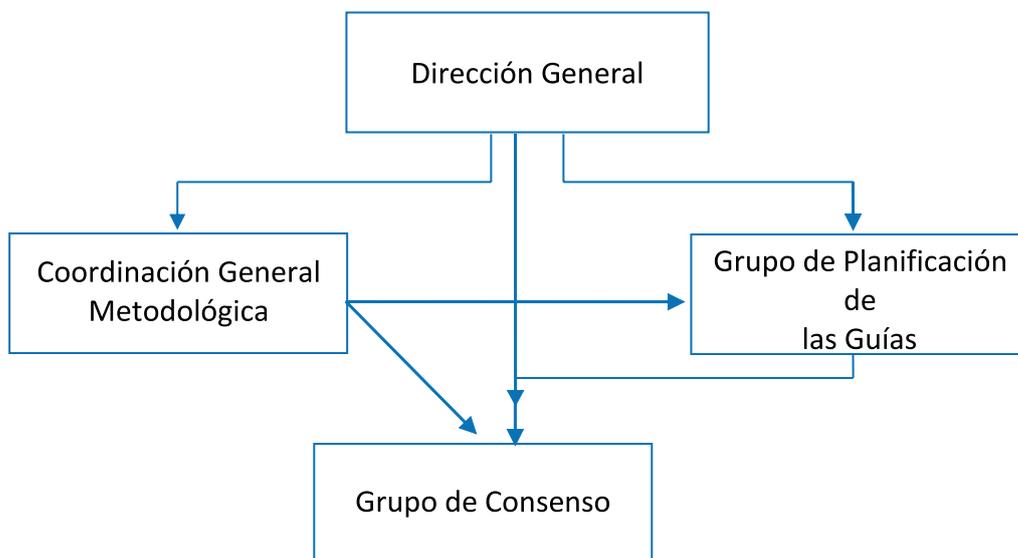
Los continuos avances en el conocimiento de la patogenia, evolución y tratamiento de la AR, así como las diferencias en estrategias y acceso a los estudios complementarios y/o tratamientos hacen necesario que cada país tenga sus propias guías de práctica clínica (GPC). En los últimos tiempos, en particular, hemos sido testigos del arribo de una incesante información en lo que respecta al tratamiento de la AR, no solo por la incorporación de nuevas drogas, sino también por la acumulación de información acerca de las clásicas terapias biológicas.

En nuestro país la cobertura económica de tratamiento de las terapias biológicas y DMARDs sintéticos dirigidos (-sd) está a cargo del Fondo Nacional de Recursos (FNR). Se trata de una institución estatal que financia procedimientos médicos y medicamentos de alto costo para todos los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud. De esta manera cualquier residente del país puede acceder a estos tratamientos sin costo para el paciente ni para las prestadoras de salud.

Las primeras Guías de la Sociedad Uruguaya de Reumatología (SUR) intentan brindarle herramientas al médico, a los prestadores de salud y FNR para explotar al máximo sus habilidades y valorizar los resultados de su práctica clínica.

Metodología

La metodología estructural de estas guías siguió los siguientes lineamientos:



El grupo de planificación de las GPG se integró con 5 áreas temáticas:

1. Diagnóstico y evaluación de la AR.
2. Antiinflamatorios no esteroides (AINES), analgésicos y corticoides.
3. DMARD sintéticos convencionales (-sc).
4. DMARDs biológicas (-b).
5. DMARD sintéticos dirigidos (-sd).

Este grupo estuvo integrado por 13 médicos reumatólogos con activa participación en el cuidado de pacientes con AR en centros reumatológicos de reconocida trayectoria en el país.

El GPG fue supervisado por 2 médicos reumatólogos (Dra Emilce E. Schneeberger -EES- y Dr Gustavo Citera) con experiencia en metodología de consenso, epidemiología clínica y estadística aplicada y una directora general que controlaba todo el proceso (Dra Inés Corbacho).

Procedimientos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura (RSL), siguiendo las recomendaciones PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) de acuerdo a las 5 áreas temáticas y específicamente en consensos y recomendaciones internacionales, RSL y metanálisis ⁽⁴⁾. El proceso de la RSL consistió de tres pasos. Primero, se realizó una búsqueda bibliográfica hasta enero de 2023 (Dra Lorena Brance), a través de tres bases de datos Pubmed, Cochrane y Lilacs, así como también se buscó literatura gris en los estudios presentados en los congresos del American College Rheumatology (ACR), European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) y Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR). Los términos MeSH (Medical Subject Headings) utilizados fueron pre-definidos para cada grupo.

Dos o tres revisores independientes de cada uno de los 5 grupos constituidos, para cada área temática, seleccionaron los estudios mediante una práctica estructurada basada en experiencia previa (NICE-UK) ⁽⁵⁾ a través del software Rayan ⁽⁶⁾. La elección de trabajos siguió un orden preestablecido: evaluación del título, abstracto, obtención de copia firme del trabajo seleccionado y evaluación del mismo mediante tablas de trabajo pre-especificadas, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión acordados, utilizando la metodología PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) acorde a los criterios de elegibilidad en cada caso (Figura 1) ⁽⁷⁾. Fueron excluidos, aquellos estudios que no estaban en idioma inglés o español. En el caso de falta de acuerdo entre los integrantes de cada grupo, ya sea en la selección por título/abstracto o por estudio en full text, se consultó la opinión de un tercer revisor (EES) para resolver la discrepancia.

Una vez que los artículos en full text fueron seleccionados, la información fue extraída por los integrantes de cada uno de los grupos. Toda la información obtenida fue posteriormente verificada.

La data extraída consistió en:

- Detalles bibliográficos (autor, año, revista, volumen, páginas, país)
- Características de la población (n muestral, edad, sexo)
- Datos relacionados a la AR (tiempo de evolución, datos clínicos y terapéuticos)

Los estudios fueron clasificados según el algoritmo que se detalla en la Figura 2. Se siguió la metodología de la medicina basada en la evidencia científica, de acuerdo a los niveles de evidencia propuestos por Cook DL y Sacket DL (Tablas 1 y 2) ^(8,9).

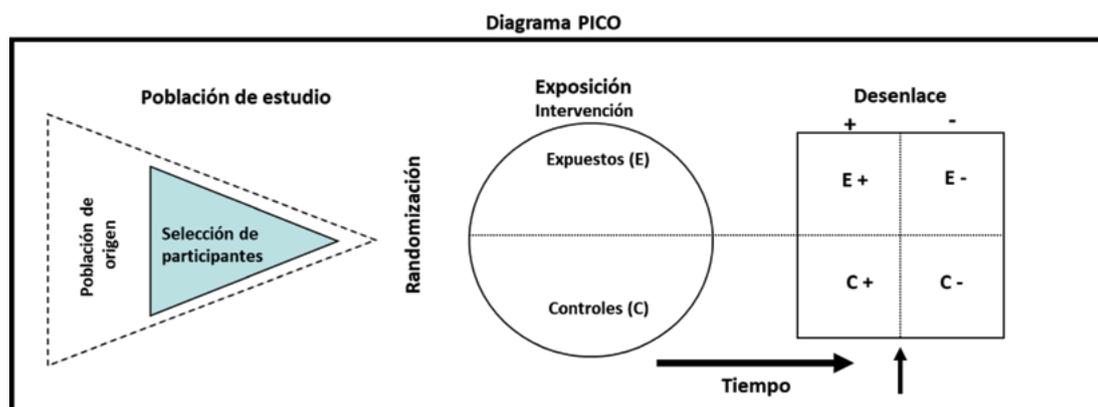
Se realizaron dos sesiones de votación de cada uno de los enunciados definidos de cada grupo correspondiente a cada una de las áreas temáticas en cuestión.

Para las votaciones del consenso se seleccionó un grupo de reumatólogos, considerando las siguientes características:

- Estar disponible para las fechas de la votación.
- Ser socio de la SUR.
- Ser líderes de opinión en AR, demostrado por presentaciones de trabajos en congresos o publicaciones de estudios relacionados con la enfermedad o bien ser considerado por sus pares como tal.
- Estar dispuestos a participar activamente con su opinión durante el consenso y luego del mismo hasta obtener el documento final.
- No tener conflicto de intereses para la participación en este consenso.

Para cada una de los enunciados votados se estableció el nivel de evidencia, el grado de recomendación (Tablas 1 y 2), el nivel de acuerdo en porcentaje y la fuerza de recomendación: Fuerte a favor (FF), Débil a favor (DF), Fuerte en contra (FC) o Débil en contra (DC). Se estableció un nivel de acuerdo mínimo del 70% para cada uno de los enunciados. En caso de no llegar al mismo, se realizaba una segunda votación luego de evaluar el enunciado en detalle. En caso de no llegar al acuerdo, ese enunciado figurará en las guías como falta de acuerdo entre los expertos.

Figura 1. Diseño genérico de cualquier estudio epidemiológico.



- Estudios controlados randomizados
- Estudios de cohorte
- Estudios de casos y controles
- Estudios pronósticos
- Estudios de corte transversal
- Metaanálisis
- Revisiones sistemáticas

Figura 2. Algoritmo para la clasificación de los diferentes tipos de estudios.

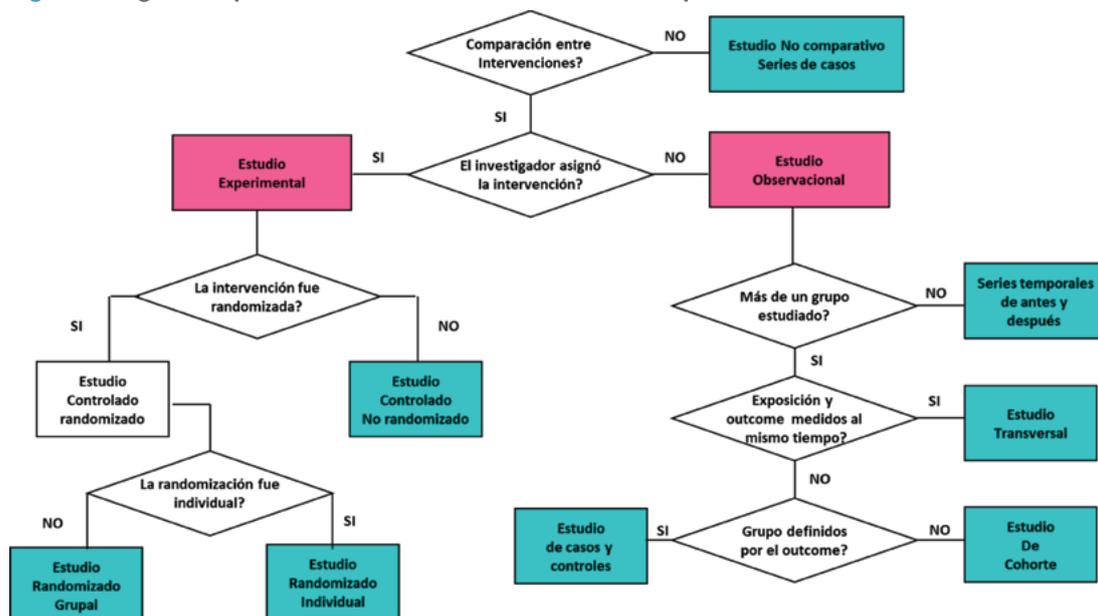


Tabla 1. Niveles de evidencia científica sobre intervenciones terapéuticas.

NIVEL DE EVIDENCIA I
Ensayo clínico controlado randomizado con n poblacional lo suficientemente importante como para ser: 1) Positivo, con bajo riesgo de conclusiones falso-positivas. 2) Negativo, con bajo riesgo de conclusiones falso-negativas. Metaanálisis.
NIVEL DE EVIDENCIA II
Ensayos clínicos controlados randomizados con n poblacional bajo que puedan mostrar: 1) Tendencias positivas que no son significativas con alto riesgo de conclusiones falso-positivas. 2) Ninguna tendencia pero alta chance de conclusiones falso-negativas.
NIVEL DE EVIDENCIA III
Ensayos clínicos no randomizados pero adecuados en otros aspectos. Estudios experimentales preferentemente de diferentes centros.
NIVEL DE EVIDENCIA IV
Estudios con controles históricos. Estudios de series de casos.
NIVEL DE EVIDENCIA V
Opinión de autoridades reconocidas, basadas en la experiencia clínica no cuantificada o en informes de grupos de expertos.

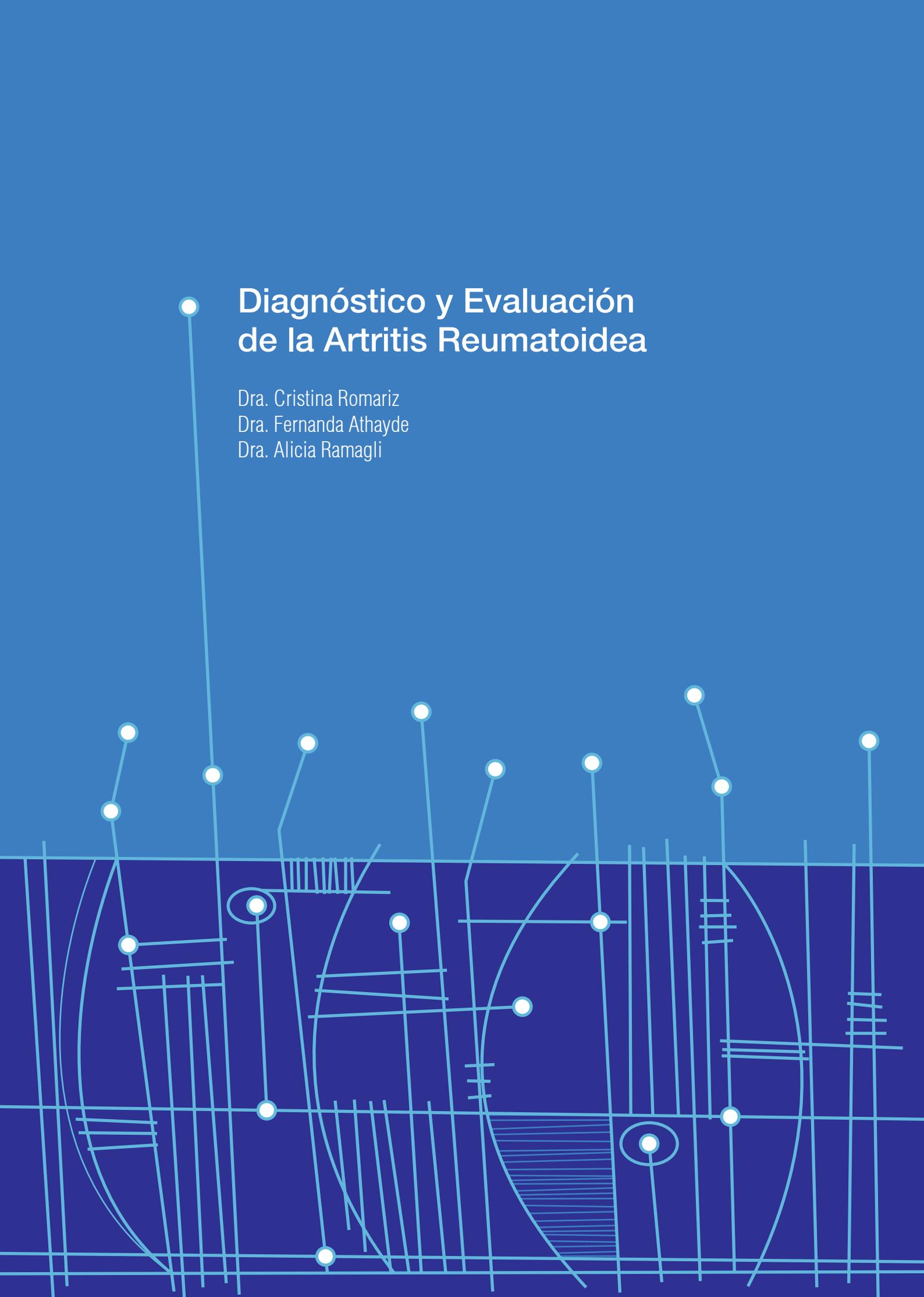
Cook DL & Sackett DL

Tabla 2. Grados de recomendación para pruebas o intervenciones terapéuticas.

GRADO A. Recomendación fuerte a favor Hay buena evidencia (nivel 1) que apoya la inclusión de la intervención o el ensayo en el cuidado de los pacientes.
GRADO B. Recomendación débil a favor Hay evidencia regular (niveles II y III).
GRADO C. Recomendación débil a favor Hay evidencia pobre (niveles VI y V) para emitir la recomendación.
GRADO D. Recomendación débil en contra Hay evidencia regular (niveles II y III) que recomienda NO incluir la intervención o el ensayo en el cuidado de los pacientes.
GRADO E. Recomendación fuerte en contra Hay evidencia buena que recomienda NO incluir la intervención o el ensayo en el cuidado de los pacientes.

Bibliografía

- 1- Citera G, Maldonado Coceo JA, Evolución y pronóstico de la artritis reumatoidea, capítulo 19, pp250-53, en Reumatología. Ed. Azurras 2010.
- 2- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international taskforce. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631-7.
- 3- Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P: Users' guides to the medical literature. XVI how to use a treatment recommendation. *JAMA.* 1999;281(19): 1836-43.
- 4- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7): e1000097.
- 5- The guidelines manual. Disponible en www.nice.org.uk/guidelines.manual.
- 6- <https://www.ravvan.ai>.
- 7- Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions versions 5.1.0 Cochrane.
- 8- Cook DL, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest.* 1992;102(4 Suppl):305S-311S.
- 9- Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest.* 1989;95(2Suppl):2S-4S.

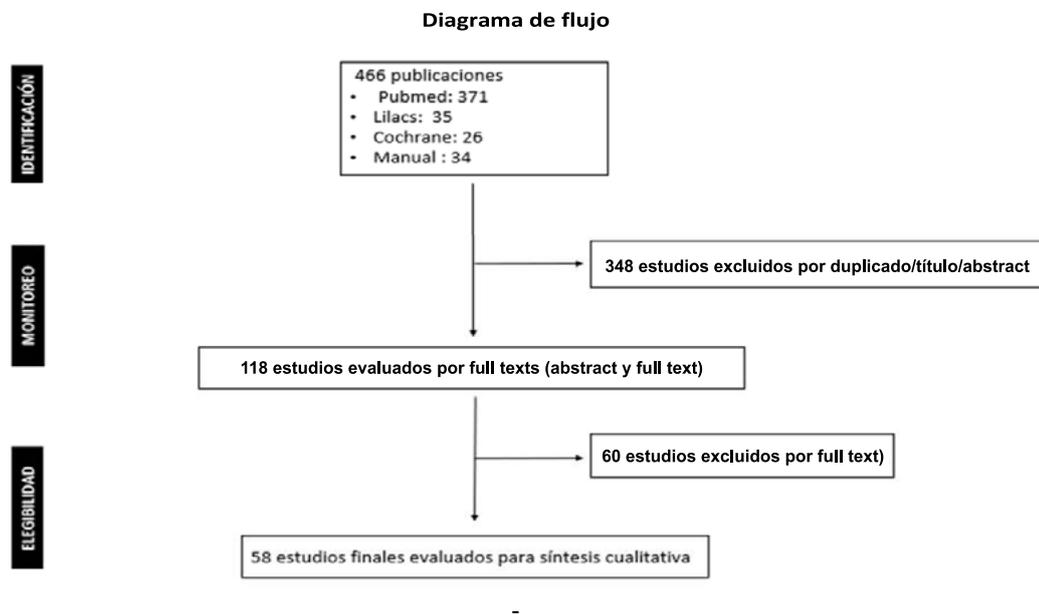
The background features a complex, abstract geometric pattern of white lines and dots. The pattern consists of various shapes, including circles, squares, and irregular polygons, connected by thin lines. Some lines are solid, while others are dashed. The dots are small white circles, some of which are connected to lines, while others are isolated. The overall effect is a dense, interconnected network of geometric forms.

Diagnóstico y Evaluación de la Artritis Reumatoidea

Dra. Cristina Romariz
Dra. Fernanda Athayde
Dra. Alicia Ramagli

Revisión de la literatura

Revisión de la literatura



1) El diagnóstico de artritis reumatoidea (AR) debe ser confirmado por el médico reumatólogo.

El médico reumatólogo es el especialista que idealmente debe asistir a los pacientes con AR. Este principio destaca la importancia de la reumatología en la atención de una enfermedad compleja como la AR y está presente en la mayoría de las guías de manejo de AR ⁽¹⁻³⁾. Existe evidencia de que los pacientes con artritis crónica bajo el cuidado de un reumatólogo reciben un diagnóstico más temprano, comienzan el tratamiento antes y tienen mejores resultados. Los reumatólogos tienen la suficiente experiencia para hacer un diagnóstico preciso de artritis temprana y además, están familiarizados con el seguimiento de la actividad inflamatoria, con la gravedad potencial de la enfermedad, conocen bien las indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos de terapias específicas ^(1,2).

No obstante, el médico de atención primaria se encuentra en una posición única para garantizar la detección temprana y derivar rápidamente al paciente a un reumatólogo. Además, desempeñan un papel importante en el seguimiento, el control de los tratamientos y el manejo de las comorbilidades. Por lo tanto, el reumatólogo y el médico de atención primaria son componentes clave de la vía de atención recorrida por los pacientes con AR y deben trabajar juntos para construir una gestión personalizada y coordinada ⁽³⁾. El reumatólogo a menudo dirige un equipo multidisciplinario en el curso de la prestación de una mejor atención ⁽²⁾. Por otro lado, en ciertas regiones, la disponibilidad y el acceso al reumatólogo puede ser complicada y otros especialistas pueden atender a pacientes con AR, de ahí el término “idealmente”, mencionado al comienzo ⁽²⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

2) Los criterios de clasificación ACR-EULAR 2010 son útiles para el diagnóstico.

Los criterios ACR/EULAR 2010 fueron diseñados como criterios de clasificación y no como criterios diagnósticos, sin embargo, pueden proporcionar una asistencia diagnóstica útil siempre que no sustituya al juicio clínico ⁽⁴⁾.

Estos criterios tienen el objetivo de mejorar la clasificación de pacientes con AR de corto tiempo de evolución, de manera que se pueda establecer un tratamiento con drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARDs, por sus siglas en inglés, utilizadas universalmente) lo antes posible. Como segundo objetivo, establecen la definición de “caso” para poder llevar a cabo ensayos terapéuticos en pacientes con AR. Estos criterios permiten distinguir los pacientes con AR establecida de aquellos que padecen otras artropatías inflamatorias ⁽⁴⁾.

Los criterios ACR/EULAR 2010 sólo pueden aplicarse a pacientes con sinovitis clínica en al menos una articulación y ningún otro diagnóstico que pueda explicar los síntomas ⁽⁴⁾.

Se debe considerar un diagnóstico de AR si el paciente presenta hallazgos clínicos específicos como tumefacción articular (artritis clínica), rigidez matutina de más de 30 minutos, dolor a la palpación articular de manos y pies, pruebas de laboratorio orientadoras como velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR), anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) y factor reumatoideo (FR) y estudios de imagen (radiografías o ecografía). Después de descartar los diagnósticos diferenciales, estos criterios pueden ayudar en el diagnóstico de AR en casos difíciles.

Por otro lado, los pacientes con enfermedad erosiva típica en las radiografías pueden clasificarse inmediatamente como AR, sin necesidad de aplicar los criterios ACR/EULAR 2010 ⁽¹⁾.

En la Tabla 1 se muestran los Criterios de Clasificación de Artritis Reumatoidea del American College of Rheumatology (ACR) y de la European League Against Rheumatism (EULAR) del 2010.

Tabla 1. Criterios de clasificación de Artritis Reumatoidea ACR/EULAR 2010

Población objetivo , se deben evaluar aquellos pacientes que:	Puntaje
1. Tengan al menos 1 articulación con sinovitis clínica manifiesta (tumefacción)	
2. La sinovitis no debe poder explicarse por otra enfermedad	
Criterio de clasificación de la Artritis Reumatoidea: se debe sumar el puntaje de todas las categorías (de la A a la D). Un paciente será clasificado como AR si la suma total es igual o superior a 6/10	
A. Compromiso articular	
2-10 articulaciones grandes*	1
1-3 articulaciones pequeñas** (con o sin compromiso de grandes articulaciones)	2
4-10 articulaciones pequeñas** (con o sin compromiso de grandes articulaciones)	3
> 10 articulaciones (al menos 1 articulación pequeña comprometida)	5
B. Serología (se necesita al menos 1 resultado para la clasificación)	
FR y anti-CCP negativos	0
FR y/o anti-CCP positivos bajos (≤ 3 VSN)	2
FR y/o anti-CCP positivos alto (> 3 VSN)	3
C. Reactantes de fase aguda (se necesita al menos 1 resultado para la clasificación)	
VES y PCR normales	0
VES y/o PCR elevadas	1
D. Duración de los síntomas	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

*Articulaciones grandes se refiere a hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos. **Articulaciones pequeñas se refiere a las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales. anti-CCP: anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados; PCR: proteína C reactiva; VES: velocidad de eritrosedimentación. VSN: valor superior normal.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

3) No se debe esperar a que un paciente cumpla criterios ACR/EULAR 2010 para hacer el diagnóstico de AR.

Diagnosticar a un paciente en etapas tempranas de la enfermedad puede ser difícil porque la artritis es frecuentemente indiferenciada, pero luego puede evolucionar a una AR establecida u otra artropatía definida, puede resolverse espontáneamente o puede permanecer indiferenciada por largos períodos ⁽¹⁾.

Durante la transición a AR, muchos pacientes presentan artralgiás sin sinovitis clínica. Expertos de EULAR, en función de su experiencia clínica, definieron las características de las artralgiás en riesgo de AR ⁽⁵⁾:

- Síntomas articulares de reciente aparición (duración <1 año).
- Síntomas localizados en las articulaciones metacarpofalángicas.
- Duración de la rigidez matutina \geq 60 minutos.
- Los síntomas más graves se presentan temprano en la mañana.
- Presencia de un familiar de primer grado con AR.

Examen físico:

- Dificultad para cerrar la mano.
- Prueba de compresión positiva de las articulaciones metacarpofalángicas (test de squeeze).

Las artralgiás “sospechosas” de AR pueden no cumplir los criterios ACR-EULAR 2010, pero alteran la capacidad funcional y la calidad de vida de las personas que la padecen. Por esta razón es muy importante el seguimiento estricto de estos pacientes para evaluar su desenlace.

Nivel de evidencia: III

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 94%

4) Existe un tiempo oportuno “ventana de oportunidad” para que el diagnóstico de AR resulte en mejores desenlaces funcionales y radiográficos

El inicio temprano del tratamiento es fundamental en el manejo de los pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad persistente y erosiva. Diferentes autores observaron mejores resultados al iniciar el tratamiento antes de 3 meses del inicio de los síntomas. Esto constituye la “ventana de oportunidad” para obtener resultados óptimos en remisión, respuesta al tratamiento, mejoría de la discapacidad funcional y reducción de la progresión radiográfica. Algunos autores definen la ventana de oportunidad como una fase aún más precoz, que denominan pre AR, en la que se podrían detener los procesos biológicos y prevenir el desarrollo de la AR si se inicia el tratamiento en esta fase. Otros autores proponen un retraso de hasta 6 meses en el inicio del tratamiento ^(1,6).

De acuerdo al concepto de ventana de oportunidad, las guías internacionales enfatizan la importancia del diagnóstico precoz en los pacientes con artritis y alto riesgo de progresión para iniciar tratamiento temprano con DMARDs y conseguir una respuesta óptima y sostenida.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

5) La evaluación del paciente con AR debe incluir: recuento articular, índices compuestos y cuestionarios de capacidad funcional, calidad de vida, fatiga, depresión y ansiedad.

El eje fundamental de la evaluación objetiva de un paciente con artritis es el examen físico en combinación con parámetros de laboratorio y de imagen ⁽¹⁾. El examen físico incluye la evaluación de las articulaciones dolorosas y tumefactas, la duración de la rigidez matutina, la evaluación global de la enfermedad por parte del paciente y del médico, utilizando escalas visuales numéricas (EVN), de 0 a 100 mm o bien de 0 a 10 cm. Este tipo de escalas también son útiles para la evaluación más objetiva del dolor y de la rigidez matutinal ⁽³⁾.

En la estrategia de tratamiento por objetivo para AR, llamada en inglés “treat to target”, se busca alcanzar la remisión clínica o un estado de baja actividad en los pacientes con enfermedad establecida, mediante un seguimiento estricto y los ajustes terapéuticos que sean necesarios en cada visita. En la práctica clínica es necesario medir la actividad de la enfermedad mediante índices compuestos validados que incluyan el recuento articular tales como el DAS (Disease Activity Score), DAS28 (Disease Activity Score de 28 articulaciones), CDAI (Clinical Disease Activity Index) o SDAI (Simplified Disease Activity Index). Todos estos índices incluyen el recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, asociado con la evaluación global de la enfermedad, ya sea por el paciente y/o por el médico evaluador. La mayoría de ellos incluyen los valores de VES o PCR ⁽⁸⁾.

Estos índices, no sólo permiten una evaluación objetiva del paciente, sino que establecen categorías de actividad de la enfermedad. Varios de estos índices requieren cálculos matemáticos complejos, sin embargo, se han desarrollado numerosas aplicaciones para teléfonos inteligentes o calculadoras, que permiten rápidamente obtener los resultados al cargar cada uno de los ítems ⁽⁸⁾.

A continuación, se detallan los índices de actividad con sus componentes y valores de corte.

Disease Activity Score 28 (DAS28): Su cálculo consiste en una fórmula compleja.

- Número de articulaciones dolorosas (NAD). Rango: 0-28
- Número de articulaciones tumefactas (NAT). Rango 0-28
- VES o PCR
- Evaluación global de la enfermedad por el paciente, por EVN. Rango 0-100

Valores de corte del DAS28

- Remisión <2.6
- Baja actividad >2.6-≤ 3.2
- Moderada actividad >3.2-≤ 5.1
- Alta actividad >5.1.

Simplified Disease Activity Index (SDAI): Se calcula por la suma de las siguientes cinco variables:

- NAD (recuento de 28)
- NAT (recuento de 28).
- Evaluación global de la enfermedad por EVN realizada por el paciente (0-10 cm)
- Evaluación global de la enfermedad por EVN realizada por el médico (0-10 cm)
- PCR (mg/dl).

Valores de corte del SDAI

- Remisión <3.3
- Baja actividad >3.3-<ll
- Moderada actividad >ll - ≤ 26
- Alta actividad >26

Clinical Disease Activity Index (CDAI): Su cálculo surge de la sumatoria de las 4 primeras variables del SDAI, pero no toma en cuenta el valor de la PCR.

Valores de corte del CDAI

- Remisión <2.8
- Baja actividad >2.8 - ≤ 10
- Moderada actividad >10 - ≤ 22
- Alta actividad >22

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento, los pacientes pueden clasificarse según los criterios de respuesta EULAR.

Según estos criterios los pacientes pueden ser clasificados en: buenos respondedores, moderados respondedores y no respondedores usando el cambio del DAS28 desde el basal al valor del mismo alcanzado luego del tratamiento.

Tabla 2. Criterios de respuesta EULAR.

ACTIVIDAD	DAS28 >1.2	DAS28 ≤1.2 y >0.6	DAS28 ≤ 0.6
BAJA DAS28 ≤3.2	Buena respuesta		
MODERADA DAS28 >3.2 y ≤5.1		Moderada respuesta	
ALTA DAS28 >5.1			Sin respuesta

El Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-D) es un instrumento validado para evaluar la capacidad funcional. A través de los años ha tenido varias modificaciones para simplificar su uso en la práctica clínica y en la investigación. Existe una versión traducida al español y validada en Argentina. Consiste en un cuestionario autoadministrado dividido en 8 esferas, con un total de 20 preguntas que se responden a través de una escala de Likert de 4 puntos (0-3). Su puntaje final va de 0 a 3 y 3 representa la peor capacidad funcional ^(9,10).

Para evaluar la calidad de vida contamos tanto con cuestionarios genéricos como el short-form 36 (SF-36), que requiere licencia, y específicos que no requieren licencia como el QOLRA II (Quality of Life Rheumatoid Arthritis). Este último fue validado al español, con buen rendimiento ⁽¹¹⁾.

El uso de índices autoadministrados por el paciente (PROs, Patient Reported Outcomes) cada vez cobra mayor importancia, a tal punto que su evaluación es exigida por la mayoría de las agencias regulatorias en la aprobación de medicaciones para el tratamiento de la AR. Este tipo de evaluaciones solo pueden ser realizadas por el paciente. La evaluación del dolor, rigidez matinal y la evaluación global forman parte de algunas de las escalas utilizadas. Además de estos, otros PROs contribuyen a una evaluación global más amplia de la enfermedad, sobre síntomas y/o estados que pueden tener un impacto importante en las actividades de la vida diaria y en la calidad de vida del paciente ^(12,13).

Se detallan a continuación:

- 1- Fatiga:** Puede evaluarse a través de cuestionarios específicos o bien utilizando escalas visuales. El estado psicológico y físico, el dolor, los trastornos del sueño, de depresión y de ansiedad son variables que deben ser consideradas como perpetuadoras de la fatiga⁽¹⁶⁾. El dolor es un factor dominante en la experiencia de la fatiga, razón por la cual su alivio óptimo es importante en el tratamiento ^(17,18).
- 2- Depresión:** Comorbilidad frecuente en AR ⁽¹⁹⁾. Los pacientes que padecen depresión tienden a tener mayor actividad de la enfermedad y menor calidad de vida. La depresión se asocia a un peor desenlace en la actividad de la enfermedad. Existen cuestionarios específicos para la evaluación de depresión ⁽²⁰⁾.
- 3- Ansiedad:** La ansiedad en los pacientes con AR se asocia a actividad aumentada de la enfermedad y a peor calidad de vida⁽²¹⁾.

Para escalas, recuento articular, índices compuestos y capacidad funcional.

Nivel de evidencia: I

Gado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

Para calidad de vida, fatiga, depresión y ansiedad

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

6) Ante duda diagnóstica, la ecografía y/o la resonancia magnética pueden ser utilizadas para aumentar la certeza diagnóstica.

Se recomienda realizar radiografías (Rx) de manos, pies, articulaciones comprometidas, columna cervical perfil máxima flexión (con el objeto de observar si existe subluxación atlanto-axoidea anteroposterior) y Rx de tórax de frente (con el fin de descartar otras patologías asociadas), en la evaluación inicial ⁽²²⁾.

Cuando existe duda diagnóstica, la radiografía, la ultrasonografía (US) o la resonancia magnética (RM) pueden ser utilizadas para aumentar la certeza de un diagnóstico de AR. La presencia de inflamación observada con US o RM puede ser utilizada para predecir la progresión de la artritis indiferenciada a la artritis reumatoide⁽²³⁾.

La US y la RM son superiores al examen clínico en la detección de la inflamación articular. Estas técnicas pueden ser consideradas para una evaluación más precisa de la inflamación cuando existe dolor articular sin inflamación objetiva ⁽²³⁾.

Algunos estudios muestran que la inflamación observada en las imágenes puede ser predictiva de desarrollo de AR ⁽²³⁾.

El edema óseo por RM es un fuerte predictor independiente de progresión radiográfica en la AR temprana y su uso puede ser considerado como indicador pronóstico ⁽²³⁾.

A pesar de la alta sensibilidad de estos métodos para la detección de inflamación articular, los estudios que compararon los desenlaces siguiendo un monitoreo clínico de la enfermedad versus un monitoreo por imágenes, no sólo no demostraron mayor beneficio, sino que resultaron en mayores costos y más

eventos adversos, por lo cual estos métodos deben ser considerados solamente como complementarios de la evaluación clínica y no reemplazar la misma⁽²³⁾.

La Rx de manos y pies debe ser utilizada como técnica de imagen inicial para detectar daño. Sin embargo, se debe considerar tanto la US como la RM si la radiografía no muestra alteraciones⁽²³⁾.

Se debe considerar la evaluación periódica del daño articular mediante Rx de manos y pies. La RM y la US son más sensibles a los cambios en el daño articular y por lo tanto, también pueden ser utilizadas para controlar la progresión de la enfermedad⁽²³⁾.

La monitorización de la inestabilidad funcional de la columna cervical mediante Rx de columna cervical perfil en flexión máxima debe ser realizada en pacientes con sospecha clínica de afectación cervical. En caso de evidenciar un espacio entre el borde posterior del arco del atlas y el borde superior de la apófisis odontoides superior a 3 mm o ante la presencia de síntomas y signos neurológicos específicos, se debe realizar una RM para obtener una mejor valoración anatómica y eventual derivación a traumatología de columna⁽²³⁾.

Nivel de evidencia: III

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 95%

7) El laboratorio basal de un paciente con AR debe incluir: Hemograma completo (recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina, recuento y fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, reactantes de fase aguda (RFA) VES y PCR, función hepática (transaminasa glutámico-oxalacética -TGO-, transaminasa glutámico plúvica -TGP- y fosfatasas alcalina -FAL-), función renal: azoemia, creatinina, orina completa. Estos parámetros deben ser evaluados con mayor o menor periodicidad según la actividad de la enfermedad del paciente⁽¹⁹⁾.

Los valores elevados de VES se asocian con enfermedad severa y tiene una buena correlación con otros RFA. La VES ha demostrado ser sensible al cambio y sus niveles basales altos demostraron ser predictores de progresión radiográfica a los 3 años. Se debe tener en cuenta que la VES puede ser influida por otros factores como mayor edad, sexo femenino, presencia de anemia, embarazo, etc. Ante un estímulo inflamatorio aumenta dentro de la 24-48 horas y puede persistir elevada durante semanas⁽²²⁾.

La PCR es RFA que también ha demostrado buena correlación con la actividad de la enfermedad y con daño radiográfico a 5 años. Sus niveles basales elevados también predicen daño radiográfico. La PCR es un RFA más específico, aunque tiene ciertas desventajas, ya que su determinación es costosa, requiere de un equipo especial y además existen varios métodos para cuantificar sus niveles, lo cual lleva a que los profesionales no estén familiarizados con los diferentes valores de la misma. Es preferible que su determinación se realice en forma cuantitativa. La PCR elevada se asoció independientemente con disfunción microvascular en pacientes con AR. Además, niveles más altos de PCR se asociaron independientemente con un riesgo significativamente elevado de muerte. La disminución del estado inflamatorio se correlacionó independientemente con la reducción de ese riesgo. Es de destacar que aproximadamente un 30% de pacientes con AR presentan RFA dentro de valores normales a pesar de tener actividad de la enfermedad⁽²²⁾.

Nivel de evidencia: V

Grado de recomendación: C (hemograma, función hepática, función renal), 2-B (VES) y 1-A (PCR)

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 85%

8) La determinación de FR y anti-CCP son útiles para el diagnóstico y pronóstico⁽²⁴⁾.

El FR es el anticuerpo más tradicional en el contexto de la AR y el isotipo más utilizado es la inmunoglobulina M (IgM), aunque no es específico. Puede ser determinado por varios métodos: aglutinación (látex, Rose Ragan), turbidimetría, nefelometría, fijación de complemento, inmunofluorescencia, radioinmunoensayo o ELISA (estos 2 últimos tienen la ventaja de poder diferenciar y cuantificar además los isotipos de inmunoglobulina IgG e IgA). Es importante que se titule. El FR positivo a títulos elevados se asocia a mal pronóstico⁽²⁵⁾.

Los anticuerpos anti-CCP a pesar de tener similar sensibilidad al FR, han demostrado ser más específicos y con mayor valor predictivo positivo (VPP) para AR. La presencia de anti-CCP y FR en un mismo paciente aumenta la probabilidad de diagnóstico de AR. Se recomienda solicitar anti-CCP en todo paciente con artritis indiferenciada. Niveles elevados de anti-CCP y FR se asociaron con peores

resultados clínicos incluyendo mayor actividad de la enfermedad y menor remisión sostenida en el tiempo. La presencia de estos anticuerpos también se asoció en forma independiente con el desarrollo de manifestaciones extraarticulares ^(24,25).

Nivel de evidencia: I

Grado recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

9) La repetición del FR y del anti-CCP no ofrece información adicional.

La repetición de la determinación de FR y/o anti-CCP durante el primer año luego del inicio de la artritis no ofrecería información adicional ⁽²⁵⁾.

Nivel de evidencia: II

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 80%

10) Los principales factores de mal pronóstico son: presencia de FR y de anti-CCP especialmente a títulos elevados, actividad inflamatoria persistente, discapacidad funcional, presencia de manifestaciones extraarticulares, erosiones óseas, bajo nivel socioeconómico y retardo en el inicio de un tratamiento específico ^(1,2,26).

Es importante considerar estos factores de mal pronóstico fundamentalmente para la toma de decisiones terapéuticas, ya que su presencia conjunta o aislada obliga a un tratamiento más intensivo de la enfermedad ⁽²⁷⁾.

En este contexto, recientemente se definió el concepto de artritis difícil de tratar (ADT) como la falla a dos o más DMARD biológicos (-b) o sintéticos dirigidos (-sd), con diferente mecanismo de acción, que previamente habían fallado al tratamiento con DMARD sintéticos convencionales (-sc) (a menos que estuvieran contraindicados), en pacientes con síntomas o signos sugestivos de actividad de la enfermedad percibidos como problemáticos por ellos o por el reumatólogo ⁽²⁸⁾.

Siempre es conveniente reevaluar el diagnóstico de AR y considerar otro diagnóstico alternativo o una enfermedad inflamatoria coexistente. Además, se debe monitorear la presencia de comorbilidades que puedan influir en la evaluación de la actividad inflamatoria, como por ejemplo la fibromialgia.

La enfermedad refractaria verdadera consiste en una resistencia a múltiples fármacos con diferentes mecanismos de acción y se evidencia por la persistencia de síntomas de actividad de la enfermedad ⁽²⁹⁾.

Nivel de evidencia: I-A; II-B

Grado de recomendación: I-A; II-B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

11) La evaluación de los pacientes con AR activa debe ser realizada con una periodicidad de entre 1 a 3 meses, mientras que, en los pacientes en remisión sostenida, entre 3 a 6 meses.

Para lograr una estrategia al objetivo, Treat to Target (T2T) deben realizarse evaluaciones regulares de la actividad de la enfermedad, de la capacidad funcional y de la respuesta al tratamiento ⁽³⁰⁾.

Las evaluaciones de control deben ser frecuentes mientras la enfermedad está activa, cada 1 o 3 meses. Una vez efectuado el diagnóstico, se recomienda que los pacientes sean evaluados cada mes durante los primeros meses. Si no hay mejoría a los 3 meses de iniciado el tratamiento o el objetivo terapéutico no se alcanzó debe ajustarse el tratamiento. Cuando el paciente alcance la remisión sostenida, las evaluaciones médicas pueden programarse entre los tres y seis meses ^(2,26).

Nivel de evidencia: V

Grado de recomendación: C

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

12) La evaluación de la actividad de la enfermedad, mediante algún índice compuesto de actividad, se debe realizar en cada visita

En cada visita se debe evaluar la actividad de la enfermedad mediante algún índice compuesto como el DAS-28, el CDAI o SDAI ^(26,30). La manera más sencilla y confiable de evaluar la capacidad funcional es a través del auto cuestionario HAQ. Un cambio en el HAQ de 0.22 es clínicamente relevante ^(9,31). Recomendamos realizar el HAQ cada tres a seis meses dependiendo del curso evolutivo de la enfermedad del paciente.

Nivel de evidencia: V

Grado de recomendación: C

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 90%

13) Se considera AR activa cuando presenta signos y síntomas de inflamación, actividad de la enfermedad de moderada a alta, imposibilidad de descender o suspender glucocorticoides, progresión radiográfica, deterioro de la capacidad funcional y disminución de la calidad de vida.

Los principales síntomas de la AR como dolor, evaluación global de la enfermedad, rigidez matutina pueden ser cuantificados a través de escalas, siendo la más recomendable, la EVN. Y como mencionamos anteriormente la actividad de la enfermedad puede medirse a través de diferentes índices compuestos que incluyen recuento articular, dolor, evaluación global de la enfermedad y RFA en algunos casos⁽³²⁾. Estos índices permiten categorizar la enfermedad en distintos estados que van desde remisión a alta actividad de la enfermedad.

Se considera enfermedad activa si ⁽²⁸⁾:

- Actividad de la enfermedad de moderada a alta según algún índice compuesto validado y recomendado.
- RFA elevados
- Progresión del daño radiográfico
- Presencia de manifestaciones extraarticulares
- Imposibilidad de reducir y suspender el tratamiento con glucocorticoides
- Enfermedad bien controlada según los parámetros anteriores pero que aún mantiene síntomas que causan una disminución de la calidad de vida.

El estado de remisión de la enfermedad puede ser valorado según los índices compuestos de actividad de la enfermedad, pero también por criterios de remisión ACR/EULAR, que son más estrictos. Consisten en el cumplimiento de al menos 5 de los 6 criterios siguientes por 2 meses consecutivos: ≤ 1 articulación dolorosa, ≤ 1 articulación inflamada, ≤ 1 mg/dl de PCR y ≤ 1 cm de evaluación global de la enfermedad por el paciente ⁽³³⁾.

El DAS28 no es muy preciso a la hora de definir remisión, en el paciente individual, debido a que no todos los pacientes con DAS28 < 2.6 están realmente en remisión clínica. Este fenómeno se produce porque en la fórmula del DAS28 el número de articulaciones dolorosas es una de las variables ponderadas con más peso ⁽³⁴⁾.

La remisión clínica no necesariamente coincide con remisión por imagen. Por este motivo, algunos autores han propuesto la ausencia de la progresión radiográfica como parte de la definición de remisión en AR; sin embargo, por el momento la valoración de la remisión es solamente clínica como se definió anteriormente ⁽³³⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

14) La AR es una enfermedad sistémica ya que los pacientes pueden presentar compromiso extraarticular además del articular.

Aunque la artritis es la principal manifestación de la enfermedad, también puede existir compromiso sistémico por afectación de pulmones, corazón, riñones, ojos y piel.

Compromiso pulmonar: La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una de las manifestaciones extraarticulares más comunes de la AR y su prevalencia oscila entre el 10% y el 40%, aunque varía según la población, la definición de la enfermedad y las modalidades diagnósticas ⁽³⁵⁾. La EPI es la tercera causa principal de muerte por AR y aproximadamente dos tercios de los pacientes con AR-EPI mueren dentro de 5 años, resultando en un riesgo de mortalidad aproximadamente 3 veces mayor en comparación con la AR sin EPI ⁽³⁵⁾. Si bien la EPI es más frecuente en pacientes con AR establecida, puede presentarse en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. Por este motivo, el reumatólogo debe realizar una búsqueda activa de signos sugestivos de EPI, tales como estertores crepitantes a la auscultación o eventualmente la realización de técnicas no invasivas como la ecografía pulmonar para un diagnóstico temprano, y no esperar a la aparición de síntomas respiratorios para estudiar al paciente.

Compromiso cardiovascular: La enfermedad cardiovascular (CV) y la AR comparten mecanismos fisiopatogénicos comunes. La PCR representa un marcador de riesgo de enfermedad cardíaca en la población general. A los factores de riesgo convencionales (tabaquismo, obesidad, antecedentes CV familiares, stress), en los pacientes con AR, se agrega la actividad inflamatoria de la enfermedad “per se”, como otro factor de riesgo vascular ⁽³⁶⁾.

Compromiso nefrológico: Se pueden observar manifestaciones renales en la AR, pero se han vuelto menos prevalentes con los tratamientos actuales. Históricamente, la causa principal de insuficiencia renal en estos pacientes era la nefrotoxicidad por fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs). La inflamación sistémica mal controlada también conducía a glomerulonefritis proliferativa mesangial (GN) o amiloidosis secundaria. La aparición del metotrexato y de los agentes biológicos dirigidos, junto con los enfoques terapéuticos de tratamiento al objetivo, marcó un punto de inflexión revolucionario en el tratamiento de la AR, mejorando en gran medida las consecuencias a largo plazo de la inflamación sistémica crónica. Además, se dejaron de usar los DMARDs más antiguos y nefrotóxicos como las sales de oro ⁽³⁷⁾.

Compromiso de la piel: La afectación cutánea se observa con mucha frecuencia en la AR, principalmente en pacientes con enfermedad grave. Es inducida por diversos mecanismos, como la activación de células inflamatorias (neutrófilos, linfocitos y macrófagos), vasculopatía, vasculitis, deformidad acral y fármacos. Pueden observarse lesiones cutáneas tanto inespecíficas como específicas. Las lesiones inespecíficas parecen ser más numerosas y frecuentes que las específicas en algunas series de casos. Incluyen atrofia cutánea difusa con edema principalmente en las articulaciones interfalángicas, eritema palmar y una tonalidad azulada en las yemas de los dedos. El fenómeno de Raynaud puede observarse, aunque su prevalencia estimada parece haber disminuido en el periodo de observación (1977-2010) del 11.2% al 9.4%. La afectación ungueal inespecífica consiste en onicólisis, estribos, abombamientos, decoloración amarilla, lúnula roja y pterigión inversum. En la literatura se han descrito muchas otras anomalías cutáneas, pero algunas de ellas parecen ser casuales. Las afecciones cutáneas y del tejido celular subcutáneo específicas que se observan comúnmente en los pacientes con AR incluyen nódulos reumatoides y dermatosis neutrofílicas, mientras que las manifestaciones poco frecuentes de la enfermedad están representadas principalmente por vasculitis reumatoide, síndrome de Felty y lesiones de Bywaters. Algunas de estas entidades se caracterizan por alteraciones histológicas peculiares que por sí solas permiten el diagnóstico correcto, mientras que en muchas otras es imprescindible una correlación clínico-patológica ⁽³⁸⁾.

Compromiso ocular: Las manifestaciones oculares implicadas en la AR son la queratoconjuntivitis sicca, la epiescleritis, la escleritis, los cambios en la córnea y la vasculitis retiniana. La queratoconjuntivitis sicca es común en los individuos con AR y suele ser la manifestación inicial. La epiescleritis es una afección inflamatoria que afecta al tejido epiescleral que se encuentra entre la conjuntiva y la esclerótica. La epiescleritis suele ser una enfermedad leve, autolimitada y recurrente. La mayoría de los casos son idiopáticos; aunque hasta un tercio tiene una afección sistémica subyacente. La escleritis es una enfermedad inflamatoria crónica, dolorosa y potencialmente cegadora que se caracteriza por edema e infiltración celular de los tejidos escleral y epiescleral. Puede clasificarse en anterior y posterior ^(39,40).

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

15) Los pacientes con AR deben recibir cuidados preventivos y evaluaciones adicionales en otros aspectos de la salud general.

La salud cardiovascular, la evaluación del estado de vacunación, el control del peso, la interrupción del tabaquismo, el control odontológico adecuado y el manejo de las comorbilidades deben formar parte del cuidado y monitoreo general del paciente con AR. La práctica de ejercicio físico, terapia física y

ocupacional han sido asociados con el alivio de los síntomas en pacientes con AR establecida. Estas intervenciones no farmacológicas deben ser consideradas también en pacientes con artritis de reciente comienzo.

Salud cardiovascular: El riesgo CV en estos pacientes es generalmente elevado, comparado con la población general; es similar al reportado en pacientes con diabetes (DBT), lo que requiere un manejo estricto y específico ⁽⁴¹⁾. Por esta razón, la actividad de la enfermedad debe ser controlada de manera estricta con el fin de reducir el riesgo CV. Se recomienda el monitoreo de los lípidos como colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y baja densidad (LDL) ⁽⁴¹⁾. Es aconsejable la evaluación del riesgo CV al menos una vez cada 5 años utilizando algún índice de riesgo CV, validado de acuerdo a las directrices nacionales. En caso que no se disponga de guías nacionales, se recomienda el uso del índice SCORE. Se debe tener en cuenta que la mayoría de estos índices suelen subestimar el riesgo CV en pacientes con AR, por lo que el valor obtenido se multiplica por 1.5, a menos que el índice ya incluya la presencia de la enfermedad ⁽⁴¹⁾. La detección de placas ateroscleróticas asintomáticas mediante el uso de US carotídea debe ser considerada ⁽⁴¹⁾.

Las recomendaciones de cambios en el estilo de vida deben incluir la implementación de una dieta saludable, la práctica de ejercicio regular y el cese del hábito tabáquico ⁽⁴¹⁾.

La prescripción de AINEs debe ser realizada con precaución, especialmente para pacientes con enfermedad CV confirmada o en presencia de factores de riesgo ⁽⁴¹⁾.

Evaluación del estado de vacunación: El estado vacunal y las indicaciones para la vacunación deben ser evaluados anualmente por el reumatólogo tratante. El programa de vacunación individualizado debe ser explicado al paciente, proporcionando una base para la toma de decisiones compartida y ser implementado conjuntamente por el médico de atención primaria, el equipo de reumatología y el paciente ⁽⁴²⁾. Al realizar el diagnóstico de AR se deben revisar las vacunas ya administradas y, en caso necesario, actualizar el esquema y administrar las vacunas especialmente recomendadas, preferentemente antes del inicio del tratamiento. El grado de inmunosupresión inducido por los diferentes fármacos dependerá de la dosis, la duración, y los efectos de los otros fármacos que reciba el paciente y puede reducir la respuesta inmune de las vacunas inactivadas ^(42,43).

Las vacunas en pacientes con AR deben ser administradas preferiblemente durante la enfermedad inactiva y antes del inicio del tratamiento. No obstante, no siempre puede retrasarse el inicio del tratamiento inmunosupresor, por lo que estas recomendaciones pueden variar según cada caso ^(42,43).

Todas las vacunas inactivadas pueden administrarse con seguridad, idealmente dos semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor para lograr mayor respuesta inmunogénica. Hay que recordar que si se administran durante el tratamiento inmunosupresor la respuesta puede ser inadecuada, y en ese caso puede requerirse la revacunación. Las vacunas a microorganismos vivos están contraindicadas en todos los pacientes que reciben DMARD-b y/o -sd. Solo podrían administrarse luego de la interrupción del tratamiento y luego de 5 vidas medias desde la suspensión de la medicación ⁽⁴³⁾. Las vacunas recomendadas para los pacientes con AR son: influenza, doble bacteriana (antidiftérica, antitetánica), hepatitis B, antineumocócicas (esquema con vacuna 13, 20 y 23 valente), SARS COV2 y con ciertas indicaciones, la vacuna del herpes zoster ^(42,43).

Las vacunas antineumocócicas 13 y 23 valente se administran en un esquema combinado y deben ser administradas por lo menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor ^(42,43). Se debe alentar a los contactos inmunocompetentes del paciente con AR a recibir vacunas de acuerdo a las directrices nacionales ^(42,43).

Los recién nacidos de madres tratadas con anticuerpos monoclonales, en el segundo o tercer trimestre, no deben recibir vacunas a microorganismos atenuados (BCG) hasta 6 meses después del nacimiento ^(42,43). La vacuna para rotavirus, si bien es a virus vivo, es de baja virulencia. Se utiliza en madres y en niños nacidos con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y recientemente EULAR, en su revisión de vacunas, no pone objeciones en usarlas en recién nacidos de madres que hayan recibido DMARD-b durante el embarazo. Sin embargo, la recomendación debe ser adecuada a las guías locales de vacunación y siempre en consenso con el médico infectólogo y con el pediatra ⁽⁴³⁾.

Obesidad: Es importante que los pacientes con AR tengan un peso saludable. Un vínculo entre la obesidad y el desarrollo de enfermedades autoinmunes crónicas es evidente, ya que las personas obesas tienen un mayor riesgo de desarrollar AR, lo que puede estar relacionado con un efecto inflamatorio de las adipoquinas ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. La obesidad disminuye las probabilidades de lograr la remisión en AR y tiene un impacto negativo en la actividad de la enfermedad y en los PROs durante el tratamiento. Las intervenciones para reducir el índice de masa corporal (IMC) deben ser investigadas por la capacidad de mejorar el desenlace de la enfermedad ⁽⁴⁷⁾.

Tabaquismo: El tabaquismo es uno de los factores de riesgo ambientales más importantes para el desarrollo de AR, especialmente para el subgrupo positivo para anti-CCP. También se ha planteado que el tabaquismo contribuye al desarrollo de autoanticuerpos y a menor respuesta al tratamiento ^(48,49).

Ansiedad y depresión: El diagnóstico y manejo adecuado de la ansiedad y depresión pueden mejorar la respuesta al tratamiento de la AR ⁽²¹⁾. A menudo no son diagnosticadas y están asociadas con un aumento de la morbimortalidad. Rathbun et al., han propuesto una relación bidireccional entre la depresión y la salud física en la AR. El bajo estado de ánimo puede influir en la adherencia a la medicación, además de falta de actividad física, que llevan a la falta de acondicionamiento físico y al aumento del dolor ⁽²¹⁾. Además, los problemas de salud mental pueden influir sobre la evaluación de la actividad de la enfermedad por parte de los pacientes. ^(1,21).

Salud bucal: Es importante el cuidado de la salud bucal en pacientes con AR. La evidencia científica actual establece una asociación entre AR y periodontitis crónica (PC). Hay una mayor prevalencia de PC en estos pacientes. Además, existe un mayor riesgo para el desarrollo de AR en pacientes con PC en comparación con la población general. Se describe una asociación significativa entre la gravedad de la PC y la actividad de AR ⁽⁵⁰⁾. Por esta evidencia, recomendamos que los pacientes con AR tengan control periódico con odontólogo y mantener una buena salud periodontal.

Neoplasias: En comparación con la población general, los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de neoplasias malignas, como cáncer de pulmón y linfoma. Varias teorías explican la relación entre el linfoma y la AR, incluida la predisposición genética, la persistencia de la actividad de la enfermedad y el papel de los medicamentos utilizados para el tratamiento ^(51,52).

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel de acuerdo
1. El diagnóstico de AR debe ser confirmado por el médico reumatólogo.	I	A	Fuerte a favor 100%
2. Los criterios de clasificación ACR-EULAR son útiles para el diagnóstico.	I	A	Fuerte a favor 100%
3. No se debe esperar a que un paciente cumpla criterios ACR/EULAR para hacer el diagnóstico de AR.	III	B	Fuerte a favor 94%
4. Existe un tiempo oportuno “ventana de oportunidad” para que el diagnóstico de AR resulte en mejores desenlaces funcionales y radiográficos.	I	A	Fuerte a favor 100%
5. La evaluación objetiva de un paciente con AR debe incluir: escalas, recuento articular, índices compuestos, capacidad funcional, calidad de vida, fatiga, depresión, ansiedad.	I II	A B	Fuerte a favor 100%
6. Ante la duda diagnóstica la US y/o la RM pueden ser utilizadas para aumentar la certeza diagnóstica.	III	B	Fuerte a favor 95%
7. El laboratorio basal de un paciente con AR debe incluir: - Hemograma completo (recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina, recuento y fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas). - Función hepática: enzimas hepáticas (TGO, TGP y FAL). - Función renal: azoemia, creatinina, orina completa. - Reactantes de fase aguda: VES y PCR. Estos parámetros deben ser evaluados con la periodicidad recomendada según la actividad de la enfermedad.	V II I	C B A	Fuerte a favor 85%
8. La determinación de FR y anti-CCP son útiles para el diagnóstico y pronóstico	I	A	Fuerte a favor 100%
9. La repetición del FR y del anti-CCP no ofrecería información adicional.	II	B	Fuerte a favor 80%

10. Los principales factores de mal pronóstico en la AR son: FR y anti-CCP positivos, especialmente a títulos elevados, actividad inflamatoria persistente, discapacidad funcional, presencia de manifestaciones extraarticulares, erosiones óseas y bajo nivel socioeconómico y retardo en la iniciación de un tratamiento específico.	I-II	A-B	Fuerte a fuerte 100%
11. La periodicidad de la evaluación de los pacientes con AR debe realizarse mientras la enfermedad esté activa cada 1 a 3 meses y en remisión cada 3 a 6 meses.	V	C	Fuerte a favor 100%
12. La evaluación de la actividad de la enfermedad mediante índices compuestos se debe realizar en cada visita.	V	C	Fuerte a favor 90%
13. Se considera AR activa si presenta signos y síntomas de inflamación, actividad de la enfermedad de moderada a alta, imposibilidad de descender glucocorticoides, progresión radiográfica, deterioro de la capacidad funcional y disminución de la calidad de vida	I	A	Fuerte a favor 100%
14. La AR es una enfermedad sistémica debido a que puede existir compromiso extraarticular además del articular.	I	A	Fuerte a favor 100%
15. Los pacientes con AR deben recibir cuidados preventivos y evaluaciones adicionales en otros aspectos de la salud general	I	A	Fuerte a favor 100%

*AR: artritis reumatoide; US: ultrasonografía; RM: resonancia magnética; TGO: transglutaminasa oxalacética; TGP: transglutaminasa pirúvica; FAL: fosfatasa alcalina; VES: velocidad de eritrosedimentación; PCR: proteína C reactiva; FR: factor reumatoide; anti-CCP: anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados.

Bibliografía

- 1- Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):948-59.
- 2- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-99.
- 3- Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019;86(2): 135–50.
- 4- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
- 5- Van Steenberg HW, Aletaha D, Beart-Van De Voorde LJJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):491-6.
- 6- Burgers LE, Raza K, Van Der Helm-Van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis-Definitions and supporting evidence: From old to new perspectives. *RMD Open.* 2019;5(1): e000870..
- 7- Roodenrijs NMT, Kedves M, Hamar A, Nagy G, van Laar JM, van der Heijde D, et al. Diagnostic issues in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2021;7():e001511.
- 8- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3-15.
- 9- Markuse IM, Akdemir G, Dirven L, Goekoop-Ruiterman YPM, van Groenendael JHLM, Han KH, et al. Long-term outcomes of patients with recent-onset rheumatoid arthritis after 10 years of tight controlled treatment: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016; 164(8):523–31.
- 10- Gwinnutt JM, Sharp CA, Symmons DPM, Lunt M, Verstappen SMM. Baseline patient reported outcomes are more consistent predictors of long-term functional disability than laboratory, imaging or joint count data in patients with early inflammatory arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(3):384-98.
- 11- Isnardi CA, Schneeberger EE, Capelusnik D, Correa M, Lim R, Hu M, et al. A useful tool to assess quality of LIFE in rheumatoid arthritis patients that does not require a license: QOL-RA II. *Clin Rheumatol.* 2020;39(11):3309-15.
- 12- Pickles T, Macefield R, Aiyegbusiol, Beecher C, Horton M, Christensen KB, et al. Patient Reported Outcome Measures for Rheumatoid Arthritis Disease Activity: a systematic review following COSMIN guidelines. *RMD Open.* 2022;8(1): e002093.
- 13- Carpenter L, Barnett R, Mahendran P, Nikiphorou E, Gwinnutt J, Verstappen S, et al. Secular changes in functional disability, pain, fatigue and mental well-being in early rheumatoid arthritis. A longitudinal meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(2):209-19.

- 14- Toledano E, Garcia de Yébenes MJ, Gonzalez-Álvoro I, Carmona L. Severity indices in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Reumatol Clin*. 2019;15(3):146-51.
- 15- van Tuyl LHD, Lems WF, Boers M. Measurement of stiffness in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity or remission: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:28.
- 16- Mok CC, Cha HS, Hidayat R, Nguyen LTN, Perez EC, Ramachandran R, et al. The importance of assessment and management of morning stiffness in Asian patients with rheumatoid arthritis: Recommendations from an expert panel. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(l):30-7.
- 17- Madsen SG, Danneskiold-Samspe B, Stockmarr A, Bartels EM. Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(4):255-61.
- 18- Cramp F, Flewlett S, Almeida C, Kirwan JR, Choy EHS, Chalder T, et al. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 8:CD008322.
- 19- RathbunAM, Reed GW, Harrold LR. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1785-94.
- 20- Zhang L, Cai P, Zhu W. Depression has an impact on disease activity and health-related quality of life in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(3):285-93.
- 21- Machin AR, Babatunde O, Flaththotuwa R, Scott I, Blagojevic-Bucknall M, Corp N, et al. The association between anxiety and disease activity and quality of life in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1471-82.
- 22- Actualización de las Guías de Práctica Clínica en el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea. *Rev Argent Reumatol* . 2013; Available from: https://www.reumatologia.org.ar/recursos/guia_artritis_reumatoidea_2013.pdf
- 23- Colebatch AN, Edwards G, Østergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* . 2013;72(6):804-14.
- 24- Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):845-51.
- 25- Gossec L, Paternotte S, Combe B, Meyer O, Dougados M. Repeated anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor assessment is not necessary in early arthritis: Results from the ESPOIR cohort. *J Rheumatol*. 2014;41(l):41-6.
- 26- Alpízar-Campos R, Díaz-Coto JF, Vega-Ortiz JM, Monge-Zeledón P, Arrieta-Vega D, Sáenz-Castro R. Guías de manejo de artritis reumatoide Consenso 2016 Asociación Costarricense de Reumatología. *Acta Méd Costarric*. 2017;59(3):103-9.
- 27- Hetland ML, Ejlberg B, Hørslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):384-90.
- 28- Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(l):20-33.
- 29- Chaplin H, Carpenter L, Raz A, Nikiphorou E, Lempp H, Norton S. Summarizing current refractory disease definitions in rheumatoid arthritis and polyarticular juvenile idiopathic arthritis: systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3540-52.
- 30- England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(12):1540—55.
- 31- Greenwood MC, Doyle D V, Ensor M. Does the Stanford Health Assessment Questionnaire have potential as a monitoring tool for subjects with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2001;60(4):344-8.
- 32- Navarro-Compán V, Gherghe AM, Smolen JS, Aletaha D, Landewé R, van der Heijde D. Relationship between disease activity indices and their individual components and radiographic progression in RA: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(6):994-1007.
- 33- Studenic P, Aletaha D, de Wit M, Stamm TA, Alasti F, Lacaille D, et al. American College of Rheumatology/ <scp>EULAR</scp> Remission Criteria for Rheumatoid Arthritis: 2022 Revision. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(1):15—22.
- 34- Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(4):287-97.
- 35- Xie S, Li S, Chen B, Zhu Q, Xu L, Li F. Serum anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor increase the risk of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(l):4533-43.
- 36- Crowson CS, Liao KP, Davis JM, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2013;166(4):622-28.el.

- 37- Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(4):571-84.
- 38- Diaz MJ, Natarelli N, Wei A, Rechdan M, Botto E, Tran JT, et al. Cutaneous Manifestations of Rheumatoid Arthritis: Diagnosis and Treatment. *J Pers Med.* 2023;13(10):1479.
- 39- Lilleby V, Gran JT. Systemic Rheumatoid Arthritis. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1997;117(29):4223-5.
- 40- Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2000 27;19(6):213–7.
- 41- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):17-28.
- 42- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):39-52.
- 43- Inmunizaciones. Guía Nacional de Vacunación en Situaciones Especiales. In 2018. Available from: [https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion en situaciones especiales.pdf](https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf)
- 44- Qin B, Liang Y, Yang Z, Zhong R. Response to: ‘Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose- response meta-analysis’ - authors’ reply. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):217.
- 45- Qin B, Yang M, Fu H, Ma N, Wei T, Tang Q, et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose- response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):86.
- 46- Gómez R, Conde J, Scotece M, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What’s new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(9):528–36
- 47- Lv S, Liu Y, Zou Z, Li F, Zhao S, Shi R, et al. The impact of statins therapy on disease activity and inflammatory factor in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(1):69-76.
- 48- Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The Impact of Traditional Cardiovascular Risk Factors on Cardiovascular Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117952.
- 49- Daien CI, Flua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open.* 2017;3(1):e000404.
- 50- Wen S, Beltrán V, Chaparro A, Espinoza F, Riedemann JP. ¿La periodontitis crónica modifica la morbilidad de la artritis reumatoide?: aspectos clínicos y moleculares. Una revisión sistemática. *Rev Méd Chile.* 2019;147(6):762-75.
- 51- Smitten AL, Simon TA, Flochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R45.
- 52- Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Flochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):212.
- 53- Wang J, Yin W, Zhou L, Zhou G, Liu K, Hu C, et al. Risk of non-melanoma skin cancer for rheumatoid arthritis patients receiving TNF antagonist: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(3):769-78.
- 54- Wong AK, Kerkoutian S, Said J, Rashidi H, Pullarkat ST. Risk of lymphoma in patients receiving antitumor necrosis factor therapy: a meta-analysis of published randomized controlled studies. *Clin Rheumatol.* 2012;31(4):631-6.
- 55- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies. *JAMA.* 2006;295(19):2275-85.
- 56- Le BlayP, Mouterde G, Barnetche T, Morel J, Combe B. Risk of malignancy including non-melanoma skin cancers with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of registries and systematic review of long-term extension studies. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(5):756-64.
- 57- Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1479-85.
- 58- Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316-26.

Esteroides, antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos.

Dra. Natalia Cestau Flores
Dr. Darwin Cordovilla Montero



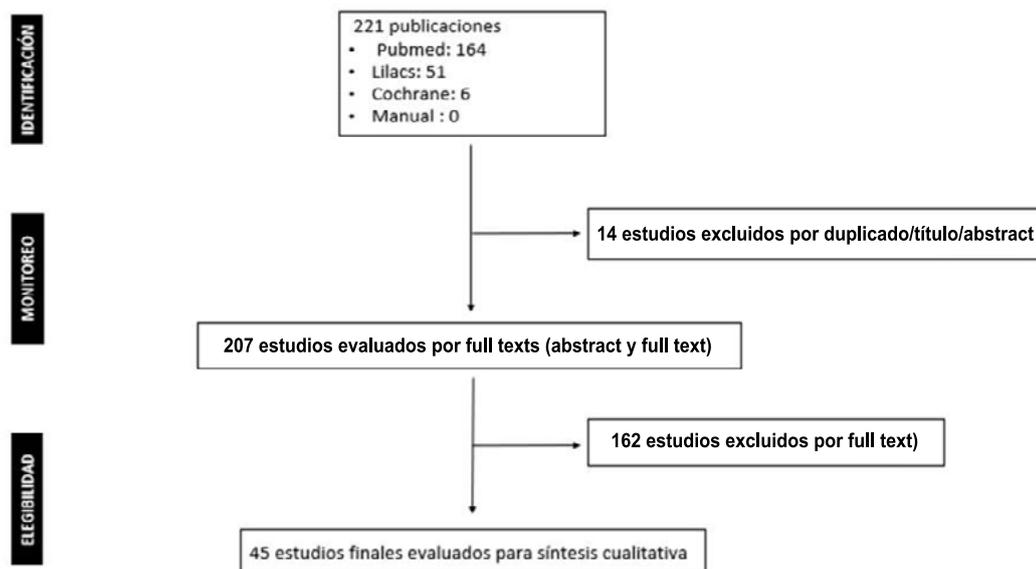
Esteroides

Los esteroides son eficaces agentes antiinflamatorios e inmunosupresores, que usualmente son utilizados combinados con las drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) como parte de tratamiento de la artritis reumatoidea (AR).

Revisión de la literatura

Revisión de la literatura

Flujograma: Selección de artículos



1) Los esteroides a bajas dosis son útiles en AR activa como terapia puente, ante la necesidad de ajustar dosis o ante cambios del tratamiento o ante la presencia de contraindicaciones o falta de respuesta a los antiinflamatorios no esteroides (AINEs).

Los esteroides a dosis bajas por corto plazo son eficaces para producir alivio sintomático, disminuyendo dolor e inflamación y mejoría de función en pacientes con AR activa ^(1,2). Además, algunos estudios muestran que pueden disminuir la progresión del daño radiográfico ^(2,3).

Se debe considerar la indicación de esteroides a dosis bajas, en los siguientes casos:

- Combinados con metotrexato (MTX) u otros DMARD sintéticos convencionales (-sc) en la inducción de la remisión en la enfermedad temprana ^(3,5,6,7,9).
- A corto plazo al iniciar DMARD-sc (como terapia puente mientras se esperan el inicio del efecto de DMARD-sc) ^(2,4,8,10,11) o al ajustar dosis o cambiar de DMARD ^(1,2,4).
- Cuando el paciente no responde a los AINEs o presenta contraindicación para los mismos ⁽¹²⁾.

Sin embargo, hay que destacar que se debe disminuir su dosis tan rápido como sea clínicamente posible hasta su suspensión, para evitar los eventos adversos (EA) ^(2,4,6,7,8):

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 95%.

2) Se considera que la dosis menor o igual a 7.5 mg de prednisona o su equivalente es una dosis baja para el tratamiento de AR.

No hay consenso o definición universal aceptada sobre bajas dosis de esteroides. Con bajo nivel de evidencia hay revisiones que proponen dosis bajas de esteroides entre 5 y 10 mg ^(2,3,6,8,11,12,14,15).

En una primera votación de estas guías no se llegó a un acuerdo cuando se puso como límite superior la dosis de esteroides de 10 mg/día, debido a que la mayoría de los expertos consideraron que las dosis de 10 mg son altas y pueden tener más EA. Por esta razón este enunciado se reformuló utilizando como límite superior los 7.5 mg/día como dosis bajas de esteroides. La opinión de los expertos de estas guías acuerda como dosis bajas para AR 7.5 mg diarios o menos de prednisona o equivalentes.

Nivel de evidencia: V

Grado de recomendación: C

Nivel de acuerdo: Débil a favor 95%

3) Usar esteroides a bajas dosis durante menos de 3 meses o en ciclos cortos al iniciar o cambiar un DMARD.

No hay evidencia fuerte sobre la duración óptima y el plan de reducción gradual de tratamiento con esteroides. Se recomienda uso temporal menor a 6 meses ^(2,7) preferentemente menor a 3 meses ^(4,10) o en ciclos cortos al iniciar o cambiar un DMARD ^(1,2,4,8,10,11). Se debe usar la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible ^(2,4,6,7,8,10). Los esteroides sistémicos son efectivos para disminuir el dolor dentro de los 3 meses posteriores al inicio de los síntomas y sustancialmente menos efectivos después de los 6 meses de uso, por lo que hay que considerar firmemente su reducción progresiva y la suspensión luego de ese período ⁽¹⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Débil a favor 80%

4) Los esteroides no están indicados como terapia única en pacientes con AR.

Los esteroides no son apropiados como terapia única en pacientes con AR ⁽¹⁵⁾; sin embargo, su inclusión como parte del tratamiento inicial (en combinación con DMARDs) ^(2,4,5,6) conduce a una rápida mejoría clínica, dada la rápida supresión de la inflamación, de los síntomas clínicos y el retardo de la progresión radiográfica ⁽¹⁰⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Débil a favor 90%

5) El tratamiento con esteroides en un paciente con AR debe ser indicado por el menor tiempo posible.

El uso de esteroides debe ser indicado por el menor tiempo posible como terapia puente ^(2,4,6,7,8,10), hasta que los DMARDs comiencen su acción y con rápida reducción con el objetivo de discontinuarlo a la mayor brevedad posible ^(4,10).

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 74%

6) Los esteroides presentan una amplia gama de efectos secundarios que afectan múltiples sistemas.

Los EA vinculados al uso de esteroides son dosis y tiempo dependientes ^(10,16).

Compromiso cutáneo: Piel fina y lustrosa, estrías rojo-violáceas con dosis altas ^(2,17).

Enfermedades cardiovasculares (CV): Aumento del riesgo de eventos CV como infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial (HTA) ^(1,2,7,10,12,16,18,19).

Enfermedades metabólicas: Mayor susceptibilidad a padecer obesidad ⁽¹²⁾, diabetes (DBT) tipo II ^(1,2,12,14,20,21) y mal control metabólico en pacientes diabéticos ⁽¹⁷⁾, osteoporosis secundaria ^(1,2,7,8,16,20,22,23), con riesgo aumentado de fracturas vertebrales y no vertebrales ^(2, 12).

Compromiso musculoesquelético: Sarcopenia ⁽²³⁾, osteonecrosis aséptica no traumática ^(2, 17).

Enfermedades infecciosas: Aumento de riesgo de padecer infecciones como influenza y reactivación de tuberculosis ^(2,7,8,10,12,16,17).

Compromiso gastrointestinal: Náuseas, vómitos, dispepsia, gastritis, úlcera péptica ^(1,2,3,12,16,20).

Compromiso ocular: Cataratas subcapsulares posteriores y glaucoma de ángulo abierto por aumento de presión intraocular ^(16,20).

Compromiso neurológico: Efectos psicoactivos (aquellos que atraviesan la barrera hematoencefálica), cefalea, ansiedad ^(1,2,16).

También se reportó aumento del riesgo de mortalidad ^(8,10).

Nivel de evidencia: I.

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor: 100%

7) Antes de iniciar tratamiento con esteroides se deben evaluar factores de riesgo CV, densidad mineral ósea y status de vacunación en los pacientes con AR.

Se recomienda interrogar sobre los factores de riesgo CV en los pacientes con AR. Se debe aconsejar a los pacientes sobre el cese del tabaquismo, realizar controles regulares de la presión arterial y del peso corporal. También es conveniente monitorear el perfil lipídico y la glicemia ^(2,7,16).

Es importante realizar una evaluación de la masa ósea mediante densitometría ósea, metabolismo fosfo-cálcico, determinación de niveles de vitamina D ^(2,7,14) y en los casos que se considere necesario suplementar con calcio y vitamina D ^(14, 16,22).

Se debe alentar a los pacientes a realizar la Inmunización para influenza anual y para el neumococo mediante el esquema completo con las vacunas anti-neumocócicas 13 y 23 valente ⁽⁷⁾.

Se recomiendan controles oftalmológicos frecuentes y de constatarse un aumento de presión intraocular es recomendable suspender el tratamiento ^(16, 20).

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 89%

8) Los esteroides a dosis bajas pueden utilizarse durante el embarazo y la lactancia.

Los esteroides no fluorados como la prednisona, meprednisona, prednisolona y metilprednisona se metabolizan en la placenta y menos del 10% del fármaco activo llega al feto, por lo cual pueden ser utilizados durante el embarazo. Otros esteroides, particularmente los esteroides fluorados, atraviesan la placenta por lo que se usan para prevenir o tratar el parto prematuro y complicaciones como la inmadurez pulmonar fetal ^(28,29,30,31). Según evidencia limitada, la prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona se consideran compatibles con la exposición a la leche materna ^(30, 31). Se recomienda el uso de los esteroides no fluorados en el caso de enfermedad reumatológica materna durante el embarazo y la lactancia, a la dosis mínima eficaz y el menor tiempo posible. Es importante el cuidado compartido con el médico especialista en obstetricia ^(30,31).

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 74%

9) Los esteroides en altas dosis pueden ser usados en pacientes con AR con manifestaciones extraarticulares.

Las dosis altas de esteroides están indicadas para manifestaciones extraarticulares severas y para las infiltraciones de partes blandas e intraarticulares ⁽²⁾. El uso inicial de esteroides a dosis altas por vía oral, intramuscular o intravenosa debe ser seguido de reducciones rápidas para evitar los EA

⁽⁷⁾. En pacientes con alta actividad de la enfermedad, el uso de altas dosis de esteroides para tratar inicialmente el cuadro articular es controvertido, por lo cual queda a criterio del reumatólogo tratante.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 72%

10) Se recomienda precaución ante suspensión brusca de esteroides debido al riesgo de insuficiencia suprarrenal por supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA).

El uso prolongado y a altas dosis de corticosteroides puede provocar efectos adversos sistémicos, como el síndrome de Cushing iatrogénico, con implicancias metabólicas, cardiovasculares y osteomusculares. Se sugiere un esquema de reducción gradual supervisada, para mitigar riesgos y facilitar la recuperación del eje HHA ^(16,17).

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 88%

11) Los esteroides intraarticulares son útiles en enfermedad activa mono u oligoarticular.

Los esteroides intraarticulares son útiles en enfermedad activa mono u oligoarticular ^(2,6,15,25) y pueden utilizarse como alternativa o complemento a la terapia sistémica con esteroides y/o DMARDs en vistas a aliviar síntomas locales ⁽⁸⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 81%

12) No hay evidencia clara sobre el número de infiltraciones que puede recibir un paciente en la misma articulación.

La inestabilidad articular se asocia a más de dos infiltraciones al año, aunque con frecuencia baja (<1%) ⁽¹⁷⁾. En la articulación témporo-mandibular se recomienda una única infiltración intraarticular de esteroides y debe de ser realizada sólo en los casos que no hayan tenido beneficio con terapia conservadora ⁽²⁶⁾. Sin embargo, dada la baja evidencia, el reumatólogo tratante deberá evaluar los riesgos y beneficios de la cantidad de infiltraciones locales en cada paciente en particular.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Débil a favor 88%

13) Existen diferentes esteroides para uso intraarticular.

Para las inyecciones intraarticulares de estructuras profundas como rodilla, codo y hombro se prefieren esteroides con baja solubilidad como el acetónido de triamcinolona ⁽¹⁷⁾. Los esteroides de alta solubilidad como betametasona sódica y dexametasona se recomiendan para inyecciones en tejidos blandos (bursas, vainas tendinosas, túnel carpiano) y articulaciones pequeñas como metacarpofalángica (MCF) e interfalángicas proximales (PIF) ⁽¹⁷⁾. Las comparaciones directas de metilprednisolona y triamcinolona generalmente concluyen que tienen una eficacia similar, aunque en algunos estudios se ha informado que la metilprednisolona tiene un beneficio ligeramente mayor ⁽¹⁷⁾. El acetato de metilprednisolona y acetónido de triamcinolona son igualmente eficaces para las infiltraciones de rodilla en AR ⁽²⁷⁾, aunque el acetónido de triamcinolona puede tener un inicio de acción más rápido para el alivio del dolor ⁽²⁷⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 81%

14) En caso de pacientes que reciben esteroides en forma crónica y van a ser sometidos a cirugía se recomienda administrar hidrocortisona parenteral previamente a la cirugía para prevenir una insuficiencia suprarrenal causada por el estrés quirúrgico.

Si bien la evidencia no es alta, las personas que reciben esteroides exógenos pueden tener inhibición de eje hipofisario-suprarrenal. Por lo tanto, ante situaciones de stress como cirugías, podrían verse expuestos a riesgo de insuficiencia suprarrenal aguda. Se plantea que la crisis suprarrenal inducida por estrés es poco común durante y después de la cirugía en pacientes que reciben crónicamente esteroides, pero puede ocurrir si se suspende la dosis antes de la cirugía ⁽³³⁾. Para estos casos, se recomienda establecer un protocolo de suplementación con hidrocortisona parenteral. La pauta estándar consiste en administrar una dosis inicial de 100 mg de hidrocortisona intravenosa justo antes de la cirugía, seguida de 50 mg intravenoso cada 6 a 8 horas durante el periodo postoperatorio inmediato ⁽³²⁾. Las pautas del Colegio Americano de Reumatología (ACR) sugieren continuar con la misma dosis de esteroides en el perioperatorio si la dosis diaria de prednisona fuera inferior a 20 mg. A menudo se administran dosis más altas para prevenir la insuficiencia suprarrenal relativa y las complicaciones. Sin embargo, dosis altas aumentan el riesgo de hiperglucemia y complicaciones posoperatorias ⁽³³⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: C

Nivel de acuerdo: Débil a favor 94%

Tabla 1. Equivalencia de esteroides

5 mg prednisona equivalen a:	20 mg hidrocortisona 4mg metilprednisona 4mg triamcinolona 0,75 betametasona 0,75 dexametasona 6 mg deflazacort
------------------------------	--

Fuente: Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea grupo de estudio de artritis reumatoidea sociedad argentina de reumatología, 2013.

Antiinflamatorios no esteroides y analgésicos

Introducción

Los AINEs, tanto los tradicionales como los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COXIBs), son eficaces para aliviar el dolor y la inflamación, pero presentan diferentes perfiles de riesgo y EA ^(3,11,34,35). Revisiones y metaanálisis han mostrado que los riesgos CV del diclofenaco e ibuprofeno son comparables a los de los COXIBs, mientras que el naproxeno tiene un menor riesgo CV ⁽³⁾. Sin embargo, todos los AINEs aumentan el riesgo de complicaciones gastrointestinales (GI) comparados con el placebo (PBO) ^(3,34). Los COXIBs fueron desarrollados para reducir los EA GI, pero algunos, como el rofecoxib y el valdecoxib, fueron retirados del mercado debido a su asociación con un mayor riesgo de eventos CV ^(11,36). La revisión de la seguridad CV de los AINEs sigue siendo un tema controvertido y complejo. Los AINEs deben usarse con cautela, especialmente en pacientes con alto riesgo CV. Se recomienda usar AINEs a la dosis más baja posible y por el menor tiempo necesario. A pesar de la eficacia de los AINEs, más de la mitad de los pacientes pueden experimentar dolor moderado o severo bajo tratamiento con estos, por lo que puede requerir el uso adicional de otro tipo de analgésicos. Y en este caso, es importante equilibrar el beneficio y riesgo de los AINEs y analgésicos para proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

1) Los AINEs tienen indicación en el tratamiento de los pacientes con AR.

Los AINEs tienen indicación en el tratamiento de la AR como adyuvantes en el control del dolor y la inflamación causados por la enfermedad ^(3,11).

Nivel de evidencia: 1

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 90%

2) En general todos los AINEs son eficaces para mejorar el dolor, la función y el bienestar en AR.

La evidencia sobre la eficacia de AINEs en AR es poco concluyente y no actualizada. En general todos los AINEs proporcionan alivio del dolor, mejoran la función física y el bienestar en pacientes con AR ^(34,35). Una revisión sistemática de la literatura en pacientes con AR analizó la eficacia de diferentes AINEs de forma individual ⁽⁹⁾: Naproxeno a dosis de 1000 mg mejoró la función física, redujo el dolor, el número de articulaciones dolorosas (NAD) y número de articulaciones tumefactas (NAT), influyendo positivamente en la evaluación global del paciente (EGP) y evaluación global del médico (EGM). Naproxeno a dosis de 750 mg/día, fue más efectiva que la dosis de 1000 mg/día y la mayoría de AINEs (excepto etoricoxib 90 mg) para mejorar el NAT.

Etoricoxib 90 mg y diclofenaco 150 mg redujeron el NAD y el NAT proporcionando mejores resultados en la EGP. Celecoxib 200 mg y 400 mg mejoró el dolor, aunque se observó un mínimo efecto en la función física ⁽³⁶⁾.

Nivel de evidencia: 1

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 89%

3) Existen diferencias en la seguridad gastrointestinal y cardiovascular de los AINEs.

Seguridad gastrointestinal

Los AINEs aumentan significativamente el riesgo de eventos GI ^(3,34,37). Aunque el riesgo GI relacionado con los COXIB (celecoxib y etoricoxib) fue menor en comparación con los AINEs no selectivos ^(11,36,37). Los COXIBs redujeron levemente el riesgo de complicaciones GI en comparación con AINEs no selectivos en combinación con los inhibidores de la bomba de protones (IBP). No obstante, los beneficios frente a un evento GI mayor para COXIBs sobre los AINEs tradicionales + IBP fueron significativos solo en las poblaciones de alto riesgo, como por ejemplo las personas mayores de 60 años, con antecedentes de hemorragia GI o uso concomitante de aspirina ⁽¹¹⁾.

Los AINEs con mayor incidencia de eventos GI fueron diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno. Diclofenaco se asoció con menor riesgo de eventos GI que naproxeno e ibuprofeno, riesgo comparable con celecoxib y mayor riesgo en relación con etoricoxib. ^(3,34)

Seguridad cardiovascular

Los AINEs aumentan el riesgo de todos los eventos CV y este riesgo se asocia con altas dosis, uso prolongado y pacientes con antecedentes de enfermedad CV establecida ⁽³⁸⁾. El naproxeno se asocia con un menor riesgo CV en relación con otros AINEs ⁽¹⁹⁾. El diclofenaco se asoció con un mayor riesgo CV en pacientes con AR y está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva establecida, clase II-IV de la New York Heart Association (NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular ⁽¹⁹⁾. Ibuprofeno en dosis de 2400 mg o más se ha asociado con un aumento del riesgo CV ⁽¹⁹⁾. Celecoxib no aumenta el riesgo CV en comparación con los AINEs no selectivos. No hubo evidencia concluyente de una diferencia entre celecoxib y los AINEs no selectivos en las tasas de eventos CV en pacientes con enfermedad CV preexistente ^(19,38,39). Etoricoxib se asoció con un aumento de la tensión arterial en general y mayor riesgo de hipertensión arterial (HTA) en comparación con otros AINEs ⁽⁴⁰⁾.

Nivel de evidencia: 1

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 85%

4) Los AINEs deben usarse por cortos periodos y a la dosis más baja posible en los pacientes con AR.

Los AINEs se pueden prescribir para el control sintomático de la enfermedad, mientras se logra el efecto deseado de los DMARDs. Deben ser usados a la dosis más baja posible y durante el periodo más corto posible ⁽³⁾.

Nivel de evidencia: 1

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 95%

5) Los AINEs pueden usarse en forma concomitante con los DMARDs.

Los AINEs se utilizan en combinación a los DMARDs como complemento para controlar los síntomas de la enfermedad. Esta práctica ha disminuido en los últimos años, ya que los nuevos DMARDs permiten un mejor control de la enfermedad y en general se combinan con esteroides en bajas dosis como puente mientras comienza el efecto de los DMARDs ⁽³⁾.

Nivel de evidencia: 1

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 90%

6) Los principales EA de los AINEs son GI, CV, hepáticos y renales.

A continuación, relatamos los principales EA de los AINEs ^(3,34):

Gastrointestinales: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, perforación y obstrucción intestinal, úlcera gástrica y/o duodenal tanto para COXIB como para AINE no selectivos. Estos efectos se pueden minimizar usando otro tipo de analgesia, evitando la prescripción simultánea de dos AINEs, utilizando los AINE a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible o prescribiendo en forma concomitante IBP.

Cardiovasculares: HTA, IAM, ACV, trombosis arterial y venosa periférica, embolia pulmonar y muerte relacionada con el evento CV.

Hepáticas: Elevación de enzimas hepáticas, hepatitis inducida por AINEs.

Renales: Nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda.

Oculares: Hemorragias subconjuntivales y la retinopatía hemorrágica cuando se usa en altas dosis. ^(11,41).

Nivel de evidencia: 1

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

7) Los AINEs aumentan el riesgo CV.

Los pacientes con AR tienen mayor riesgo de enfermedad CV en relación con la población general. La evidencia demostró que el riesgo CV es mayor para casi todos los AINEs, aunque en pacientes con AR este aumento fue modesto y significativamente menor que en individuos sin AR. ^(19, 38-40). El naproxeno se asoció con un menor riesgo cardiovascular en relación con otros AINEs ⁽¹⁹⁾.

Nivel de evidencia: 1

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 85%

8) Los analgésicos tienen indicación en pacientes con AR para controlar el dolor.

El dolor es un síntoma muy prevalente en pacientes con AR, el cual puede persistir en muchos pacientes a pesar del tratamiento óptimo con DMARDs. El dolor persistente por lo general es de causa multifactorial por lo que muchos pacientes pueden requerir tratamiento adicional con diferentes tipos de analgésicos ⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

Paracetamol, en dosis de 2 grs/día puede ser usado como analgésico en pacientes con AR. No tiene efecto antiinflamatorio. Usado en dosis altas (dosis máxima 4 grs/día) se asocia con toxicidad hepática y reacciones cutáneas graves ^(11,43).

Existe evidencia limitada de que los opioides orales débiles como la codeína y el tramadol son analgésicos eficaces para algunos pacientes con AR, aunque los EA son comunes y pueden contrarrestar los beneficios de esta clase de medicamentos ⁽⁴⁵⁾. Por este motivo, se recomienda el uso a corto plazo de opioides debido a sus toxicidades ⁽¹¹⁾. La combinación de tramadol y paracetamol fue eficaz para el control del dolor y mejoría funcional ^(11, 45).

Otros fármacos tienen algunas propiedades analgésicas por lo que también pueden usarse como adyuvantes para controlar el dolor. Este es el caso de los llamados neuromoduladores, como los antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, amitriptilina), anticonvulsivos (gabapentina, pregabalina) o relajantes musculares (42-44).

Nivel de evidencia: II

Grado de recomendación: C

Nivel de acuerdo: Débil a favor 75%

Tabla 2. Tipos y dosis de AINEs recomendados en pacientes con AR

AINE	Dosis	Frecuencia
Celecoxib	100-200 mg	Cada 12-24 horas
Diclofenaco	50 mg	Cada 8 horas
Etoricoxib	60-90-120 mg	Cada 24 horas
Ibuprofeno	400-800 mg	Cada 6-8 horas (dosis máxima 2400 mg/día)
Indometacina	25-50 mg	Cada 8-12 horas
Ketoprofeno	50 mg	Cada 6-8 horas (dosis máxima 200 mg/día)
Meloxicam	7.5-15 mg	Cada 24 horas
Naproxeno	250-500 mg	Cada 12 horas

Fuente: Farmanuario, 2024.

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel de acuerdo
1. Los esteroides a bajas dosis son útiles en AR activa como terapia puente, ante la necesidad de ajustar dosis o ante cambios del tratamiento o ante la presencia de contraindicaciones o falta de respuesta a los AINEs.	I	A	Fuerte a favor 95%
2. Se considera que la dosis menor o igual a 7.5 mg de prednisona o su equivalente es una dosis baja para el tratamiento de AR.	V	C	Débil a favor 95%
3. Usar esteroides a bajas dosis durante menos de 3 meses o en ciclos cortos al iniciar o cambiar un DMARD.	I	B	Débil a favor 80%
4. Los esteroides no están indicados como terapia única en pacientes con AR.	I	A	Débil a favor 90%
5. El tratamiento con esteroides en un paciente con AR debe ser indicado por el menor tiempo posible	I	A	Fuerte a favor 74%
6. Los esteroides presentan una amplia gama de efectos secundarios que afectan múltiples sistemas.	I	A	Fuerte a favor 100%
7. Antes de iniciar tratamiento con esteroides se deben evaluar factores de riesgo CV, densidad mineral ósea y estatus de vacunación en los pacientes con AR.	I	A	Fuerte a favor 89%
8. Los esteroides a dosis bajas pueden utilizarse durante el embarazo y la lactancia	I	A	Fuerte a favor 74%
9. Los esteroides en altas dosis pueden ser usados en pacientes con AR con manifestaciones extraarticulares	I	B	Fuerte a favor 72%
10. Se recomienda precaución ante suspensiones brusca de esteroides debido al riesgo de insuficiencia suprarrenal por supresión del eje HHA.	I	A	Fuerte a favor 88%
11. Los esteroides intraarticulares son útiles en enfermedad activa mono u oligoarticular.	I	A	Fuerte a favor 81%

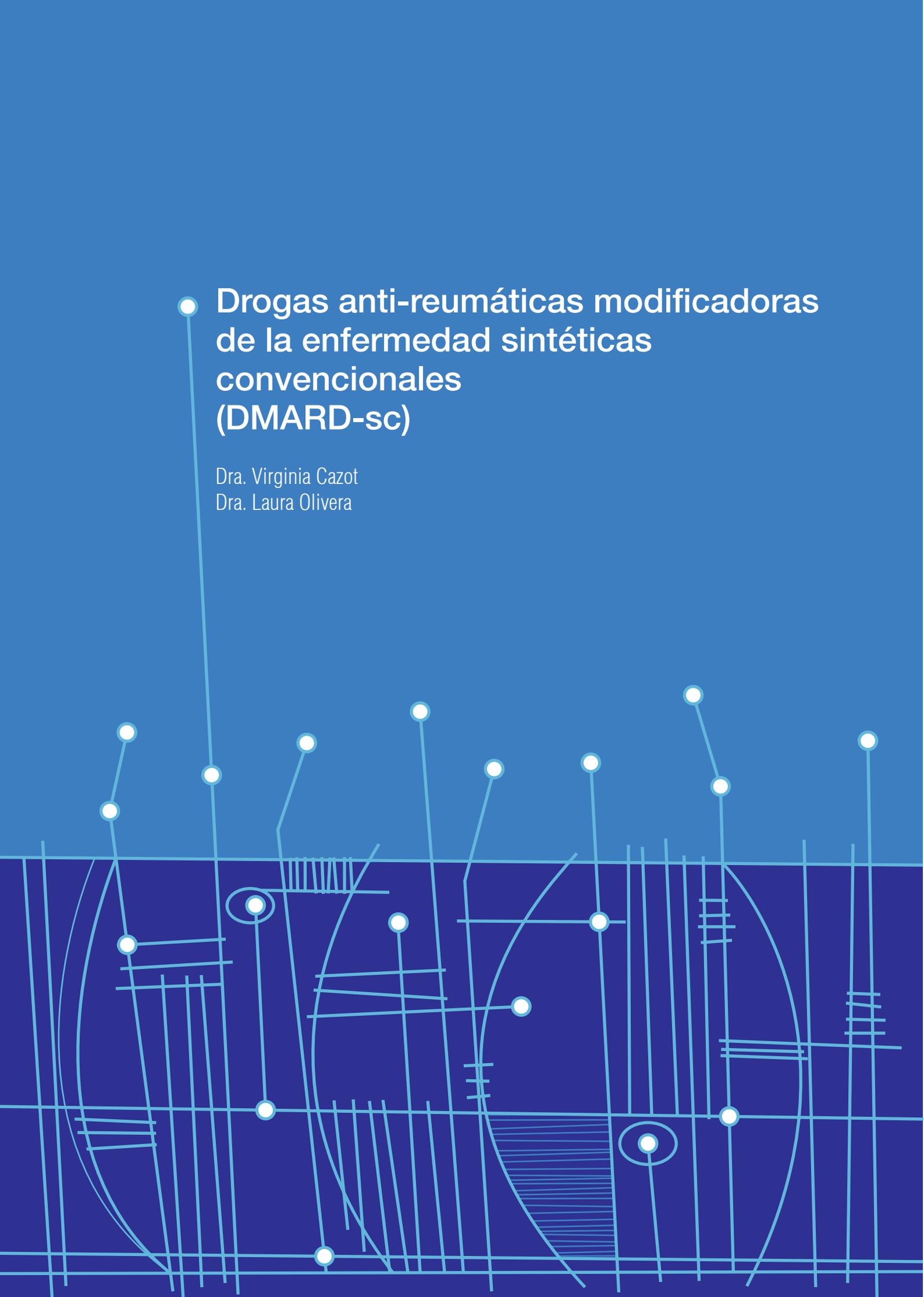
12. No hay evidencia clara sobre el número de infiltraciones que puede recibir un paciente en la misma articulación	I	A	Débil a favor 88%
13. Existen diferentes esteroides para uso intraarticular.	I	A	Fuerte a favor 81%
14. Pacientes que reciben esteroides en forma crónica y van a ser sometidos a cirugía se recomienda administrar hidrocortisona parenteral previamente a la cirugía para prevenir una insuficiencia suprarrenal causada por el estrés quirúrgico.	I	C	Débil a favor 94%
15. Los AINEs tienen indicación en el tratamiento de los pacientes con AR.	I	A	Fuerte a favor 90%
16. Todos los AINEs son eficaces para mejorar el dolor, la función y el bienestar en AR.	I	B	Fuerte a favor 89%
17. Existen diferencias en la seguridad gastrointestinal y cardiovascular de los AINEs.	I	B	Fuerte a favor 85%
18. Los AINEs deben usarse por cortos periodos y a la dosis más baja posible en los pacientes con AR.	I	A	Fuerte a favor 95%
19. Los AINEs pueden usarse en forma concomitante con los DMARDs.	I	A	Fuerte a favor 90%
20. Los principales EA de los AINEs son GI, CV, hepáticos y renales.	I	A	Fuerte a favor 100%
21. Los AINEs aumentan el riesgo CV.	I	A	Fuerte a favor 85%
22. Los analgésicos tienen indicación en pacientes con AR para controlar el dolor.	II	C	Débil a favor 75%

Bibliografía

- 1- McWilliams DF, Thankaraj D, Jones-Diette J, Morgan R, Ifesemen OS, Shenker NG, et al. The efficacy of systemic glucocorticosteroids for pain in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):76-89.
- 2- Sanmarti R, Tornero J, Narváez J, Muñoz A, Garmendia E, Ortiz, et al. Eficacia y seguridad de los glucocorticoides en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol. Clín*60. 2020; 16(3):222-28.
- 3- Del Grossi Paglia, M., Silva, M. T., Lopes, L. C., Barberato-Filho, S., Mazzel, L. G., Abe, F. C. et al. Use of corticoids and non-steroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(4):e0248866.
- 4- Smolen, J. S., Landewé, R., Bijlsma, J. W. J., Burmester, G. R., Dougados, M., Kerschbaumer, et al. EULAR Recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6), 685-99.
- 5- Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):744-59.
- 6- Da Mota, L. M. Fl., Kakehasi, A. M., Gomides, A. P. M., Duarte, A. L. B. P., Cruz, B. A., Brenol, C. V., et al. 2017 Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the Pharmacological Treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2018;58(1):2.
- 7- Daien, C., Flua, C., Gaujoux-Viala, C., Cantagrel, A., Dubremetz, M., Dougados, et al. Update of French Society for Rheumatology Recommendations for Managing Rheumatoid Arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2), 135-50.
- 8- Gaujoux-Viala, C., Gossec, L., Cantagrel, A., Dougados, M., Fautrel, B., Mariette, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for Managing Rheumatoid Arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014; 81(4), 287-97.
- 9- Adas, M. A., Allen, V. B., Yates, M., Bechman, K., Clarke, B. D., Russell, et al. A systematic review and network metaanalysis of the safety of early interventional treatments in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2021; 60(10), 4450-62.
- 10- Van Ouwkerk, L., Palmowski, A., Nevins, I. S., Buttgerit, F., Verschueren, P., Smolen, et al. Systematic literature review of observational cohorts and clinical trials into the success rate of glucocorticoid discontinuation after their use as bridging therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):937-43
- 11- Albrecht, K., Kruger, K., Wollenhaupt, J., Alten, R., Backhaus, M., Baerwald C, et al. German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatol Int*. 2014;34(1):1-9.

- 12- Katchamart, W., Narongroeknawin, P., Chevairakul, P., Dechanuwong, P., Mahakkanukrauh, A., Kasitanon, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and management of rheumatoid arthritis for non-rheumatologists: Integrating systematic literature research and expert opinion of the Thai Rheumatism Association. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(9): 1142-65.
- 13- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1108-23.
- 14- Wang Y, Zhao R, Gu Z, Dong C, Guo G, Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2020;31(8):1401-09.
- 15- Flodkinson B, Van Duuren E, Pettipher C, Kalla A. South African Rheumatism and Arthritis Association. South African recommendations for the management of rheumatoid arthritis: an algorithm for the standard of care in 2013. *S Afr Med J.* 2013;103(8 Pt 2):576-85.
- 16- Sun T, Wang J, Zhang R, Li Y. A systematic review and meta-analysis: effects of glucocorticoids on rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Palliat Med.* 2021;10(7):7977-91.
- 17- Stone S, Malanga GA, Capella T. Corticosteroids: Review of the History, the Effectiveness, and Adverse Effects in the Treatment of Joint Pain. *Pain Physician.* 2021;24(S1): S233-S246.
- 18- Hadwen B, Stranges S, Barra L. Risk factors for hypertension in rheumatoid arthritis patients-A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4): 102786.
- 19- Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):480-9.
- 20- Dammacco R, Guerriero S, Alessio G, Dammacco F. Natural and iatrogenic ocular manifestations of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int Ophthalmol.* 2022;42(2):689-711.
- 21- Xie W, Yang X, Ji L, Zhang Z. Incident diabetes associated with hydroxychloroquine, methotrexate, biologics and glucocorticoids in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):598-607.
- 22- Siu S, Haraoui B, Bissonnette R, Bessette L, Roubille C, Richer V, et al. Meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(6):754-64.
- 23- Dao T, Kirk B, Phu S, Vogrin S, Duque G. Prevalence of Sarcopenia and its Association with Antirheumatic Drugs in Middle- Aged and Older Adults with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2021;109(5):475- 89.
- 24- Zhu S, Xu W, Luo Y, Zhao Y, Liu Y. Cervical spine involvement risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(5):541-9.
- 25- Sullivan MM, Pham MM, Marks LA, Aslam F. Intra-articular therapy with methotrexate or tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021; 22(1):792.
- 26- Schmidt C, Ertel T, Arbogast M, Hiigle B, Kalle TV, Neff A, et al.. The Diagnosis and Treatment of Rheumatoid and Juvenile Idiopathic Arthritis of the Temporomandibular Joint. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(4):47-54.
- 27- Silvinato A, Bernardo WM. Inflammatory arthritis or osteoarthritis of the knee - Efficacy of intra-joint infiltration of methylprednisolone acetate versus triamcinolone acetonide or triamcinolone hexacetonide. *Rev Assoc Med Bras.* 2017;63(10):827-36.
- 28- Adela Castro-Gutierrez, Kristen Young, Bonnie L. Bermas. Pregnancy and Management in Women with Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, and Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Med Clin of N Am* 2021;105(2):341-53.
- 29- Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1560-7.
- 30- Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(9):1693-7.
- 31- D Russell, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology.* 2023;62(4):e48-e88
- 32- Melanie M. Liu, Andrea B. Reidy, Siavosh Saatee, Charles D. Collard; Perioperative Steroid Management: Approaches Based on Current Evidence. *Anesthesiology* 2017;127:166-172
- 33- Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1538-51.

- 34- Van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, Guyot P, Karabis A, Moore RA. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):66.
- 35- Karabis A, Nikolakopoulos S, Pandhi S, Papadimitropoulou K, Nixon R, Chaves RL, et al. High correlation of VAS pain scores after 2 and 6 weeks of treatment with VAS pain scores at 12 weeks in randomised controlled trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: Meta-analysis and implications. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):1-7.
- 36- Fidahic M, Jelacic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD012095.
- 37- Feng X, Tian M, Zhang W, Mei FI. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A metaanalysis. *PLoSOne.* 2018;13(1):1-13.
- 38- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;76(1): 17–28.
- 39- Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, Gao QY, Li WFI, Yan LJ, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(12): e0261239.
- 40- Fladwen B, Stranges S, Barra L. Risk factors for hypertension in rheumatoid arthritis patients-A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4): 102786.
- 41- Dammacco R, Guerriero S, Alessio G, Dammacco F. Natural and iatrogenic ocular manifestations of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int Ophthalmol.* 2022;42(2):689-711.
- 42- Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, Rbm L, D VDH, Aletaha D. Pain Management for Inflammatory Arthritis (Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Other Spondylarthritis) and Gastrointestinal or Liver Comorbidity. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2012;26(2):171-2.
- 43- Ramiro S, Radner FI, van der Fleijde D, van Tubergen A, Buchbinder R, Aletaha D, et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD008886.
- 44- Marks JL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD008952.
- 45- Whittle SL, Richards BL, Husni E, Buchbinder R. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11):CD003113.

The background is a solid blue color. In the lower half, there is a complex network of white lines and dots. The lines are of varying lengths and orientations, some forming a grid, others being curved or diagonal. Small white circles are placed at various points along these lines, some at the ends and some in the middle. The overall effect is that of a technical or scientific diagram, possibly representing a molecular structure or a data network.

Drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad sintéticas convencionales (DMARD-sc)

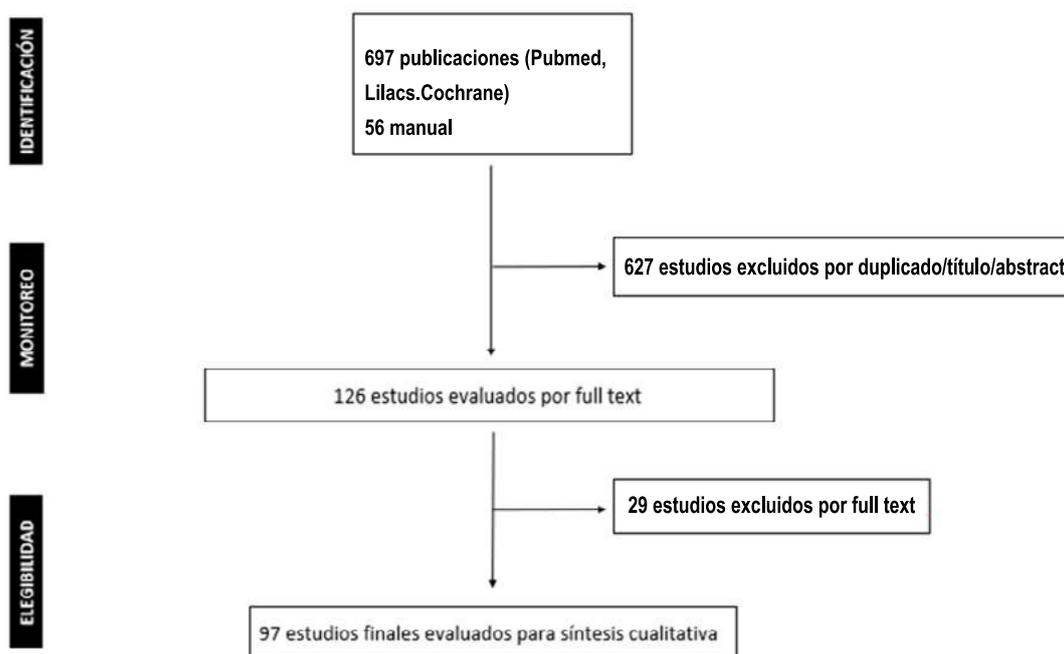
Dra. Virginia Cazot
Dra. Laura Olivera

Introducción

Las drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARDs, por sus siglas en inglés) sintéticas convencionales (-sc) son una clase de medicamentos esenciales en el manejo de la artritis reumatoide (AR), ya que tienen la capacidad de alterar el curso de la enfermedad, reducir la inflamación y prevenir el daño articular. Dentro de los DAMRD-sc se destaca el metotrexato (MTX) como agente de primera línea y el más utilizado. La leflunomida (LFN) y la sulfasalazina (SSZ) también se consideran dentro del grupo.

Revisión de la literatura

Flujograma: selección de artículos



1) Todo paciente con AR activa debe iniciar tratamiento con DMARD-sc.

Todo paciente con AR activa que no presente contraindicaciones debe iniciar precozmente tratamiento con DMARD-sc ⁽¹⁻⁵⁾. La intervención terapéutica temprana reduce e incluso previene el daño articular irreversible, la progresión radiográfica, la discapacidad funcional a largo plazo y la mortalidad prematura en pacientes con AR ^(2,6). La evidencia actual respalda que las intervenciones tempranas con DMARD-sc no sólo no conllevan riesgos injustificables, sino que además aportan importantes beneficios para los pacientes ⁽⁷⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

2) El tratamiento con DMARD-sc debe iniciarse en forma temprana en un paciente con AR activa.

Se recomienda comenzar el tratamiento con DMARD-sc tan pronto como sea posible posteriormente al diagnóstico, idealmente dentro de los tres meses del comienzo de los síntomas ^(3-5,8). Este período de tiempo se conoce como “ventana de oportunidad”, momento en el cual, el tratamiento precoz, intensivo y dirigido es fundamental para aumentar la probabilidad de remisión o al menos baja actividad de la enfermedad, sostenida en el tiempo ^(1-3,9,10). El inicio precoz de los DMARD-sc reduce el daño articular y la discapacidad funcional a largo plazo ⁽²⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100 %

3) La evaluación previa al inicio de un DMARD-sc depende de cada paciente y la presencia de comorbilidades.

La evaluación previa al inicio de un tratamiento con DMARD-sc debe ajustarse a cada paciente en particular, según la presencia de comorbilidades y al DMARD-sc indicado. En todo paciente que va a recibir MTX u otro DMARD-sc se recomienda un examen clínico detallado y un conjunto básico de paraclínica con el fin de evaluar adecuadamente al paciente y planificar el seguimiento ^(2,6,8,11,12).

Dentro de la paraclínica se debe incluir:

- Factor reumatoideo (FR), anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP) y anticuerpos antinucleares (ANA).
- Proteína C reactiva (PCR) /Eritrosedimentación (VES).
- Hemograma.
- Pruebas de función hepática.
- Albuminemia
- Creatinina.
- Proteinograma electroforético.
- Serologías de hepatitis virus B, C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Radiografía de tórax (frente y perfil).
- Prueba de embarazo (si corresponde).

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 94%

4) El objetivo del tratamiento utilizando DMARD-sc en pacientes con AR es lograr la remisión o al menos baja actividad de la enfermedad.

El objetivo del tratamiento en pacientes con AR es lograr la remisión sostenida o al menos baja actividad de la enfermedad ^(4,13). En algunos casos de artritis tempranas severas y artritis establecidas puede considerarse el estado de baja actividad de la enfermedad como un objetivo aceptable ^(3,14,15). El término “remisión sostenida” refiere al mantenimiento del estado de remisión, medido por cualquier índice compuesto de actividad de la enfermedad, por un tiempo \geq seis meses ⁽³⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

5) La indicación del tratamiento con DMARD-sc y su supervisión debe estar a cargo del médico reumatólogo.

Los reumatólogos son los especialistas que deben supervisar la asistencia de los pacientes con AR, siempre que esto sea posible ^(4,5). Los pacientes con AR atendidos por reumatólogo tienen un diagnóstico y tratamiento más temprano y logran mejores resultados, en particular en lo referente al daño articular y la función física ^(3,4,8,10,32,33). Todo paciente que presente artritis, en forma ideal, debe ser derivado y atendido por un reumatólogo dentro de las 6 semanas posteriores al inicio de los síntomas. Es el reumatólogo el especialista con mejor formación académica para informar al paciente sobre las características de su enfermedad, los beneficios de lograr los objetivos terapéuticos, indicar y monitorizar los tratamientos que se administren ^(3,6,8). La toma conjunta de decisiones entre el reumatólogo y el paciente mejora los resultados y es una recomendación presente en múltiples guías terapéuticas internacionales ^(4,5,13).

Por las características de esta enfermedad, tanto clínicas como terapéuticas puede requerirse incluir en el equipo de atención otros profesionales médicos y no médicos; aunque se recomienda que el trabajo multidisciplinario sea supervisado por el médico reumatólogo ^(4,5).

Nivel de evidencia: II

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

6) El tratamiento con DMARD-sc se debe iniciar en monoterapia.

De las diversas estrategias para iniciar tratamiento en pacientes que no han recibido DMARD-sc previamente, la monoterapia con MTX es la más recomendada. En caso de contraindicación o intolerancia a MTX, pueden considerarse LFN y SSZ ^(4,5,13,14).

La combinación de DMARD-sc es una opción controvertida en especial al inicio de tratamiento. En la actualidad, ninguna de las principales guías terapéuticas de AR recomienda el inicio de tratamiento con combinación de DMARD-sc ^(3,5,9,13,14).

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a Favor 94%.

7) El DMARD-sc de elección para iniciar tratamiento es el MTX.

El MTX, si no existen contraindicaciones, se considera el DMARD-sc de elección para iniciar el tratamiento en la AR por su perfil de seguridad, eficacia y bajo costo. ^(1,3,4,13,16). Es el DMARD-sc más comúnmente prescrito en la AR y su perfil de seguridad permite su uso a largo plazo ⁽¹¹⁾.

El MTX en monoterapia, combinado o no con esteroides, es un fármaco eficaz en pacientes que no han recibido otros tratamientos. Logra tasas de mejoría del 70% entre un 25 y 50 % de los pacientes con AR temprana en un lapso de 6 a 12 meses, según criterios de ACR ⁽⁴⁾.

La revisión de López Olivo, et al. ⁽¹⁷⁾ mostró con evidencia de calidad moderada/alta, una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la respuesta ACR 50 y en la función física en los pacientes con AR que recibieron MTX en monoterapia en comparación con placebo (PBO).

El MTX permite que alrededor del 30 al 50 % de los pacientes con AR temprana logren baja actividad de la enfermedad y se asocia a una reducción del 70 % en la mortalidad por AR, a expensas de la disminución de la mortalidad cardiovascular ^(1,10).

Hasta la fecha ningún DMARD-sc ha demostrado ser más eficaz que el MTX ⁽¹⁴⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a Favor 100%.

8) El MTX debe iniciarse a dosis de 10 a 15 mg semanales e ir aumentando, de ser necesario, hasta una dosis máxima de 25 mg semanales.

En pacientes con AR de reciente comienzo puede iniciarse tratamiento con MTX a dosis de 10 a 15 mg/semana por vía oral con aumento rápido de titulación, en caso que el paciente lo requiera y no presente eventos adversos (EA), hasta llegar a 25 mg/semana (dosis aproximada 0.3 mg/kg), con suplementación concomitante de ácido fólico y con monitoreo estricto ^(11,12). Esta estrategia demostró ser eficaz para cumplir los objetivos terapéuticos ^(2,3,11).

La biodisponibilidad del MTX administrado por vía oral disminuye al aumentar la dosis, llegando a un plateau a partir de 15 mg/semana. Este fenómeno no se observa en la administración del MTX por vía parenteral. La eficacia y toxicidad del MTX parecen tener mayor vínculo con la dosis absorbida y no con la vía de administración, por lo cual la administración parenteral por encima de 15 mg/semana es una alternativa válida para mejorar la biodisponibilidad y lograr los objetivos terapéuticos en algunos pacientes ^(1,18,19).

La revisión sistemática realizada por Otón T, et al. ⁽²⁰⁾ mostró que la administración parenteral de MTX en pacientes con AR es una alternativa útil por su perfil de seguridad, eficacia, adherencia al tratamiento y satisfacción de los pacientes, así como su costo-beneficio.

Los estudios publicados por Braum J, et al. ⁽²¹⁾, e Islam M, et al. ⁽²²⁾ mostraron que la administración de MTX subcutáneo fue significativamente más efectiva que la vía oral a iguales dosis, sin aumentar la tasa y gravedad de los EA.

Dhaon P, et al. ⁽²³⁾ observaron que el cambio de vía de administración de MTX podría mejorar los resultados y evitar así la necesidad de progresar el tratamiento a DMARD biológicos (-b) o sintéticos

dirigidos (-sd). Por estas razones, no deberíamos considerar a un paciente como no respondedor a MTX, hasta haber probado la dosis plena (25 mg /semana) por vía subcutánea o intramuscular.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 88%

9) El MTX debe ser utilizado junto con el ácido fólico a dosis de 5-10 mg semanales, a las 24- 48 horas posteriores a su administración.

Se recomienda que se suplemente con 5-10 mg/semana de ácido fólico a las 24-48 horas posteriores a la administración de MTX o 5 mg /semana de ácido folínico para disminuir el riesgo de EA e intolerancia. En nuestro medio es habitual la suplementación de ácido fólico a las 24 horas del MTX. En la literatura se manejan diferentes estrategias, pero no existe una recomendación unánime ^(8,15,11).

Farmacológicamente el MTX se clasifica como un antimetabolito, por su efecto antagonista del ácido fólico. Kremer J, et al., observaron que hasta un 60% de los pacientes que reciben MTX presentan toxicidad leve y entre el 7 y 30% abandonan el tratamiento en el primer año debido a toxicidad ⁽¹⁵⁾.

La revisión sistemática de Shea B, et al., ⁽¹⁶⁾ encontró que la suplementación de ácido fólico o folínico durante el tratamiento con MTX disminuye la frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales (GI) como náuseas, vómitos o dolor abdominal en 26% (9% absoluto) (riesgo relativo -RR- 0.74 IC95% 0.59-0.92, p= 0.008). También protege contra la elevación de las transaminasas séricas causada por el MTX, con una reducción del RR del 76.9% (16% absoluto) (RR 0.23 IC95% 0.15-0.34, p <0.00001), reduce las tasas de abandono en 60.8% (15.2% absoluto) (RR 0.39 IC95% 0.28-0.53, p <0.00001). En relación a la estomatitis, si bien se encontró una tendencia a la reducción de riesgo, esta no fue estadísticamente significativa (RR 0.72 IC95% 0.49-1.06). En esta revisión en particular, no se pudo establecer el impacto de la profilaxis con folato sobre los efectos secundarios hematológicos del MTX.

La suplementación de ácido fólico o folínico en las dosis recomendadas no tiene un efecto significativamente evidente sobre la eficacia del MTX en el tratamiento de AR ^(11,16).

Existen discrepancias entre los autores al momento de recomendar suplementar con ácido fólico o ácido folínico y no se dispone de pruebas que evidencien diferencias significativas entre la eficacia de uno u otro. Por su perfil de seguridad al reducir los efectos secundarios del MTX y su bajo costo, el ácido fólico parece ser de elección y es el que comúnmente se utiliza en la práctica clínica ^(11, 16).

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 88%

10) En el caso de contraindicaciones o intolerancia al MTX se puede usar tanto LFN como SSZ.

En caso de contraindicaciones o intolerancia para el uso de MTX, puede iniciarse tratamiento con LFN o SSZ como mejores alternativas ^(2,3,8).

La eficacia clínica de LFN es similar a MTX en AR reciente y establecida. LFN mostró ser tan eficaz como el MTX para detener el daño radiográfico y su perfil de persistencia del tratamiento es similar. SSZ presenta una eficacia clínica algo menor que LFN y MTX a largo plazo ⁽²⁾.

Se recomienda el uso de LFN a dosis de 20 mg/día por vía oral, sin dosis carga y SSZ a dosis de 3-4 grs/día por vía oral, comenzando con 500 mg y aumento gradual de la dosis de 500 mg, hasta alcanzar la dosis plena ^(3,4).

van der Heijde D, et al., observaron una mayor progresión de daño articular en los pacientes tratados con hidroxicloroquina (HCQ) en relación con los que recibían SSZ, por lo cual la HCQ. en monoterapia se considera un DMARD-sc débil y su uso estaría reservado para pacientes con AR tempranas sin factores de mal pronóstico, cuando los otros DMARD-sc están contraindicados o no se toleran ^(2,3).

En la actualidad, con las terapias disponibles (DMARD biológicas -b-/DMARD sintéticas dirigidas -sd-), fármacos considerados para situaciones especiales como sales de oro, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida presentan una relación beneficio/ riesgo desfavorable, y no están indicadas en pacientes con AR ^(3-5,14).

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a Favor 100%

11) El objetivo y seguimiento del tratamiento con DMARD-sc debe apegarse al concepto de treat to target (T2T).

La estrategia T2T es el nuevo paradigma en el tratamiento de la AR. En sí misma esta estrategia optimiza los resultados y es independiente del acceso a los fármacos ⁽⁷⁾.

Implementar esta estrategia requiere evaluar objetivamente la actividad de la enfermedad de forma periódica utilizando índices compuestos para monitorear la actividad de la enfermedad como el Disease Activity Score de 28 articulaciones (DAS28), Clinical Disease Activity Index (CDAI) y Simplified Disease Activity Index (SDAI) y en función de estos resultados, ajustar en forma oportuna el tratamiento ^(7,24,25).

Tratar por objetivos, ya sea en AR temprana o establecida, conduce a mejores resultados tanto clínicos, estructurales y funcionales, así como también otros desenlaces (manifestaciones extraarticulares, comorbilidades, productividad laboral y costos) ^(5,7,14,25).

En la AR temprana, la estrategia T2T logró que mayor número de pacientes alcanzaran la remisión o una baja actividad de la enfermedad y en menor tiempo de tratamiento ⁽²⁵⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100 %

12) El principal objetivo del tratamiento en AR es lograr la remisión de la enfermedad.

El objetivo principal en el tratamiento en AR es lograr la remisión sostenida ^(3,4,13).

Los criterios EULAR/ACR plantean remisión ideal cuando se alcanza un SDAI ≤ 3.3 o remisión booleana ⁽⁴⁾. La remisión estricta apunta al control de signos y síntomas, pero también a lograr mantener la capacidad funcional y detener la progresión del daño estructural ⁽⁴⁾.

La baja actividad de la enfermedad, medida por índices compuestos, es un objetivo aceptable cuando la remisión no es posible, en especial en pacientes con AR de larga evolución. La baja actividad de la enfermedad obtiene resultados funcionales y estructurales algo peores que la remisión, pero mucho mejores que la actividad moderada/alta, por lo que se considera un objetivo secundario relevante y significativo ⁽⁴⁾.

La enfermedad activa debe monitorizarse frecuentemente (cada 1 a 3 meses).

Se plantea que debe existir una reducción de la actividad inflamatoria en un máximo de 3 meses de iniciado el tratamiento y haber cumplido el objetivo terapéutico dentro de los primeros 6 meses. Durante este periodo deben haberse maximizado las estrategias para llegar al objetivo. De no haberse logrado, se recomienda modificar la terapéutica. A algunos pacientes les lleva más tiempo alcanzar el objetivo por lo cual una reducción significativa de actividad inflamatoria debe tenerse en cuenta al momento de la toma de decisiones ^(3-5,7).

El comportamiento de la enfermedad en los primeros tres meses de tratamiento es un predictor de respuesta al año; lograr una baja actividad de la enfermedad a los 3 meses se asocia con una alta probabilidad de remisión clínica. Si se logra disminuir la actividad inflamatoria en 80%, medida por CDAI/DAS28 en los primeros tres meses, se logrará la remisión o baja actividad de la enfermedad a los 6 meses en la mayoría de los pacientes ⁽⁷⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

13) En caso que el paciente con AR, no alcance el/los objetivos terapéuticos con la dosis y tiempo adecuado de MTX, se puede considerar la asociación con otro DMARD-sc.

La asociación de DMARD-sc es un punto de controversia y la mayoría de las recomendaciones surgen en base a opinión de expertos.

En los pacientes que no presentan criterios de mal pronóstico y que fallaron a MTX puede considerarse la opción de asociación de DMARD-sc⁽³⁾.

La combinación de DMARD-sc más utilizada en la bibliografía es MTX, SSZ e HCQ, la que mostró resultados similares al MTX en monoterapia, pero los resultados en relación a la frecuencia de EA y tasa de abandono fue dispar en los diferentes estudios⁽³⁾.

Las revisiones sistemáticas de Cochrane de Katchamart W.⁽¹¹⁾ y Hazlewood GS.⁽⁹⁾ no encontraron una diferencia estadísticamente significativa en combinar MTX con otros DMARD-sc en comparación con MTX solo cuando se trata de pacientes no respondedores a MTX.

Ante pacientes que no responden a MTX, con factores de mal pronóstico o progresión radiológica confirmada, se recomienda considerar el uso de un DMARD-b o DMARD-sd. En pacientes sin factores de mal pronóstico la asociación de DMARDs-sc es una opción en varios estudios observacionales, sin considerarse una combinación sobre otra. Los diferentes autores reconocen la necesidad de estudios sobre este tema para mejorar la evidencia disponible^(3,9,11,13).

Nivel de evidencia: V

Grado de recomendación: C

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 88%

14) Los esteroides a bajas dosis pueden asociarse a los DMARD-sc al inicio del tratamiento, solo en forma de terapia puente.

El uso de esteroides al inicio del tratamiento, combinado con DMARD-sc en especial MTX, puede utilizarse como terapia puente hasta alcanzar el efecto deseado del DMARD-sc. Idealmente deben suspenderse una vez que la actividad de la enfermedad esté controlada.

Los esteroides sistémicos colaboran en reducir el dolor, la inflamación y la progresión estructural, pero tienen un alto riesgo de EA tanto a corto como a largo plazo. Por este motivo, deben utilizarse en la menor dosis posible y por el menor tiempo posible, preferentemente menor a tres meses y reducir la dosis en forma gradual hasta suspender cuando sea clínicamente posible^(2,3,11,13,26,27).

El estudio Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis trial-II (CAMERA II) mostró que la combinación MTX más prednisona (10 mg/día) fue más eficaz que MTX más PBO, en reducir la progresión del daño articular erosivo a las 104 semanas y en lograr una remisión sostenida antes que aquellos que recibieron sólo MTX⁽²⁸⁾.

La extensión del tratamiento con esteroides >3-6 meses (tratamiento crónico), debido a la imposibilidad de suspenderlos por persistencia de actividad inflamatoria, sugiere que la terapéutica elegida no está siendo efectiva y se recomienda modificarla⁽³⁾.

La evidencia acumulada muestra que el tratamiento con dosis bajas de esteroides se tolera bien y son igual de efectivos y con menor riesgo de efectos secundarios que las dosis altas⁽²⁸⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 76%

15) En un paciente con AR en tratamiento con DMARD-sc se debe realizar un estrecho control cada 1-3 meses hasta lograr el objetivo terapéutico.

El seguimiento estrecho de los pacientes con artritis activa se considera una estrategia terapéutica fundamental para cumplir con los objetivos^(2,7,24).

La frecuencia del control de enfermedad debe realizarse en función de la actividad inflamatoria. En general cada 1 a 3 meses en la enfermedad activa hasta lograr el objetivo terapéutico, luego con menor frecuencia, entre 3 a 6 meses^(2,13).

El seguimiento de la actividad de la enfermedad debe cumplir los principios de la estrategia T2T, con el fin de alcanzar el objetivo terapéutico, es decir remisión o al menos baja actividad de la enfermedad de acuerdo a los índices compuestos recomendados para medir actividad de la enfermedad (SDAI, CDAI, DAS 28)^(2,7,11,24).

Nivel de evidencia: V

Grado de recomendación: C

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

16) Una vez logrado el objetivo terapéutico no es conveniente suspender el tratamiento con DMARD-sc.

Existe un riesgo moderado a alto de exacerbación de la actividad de la enfermedad y potencial daño irreversible a largo plazo asociado con la interrupción de todos los DMARD-sc, por lo cual se sugiere mantener al menos un fármaco. La evidencia ha mostrado que suspender los DMARDs provocará exacerbación clínica en la mayoría de los pacientes, por este motivo, solo en caso de «remisión sostenida» es aconsejable la reducción de dosis o aumento del intervalo entre las dosis y no suspender el tratamiento ^(3,13,29).

Nivel de evidencia: II

Grado recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 94 %

17) Una vez logrado el target terapéutico, puede considerarse la reducción de las dosis de la medicación, siempre cuando el paciente esté en «remisión sostenida».

Después de suspender los esteroides, si el paciente se encuentra en «remisión sostenida», puede considerarse la reducción de la medicación recibida. Esta recomendación es compartida por los diferentes autores, pero aún está pendiente definir la estrategia óptima de reducción gradual ⁽³⁾. Los pacientes deberán estar en remisión de la enfermedad por al menos 6 meses antes de considerar la reducción gradual ⁽³⁾.

La evidencia actual muestra que no hay diferencias en los resultados clínicos cuando se reduce primero un DMARD-sc o un DMARD-b ⁽³⁾.

El ensayo TARA comparó dos estrategias de reducción de dosis, un grupo inició el descenso de la dosis del DMARD-sc y el otro grupo del DMARD-b (TNFi). A los 9 meses de seguimiento, las tasas de exacerbación de ambos grupos fueron similares. A los 12 meses se encontró una diferencia no significativa del 10% a favor de la reducción gradual de DMARD-sc ⁽²⁹⁾.

Por lo tanto, la reducción gradual de los TNFi no fue superior a la reducción gradual de los DMARD-sc. Además, no se observaron diferencias en los EA, progresión radiográfica y capacidad funcional entre los dos grupos.

A dos años de seguimiento el ensayo TARA confirmó estos hallazgos, ya que el orden de los fármacos con el que se inicia la estrategia de reducción de dosis no afecta los resultados ^(29,30,31).

Se reconocen como beneficios de la reducción de dosis la disminución de riesgos de EA por inmunosupresión, disminución de los costos de atención médica y posiblemente mejor adherencia, aunque puede existir mayor riesgo de brote de la enfermedad ^(30,31).

Por este motivo, la decisión de cuál fármaco disminuir inicialmente debe ser compartida por el reumatólogo y el paciente ^(3,29,30,31).

Nivel de evidencia: II

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 82%

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel de acuerdo
1. Todo paciente con AR activa debe iniciar tratamiento con DMARD-sc.	I	A	Fuerte a favor 100 %
2. El tratamiento con DMARD-sc debe iniciarse en forma temprana en un paciente con AR activa.	I	A	Fuerte a favor 100%
3. La evaluación previa al inicio de un DMARD-sc depende de cada paciente y la presencia de comorbilidades.	I	A	Fuerte a favor 94%
4. El objetivo del tratamiento utilizando DMARD-sc en pacientes con AR es lograr la remisión sostenida o al menos baja actividad de la enfermedad.	I	A	Fuerte a favor 100%
5. La indicación del tratamiento con DMARD-sc y su supervisión debe estar a cargo del médico reumatólogo.	II	B	Fuerte a favor 100%
6. El tratamiento con DMARD-sc se debe iniciar en monoterapia.	I	A	Fuerte a favor 94%
7. El DMARD-sc de elección para iniciar tratamiento es el MTX.	I	A	Fuerte a favor 100%
8. El MTX debe iniciarse a dosis de 10 a 15 mg semanales e ir aumentando, de ser necesario, hasta una dosis máxima de 25 mg/semana.	I	A	Fuerte a favor 88%
9. El MTX debe ser utilizado junto con el ácido fólico a dosis de 5-10 mg semanales, a las 24-48 horas posteriores a su administración.	I	A	Fuerte a favor 88%
10. En caso de contraindicaciones o intolerancia al MTX se puede usar tanto LFN como SSZ.	I	A	Fuerte a favor 100%
11. El objetivo y seguimiento del tratamiento con DMARD-sc debe apegarse al concepto de T2T.	I	A	Fuerte a favor 100%
12. El objetivo principal en el tratamiento en AR es lograr la remisión de la enfermedad.	I	A	Fuerte a favor 100%
13. En caso que el paciente con AR, no alcance el/los objetivos terapéuticos con la dosis y tiempo adecuado de MTX, se puede considerar la asociación con otro DMARD-sc.	V	C	Fuerte a favor 88%
14. Los esteroides a bajas dosis pueden asociarse a los DMARD-sc al inicio del tratamiento, solo en forma de terapia puente.	I	A	Fuerte a favor 76%
15. En un paciente con AR en tratamiento con DMARD-sc se debe realizar un estrecho control cada 1-3 meses hasta lograr el objetivo terapéutico.	V	C	Fuerte a favor 100%
16. Una vez logrado el objetivo terapéutico no es conveniente suspender el tratamiento con DMARD-sc.	II	B	Fuerte a favor 94%
17. Una vez logrado el objetivo terapéutico, puede considerarse la reducción de las dosis de la medicación, siempre cuando el paciente esté en "remisión sostenida".	II	B	Fuerte a favor 82%

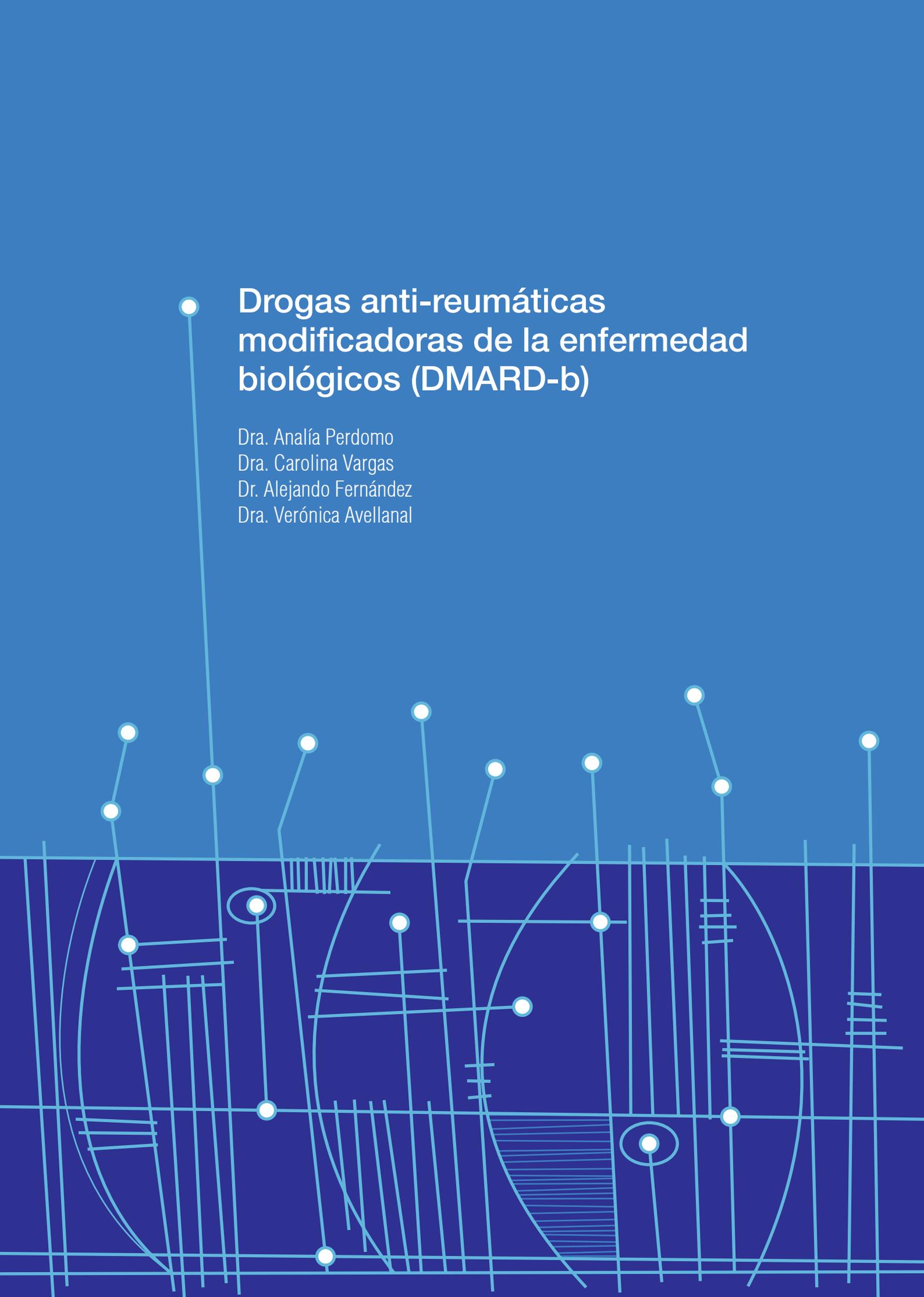
*AR: artritis reumatoidea; DMARD: drogas anti-reumática modificadora de la enfermedad; -sc: sintéticas convencional; MTX: metotrexate; LFN: leflunomida; SSZ: sulfasalazina; T2T: treat to target.

Bibliografía

- 1- Goodman SM, Cronstein BN, Bykerk VP. Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2):272-8.
- 2- Combe B, Landewe R, Daien C, Aletaha D, Garcia J. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):948-59.
- 3- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18.
- 4- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492-509.
- 5- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma J, Burmester G, Dougados M, Kerschbanmer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99.

- 6- Ledingham J, Gu I lick N, Irving K, Gorodkin R, Aris M, Burke J, Gordon P, et al. BSR and BHPH guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2257.
- 7- Smolen JS. Treat-to-target as an approach in inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):297-302.
- 8- García-Vicuña R, Martín-Martínez MA, González-Crespo MR, Torero Molina J, Fernández Nebro A, Blanco García F, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology for the management of patients diagnosed with rheumatoid arthritis who cannot be treated with methotrexate. *Reumatol Clin*. 2017;13(3):127-38.
- 9- Flazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(8):CD010227.
- 10- Mazouyés A, Clay M, Bernard AC, Gaudin P, Baillet A. Efficacy of triple association methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine in early treatment of rheumatoid arthritis with insufficient response to methotrexate: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):563-70.
- 11- Todoerti M, Maglione W, Bernero E, Bertiluzzi A, Colaci M, Galappi E, et al. Systematic review of 2008-2012 literature and update of recommendations for the use of methotrexate in rheumatic diseases, with a focus on rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2013;65(5):207-18.
- 12- Flernandez-Baldizon S. ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide? [Flow to effectively use methotrexate in rheumatoid arthritis?]. *Reumatol Clin*. 2012;8(1):42-45.
- 13- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld F, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1471-4.
- 14- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair E, Arasyssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Ploboke)*. 2021;73(7):924-39.
- 15- 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*. 2010;69(6):964-75.
- 16- Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(5):CD000951.
- 17- Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(6):CD000957.
- 18- Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(1):86-90.
- 19- Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and metaanalysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(6):656-62.
- 20- Otón T, Carmona L, Loza E, Rosario MP, Andreu JL. Use of Parenteral Methotrexate in Rheumatic Diseases: A Systematic Review. Revisión sistemática del uso de metotrexato por vía parenteral en enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2022;18(4):207-26
- 21- Braun J, Kástner P, Flaxenberg P, Wahriscg J, Hanke p, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73-81.
- 22- Islam MS, Haq SA, Islam MN, Azad A, Islam M, Barua R, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J*. 2013;22(3):483-88.
- 23- Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Agarwal G, Asthana A. Oral Methotrexate in split dose weekly versus oral or parenteral Methotrexate once weekly in Rheumatoid Arthritis: a short-term study. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(5):1010-7.
- 24- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):3-15.
- 25- Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedverd F, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):16-22.
- 26- Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, NaN J, Smolen J, van der Herijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1101-36.
- 27- Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen J, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):529-535.

- 28- Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewe R, Buch M, Smolen J, et al. Efficacy of conventional synthetic diseasemodifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):510-5.
- 29- van Mulligen E, de Jong PHP, Kuijper TM, van der Ven M, Appels C, Bijkerk C, et al. Gradual tapering TNF inhibitors versus conventional synthetic DMARDs after achieving controlled disease in patients with rheumatoid arthritis: first-year results of the randomised controlled TARA study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):746-753.
- 30- van Mulligen E, Weel AE, Hazes JM, van der Helm-van Mil A, de Jong PHP. Tapering towards DMARD-free remission in established rheumatoid arthritis: 2-year results of the TARA trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1174-81.
- 31- van Mulligen E, Weel AE, Kuijper TM, Denisen N, Gerards A, de Jager M, et al. Two-year cost effectiveness between two gradual tapering strategies in rheumatoid arthritis: cost-utility analysis of the TARA trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(12): 1550-6.
- 32- Newman J, Silman AJ. A comparison of disease status in rheumatoid arthritis patients attending and not attending a specialist clinic. *BrJ Rheumatol.* 1996;35(11):1169-71.
- 33- Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Thorne, Cividino A, et al. Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(l):53-57.

The background is a solid blue color. It features an abstract graphic design consisting of white lines and dots. A prominent vertical line starts from a white dot near the top left and extends downwards. Other white dots are scattered across the upper half of the page, connected by thin white lines. The lower half of the page is filled with a complex network of white lines, including vertical, horizontal, and diagonal lines, as well as several large, overlapping circles and arcs. Some of these lines form a grid-like pattern, while others are more irregular and intersecting.

Drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad biológicas (DMARD-b)

Dra. Analía Perdomo
Dra. Carolina Vargas
Dr. Alejandro Fernández
Dra. Verónica Avellanal

Introducción

A diferencia de las drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) sintéticas convencionales (-sc), obtenidas mediante síntesis química, los agentes biológicos son moléculas generadas por células vivas y son producidos mediante biotecnología. Los mismos tienen como objetivos distintos blancos terapéuticos:

- Linfocitos B,T o moléculas de activación en ellas.
- Mediadores inflamatorios solubles (citocinas, quimiocinas, moléculas de la vía de complemento e inmunoglobulinas).
- Receptores de superficie.
- Vías de señalización intracelulares.

Dentro de los agentes biológicos, se distinguen:

Proteínas recombinantes: Son producidas mediante técnica de ADN recombinante. Deben conservar su actividad y disminuir su inmunogenicidad para el ser humano.

Anticuerpos

- **Monoclonales:** Son específicos ya que reaccionan contra un único epítipo.
- **Policionales:** Reaccionan contra varios epítipos.

Y a su vez pueden ser:

- **Quiméricos:** Tienen un componente animal y otro humano. El componente humano suele corresponder al 70% para facilitar la tolerancia por el sistema inmune.
- **Humanizados:** El componente humano es el 90% y se obtienen mediante cultivos de linfocitos humanos. Esto permite reducir la inmunogenicidad al anticuerpo.
- **Humanos:** Su componente humano corresponde al 100%.

Proteínas de fusión: Combinan dos proteínas, la porción fija Fc de una inmunoglobulina y un receptor celular. Se elabora con un gen de fusión, creado al unir partes de dos genes diferentes. El mecanismo primario de acción es evitar la unión del ligando a su receptor y evitar la activación de la cascada inflamatoria.

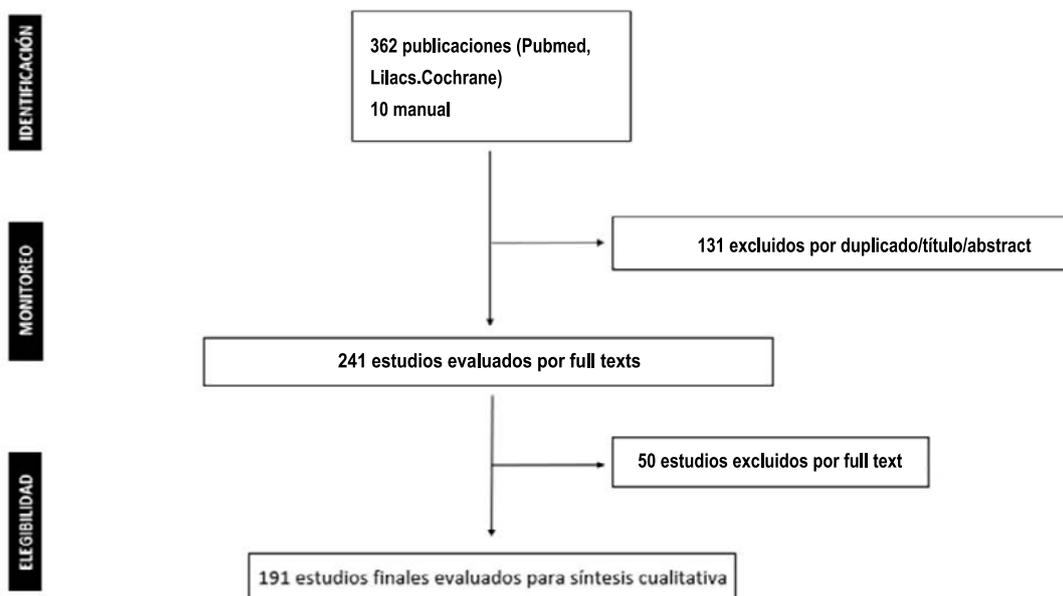
Tabla 1. Tipos de agentes biológicos, blanco terapéutico, dosis y vías de administración

Tipo de anticuerpo	Sufijo	Nombre	Blanco terapéutico	Vía de administración	Dosis
Quiméricos	ximab	Infliximab	TNFi	iv	• DC: 3 mg /kg 0, 2 y 6 semanas. DM: 3 mg/Kg cada 8 semanas.
		Rituximab	antj-CD20	iv	• 1000 mg a las 0 y 2 semanas y repetir esquema cada 6 meses
Humanizado	zumab	Tocilizumab	IL-6i	sc	• 162 mg cadasesemana (jeringa precargada) • 8 mg/kg cada 4 semanas. Dosis máxima 800mg
		Certolizumab	TNFi	iv sc	• DC: 400 mg 0, 2 y 4 semanas DM: 200mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas
Humano	mumab	Adalimumab	TNFi	sc	• 40 mg cada 2 semanas (jeringa precargada)
		Golimumab	TNFi	sc	• 50 mg cada 4 semanas (jeringa precargada)
Proteína de fusión	cept	Etanercept	TNFi	sc	• 50 mg cada semana
		Abatacept	CTLA4	sc iv	• 125 mg cada semana (jeringas precargadas) • DC: 10 mg/kg 0; 2 y 4 semanas DM: 10 mg/Kg cada 4 semanas

*TNF:factor de necrosis tumoral; I: inhibidor; CD20: cluster differentiation 20; IL-6: interleucina 6; CTLA4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico; iv: intravenoso; sc: subcutáneo; DC: dosis de carga; DM: dosis de mantenimiento.

Revisión de la literatura

Flujograma. Selección de artículos



1) Las DMARD biológicas (-b) deben ser la primera línea terapéutica en el tratamiento de la AR solo si existe contraindicación formal para metotrexate (MTX) u otras DMARD sintéticas convencionales (-sc).

Las DMARD-b han mostrado beneficio al ser utilizadas precozmente en la AR, pero se deben tener en cuenta también los altos costos de estos tratamientos. Por este motivo, se debe seleccionar en que pacientes será de mayor costo efectividad su empleo en esta etapa, identificando aquellos que tienen más riesgo de no lograr una buena respuesta al MTX ^(1,2). Por esta razón, las DMARD-b solamente estarían indicados en primera línea de tratamiento, si existiera contraindicación formal para MTX u otras DMARD-sc.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

2) En pacientes con AR y falla a 1 o más DMARD-sc, la adición de DMARD-b es beneficiosa para controlar la actividad de la enfermedad.

El uso de DMARD-b combinados con MTX en pacientes con artritis reumatoide (AR) que no han respondido al MTX u otras DMARD-sc muestra resultados positivos con mejoría de la actividad de la enfermedad y la función física. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos (EA) y eventos adversos serios (EAS) suele ser mayor comparado con las DMARD-sc solos ^(3,4).

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

3) Se recomienda usar las DMARD-b en combinación con DMARD-sc, sin embargo, es posible utilizar algunos en monoterapia.

Si bien los DMARD-b suelen ser eficaces como monoterapia, la respuesta de los pacientes parece ser mejor con la terapia combinada con DMARD-sc. Asimismo, la persistencia de los DMARD-b en monoterapia es menor que con la terapia combinada ⁽⁵⁾.

La evidencia ha demostrado que la combinación de inhibidores del TNF (TNFi) y MTX es más eficaz que la triple terapia con DMARD-sc en pacientes con AR activa e inadecuada respuesta a MTX ⁽⁶⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

4) Tocilizumab (TCZ) y sarilumab (SAR) pueden ser indicados en monoterapia en pacientes con AR.

Los inhibidores de la interleuquina 6 (IL-6i) como TCZ y SAR son la mejor opción terapéutica para aquellos pacientes que necesitan tratamiento en monoterapia. En algunos estudios la monoterapia con etanercept (ETN) fue superior a la monoterapia con otros TNFi ⁽⁷⁾.

En pacientes con AR activos que tienen contraindicación para recibir MTX y en los que se decida utilizar un agente biológico en monoterapia, se recomiendan preferentemente los IL-6i ^(8,9).

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

5) Todos los DMARD-b son igualmente eficaces.

Todos los agentes biológicos fueron eficaces en comparación con placebo (PBO). En general, las DMARD-b administrados junto con DMARD-sc tienen un desempeño similar. En los estudios cabeza a cabeza, ninguna DMARD-b (combinada con MTX) demostró ser superior a otro en los desenlaces primarios para valorar actividad de la enfermedad ⁽¹⁰⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

6) Los EA más frecuentes en pacientes tratados con DMARD-b son las infecciones de leve a moderada entidad.

TNFi

Las infecciones son EA frecuentes en pacientes tratados con TNFi, siendo la mayoría de leve a moderada entidad. Son poco frecuentes las infecciones graves ^(11,12). Las infecciones más comunes son respiratorias, cutáneas y urinarias. Existe un riesgo aumentado de desarrollar tuberculosis (TBC), razón por la cual es importante el adecuado tamizaje para TBC latente ⁽¹³⁾. Las infecciones por otros agentes oportunistas son poco frecuentes.

Los TNFi no deben iniciarse o se deben suspender ante infecciones graves, pero luego de su tratamiento adecuado pueden continuarse ⁽¹¹⁾.

Los TNFi que se administran por vía subcutánea (sc) pueden causar reacciones en los sitios de inyección que en general son leves y transitorias. Se han reportado con muy baja incidencia EA durante la infusión de infliximab (IFX) ⁽¹¹⁾.

También, se han reportado trastornos desmielinizantes, neuropatía periférica y síndrome similar al lupus con muy poca frecuencia. Por este motivo, los TNFi están contraindicados en personas que han sufrido enfermedad desmielinizante ⁽¹¹⁾.

Estudios observacionales de grandes registros de vida real no observaron un incremento del riesgo de linfoma en pacientes con AR tratados con DMARD-b ⁽¹²⁾. Tampoco hay evidencia clara de un incremento del desarrollo de tumores sólidos ^(14,15).

Existen reportes aislados o series de casos sobre el aumento de la toxicidad pulmonar inducida por TNFi, solos o en combinación con MTX. Sin embargo, este efecto adverso, parece ser relativamente poco frecuente y puede no necesariamente estar vinculado al uso de TNFi, sino a la AR en sí ⁽¹⁶⁾.

Hay evidencia que sugiere un agravamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) grado III-IV durante el uso de TNFi por lo que no se recomienda indicar TNFi en caso de:

- IC de moderada a grave (clase New York Heart Association -NYHA- III-IV)
- IC de leve a moderada (clase NYHA I-II) con una disminución de la fracción de eyección menor a 50% ⁽¹¹⁾.

Se han reportado casos de exacerbación o aparición “de novo” de psoriasis (psoriasis paradójal) con TNFi. Este EA es de baja frecuencia y suele remitir con la suspensión del tratamiento ⁽¹⁷⁾.

Rituximab (RTX)

Los EA más frecuentemente asociadas a RTX son las vinculadas a su administración como cefalea, hipertensión arterial (HTA), náuseas y/o vómitos, prurito, urticaria, diarrea, pirexia, mareos, taquicardia, edema orofaríngeo y asma. También, se han reportado casos de enfermedad del suero ⁽¹⁸⁾.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III y IV pueden sufrir empeoramiento de la misma, razón por la cual se debe ser muy cauto en la indicación de RTX ⁽¹⁸⁾.

Debemos tener en cuenta, que el RTX disminuye la respuesta inmune frente a la vacunación (antineumocócica y antiinfluenza) a diferencia de los TNFi. Se observó además la tasa más baja de sero-protección tras inmunización de H1N1 entre todos los subgrupos de terapia inmunosupresora ^(19,20). A pesar de esto, la vacunación debe proponerse a cada paciente con AR ⁽¹⁸⁾.

Tocilizumab (TCZ)

Los EA más frecuentes relacionados a TCZ son infecciones respiratorias altas, cefalea, HTA, elevación de lípidos y las enzimas hepáticas. Este último EA es frecuente, por este motivo, se recomienda la monitorización periódica y ajuste de dosis de TCZ frente a las elevaciones persistentes ⁽²⁰⁾. Las reacciones adversas más severas son infecciones graves, diverticulitis y reacciones de hipersensibilidad ⁽²¹⁾.

El aumento de parámetros lipídicos, (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) responde a tratamiento con hipolipemiantes ⁽²⁰⁾.

Existe evidencia que una pequeña proporción de pacientes tratados con TCZ presentan disminución del recuento de neutrófilos, aunque no parecen asociarse con mayor riesgo de infección. En caso de recuento absoluto de neutrófilos menor a 500/mm³ se debe suspender su administración ⁽²¹⁾.

No se ha observado un incremento en las infecciones oportunistas ⁽²²⁾. El estudio ENTRACTE observó una incidencia de infecciones significativamente mayor para TCZ con respecto a ETN ⁽²⁴⁾.

No se ha visto un aumento del riesgo de linfomas o neoplasias sólidas ⁽²¹⁾.

Abatacept (ABA)

Los EA observados han sido:

- Reacciones a la infusión. Aunque si se siguen las pautas adecuadas para su realización son casi nulas ⁽²⁵⁾.
- Infecciones. Principalmente infecciones del tracto respiratorio e infecciones urinarias, siendo poco frecuente la presencia de procesos infecciosos graves, así como las ocasionadas por agentes oportunistas ^(25,26).

Para todos los agentes biológicos las respuestas a la vacunación pueden ser subóptimas y se deben seguir las pautas de aplicación sugeridas por las guías de infectología ⁽¹⁹⁾. Están contraindicadas las vacunas a virus vivos atenuadas en aquellos pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, con DMARD-b o con DMARD sintéticos dirigidos (-sd) ⁽¹⁹⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

7) Todos las DMARD-b son similares en cuanto a seguridad.

Infecciones

Hay mayor riesgo de infecciones para las DMARD-b en general. Sin embargo, algunos estudios hay reportado mayor incidencia de infecciones con adalimumab (ADA) e IFX. Por otro lado, en algunos registros ETN se asocia con menor riesgo de infecciones en general y de tuberculosis en particular. En estudios cabeza a cabeza, ABA tuvo menor riesgo de infecciones comparado con ADA y ETN comparado con TCZ ⁽²³⁾.

Por este motivo, se debe realizar una vigilancia activa de las infecciones, particularmente en aquellas más severas, con el fin de prevenir condiciones como neumonía o sepsis ⁽²³⁾.

Neoplasias

El riesgo de cáncer o recidivas en pacientes tratados con TNFi es similar al riesgo con DMARD-sc ⁽²⁷⁾. Existen reportes de una mayor incidencia de neoplasias en pacientes tratados con ABA ⁽²⁸⁾ por lo cual algunas recomendaciones recientes (EULAR 2024) lo ubican como última alternativa en pacientes con estos antecedentes.

Los resultados disponibles hasta el momento respaldan el uso de TNFi en poblaciones seleccionadas a pesar del antecedente de diagnóstico de cáncer ⁽²⁷⁾.

Dado el prolongado intervalo entre el diagnóstico de cáncer y el inicio del TNFi en la mayoría de los estudios se debe tener cautela en este contexto, con un enfoque multidisciplinario y discutir con el paciente y el médico tratante el riesgo de recurrencia ⁽²⁷⁾.

Riesgo Cardiovascular

Los DMARD-b se asocian con un menor riesgo de eventos cardiovasculares (CV) mayores como infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV) en comparación con los DMARD-sc. Esto puede estar relacionado con el control más eficaz de la inflamación sistémica ⁽²⁹⁾.

Eventos gastrointestinales (GI)

Los IL-6i se asocian con mayor riesgo de diverticulitis y complicaciones asociadas a la misma ⁽¹⁹⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

8) Antes de iniciar el tratamiento con DMARD-b se deben solicitar ciertos estudios como parte del monitoreo.

En Uruguay, el tratamiento DMARD-b está financiado por el Fondo Nacional de Recursos (FNR), ⁽³⁰⁾ que permite una cobertura universal a nivel nacional de medicamentos de alto precio. Para los pacientes con AR el FNR provee TNFi (ADA, IFX, golimumab -GLM-y ETN), IL6i (TCZ) y anti-CD20 (rituximab -RTX-).

Por el momento, no se encuentran disponibles a través del FNR, certolizumab pegol (CZP) ni ABA.

Antes de iniciar el tratamiento con DMARD-b se deben solicitar ciertos estudios que son requeridos para la autorización del tratamiento según normativa abril 2024 del FNR ⁽³⁰⁾:

- Autoanticuerpos: Factor Reumatoideo (FR), anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP), anticuerpos anti nucleares (ANA). De ser positivo este último se debe solicitar anticuerpo a la desoxiribonucleoproteína (anti-DNA).
- Radiografía de articulaciones afectadas (1 año vigencia) y/o ecografía Doppler de articulaciones afectadas (vigencia actual).
- Cribado para TBC latente según pautas de Comisión Honoraria de Lucha Anti tuberculosis (CHLA): Radiografía de Tórax y derivado proteico purificado (PPD) hasta con 6 meses vigencia con realización de booster. En caso de PPD y booster negativo se deberá realizar quantiferón o realizar consulta con infectólogo o CHLA.
- Hemograma, velocidad de eritrosedimentación (VES) y proteína C Reactiva (PCR) (4 meses vigencia).
- Funcional y Enzimograma hepático.
- Creatininemia.
- Certificado de vacunas: Debe incluir inicio de esquema de vacunación antineumocócica (13 y 23 valente), vacuna para la hepatitis B, vacuna antigripal y vacuna para COVID, según recomendaciones de Ministerio Salud Pública (MSP) para grupos de riesgo.

Se sugiere además que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios:

- Papanicolau (PAP) entre 21-69 años según guías MSP.
- Mamografía/ecografía entre 50 -59 años según pautas MSP.
- Perfil lipídico.
- Antígeno prostático específico
- Electrocardiograma/Ecocardiograma.
- Glicemia.
- Anticuerpos antifosfolípidicos. (AAF)
- Anti-DNA.
- Serología completa virus de la hepatitis B (VHB). Se requieren títulos de anti-HBs >10 UI/l. De no alcanzar estos valores, se deberá completar plan de vacunación con revacunación hasta lograr títulos adecuados (>10 UI/l) o en su defecto completar las 6 dosis. La oportunidad del inicio del tratamiento con biológicos luego de 4^{ta} dosis, será responsabilidad del médico tratante y estará condicionada a la situación clínica del paciente.
- Serología para el virus de la hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de la varicela zoster (VVZ).

9) Ante la falla a un TNFi, si bien es posible cambiar a otro TNFi, el cambio por otro DMARD-b con otro mecanismo de acción parece ser más eficaz.

El estudio ROC demostró que ante una respuesta inadecuada o falla de tratamiento a un TNFi, el uso de un DMARD-b con otro mecanismo de acción fue más eficaz para lograr una respuesta buena o moderada a las 24 semanas ⁽³¹⁾. Además, algunos reportes de estudios observacionales y bases de datos de prestadoras de salud han demostrado que la persistencia del agente biológico luego del cambio era superior si se usaba un biológico con un mecanismo de acción diferente ^(32,33).

Sin embargo, cabe destacar que dos estudios randomizados y controlados han demostrado eficacia de ciclar de un TNFi por otro. El estudio EXXELERATE ⁽³⁴⁾ demostró el beneficio clínico y la seguridad de cambiar a un segundo TNFi, después del fracaso primario a un primer TNFi.

El estudio GO-AFTER demostró eficacia en un grupo de pacientes que habían fallado a un TNFi cuando se lo cambió por GLM ⁽³⁵⁾.

En suma, si bien ciclar de un TNFi a otro es una alternativa válida, los datos actuales sugieren que cambiar por otro mecanismo de acción puede proporcionar mejores resultados en el corto y mediano plazo ⁽³⁴⁾.

Nivel de evidencia: II

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

10) Existen circunstancias especiales (comorbilidades) que hacen que se prefiera una DMARD-b sobre otra.

Tuberculosis

Los pacientes tratados con TNFi tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones, y en particular, reactivación de infecciones latentes. El tratamiento de la AR con TNFi puede predisponer a un aumento significativo del riesgo de TBC ⁽³⁶⁾. El IFX se asoció con mayor riesgo debido, probablemente, a que produce un bloqueo completo e irreversible del TNF y el ETN es el que confiere menor riesgo ⁽³⁸⁾.

No hay reportes de aumento del riesgo de TBC con el uso de RTX ⁽³⁸⁾.

ABA reduce la expresión de las células T CD8/CD28 por lo cual, la TBC activa en pacientes tratados con ABA es un evento raro y menos frecuente que en la población general ⁽³⁸⁾.

Hepatitis

Se recomienda la profilaxis antiviral en aquellos pacientes con hepatitis B crónica (antígeno s de la hepatitis B -HBsAg- positivo y anticuerpo anti-core de la hepatitis B -anti HB core- positivo) que inician cualquier DMARD-b^(39,40).

El RTX no se recomienda en paciente con hepatitis B crónica por su alto riesgo de reactivación de la enfermedad⁽⁴¹⁾. ABA ocupa el segundo lugar después de RTX con un alto riesgo de reactivación del VHB en pacientes con AR⁽⁴²⁾.

En el caso de pacientes con hepatitis B oculta (HBsAg negativo y anti HB core positivo), se debe administrar profilaxis en aquellos tratados con RTX y ABA por alto riesgo de reactivación y en el caso de los otros DMARD-b se recomienda monitoreo de la serología viral, de la carga viral y del hepatograma⁽⁴³⁾.

Los pacientes con riesgo de reactivación de la hepatitis B deben ser evaluados en conjunto con un médico hepatólogo y/o infectólogo^(39,40).

Neoplasias

Existe un mayor riesgo de cáncer en pacientes con AR, en especial de linfoma, pero también de cáncer de pulmón, melanoma y cáncer de piel no melanoma⁽⁴⁴⁾, por este motivo, se recomienda la evaluación, siguiendo los lineamientos correspondientes a la edad y características de los pacientes, antes de iniciar el tratamiento con DMARD-b; así también como controles durante el tratamiento.

Se debe considerar la suspensión del DMARD-b en pacientes con AR recién diagnosticados con cáncer, y no iniciarlo hasta que se pueda decidir el plan terapéutico con el médico oncólogo tratante⁽⁴⁴⁾.

El riesgo general de cáncer entre pacientes con AR que inician DMARD-b no difiere sustancialmente del de los pacientes con AR tratados con DMARD-sc⁽⁴⁵⁾.

La evidencia respalda el uso de TNFi en poblaciones seleccionadas a pesar del antecedente de diagnóstico de cáncer. No se recomienda el uso de anti TNFi en pacientes con antecedentes de melanoma por el riesgo de recidiva⁽⁴⁴⁾.

En el caso de trastornos linfoproliferativos se recomienda RTX ante el resto de los DMARD- b. Y en este caso, no se esperaría que aumente el riesgo de recurrencia o empeoramiento.⁽⁴¹⁾

Enfermedad desmielinizante

En pacientes con antecedentes de enfermedades desmielinizantes o enfermedades similares, los TNFi están contraindicados.

Si durante el tratamiento con TNFi, el paciente refiere síntomas sugestivos de enfermedad desmielinizante, se debe suspender el tratamiento y llevar a cabo una evaluación exhaustiva⁽⁴⁶⁾. El antecedente familiar de enfermedad desmielinizante es una contraindicación relativa⁽⁴⁶⁾.

Insuficiencia cardíaca

Existe evidencia que, en ausencia de enfermedad CV preexistente, el riesgo de IC es bajo y no estaría relacionado con la terapia con TNFi⁽⁴⁷⁾; pero en pacientes con IC clase 3 o 4 según la clasificación de la NYHA, el uso de TNFi está contraindicado. Si durante el tratamiento el paciente desarrolla IC se recomienda cambiar el DMARD-b⁽⁴¹⁾.

ABA y TCZ pueden ser utilizados en pacientes con IC⁽⁴¹⁾. TCZ en comparación con ETN, presentó un riesgo comparable en la incidencia de eventos adversos CV mayores⁽⁴⁹⁾.

No hay datos de que la administración de RTX favorezca el desarrollo de IC por lo que puede administrarse en pacientes con IC bien controlada, pero no en aquellos con IC severa (clase 4) o no controlada^(36,41).

Riesgo cardiovascular

La terapia con TNFi parece asociarse con un riesgo significativamente mayor de desarrollar HTA por lo cual es necesario un monitoreo continuo para poder hacer una intervención temprana. Se requieren más estudios para investigar esta asociación⁽⁴⁹⁾.

Obesidad

La obesidad es una epidemia mundial, un creciente conjunto de evidencia sugiere que puede afectar la respuesta a los DMARD-b, especialmente los pacientes obesos tienen menor respuesta a los TNFi⁽⁵⁰⁾.

Si bien en datos de la vida real, a través de los registros, los TNFi presentaron menor respuesta en pacientes obesos versus no obesos; en el caso de ABA y TCZ no se observaron diferencias. Esto sugiere que se debe considerar una estrategia de tratamiento personalizada para pacientes obesos⁽⁵¹⁾.

Nivel de evidencia: II

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

11) La suspensión de DMARD-b en un paciente con AR en remisión no se aconseja.

Existe clara evidencia de que la suspensión de DMARD-b conducirá a reactivación de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, motivo por el cual se desaconseja. Es preferible reducir la dosis o aumentar el intervalo entre las dosis en pacientes que lograron remisión sostenida⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

12) En un paciente con AR en remisión durante al menos 6 meses puede considerarse optimizar el tratamiento, espaciando el intervalo entre las dosis o reduciendo la dosis de la DMARD-b.

En pacientes que lograron el objetivo terapéutico de “remisión sostenida”, es decir la remisión clínica por un tiempo >6 meses es posible la optimización del tratamiento con DMARD-b⁽⁵²⁾. Esta decisión debe ser compartida entre paciente y médico tratante.⁽⁵⁴⁾

Para definir el perfil del paciente con más probabilidad de éxito con la reducción o espaciamiento de dosis del DMARD-b, es necesario considerar el tiempo de evolución de la enfermedad y el grado y la duración de los periodos de actividad de la misma⁽⁵⁶⁾.

Nivel de evidencia: I

Nivel de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 92%

13) Los biosimilares pueden utilizarse como sustituto de las DMARD-b originales.

Los biosimilares de TNFi tuvieron una eficacia general comparable y un perfil de seguridad similar a los originales, en AR y otras enfermedades del tejido conectivo, respaldando su uso⁽⁵⁷⁾.

Cabe destacar que solamente deben considerarse y denominarse “biosimilares”, aquellos agentes que han cumplido los requerimientos de las agencias regulatorias internacionales como Food and Drug Administration (FDA) o European Medicines Agency (EMA)^(58,59).

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

14) Los biosimilares deben cumplir con determinados requisitos para ser considerados como tal.

Se debe establecer la similitud con el producto de referencia en términos de estructura, actividad biológica, eficacia y seguridad antes que un biosimilar pueda comercializarse^(58,59).

Los fabricantes deben proporcionar evidencia de alta calidad de resultados similares de eficacia y seguridad, incluida una evaluación integral de inmunogenicidad del producto para satisfacer los estrictos requisitos de aprobación de la EMA y la FDA⁽⁵⁸⁾.

El principio básico para la autorización de un biosimilar es la demostración de la similitud entre el medicamento de referencia y el biosimilar a través de una comparación completa y exhaustiva desarrollada por etapas en aspectos de calidad, eficacia, actividad biológica y seguridad. Esto es

llevado a cabo a través de estudios comparativos clínicos, no-clínicos y de calidad, que permiten la extrapolación de indicaciones, frecuentemente sin realizar estudios adicionales ^(58, 60).

Si un biosimilar es muy similar a un medicamento de referencia y presenta un grado comparable de seguridad y eficacia en una indicación terapéutica, los datos se pueden extrapolar a otras indicaciones ya autorizadas para el medicamento de referencia. La extrapolación tiene que estar respaldada por todas las pruebas científicas obtenidas en estudios de comparabilidad (de calidad, no clínicos y clínicos) ⁽⁵⁹⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

15) Es posible el cambio de un DMARD-b original por un biosimilar.

En cuanto a la intercambiabilidad entre TNFi de referencia y sus biosimilares, la mayor evidencia disponible es para IFX, ETN y ADA. Hasta el momento, la evidencia apoya la intercambiabilidad para estos TNFi, así como para anti-CD20. Y si bien pueden tener diferencias mínimas estructurales, han demostrado ser seguros y eficaces ⁽⁶¹⁻⁶⁶⁾.

Se generan algunas incertidumbres en cuanto a que los estudios se refieren a un único episodio de intercambiabilidad y se han investigado con menor frecuencia múltiples escenarios de cambios entre biosimilares, que pueden ser representativos de situaciones del mundo real ^(61,65).

En todos los casos en que el intercambio de una DMARD-b original por un biosimilar se lleve a cabo, este debe contar con el conocimiento y aceptación del paciente y del reumatólogo tratante ⁽⁶¹⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

Recomendación	Nivel de Evidencia	Grado de Recomendación	Nivel de Acuerdo
1.Las DMARD-b están indicadas en primera línea de tratamiento sólo si existe contraindicación formal para MTX u otras DMARD-sc.	I	A	Fuerte a favor 100%
2.En pacientes con AR y falla alo más DMARD-sc, la adición de DMARD-b es beneficiosa para controlar la actividad de la enfermedad.	I	A	Fuerte a favor 100%
3.Se recomienda usar las DMARD-b en combinación con DMARD-sc, sin embargo, es posible utilizar algunos en monoterapia.	I	A	Fuerte a favor 100%
4.TCZ y SAR pueden ser indicados en monoterapia en pacientes con AR.	I	A	Fuerte a favor 100%
5.Todos las DMARD-b son igualmente eficaces.	I	A	Fuerte a favor 100%
6.Los EA más frecuentes son: TNFi: infecciones leves a moderadas (menos frecuentemente TBC), reacciones al sitio de inyección, exacerbación o psoriasis de “novo” IL6i: alteración de las enzimas hepáticas, del perfil lipídico y neutropenia. ABA: infecciones vías respiratorias y urinarias. Anti-CD20: síntomas vinculados a administración, empeoramiento de 1C previa.	I	A	Fuerte a favor 100%
7.Todos las DMAR-b, son iguales en cuanto a seguridad	I	A	Fuerte a favor 100%
8.Antes de iniciar el tratamiento con DMARD-b se deben solicitar ciertos estudios como parte del monitoreo.	-	-	-
9.Ante el fallo a un TNFi, si bien cambiar a otro es una alternativa válida, cambiar por otro mecanismo de acción puede proporcionar mejores resultados en el corto y mediano plazo.	II	B	Fuerte a favor
10. Existen circunstancias especiales (comorbilidades) que hacen que se prefiera una DMARD-b sobre otra.	I	A	Fuerte a favor 100%
11. La suspensión de DMARD-b en un paciente con AR en remisión no se aconseja.	I	A	Fuerte a favor 100%
12. En un paciente con AR en remisión durante al menos 6 meses puede considerarse optimizar el tratamiento, espaciando el intervalo entre las dosis o reduciendo la dosis de la DMARD-b.	I	A	Fuerte a favor 92%

13. Los biosimilares pueden utilizarse como sustituto de las DMARD-b originales.	I	A	Fuerte a favor 100%
14. Un biosimilar debe demostrar la similitud con el producto de referencia en términos de estructura, actividad biológica, eficacia y seguridad antes de que puedan comercializarse. Debe cumplir con los requisitos de las agencias reguladoras internacionales como EMA o FDA.	I	A	Fuerte a favor 100%
15. Es posible el cambio de un DMARD-b por un biosimilar. La evidencia disponible, es para ADA, IFX, ETN y RTX.	I	A	Fuerte a favor 100%

*DMARD: droga anti-reumática modificadora de la enfermedad; -b: biológica; -se: sintética convencional; TCZ: tocilizumab; SAR: sarilumab; AR: artritis reumatoidea; EA: evento adverso; TNF: tumor necrosis factor; i: inhibidor; TBC: tuberculosis; IL-6: interleuquina 6; ABA: abatacept; CD20: cluster differentiation 20; ADA: adlimumab; IFX: infliximab; ETN: etanercept; RTX: rituximab.

Bibliografía

- Smolen JS, van Vollenhoven RF, Florentinus S, Chen S, Suboticki JL, Kavanaugh, A. Predictors of disease activity and structural progression after treatment with adalimumab plus methotrexate or continued methotrexate monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis and suboptimal response to methotrexate. *Ann Rheumatic Dis.* 2018;77(11):1566-72.
- Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20(35):1-610.
- Singh JA, Hossain A, Tanjong E, Kotb A, Christensen R, Mudano A, et al. Biologies or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD012183.
- Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD010227.
- Emery P, Pope JE, Kruger K, Lippe R, DeMasi R, Lula S, et al. Efficacy of Monotherapy with Biologies and JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Adv Ther.* 2018;35(10):1535-63.
- Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and safety of TNF-inhibitor plus methotrexate versus oral triple therapy in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018; 56(6): 263–9.
- Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and tolerability of sarilumab 150 and 200 mg in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2018;77(5):421-8.
- Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):43-50.
- Malaviya AP, Ledingham J, Bloxham J, Bosworth A, Buch M, Choy E, et al. The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol (United Kingdom).* 2014;53(7): 1344-6.
- Navarro G, Taroumian S, Barroso N, Duan L, Furst D. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):458-69.
- Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):517-24.
- Ji X, Hu L, Wang Y, Man S, Liu X, Song C, et al. Risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with biological and targeted drugs: meta-analysis of randomized clinical trials. *Chin Med J.* 2022;135(4):409-15.
- Liao H, Zhong Z, Liu Z, Zou X. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2017; 20(2): 161-8.
- Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Fored CM, Baecklund E, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3180-9.
- Carmona L. Anti-TNF therapy and cancer. *Reumatol Clin.* 2010;6(2):102-5.
- Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(5):613-26.

- 17- Brown G, Wang E, Huynh M, Wehner M, Matro R, Linos E, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):334-41.
- 18- Karmacharya P, Poudel DR, Pathak R, Donato AA, Ghimire S, Giri S, et al. Rituximab-induced serum sickness: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):334-40.
- 19- Huang Y, Wang H, Tam W. Is rheumatoid arthritis associated with reduced immunogenicity of the influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(10):1901-8.
- 20- Investigación y opinión médica actual. 2017; 33(10):1901-8.
- 21- Genovese MC, Kremer JM, van Vollenhoven RF, Alten R, Scali JJ, Kelman A, et al. Transaminase Levels and Hepatic Events During Tocilizumab Treatment: Pooled Analysis of Long-Term Clinical Trial Safety Data in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(9): 1751-61.
- 22- Moots RJ, Sebba A, Rigby W, Ostor A, Porter-Brown B, Donaldson F, et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(4):541-9.
- 23- Geng Z, Yu Y, Hu S, Dong L, Ye C. Tocilizumab and the risk of respiratory adverse events in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(2):318-23.
- 24- Shi Y, Wu Y, Ren Y, Jiang Y, Chen Y. Infection risks of rituximab versus non-rituximab treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(8):1361-70.
- 25- Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular safety of Tocilizumab versus Etanercept in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):31-40.
- 26- Schiff M, Weinblatt M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann of the rheum dis.* 2014; 73(1):86- 94.
- 27- Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann of the rheum dis.* 2008;67(8):1096-1103.
- 28- Mide D, Komaki Y, Alavanja A, Rubin DT, Sakuraba A. Risk of Cancer Recurrence Among Individuals Exposed to Antitumor Necrosis Factor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J. Clin Gastroenterol.* 2019;53(1):1-11.
- 29- Xie W, Yang X, Huang H, Gao D, Ji L, Zhang Z. Risk of malignancy with non-TNFi biologic or tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. In *Semin in arthritis and rheum.* 2020;50(5):930-7.
- 30- Singh S, Fumery M, Singh AG, Singh N, Prokop LJ, Dulai PS, et al. Comparative Risk of Cardiovascular Events With Biologic and Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(4):561-76.
- 31- Normativa para el Tratamiento de Artritis Reumatoidea. Fondo Nacional de Recursos. Montevideo Uruguay. Actualización Abril 2024.
- 32- Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(11): 1172-80.
- 33- Wiland P, Jeka S, Dokoupilová E, Brandt-Jürgens J, Miranda Limón JM, et al. Switching to Biosimilar SDZ-ADL in Patients with Moderate- to-Severe Active Rheumatoid Arthritis: 48-Week Efficacy, Safety and Immunogenicity Results From the Phase III, Randomized, Double-Blind ADMYRA Study. *BioDrugs.* 2020;34(6):809-23.
- 34- Edgerton C, Frick A, Helfgott S, Huston KK, Singh JA, Zueger P, et al. Real-World Treatment and Care Patterns in Patients With Rheumatoid Arthritis Initiating First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy in the United States. *ACR Open Rheumatol.* 2024; 6(4): 179-88.
- 35- Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab In rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet.* 2016; 388(10061):2763-74.
- 36- Smolen JS, Kay J, Landewé RB, Matteson EL, Gaylls N, Wollenhaupt J, et al. Gollmumab In patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1671-9.
- 37- Asante K, Racsa P, Bloomfield A, Cornett D, Schwab P. Comparison of a second TNFi vs other biologic or targeted synthetic DMARD following an Initial TNFi. *J Manag Care Spec Pharm.* 2023;29(10):1109-18.
- 38- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant Increase In tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8): 2122-7.

- 39- Pérez Sartori G & Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP), Facultad de Medicina-UdelaR. Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos no VIH: enfermedad autoinmune, reumatológica e inflamatoria intestinal. Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP), Facultad de Medicina-UdelaR. Guía nacional para el manejo de la tuberculosis en situaciones especiales. 2017;79-87.
- 40- Gremese E, Gasbarrini A, Ferraccioli G. HBV and targeted synthetic (ts) DMARDs: what have we learned from bDMARDs and tsDMARDs? *RMD Open*. 2020;6(1):e001171.
- 41- Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1):118-21.
- 42- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-39.
- 43- Chen MH, Lee IC, Chen MH, Hou MC, Tsai CY, Huang YH. Abatacept is second to rituximab at risk of HBsAg reverse seroconversion in patients with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(11):1393-9.
- 44- Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, Chen YH, Hsieh CW, Chen DY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1719-25.
- 45- Lopez-Ollvo MA, Colmegna I, Karpes Matusевич AR, Qj SR, Zamora NV, Sharma R, et al. Systematic Review of Recommendations on the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis and Cancer. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72(3): 309-18.
- 46- Wadström H, Frisell T, Askling J. Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group. Malignant Neoplasms in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study from Sweden. *JAMA Intern Med*. 2017;177(11):1605-12.
- 47- Magnano MD, Robinson WH, Genovese MC. Demyelination and inhibition of tumor necrosis factor (TNF). *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(5 Suppl 35): S134-40.
- 48- Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med*. 2004;116(5):305-11.
- 49- Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):31-40.
- 50- Zhao Q, Hong D, Zhang Y, Sang Y, Yang Z, Zhang X. Association between anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2015;94(14):e731.
- 51- Singh S, Facciorusso A, Singh AG, Castele NV, Zarrinpar A, Prokop LJ, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(5):e0195123.
- 52- Shan, Juan, and Jiabi Zhang. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2):173-83.
- 53- Smolen JS, Landewé RB, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, van der Heijde, D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18.
- 54- Navarro-Millán I, Sattui SE, Curtis JR. Systematic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2013;35(11):1850-61.
- 55- Weehuysen L, Van den Ende CH, Beeren FM, Been EM, Van den Hoogen FH, den Broeder AA. Little Evidence for Usefulness of Biomarkers for Predicting Successful Dose Reduction or Discontinuation of a Biologic Agent in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):301-8.
- 56- Vasconcelos LB, Silva MT, Galvao TF. Reduction of biologics in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2020;40(12): 1949-1959.
- 57- Ruscitti P, Sinigaglia L, Cazzato M, Grembiale RD, Triolo G, Lubrano E, et al. Dose adjustments and discontinuation in TNF inhibitors treated patients: when and how. A systematic review of literature. *Rheumatology*. 2018;7(57):23-31.
- 58- Graudal N, Kaas-Hansen BS, Guski L, Hubeck-Graudal T, Welton NJ, Jürgens G. Different Original and Biosimilar TNF Inhibitors Similarly Reduce Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis-A Network Meta-Analysis of 36 Randomized Controlled Trials. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4350.
- 59- Simpson EL, Ren S, Hock ES, Stevens JW, Binard A, Pers YM, et al. Rheumatoid arthritis treated with 6-months of first-line biologic or biosimilar therapy: an updated systematic review and network meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019;35(1):36-44.
- 60- Martínez-López de Castro N, Matilla-Fernández MB, Fraga-Fuente MD, Mangués-Bafalluy I, Asensi-Díez R, Cajaraville-Ordoñana G. Grupos GENESIS y GEDEFO y proyecto MAPEX de la SEFH. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre los medicamentos biosimilares. *Farm Hosp*. 2018;42(4):180-3.

- 61- Jacobs I, Petersel D, Isakov L, Lula S, Lea Sewell K. Biosimilars for the treatment of chronic inflammatory diseases: a systematic review of published evidence. *BioDrugs* 2016;30(6):525-70.
- 62- Los biosimilares en la UE. Guía informativa para Profesionales Sanitarios. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). 2019. www.ema.europa.eu/how-to-find-us.
- 63- Feagan BG, Lam G, Ma C, Lichtenstein GR. Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(1):31-40.
- 64- Huizinga T WJ, Torii Y, Muniz R. Adalimumab biosimilars in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review of the evidence for biosimilarity. *Rheumatology Ther*. 2021; 8(1): 41-61.
- 65- Wiland P, Jeka S, Dokoupilová E, Brandt-Jürgens J, Miranda Limón JM, Cantalejo Moreira M, et al. Switching to Biosimilar SDZ-ADL in Patients with Moderate-to-Severe Active Rheumatoid Arthritis: 48-Week Efficacy, Safety and Immunogenicity Results from the Phase III, Randomized, Double-Blind ADMYRA Study. *BioDrugs*. 2020;34(6):809-23.
- 66- Jorgensen KK, Olsen 1C, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, Lundin KEA, et al. NOR-SWITCH study group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304-16.
- 67- Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF Jr, Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E, et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):623-31.

Inhibidores de la janus kinasa (JAKi)

Dr. Gabriel Maciel
Dra. Luisa Servioli
Dra. Adriana Solari

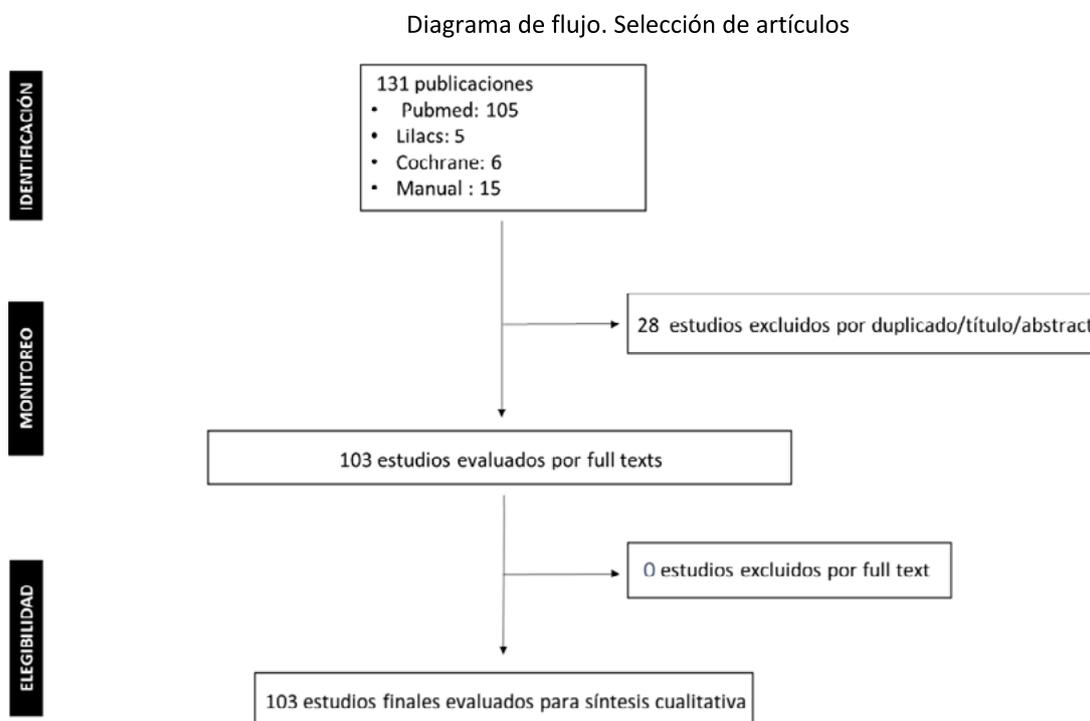


Introducción

Los inhibidores de las janus kinasa (JAKi) son drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) sintéticas dirigidas (-sd), porque están diseñados para actuar sobre moléculas específicas para ejercer su efecto terapéutico. La ruta de señalización de las proteínas de la familia de las JAK está implicada en la patogenia de muchas enfermedades inflamatorias y autoinmunes, entre las cuales se incluye la artritis reumatoide (AR). Las JAK son un conjunto de enzimas citoplasmáticas con actividad tirosina Kinasa que facilitan la transmisión de señales desde la superficie celular al interior de esta e incluyen 4 tipos de moléculas: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Los JAKi son pequeñas moléculas sintéticas, que inhiben en forma selectiva o no selectiva la vía de las JAK y disminuyen de forma efectiva la transducción intracelular de la vía JAK/STAT (transductor de señales y activador de la transcripción por sus siglas en ingles).

Los JAKi han demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de los pacientes con AR, razón por la cual fueron incorporados a las recomendaciones de manejo terapéutico de esta patología.

Revisión de la literatura



1) Los JAKi no se recomiendan como primera línea terapéutica en el tratamiento de la AR.

No existe por el momento evidencia suficiente para recomendar a los JAKi como primera línea terapéutica en el tratamiento de la AR ⁽¹⁻⁴⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

2) En pacientes con AR y falla a 1 o más DMARD sintéticas convencionales (-sc), la adición de un JAKi es beneficiosa para controlar la actividad de la enfermedad.

En pacientes con AR y falla a 1 o más DMARD-sc, la adición de un JAKi ha demostrado ser beneficiosa para controlar la actividad de la enfermedad ⁽⁵⁻⁷⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

3) En pacientes con AR y falla a 1 o más DMARD-sc la adición de un JAKi tiene una eficacia comparable a la adición de un DMARD biológico (-b).

En pacientes con AR y falla a 1 o más DMARD-sc, la adición de un JAKi o de un DMARD-b tuvo resultados de eficacia en general comparables. En algunos estudios cabeza a cabeza, algunos desenlaces de eficacia resultaron superiores para los JAKi vs DMARD-b. Sin embargo, en algunos estudios hubo diferencias en aspectos de seguridad ^(4,8,9,10).

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

4) Los JAKi se ubican en la misma línea terapéutica que los DMARD-b, pero deben considerarse los factores de riesgo de cada paciente, antes de decidir entre uno u otro.

Si bien la eficacia tanto de los JAKi como de los DMARD-b es buena, según evidencia que surge del estudio ORAL Surveillance sobre tofacitinib (TOF), existirían diferencias en la seguridad en determinado grupo de riesgo.

En base a los datos del estudio ORAL Surveillance ⁽¹¹⁾, los pacientes con AR tratados con TOF >50 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tuvieron mayor frecuencia de eventos adversos (EA) cardiovasculares (CV) mayores y tasas más altas de malignidad comparado con los pacientes tratados con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi). Si bien no se ha identificado este riesgo en registros o estudios de extensión de otros JAKi, no se puede excluir totalmente que pudiera existir un riesgo similar.

Por este motivo, en Setiembre 2021, la Food and Drug Administration (FDA) ⁽¹²⁾ emitió un comunicado sobre la seguridad de los JAKi en determinadas enfermedades inflamatorias crónicas donde concluyen que existe riesgo aumentado de eventos CV graves como infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), cáncer, trombosis vascular y muerte con TOF en pacientes con AR y colitis ulcerosa (CU). La FDA recomienda a los profesionales de la salud que consideren los riesgos y beneficios individuales de cada paciente antes de iniciar o continuar tratamientos con TOF, upadacitinib (UPA) o baricitinib (BAR). Esta recomendación es especialmente para pacientes con tabaquismo actual o pasado, aquellos con otros factores de riesgo CV, pacientes que desarrollen malignidad o con malignidad conocida salvo los casos de cáncer de piel no melanoma exitosamente tratados. La FDA recomienda reservar estos medicamentos para pacientes que han tenido respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más TNFi.

En las recomendaciones de EULAR 2022 para el manejo terapéutico de la AR ⁽⁴⁾ si bien los JAKi están en la misma línea terapéutica que los DAMRD-b, se sumó un llamado de atención al médico que debe considerar individualmente los factores de riesgo de trombosis y cáncer de cada paciente antes de decidir entre un DMARD-b y un JAKi. Por lo cual en aquellos pacientes >65 años, antecedentes de tabaquismo actual o pasado, con factores de riesgo CV o con antecedentes de neoplasias, se recomienda preferentemente un DMARD-b por sobre un JAKi.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

5) Los JAKi pueden usarse tanto en combinación con DMARD-sc como en monoterapia.

Los JAKi pueden usarse en combinación con DMARD-sc, pero en casos de intolerancia o contraindicación a los DMARD-sc, los JAKi pueden utilizarse en monoterapia ^(3,4,13).

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

6) Todos los JAKi tienen una eficacia similar.

En general, la eficacia de los JAKi es similar entre ellos y superior a placebo (PBO) en pacientes no respondedores a metotrexato (MTX), a otros DMARD-sc y a DMARD-b. Sin embargo, no existen estudios cabeza a cabeza entre los JAKi ^(14,15).

Nivel de evidencia: II

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

7) Los JAKi tienen un aceptable perfil de seguridad.

Los EA más frecuentes durante el tratamiento con JAKi son náuseas, cefaleas, infecciones de la vía aérea superior, infecciones urinarias, aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL por sus siglas en inglés), trombocitosis, neutropenia y/o linfopenia, descenso de la hemoglobina, elevación de transaminasas y elevación de la CPK.

A continuación, detallamos los EA de mayor relevancia ⁽⁴⁾:

- Infecciones oportunistas como la tuberculosis (TBC), reactivación de Herpes Zoster (HZ) y del virus de la hepatitis B (VHB). La incidencia de reactivación de HZ en pacientes que reciben JAKi es de 3 a 4 veces superior a PBO. Un subanálisis del ORAL Surveillance, evidenció que la incidencia de infecciones fue mayor para TOF comparado con TNFi, sobre todo en pacientes >65 años.
- Alteraciones del hemograma como neutropenia y/o linfopenia y disminución de la hemoglobina
- Si bien la mayoría de los estudios coinciden en que solo estaría elevado el riesgo de cáncer de piel no melanoma, el estudio ORAL Surveillance detectó un aumento del riesgo de malignidad en pacientes tratados con TOF, especialmente en cáncer pulmonar.
- Eventos tromboembólicos venosos tanto en los estudios de seguridad de pacientes con AR tratados con TOF 10 mg dos veces al día como durante la fase controlada con PBO de los estudios con BAR a dosis de 4 mg/día.
- Aumento de riesgo de la EA CV mayores en pacientes >65 años y con al menos un factor de riesgo CV en el estudio ORAL Surveillance ⁽¹¹⁾.
- Aumento del riesgo de perforación intestinal, aunque este riesgo parece ser muy bajo, los JAKi deben ser usados con precaución en pacientes con antecedentes de diverticulosis.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

8) La reactivación de HZ y las alteraciones del lipidograma pueden considerarse como EA de clase de los JAKi.

La reactivación del HZ es aproximadamente dos veces más frecuente durante el tratamiento con JAKi comparado con los DMARD-b y es especialmente frecuente en Japón y Corea ⁽¹⁷⁾. Los factores de riesgo para padecer de HZ incluyen mayor edad, sexo femenino, prednisona en dosis >7.5 mg por día ⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Los JAKi provocan un aumento de los niveles de colesterol total, de lipoproteínas de alta densidad (HDL por sus siglas en inglés) y de LDL ⁽²⁴⁾.

El aumento del riesgo de eventos tromboembólicos, EA CV mayores y malignidad identificados en los estudios de seguridad de TOF ⁽²¹⁾ y los eventos tromboembólicos en los estudios de BAR ^(22,23) hasta el momento se interpretan como efectos de clase de los JAKi.

El riesgo aumentado de perforación intestinal también podría corresponder a un efecto de clase, y se relaciona a la inhibición de la interleuquina (IL-6) de estos agentes.

El resto de los EA son similares a los DMARD-b.

Nivel de evidencia: II

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

9) Se debe tener precaución en la indicación de JAKi en pacientes con antecedentes CV, de trombosis y de malignidad.

La decisión de iniciar un JAKi debe ser informada y compartida con el paciente. Se debe valorar los siguientes factores de riesgo antes de decidir iniciar un JAKi: edad >65 años, factores de riesgo CV como historia actual o pasada de tabaquismo, obesidad, diabetes (DBT), hipertensión arterial (HTA), factores de riesgo de eventos tromboembólicos, falla cardíaca, cáncer, trastornos hereditarios de la coagulación, antecedentes de trombosis arterial o venosa o paciente tomando anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, pacientes sometidos a cirugía mayor o inmovilidad. ^(4,11,15), pacientes con antecedentes de EA CV mayores (IAM, ACV), factores de riesgo de malignidad como la historia actual o pasada de cáncer exceptuando el cáncer de piel no melanoma exitosamente tratado.

No se recomienda iniciar un JAKi en pacientes con antecedentes de trombosis venosa recurrente a menos que esté anticoagulado.

Nivel de evidencia: II

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor: 100%

10) Si bien los resultados de seguridad se evidenciaron en un estudio con TOF con una población de pacientes especial, las agencias regulatorias extendieron precaución de riesgo de EA CV mayores y malignidad a todos los JAKi.

El estudio ORAL Surveillance mostró un riesgo mayor de EA CV mayores y malignidad en pacientes recibiendo TOF con criterios de inclusión particulares que ya fueron relatados. Sin embargo, no se puede descartar que estos potenciales EA correspondan a efectos de clase y las agencias regulatorias en general extendieron la precaución a todos los JAKi ⁽⁴⁾.

Nivel de evidencia: II

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Débil a favor 93%

11) Se deben realizar estudios de laboratorio y valorar factores de riesgo antes de iniciar un JAKi.

Antes de iniciar tratamiento con JAKi se recomienda realizar estudios de laboratorio general incluyendo hemograma, creatininemia, azoemia, hepatograma y perfil lipídico. También se debe solicitar serología para hepatitis B, C y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y monitoreo para descartar presencia de TBC latente.

En principio realizar derivado proteico purificado (PPD) y en caso de que fuera negativo, se debe solicitar quantiferon. Si no se cuenta con el mismo, se recomienda realizar booster de PPD entre la primera y tercera semana posterior a la primera PPD realizada.

En nuestro medio para obtener la cobertura financiera a través del Fondo Nacional de Recursos (FNR) es imprescindible contar con todos los requisitos mencionados en el capítulo anterior ⁽²⁵⁾.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

**Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100% para las recomendaciones generales de estudios
Fuerte a favor 58% para la forma sugerida de realizar el screening de TBC latente**

12) Se recomienda inmunizar al paciente (vacuna antigripal, antineumocócica y hepatitis B) antes de iniciar un JAKi.

Se recomienda fuertemente la vacunación antineumocócica, antigripal y hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con JAKi ⁽²⁶⁾.

La vacunación contra el virus HZ previene el riesgo de padecer reactivación de HZ, de recidiva de episodios previos de HZ, de sus complicaciones y de la neuralgia post-herpética.

La vacuna de virus vivos atenuados contra el HZ (Zostavax) está formalmente contraindicada en pacientes que reciben JAKi.

En caso de requerir su administración, se debería suspender el tratamiento con JAKi al menos 4 semanas previas a la vacunación y reinstaurar a las 4 semanas después de la administración de la vacuna. O administrar esta vacuna 4 semanas antes del inicio del tratamiento.

Existe otra vacuna inactiva recombinante contra HZ (Shingrix) que es eficaz y segura para ser administrada en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, pero aún no está disponible en nuestro medio.

Un subanálisis del estudio SELECT Compare ⁽²⁷⁾ evaluó la eficacia y seguridad de la vacuna recombinante contra el HZ en pacientes con AR tratados con UPA + MTX versus MTX y mostró tener buena respuesta inmunogénica en pacientes con AR tratados con UPA. El 88% de los pacientes lograron una respuesta humoral satisfactoria en la semana 16 y esto se mantuvo hasta la semana 60. En general, la edad y el uso concomitante de esteroides no tuvieron un impacto significativo en la respuesta inmunogénica. Dentro de los 30 días posteriores a la vacunación con cualquiera de las dosis de esta vacuna, no se informaron EA graves.

Nivel de evidencia: II

Grado de recomendación: B

**Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100% para las recomendaciones sobre vacunación en general
Fuerte a favor en 77% para vacuna recombinante para el HZ (Shingrix)**

13) Ante la falla a un JAKi se podría utilizar otro.

Si bien no existe una contraindicación para su uso, por el momento la evidencia sobre la eficacia y seguridad del uso de un JAKi ante la falla de otro JAKi es escasa. Sin embargo, algunos estudios observacionales muestran que pueden ser una estrategia válida ^(4,28).

Nivel de evidencia: III

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Débil a favor 79%

14) Si un paciente con AR debe suspender un JAKi por un EA considerado de clase, debería cambiarse a otra DMARD con diferente mecanismo de acción.

En caso de que un paciente presente falla a un JAKi por un EA de clase, se recomienda cambiar a un DMARD con otro mecanismo de acción ⁽⁴⁾. Sin embargo, si el EA no es de clase, se podría cambiar el tratamiento por otro JAKi. Un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, de 31 pacientes, que analizó la eficacia y seguridad del cambio entre JAKi, concluyó que el cambio del tratamiento por un segundo JAKi parece una opción segura y eficaz tras la interrupción del primero, por ineficacia o EA ⁽²⁸⁾.

Nivel de evidencia: III

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Débil a favor 79%

15) No se recomienda suspender un JAKi aunque el paciente esté en remisión de la enfermedad.

Al igual que para los DMARD-b no se recomienda la suspensión del JAKi aunque el paciente se encuentre en remisión ⁽⁴⁾. La suspensión del tratamiento se asocia a altas tasas de recurrencia y de empujes de la enfermedad. Si bien un porcentaje de los pacientes logran nuevamente la remisión al retomar el tratamiento esto no es así en todos los casos.

Nivel de evidencia: II

Grado de recomendación: A

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 100%

16) En un paciente en remisión, puede considerarse optimizar el tratamiento, espaciando el intervalo o reduciendo la dosis del JAKi.

Espaciar el intervalo o reducir la dosis de un JAKi es seguro en pacientes en remisión prolongada y el riesgo de empujes es bajo ⁽⁴⁾. El tiempo recomendado para iniciar la optimización es con al menos 6 meses de remisión clínica.

Nivel de evidencia: II

Grado de recomendación: B

Nivel de acuerdo: Fuerte a favor 93%

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel de acuerdo
1. Los JAKi no se recomiendan como primera línea terapéutica en el tratamiento de la AR.	I	A	Fuerte a favor 100%
2. En pacientes con AR y falla a los más DMARD-sc, la adición de un JAKi es beneficiosa para controlar la actividad de la enfermedad.	I	A	Fuerte a favor 100%
3. En pacientes con AR y falla a los más DMARD-sc la adición de un JAKi tiene una eficacia comparable a la adición de un DMARD-b.	I	A	Fuerte a favor 100%
4. Los JAKi se ubican en la misma línea terapéutica que los DMARD-b, pero deben considerarse los factores de riesgo de cada paciente, antes de decidir entre uno u otro.	I	A	Fuerte a favor 100%
5. Los JAKi pueden usarse tanto en combinación con DMARD-sc como en monoterapia.	I	A	Fuerte a favor 100%
6. Todos los JAKi tienen una eficacia similar.	II	B	Fuerte a favor 100%
7. Los JAKi tienen un aceptable perfil de seguridad. Sus EA más frecuentes son: náuseas, cefaleas, infecciones respiratorias altas, ITU, aumento del LDL, trombocitosis, elevación de transaminasas y de CPK. Y los EA más relevantes son: infecciones serias incluyendo oportunistas (TBC, reactivación de HZ y VHB), neutropenia y/o linfopenia, deterioro de anemia preexistente, aumento del riesgo de malignidad, aumento del riesgo de eventos tromboembólicos venosos, eventos CV mayores, perforación intestinal.	I	A	Fuerte a favor 100%
8. La reactivación de HZ y las alteraciones del lipidograma pueden considerarse como EA de clase de los JAKi. No se puede descartar que el aumento del riesgo de eventos tromboembólicos, eventos CV mayores y malignidad, correspondan a efectos de clase de los JAKi aunque los datos surgen de un estudio de TOF. El riesgo aumentado de perforación intestinal, podría también corresponder también a un efecto de clase.	II	B	Fuerte a favor 100%
9. Se debe tener precaución en la indicación de JAKi en pacientes con antecedentes CV, de trombosis y de malignidad.	II	B	Fuerte a favor 100%
10. Si bien los resultados de seguridad se evidenciaron en un estudio con TOF con una población de pacientes especial, las agencias regulatorias extendieron precaución de riesgo de EA CV mayores y malignidad a todos los JAKi.	II	B	Débil a favor 93%
11. Se deben realizar estudios de laboratorio y valorar factores de riesgo antes de iniciar un JAKi como: Hemograma, función renal, funcional y enzimograma hepático, perfil lipídico. Serología para VHB,	I	A	Fuerte a favor 100%
‘ VHC, VIH y monitoreo para TBC latente/ En nuestro medio para obtener la cobertura financiera a través del FNR solicitar FR, anti-CCP, ANA, anti-DNA, VES, PCR, Rx tórax y de las articulaciones afectadas. Y según edad y sexo de los pacientes: mamografía, PAP y PSA. - Monitoreo de tuberculosis latente según protocolo.			Fuerte a favor 58%
12. Se recomienda inmunizar al paciente (vacuna antigripal, antineumocócica y hepatitis B) antes de iniciar un JAKi. La vacuna recombinante inactiva contra VHZ no está aún disponible en nuestro medio.	II	B	Fuerte a favor 100% Vacunación recombinante contra el HZ: Fuerte a favor 77%
13. Ante la falla a un JAKi se podría utilizar otro.	III	B	Débil a favor 79%
14. Si un paciente con AR debe suspender un JAKi por un EA considerado de clase, debería cambiarse a otra DMARD con diferente mecanismo de acción.	III	B	Débil a favor 79%
15. No se recomienda suspender un JAKi aunque el paciente esté en remisión de la enfermedad.	II	A	Fuerte a favor 100%

16. En un paciente en remisión, puede considerarse optimizar el tratamiento, espaciando el intervalo o reduciendo la dosis del JAKi. El tiempo recomendado para iniciar la optimización es con al menos 6 meses de remisión clínica.	II	B	Fuerte a favor 93%
--	----	---	-----------------------

*JAKi; inhibidores de la janus kinasa; DMARD: drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad; -se: sintéticas convencionales; -b: biológicas; EA: eventos adversos; ITU: infecciones del tracto urinario; LDL: lipoproteína de baja densidad; CPK: creatinfosfokinasa; TBC: tuberculosis; HZ: herpes zoster; VHB: virus de la hepatitis B; CV: cardiovascular; TOF: tofacitinib; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; FNR: Fondo Nacional de Recursos; FR: factor reumatoideo; anti-CCP: anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados; ANA: antinuerpos antinucleares; anti-DNA: antiuceros a la ácido desoxirribonucleico; VES: velocidad de eritrosedimentación; PCR: proteína C reactiva; Rx: radiografía; PAP: papanicolau; PSA: antígeno prostético específico; VHZ: virus del herpes zoster.

Bibliografía

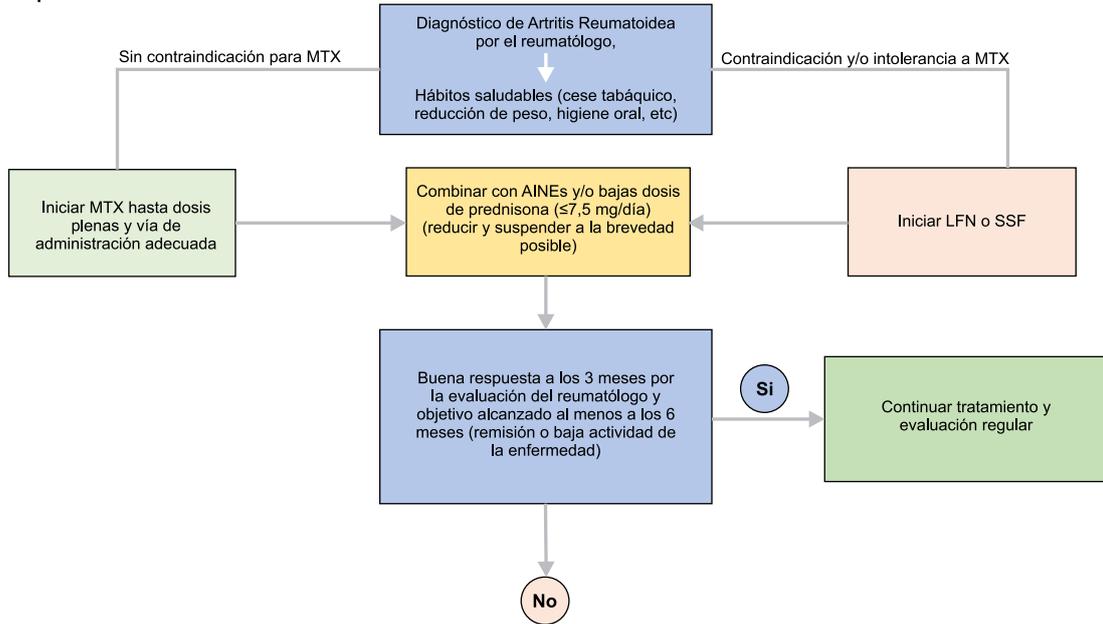
- 1- Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2377-86.
- 2- Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):506-17.
- 3- van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, Fredman A, Mohamed MEF, Chen S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-Naive Patients With Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Multicenter, Multi-Country, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(10): 1607-20.
- 4- Smolen JS, Landewé RB, Bijlsma JW, Burmester G, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79 (6):685—99.
- 5- Dougados M, van der Heijde D, Chen Y, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):88-95.
- 6- Burmester GR, Kremer JM, van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo- controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10139):2503-12.
- 7- van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Bong Lee E, Garcia Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508-19.
- 8- Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt M, Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus placebo or Adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(7):652-62.
- 9- Fleischmann R, Pangan AL, Song In-Ho, Mysler E, Bessette L, Peterfy CH, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1788-800.
- 10- Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to- head, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10093):457-68.
- 11- Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, Bhatt DL, Giles JT, Ytterberg S, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):119—29.
- 12- <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-exige-la-inclusion-de-advertencias-sobre-riesgo-mayor-de-sufrir-efectos- cardiovasculares>.
- 13- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell C, Bradley J, et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(6):495-507.
- 14- Jegatheeswaran J, Turk M, Pope JE. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Immunotherapy.* 2019;11(8):737-54.
- 15- Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):71-87.
- 16- Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, Bhatt DL, Connell CA, Gold D, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(11): 1491-503.
- 17- Winthrop KL, Lebowitz M, Cohen AD, Weinberg JM, Tying SK, Rottinghaus ST, et al. Herpes zoster in psoriasis patients treated with tofacitinib. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(2):302-09.

- 18- Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, Tanaka Y, Yamaoka K, Valdez H, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(10):1960-8.
- 19- Curtis JR, Xie F, Yang S, Bernatsky S, Chen L, Yun H, et al. Risk for Herpes Zoster in Tofacitinib-Treated Rheumatoid Arthritis Patients With and Without Concomitant Methotrexate and Glucocorticoids. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(9):1249-54.
- 20- Bing N, Zhou H, Chen X, Hirose T, Kochin Y, Tsuchida Y et al. Contribution of a European-Prevalent Variant near CD83 and an East Asian-Prevalent Variant near IL17RB to Herpes Zoster Risk in Tofacitinib Treatment: Results of Genome-Wide Association Study Meta-Analyses. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7): 1155-66.
- 21- Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, Silverfield J, Terry K, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):89.
- 22- Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, Hyslop DL, Macias WL, Rooney T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol.* 2019;46(1):7-18.
- 23- Harigai M, Takeuchi T, Smolen JS, Winthrop KL, Nishikawa A, Rooney TP, et al. Safety profile of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with over 1.6 years median time in treatment: An integrated analysis of Phases 2 and 3 trials. *Mod Rheumatol.* 2020;30(1):36- 43.
- 24- Li N, Gou ZP, Du SQ, Zhu XH, Lin H, Liang XF, et al. Effect of JAK inhibitors on high- and low-density lipoprotein in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2022;41(3):6778-8.
- 25- Fondo Nacional de Recursos (2024): “Tratamiento de Artritis Reumatoidea con Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab, Tofacitinib y Upadacitinib. Normativa de cobertura”. Recuperado de: <https://www.fnr.gub.uy> - Normativas.
- 26- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(l):39-52.
- 27- Winthrop K, Klaff J, Liu Y, Garcia Garcia C, Mysler E, Wells AF, et al. Evaluation of response to adjuvanted recombinant zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib: Results from a randomized trial sub-study. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(Suppl l):148-8.
- 28- Retuerto M, Trujillo E, Valero C, Fernández-Espartero C, Soletto CY, García-Valle A, et al. Efficacy and safety of switching Jak inhibitors in rheumatoid arthritis: an observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(3):453-5.

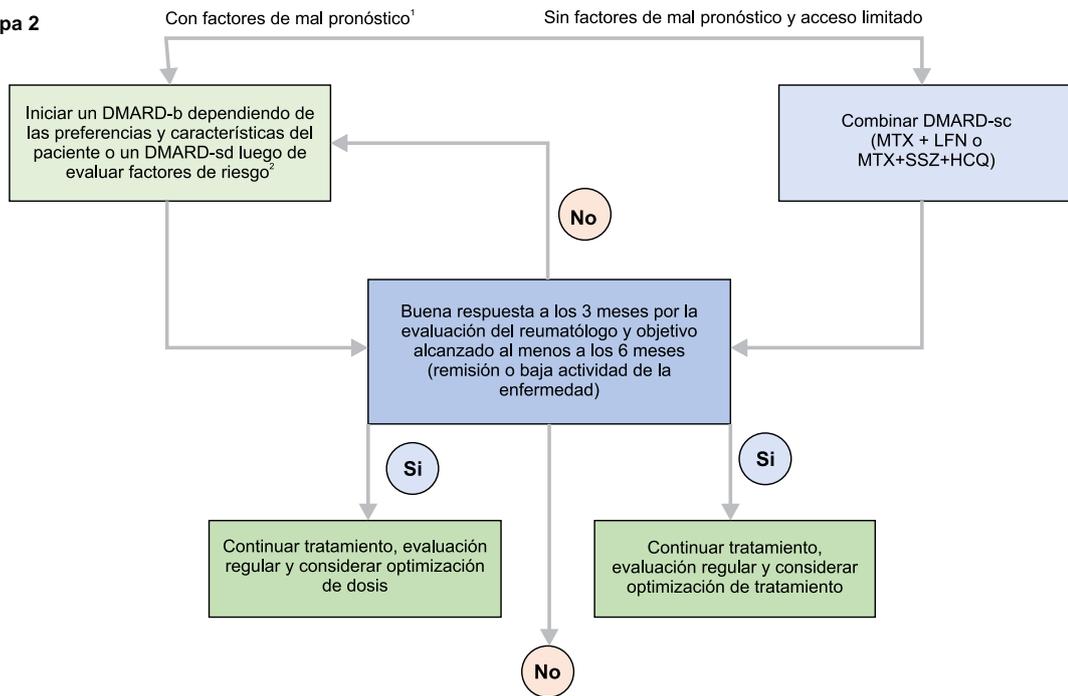
● Algoritmo de tratamiento simplificado de artritis reumatoidea según las recomendaciones de la Sociedad Uruguaya de Reumatología



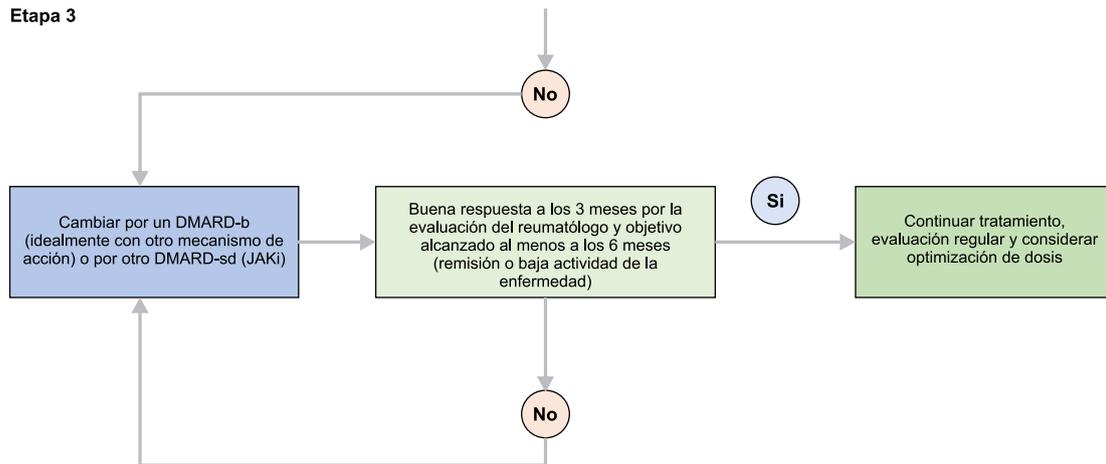
Etapa 1



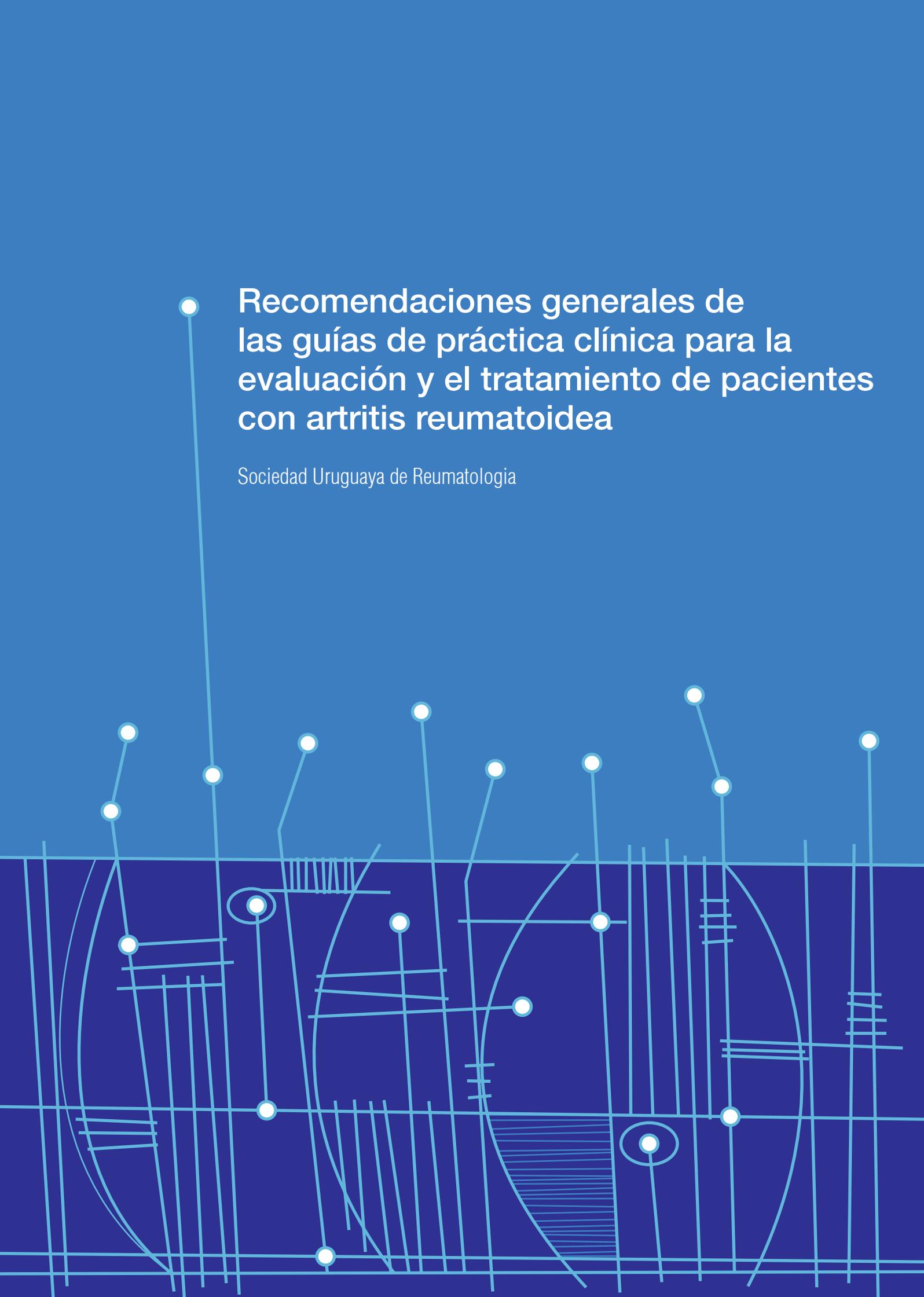
Etapa 2



Etapa 3



1. Alta actividad de la enfermedad, altos títulos de factor reumatoideo (FR) o anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP), erosiones óseas.
 2. Factores de riesgo para uso de JAKi: edad >65 años, fumador actual o pasado, antecedentes o riesgo de malignidad, factores de riesgo cardiovascular o para trombosis.
- * MTX: metotrexato; AINEs: antiinflamatorios no esteroldeos; LFN: leflunomida; SSZ: sulfasalazina; DMARD: drogas anti-reumáticas modificadora de la enfermedad; -b: biológica; -sd: sintética dirigida; -se: sintética convencional; HCQ: hidroxicloroquina; JAKi: Inhibidores de la janus kinasa.

The background features a complex, abstract geometric pattern of white lines and dots on a blue background. The pattern consists of various shapes, including circles, lines, and grids, creating a technical or architectural feel. The lines are of varying thicknesses and orientations, some forming a grid, others being curved or intersecting. The dots are small white circles, some of which are connected to lines, suggesting nodes or data points in a network or diagram.

Recomendaciones generales de las guías de práctica clínica para la evaluación y el tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea

Sociedad Uruguaya de Reumatología

Evaluación y diagnóstico de artritis reumatoide

- 1- El diagnóstico de AR debe ser confirmado por el médico reumatólogo.
- 2- Los criterios de clasificación ACR-EULAR son útiles para el diagnóstico.
- 3- No se debe esperar a que un paciente cumpla criterios ACR/EULAR para hacer el diagnóstico de AR.
- 4- Existe un tiempo oportuno “ventana de oportunidad” para que el diagnóstico de AR resulte en mejores desenlaces funcionales y radiográficos.
- 5- La evaluación objetiva de un paciente con AR debe incluir: escalas, recuento articular, índices compuestos, capacidad funcional, calidad de vida, fatiga, depresión, ansiedad.
- 6- Ante la duda diagnóstica la US y/o la RM pueden ser utilizadas para aumentar la certeza diagnóstica.
- 7- El laboratorio basal de un paciente con AR debe incluir:
- 8- Hemograma completo (recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina, recuento y fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas).
 - Función hepática: enzimas hepáticas (TGO, TGP y FAL).
 - Función renal: azoemia, creatinina, orina completa.
 - Reactantes de fase aguda: VES y PCR.
 - Estos parámetros deben ser evaluados con la periodicidad recomendada según la actividad de la enfermedad.
- 9- La determinación de FR y anti-CCP son útiles para el diagnóstico y pronóstico
- 10- La repetición del FR y del anti-CCP no ofrecería información adicional.
- 11- Los principales factores de mal pronóstico en la AR son: FR y anti-CCP positivos, especialmente a títulos elevados, actividad inflamatoria persistente, discapacidad funcional, presencia de manifestaciones extraarticulares, erosiones óseas y bajo nivel socioeconómico y retardo en la iniciación de un tratamiento específico.
- 12- La periodicidad de la evaluación de los pacientes con AR debe realizarse mientras la enfermedad esté activa cada 1 a 3 meses y en remisión cada 3 a 6 meses.
- 13- La evaluación de la actividad de la enfermedad mediante índices compuestos se debe realizar en cada visita.
- 14- Se considera AR activa si presenta signos y síntomas de inflamación, actividad de la enfermedad de moderada a alta, imposibilidad de disminuir glucocorticoides, progresión radiográfica, deterioro de la capacidad funcional y disminución de la calidad de vida
- 15- La AR es una enfermedad sistémica debido a que puede existir compromiso extraarticular además del articular.
- 16- Los pacientes con AR deben recibir cuidados preventivos y evaluaciones adicionales en otros aspectos de la salud general

AR: artritis reumatoide; US: ultrasonografía; RM: resonancia magnética; TGO: transglutaminasa oxalacética; TGP: transglutaminasa pirúvica; FAL: fosfatasa alcalina; VES: velocidad de eritrosedimentación; PCR: proteína C reactiva; FR: factor reumatoide; anti-CCP: anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados.

Uso de esteroides, anti inflamatorios y analgésicos en artritis reumatoide

- 1- Los esteroides a bajas dosis son útiles en AR activa como terapia puente, ante la necesidad de ajustar dosis o ante cambios del tratamiento o ante la presencia de contraindicaciones o falta de respuesta a los AINEs.
- 2- Se considera que la dosis menor o igual a 7.5 mg de prednisona o su equivalente es una dosis baja para el tratamiento de AR.
- 3- Usar esteroides a bajas dosis durante menos de 3 meses o en ciclos cortos al iniciar o cambiar un DMARD.
- 4- Los esteroides no están indicados como terapia única en pacientes con AR.
- 5- El tratamiento con esteroides en un paciente con AR debe ser indicado por el menor tiempo posible
- 6- Los esteroides presentan una amplia gama de efectos secundarios que afectan múltiples sistemas.
- 7- Antes de iniciar tratamiento con esteroides se deben evaluar factores de riesgo CV, densidad mineral ósea y estatus de vacunación en los pacientes con AR.
- 8- Los esteroides a dosis bajas pueden utilizarse durante el embarazo y la lactancia
- 9- Los esteroides en altas dosis pueden ser usados en pacientes con AR con manifestaciones extraarticulares
- 10- Se recomienda precaución ante suspensiones brusca de esteroides debido al riesgo de insuficiencia suprarrenal por supresión del eje HHA.
- 11- Los esteroides intraarticulares son útiles en enfermedad activa mono u oligoarticular.
- 12- No hay evidencia clara sobre el número de infiltraciones que puede recibir un paciente en la misma articulación
- 13- Existen diferentes esteroides para uso intraarticular.
- 14- Pacientes que reciben esteroides en forma crónica y van a ser sometidos a cirugía se recomienda administrar hidrocortisona parenteral previamente a la cirugía para prevenir una insuficiencia suprarrenal causada por el estrés quirúrgico.
- 15- Los AINEs tienen indicación en el tratamiento de los pacientes con AR.
- 16- Todos los AINEs son eficaces para mejorar el dolor, la función y el bienestar en AR.
- 17- Existen diferencias en la seguridad gastrointestinal y cardiovascular de los AINEs.
- 18- Los AINEs deben usarse por cortos periodos y a la dosis más baja posible en los pacientes con AR.
- 19- Los AINEs pueden usarse en forma concomitante con los DMARDs.
- 20- Los principales EA de los AINEs son GI, CV, hepáticos y renales.
- 21- Los AINEs aumentan el riesgo CV.
- 22- Los analgésicos tienen indicación en pacientes con AR para controlar el dolor.

*AR: artritis reumatoide, AINEs: antiinflamatorios no esteroides, DMARD: droga anti-reumática modificadora de la enfermedad, CV: cardiovascular, HHA: hipotálamo-hipofisario-adrenal, EA: eventos adversos, GI: gastrointestinal.

Tratamiento de la artritis reumatoide con DMARD sintéticos convencionales (DMARD - sc)

- 1- Todo paciente con AR activa debe iniciar tratamiento con DMARD-sc.
- 2- El tratamiento con DMARD-sc debe iniciarse en forma temprana en un paciente con AR activa.
- 3- La evaluación previa al inicio de un DMARD-sc depende de cada paciente y la presencia de comorbilidades.
- 4- El objetivo del tratamiento utilizando DMARD- se en pacientes con AR es lograr la remisión sostenida o al menos baja actividad de la enfermedad.
- 5- La indicación del tratamiento con DMARD-sc y su supervisión debe estar a cargo del médico reumatólogo.
- 6- El tratamiento con DMARD-sc se debe iniciar en monoterapia.
- 7- El DMARD-sc de elección para iniciar tratamiento es el MTX.
- 8- El MTX debe iniciarse a dosis de 10 a 15 mg semanales e ir aumentando, de ser necesario, hasta una dosis máxima de 25 mg/semana.
- 9- El MTX debe ser utilizado junto con el ácido fólico a dosis de 5-10 mg semanales, a las 24-48 horas posteriores a su administración.
- 10- En caso de contraindicaciones o intolerancia al MTX se puede usar tanto LFN como SSZ.
- 11- El objetivo y seguimiento del tratamiento con DMARD-sc debe seguir el concepto de T2T.
- 12- El objetivo principal en el tratamiento en AR es lograr la remisión de la enfermedad.
- 13- En caso que el paciente con AR, no alcance el/los objetivos terapéuticos con la dosis y tiempo adecuado de MTX, se puede considerar la asociación con otro DMARD-sc.
- 14- Los esteroides a bajas dosis pueden asociarse a los DMARD-sc al inicio del tratamiento, solo en forma de terapia puente.
- 15- En un paciente con AR en tratamiento con DMARD-sc se debe realizar un estrecho control cada 1-3 meses hasta lograr el objetivo terapéutico.
- 16- Una vez logrado el objetivo terapéutico no es conveniente suspender el tratamiento con DMARD-sc.
- 17- Una vez logrado el objetivo terapéutico, puede considerarse la reducción de las dosis de la medicación, siempre cuando el paciente esté en “remisión sostenida”.

*AR: artritis reumatoidea; DMARD: drogas anti-reumática modificadora de la enfermedad; -se: sintéticas convencional; MTX: metotrexate; LFN: leflunomida; SSZ: sulfasalazina; T2T: treat to target.

Tratamiento de la artritis reumatoide con DMARD biológicos (DMARD-b)

- 1- Las DMARD-b están indicadas en primera línea de tratamiento sólo si existe contraindicación formal para MTX u otras DMARD-sc.
- 2- En pacientes con AR y falla a 1 o más DMARD-sc, la adición de DMARD-b es beneficiosa para controlar la actividad de la enfermedad.
- 3- Se recomienda usar las DMARD-b en combinación con DMARD-sc, sin embargo, es posible utilizar algunos en monoterapia.
- 4- TCZ y SAR pueden ser indicados en monoterapia en pacientes con AR.
- 5- Todos las DMARD-b son igualmente eficaces.
- 6- Los EA más frecuentes son:
 - TNFi: infecciones leves a moderadas (menos frecuentemente TBC), reacciones al sitio de inyección, exacerbación o psoriasis de “novo”
 - IL6i: alteración de las enzimas hepáticas, del perfil lipídico y neutropenia.
 - ABA: infecciones vías respiratorias y urinarias.
 - Anti-CD20: síntomas vinculados a administración, empeoramiento de IC previa.
- 7- Todos las DMARD-b, son iguales en cuanto a seguridad
- 8- Antes de iniciar el tratamiento con DMARD-b se deben solicitar ciertos estudios como parte del monitoreo.
- 9- Ante el fallo a un TNFi, si bien cambiar a otro es una alternativa válida, cambiar por otro mecanismo de acción puede proporcionar mejores resultados en el corto y mediano plazo.
- 10- Existen circunstancias especiales (comorbilidades) que hacen que se prefiera una DMARD-b sobre otra.
- 11- La suspensión de DMARD-b en un paciente con AR en remisión no se aconseja.
- 12- En un paciente con AR en remisión durante al menos 6 meses puede considerarse optimizar el tratamiento, espaciando el intervalo entre las dosis o reduciendo la dosis de la DMARD-b.
- 13- Los biosimilares pueden utilizarse como sustituto de las DMARD-b originales.
- 14- Un biosimilar debe demostrar la similitud con el producto de referencia en términos de estructura, actividad biológica, eficacia y seguridad antes de que puedan comercializarse. Debe cumplir con los requisitos de las agencias reguladoras internacionales como EMA o FDA.
- 15- Es posible el cambio de un DMARD-b por un biosimilar. La evidencia disponible, es para ADA, IFX, ETN y RTX.

*DMARD: droga anti-reumática modificadora de la enfermedad; -b: biológica; -se: sintética convencional; TCZ: tocilizumab; SAR: sarilumab; AR: artritis reumatoidea; EA: evento adverso; TNF: tumor necrosis factor; i: inhibidor; TBC: tuberculosis; IL-6: interleuquina 6; ABA: abatacept; CD20: cluster differentiation 20; ADA: adlimumab; IFX: infliximab; ETN: etanercept; RTX: rituximab.

Tratamiento de la artritis reumatoide con DMARD sintéticos dirigidos (DMARD-sd)

- 1- Los JAKi no se recomiendan como primera línea terapéutica en el tratamiento de la AR.
- 2- En pacientes con AR y falla a 1 o más DMARD-sc, la adición de un JAKi es beneficiosa para controlar la actividad de la enfermedad.
- 3- En pacientes con AR y falla a 1 o más DMARD-sc la adición de un JAKi tiene una eficacia comparable a la adición de un DMARD-b.
- 4- Los JAKi se ubican en la misma línea terapéutica que los DMARD-b, pero deben considerarse los factores de riesgo de cada paciente, antes de decidir entre uno u otro.
- 5- Los JAKi pueden usarse tanto en combinación con DMARD-sc como en monoterapia.
- 6- Todos los JAKi tienen una eficacia similar.
- 7- Los JAKi tienen un aceptable perfil de seguridad. Sus EA más frecuentes son: náuseas, cefaleas, infecciones respiratorias altas, ITU, aumento del LDL, trombocitosis, elevación de transaminasas y de CPK. Y los EA más relevantes son: infecciones serias incluyendo oportunistas (TBC, reactivación de HZ y VHB), neutropenia y/o linfopenia, deterioro de anemia preexistente, aumento del riesgo de malignidad, aumento del riesgo de eventos tromboembólicos venosos, eventos CV mayores, perforación intestinal.
- 8- La reactivación de HZ y las alteraciones del lipidograma pueden considerarse como EA de clase de los JAKi. No se puede descartar que el aumento del riesgo de eventos tromboembólicos, eventos CV mayores y malignidad, correspondan a efectos de clase de los JAKi aunque los datos surgen de un estudio de TOF. El riesgo aumentado de perforación intestinal, podría también corresponder también a un efecto de clase. Se debe tener precaución en la indicación de JAKi en pacientes con antecedentes CV, de trombosis y de malignidad.
- 9- Si bien los resultados de seguridad se evidenciaron en un estudio con TOF con una población de pacientes especial, las agencias regulatorias extendieron precaución de riesgo de EA CV mayores y malignidad a todos los JAKi. Se deben realizar estudios de laboratorio y valorar factores de riesgo antes de iniciar un JAKi como: Hemograma, función renal, funcional y enzimograma hepático, perfil lipídico. Serología para VHB, VHC, VIH y monitoreo para TBC latente. En nuestro medio para obtener la cobertura financiera a través del FNR solicitar FR, anti-CCP, ANA, anti-DNA, VES, PCR, Rx tórax y de las articulaciones afectadas. Y según edad y sexo de los pacientes: mamografía, PAP y PSA, monitoreo de tuberculosis latente según protocolo.
- 10- Se recomienda inmunizar al paciente (vacuna antigripal, antineumocócica y hepatitis B) antes de iniciar un JAKi. La vacuna recombinante inactiva contra VHZ no está aún disponible en nuestro medio.
- 11- Ante la falla a un JAKi se podría utilizar otro.
- 12- Si un paciente con AR debe suspender un JAKi por un EA considerado de clase, debería cambiarse a otra DMARD con diferente mecanismo de acción.
- 13- No se recomienda suspender un JAKi aunque el paciente esté en remisión de la enfermedad.
- 14- En un paciente en remisión, puede considerarse optimizar el tratamiento, espaciando el intervalo o reduciendo la dosis del JAKi. El tiempo recomendado para iniciar la optimización es con al menos 6 meses de remisión clínica.

*JAKi: inhibidores de la janus kinasa; DMARD: drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad; -se: sintéticas convencionales; -b: biológicas; EA: eventos adversos; ITU: infecciones del tracto urinario; LDL: lipoproteína de baja densidad; CPK: creatinfosfokinasa; TBC: tuberculosis; HZ: herpes zoster; VHB: virus de la hepatitis B; CV: cardiovascular; TOF: tofacitinib; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; FNR: Fondo Nacional de Recursos; FR: factor reumatoideo; anti-CCP: anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados; ANA: anticuerpos antinucleares; anti-DNA: anticuerpos a la ácido desoxirribonucleico; VES: velocidad de eritrosedimentación; PCR: proteína C reactiva; Rx: radiografía; PAP: papanicolau; PSA: antígeno prostático específico; VHZ: virus del herpes zoster.