



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Documento de consenso

Actualización de las Guías para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología 2023



Carlos Abud-Mendoza^a, Francisco Javier Aceves-Ávila^b, César Alejandro Arce-Salinas^c, José Álvarez Nemegyei^d, Leonor Barile-Fabris^e, Sergio Durán-Barragán^f, Diana Elsa Flores-Alvarado^g, Eufrates Hernández-Núñez^h, Fedra Irazoque-Palazuelosⁱ, José Francisco Moctezuma-Ríos^j, Virginia Pascual-Ramos^k, Margarita Portela-Hernández^l, Luis Humberto Silveira^m, Lilia Andrade-Ortega^{h,i}, Ana Barrera-Vargas^k, Sandra Carrillo-Vázquezⁿ, Zully Castro-Colin^o, Enrique Cuevas-Orta^a, Luis Felipe Flores-Suárez^p, Guillermo Arturo Guaracha-Basáñez^k, María Fernanda Hernández-Cabrera^q, Iván de Jesús Hernández-Galarza^g, David Alejandro Herrera-vanOostdam^a, Adriana Concepción Lobato-Belmonte^j, Laura Aline Martínez-Martínez^m, Marco Ulises Martínez-Martínez^r, Gabriel Medrano-Ramírez^j, Francisco Javier Merayo-Chalico^k, Graciela Meza-López y Olguín^j, Francisco Olan^h, Genaro Peña-Santos^s, César Ramos-Remus^b, Greta Reyes-Cordero^t, Vijaya Rivera-Terán^u, Jorge Rojas-Serrano^v, Griselda Serna-Peña^g, Sandra Sicsik-Ayala^w, César Armando Sifuentes-Cantú^x, David Vega-Morales^y, Pablo Villaseñor-Ovies^z, Daniel Xibillé-Friedmann^{aa} y César Pacheco-Tena^{ab,*}

^a Servicio de Reumatología, Hospital Ignacio Morones Prieto, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

^b Unidad de Investigación en Enfermedades Crónicas-Degenerativas, S.C. Guadalajara, Jalisco, México

^c Colegio Mexicano de Reumatología. A.C

^d Escuela de Medicina, Universidad Marista, Mérida, Yucatán, México

^e Hospital Ángeles del Pedregal, La Magdalena Contreras, CDMX, México

^f Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^g Servicio de Reumatología, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

^h Medicina Interna, Hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez, Villa Hermosa, Tabasco, México

ⁱ Servicio de Reumatología, Hospital CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

^j Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», Ciudad de México, México

^k Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^l Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

^m Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez», Ciudad de México, México

ⁿ Hospital Regional 1.º de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México, México

^o Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza «Antonio Fraga Mouret», IMSS, Ciudad de México, México

^p Clínica de Vasculitis Sistémicas Primarias, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México

^q Hospital General Regional 220, IMSS, Toluca, Estado México, México

^r Hospital General de Subzona No. 9, IMSS, Rioverde, San Luis Potosí, México

^s Asunción Ixtaltepec, Oaxaca, México

^t Hospital Angeles Chihuahua, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua, México

^u Registro Mexicano de Acotamientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumatólogicas (Biobadamex), Colegio Mexicano de Reumatología, Ciudad de México, México

^v Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México

^w Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, Torreón, Coahuila, México

^x Servicio de Reumatología, Hospital Central Sur de PEMEX, Tlalpan, Ciudad de México, México

^y Reumatología y Centro de Infusión, Hospital General de Zona No. 17, IMSS, Nuevo León, México

^z Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Tijuana, Tijuana, Baja California, México

^{aa} Hospital General de Cuernavaca, Servicios de Salud de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México

^{ab} Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua, México

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dr.cesarpacheco@gmail.com (C. Pacheco-Tena).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2024.02.002>

1699-258X/© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de enero de 2024

Aceptado el 2 de febrero de 2024

On-line el 4 de abril de 2024

Palabras clave:

Artritis reumatoide
 Guías de tratamiento
 México
 Terapia biológica
 FARME

RESUMEN

Objetivo: Desarrollar guías actualizadas para el manejo farmacológico de la artritis reumatoide (AR).

Métodos: Se conformó un grupo de expertos que fueran representativos de las distintas regiones geográficas y los diferentes servicios médicos que atienden a la población mexicana con AR. Se desarrollaron preguntas basadas en Población, Intervención, Comparación y Desenlace [Outcome] (PICO) que fueron consideradas relevantes desde el punto de vista clínico; las preguntas encontraron su respuesta en los resultados de una revisión sistemática de la literatura (RSL) reciente y la validez de la evidencia fue evaluada mediante el sistema GRADE, considerado un estándar para estos fines. Posteriormente, el grupo de expertos desarrolló un acuerdo en la dirección y fuerza de las recomendaciones mediante un proceso de votación en distintas etapas.

Resultados: Las guías actualizadas para el tratamiento de la AR categorizan en forma estratificada a las distintas opciones terapéuticas incluyendo las distintas familias de fármacos modificadores de la enfermedad (FARME): convencionales, biológicos e inhibidores de JAK), además de AINE, glucocorticoides y analgésicos. Establece por consenso el uso de todos ellos en distintas subpoblaciones de interés de pacientes con AR, y aborda, además, aspectos relacionados con la vacunación, la COVID-19, la cirugía, el embarazo y la lactancia entre otros.

Conclusiones: La presente actualización de las guías mexicanas para el tratamiento farmacológico de la AR brinda elementos de referencia en la toma de decisiones basados en la evidencia científica más reciente, y recomienda la participación del paciente para la toma de decisiones conjuntas en la búsqueda del mayor beneficio de nuestros pacientes; establece además, recomendaciones para el manejo de una diversidad de condiciones relevantes que afectan a nuestros pacientes.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Update of the Guidelines for the Pharmacological Treatment of Rheumatoid Arthritis by the Mexican College of Rheumatology 2023

A B S T R A C T

Keywords:

Rheumatoid arthritis
 Treatment guidelines
 Mexico
 Biological therapy
 DMARDs

Objective: To develop updated guidelines for the pharmacological management of rheumatoid arthritis (RA).

Methods: A group of experts representative of different geographical regions and various medical services catering to the Mexican population with RA was formed. Questions based on Population, Intervention, Comparison, and Outcome (PICO) were developed, deemed clinically relevant. These questions were answered based on the results of a recent systematic literature review (SLR), and the evidence's validity was assessed using the GRADE system, considered a standard for these purposes. Subsequently, the expert group reached consensus on the direction and strength of recommendations through a multi-stage voting process.

Results: The updated guidelines for RA treatment stratify various therapeutic options, including different classes of DMARDs (conventional, biologicals, and JAK inhibitors), as well as NSAIDs, glucocorticoids, and analgesics. By consensus, it establishes the use of these in different subpopulations of interest among RA patients and addresses aspects related to vaccination, COVID-19, surgery, pregnancy and lactation, and others.

Conclusions: This update of the Mexican guidelines for the pharmacological treatment of RA provides reference points for evidence-based decision-making, recommending patient participation in joint decision-making to achieve the greatest benefit for our patients. It also establishes recommendations for managing a variety of relevant conditions affecting our patients.

© 2024 Published by Elsevier España, S.L.U.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica que afecta a las articulaciones sinoviales; es una enfermedad crónica y progresiva en la cual el proceso inflamatorio se traduce eventualmente en la destrucción articular y en la discapacidad. Su historia natural se caracteriza por el agravamiento progresivo de esta inflamación articular y sistémica; la cual, afortunadamente puede ser modificada por el uso de tratamientos específicos, los cuales deben ser evaluados y reestructurados periódicamente en función del resultado obtenido. Si el tratamiento no logra inducir remisión, o en su defecto, baja actividad de la enfermedad, el pronóstico de los pacientes se empobrece significativamente, no solo a nivel articular, sino también a nivel sistémico comprometiendo las esferas cardiovascular, pulmonar y óseo metabólica, entre otras¹. La AR es una enfermedad prevalente en México, que afecta a más del 2% de la población en algunas regiones del país.

La estrategia del tratamiento basado en objetivos (*treat to target*) en la AR es una estrategia conformada por ciclos de evaluación y reestructuración terapéutica basada en indicadores objetivos de actividad de la enfermedad, y tiene como meta llevar a los pacientes a un estado de remisión de la enfermedad o en su defecto de baja actividad mediante la optimización de su tratamiento. Es evidente que el tratamiento de la AR se encuentra en constante evolución, incorporando el nuevo conocimiento de la eficacia y la seguridad de los medicamentos específicos, además de nuevos agentes.

Desde la generación de las últimas guías mexicanas, se ha generado nueva evidencia respecto a la eficacia y a la seguridad de las distintas alternativas terapéuticas para pacientes con AR, y consideramos que una revisión de las guías incorporando evidencia reciente es adecuada. Se realiza con la finalidad de obtener un mayor beneficio para nuestros pacientes, y para que facilite la toma de decisiones basadas en evidencia para el médico reumatólogo y

demás personal de salud vinculado en el manejo de los pacientes con AR.

Enfatizamos la terapéutica en subgrupos especiales, y así mismo, y dada la naturaleza de nuestros tiempos, incluimos apartados específicos para la COVID-19, vacunación y otros temas de interés.

Justificación

La prevalencia mundial de la AR oscila alrededor del 1% en la población adulta, sin embargo, esta prevalencia es mayor en algunas regiones de nuestro país, como Yucatán, en donde es mayor al 2%. Afecta predominantemente a mujeres en la quinta década de la vida, y se ha descrito que la edad de inicio en pacientes mexicanos es hasta 10 años menor en comparación con poblaciones caucásicas europeas¹; este inicio más temprano es un factor que empobrece el pronóstico de nuestros pacientes.

La AR, es la enfermedad poliarticular, simétrica, potencialmente progresiva, incapacitante e invalidante, que en su historia natural puede acortar la supervivencia de 3 a 18 años, por lo que, es imperativo lograr la remisión de la enfermedad o al menos actividad baja desde las etapas más tempranas de la enfermedad, e impedir en la medida de lo posible las complicaciones sistémicas de la inflamación extraarticular, incluyendo la afección cardiovascular, principal causa de muerte. El fracaso de las estrategias iniciales en el tratamiento establece la necesidad de escalar el tratamiento en forma secuencial y en ocasiones considerar el diagnóstico de la AR de difícil control^{2,3}.

La afección cardiovascular, se manifiesta en ocasiones con eventos cardiovasculares mayores (infarto del miocardio, muerte súbita, insuficiencia cardíaca, trombo-embolismo pulmonar fibrilación auricular y enfermedad vascular cerebral)⁴, es la principal causa de mortalidad, seguida por la afección pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial)⁵.

Otro problema derivado, tanto de la actividad de la AR como del tratamiento con prednisona ≥ 5 mg/d o equivalente, es la osteoporosis que se presenta en el 30% de los pacientes⁶. Además, pueden existir otras manifestaciones extraarticulares, que incluyen alteraciones del sueño, astenia, etc.^{7,8}.

Metodología

Objetivo general: formular recomendaciones informadas en evidencia científica sobre el tratamiento farmacológico de pacientes con AR para mejorar su calidad de vida y reducir las complicaciones asociadas a la enfermedad. Aspectos clínicos incluidos: tratamiento y poblaciones especiales. Aspectos clínicos no incluidos: detección, prevención, diagnóstico y rehabilitación. Usuarios diana: médicos reumatólogos. Declaración de conflicto de intereses: los integrantes del grupo desarrollador informaron de la presencia o no de potenciales conflictos de intereses; la información fue recabada mediante un formato estandarizado. El grupo desarrollador de la guía (GDG) fue convocado por el Colegio Mexicano de Reumatología (CMR), quien reunió especialistas en reumatología que contaran con amplia experiencia en el tratamiento de la AR. Se desarrollaron preguntas clínicas en formato PICO, análisis de la evidencia y la elaboración de las recomendaciones, coordinados por expertos en metodología de elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) y en medicina basada en evidencia (MBE). Además, se contó con la ayuda de un bibliotecólogo para la elaboración de los algoritmos para la búsqueda sistemática de la evidencia. Al ser formuladas las preguntas clínicas, fueron definidos los criterios de inclusión para estructurar la estrategia de búsqueda a partir de la fecha de la última actualización y publicación de la guía (2019). Se consultaron las bases de datos de Pubmed (R: 497), Embase (R: 519) y The Cochrane Library (R: 4). Por otra parte, se realizó una búsqueda en la base

de datos Latinoamericana de LILACS, para ello se utilizó el portal regional de BVS, obteniendo 13 resultados. Los principales descriptores (Medical Subject Headings [MeSH]), pero no los únicos, empleados para la búsqueda sistemática de evidencia fueron: *rheumatoid arthritis, treatment, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, leflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine, methotrexate, tumor necrosis factor inhibitors, etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, anti interleukin-6 (anti-IL6, tocilizumab, sarilumab, sirukumab), abatacept, monoclonal anti-B cell antibody, rituximab, protein kinase inhibitors or janus kinase inhibitors or JAK Inhibitors, baricitinib, upadacitinib, filgotinib, tofacitinib, biosimilar disease modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids y nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. En total, las búsquedas arrojaron un universo de 532 documentos únicos de los cuales seleccionamos 161. Revisión de la literatura: 2 miembros del grupo desarrollador seleccionaron los documentos potencialmente útiles mediante título y resumen. Se identificaron las publicaciones útiles para revisión del texto completo. Ante cualquier falta de acuerdo entre los 2 evaluadores, se involucró a un tercero para llegar a un acuerdo. Para la generación de un juicio de la confiabilidad de la evidencia, se utilizó el sistema GRADE. Los datos extraídos de esta revisión fueron colocados en las tablas de evidencias elaboradas por medio del *software* GRADEprofiler. Formulación de las recomendaciones: Para la formulación de recomendaciones se utilizaron los datos contenidos en las tablas de evidencia aunado a la experiencia clínica del GDG. Para cada recomendación se realizó un consenso estructurado en el que participaron expertos clínicos y metodólogos. En los casos en los que la evidencia no existía o era insuficiente, se llevó a cabo un consenso que incluyó a todos los involucrados en el GDG para la generación de una recomendación. Para la realización de los consensos se utilizó el método Delphi.

Principios generales del tratamiento de la artritis reumatoide

- Realizar el diagnóstico en fases iniciales.
- Iniciar el tratamiento lo más cercano posible en relación con el horizonte clínico.
- Individualizar el tratamiento.
- El médico reumatólogo es el responsable de dirigir el tratamiento farmacológico de los pacientes con AR, por lo tanto, la referencia del paciente en forma temprana es de gran importancia.
- Tratar la AR sea por acuerdo conjunto entre el paciente y el médico.
- Al iniciar o modificar el tratamiento farmacológico para AR, considerar aspectos personales del paciente, lo que incluye comorbilidades.
- El tratamiento farmacológico para la AR tiene como objetivo la remisión o en su defecto la baja actividad de la enfermedad.
- Considerar las alternativas terapéuticas, basado en la disponibilidad y accesibilidad del contexto del paciente.
- Realizar la vigilancia de efectos adversos (EA) relacionados con el perfil de seguridad y mecanismo de acción de cada medicamento, en especial de los fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FARMEb) o inhibidores de las proteínas-cinasas (i-JAK).
- No se recomienda el uso de FARMEb o i-JAK en pacientes con infección activa.

Línea terapéutica

Antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) forman parte del tratamiento de los síntomas de la AR, todos son útiles de acuerdo a las características de cada paciente. El celecoxib, inhibidor selec-

tivo de COX-2, se asocia con una menor tasa de mortalidad general y por causas cardiovasculares, tanto al compararlo con otros AINE como con placebo⁹; de igual forma, su empleo se ha relacionado con menor aumento de las cifras de presión arterial, sistólica y diastólica y menor incidencia de hipertensión arterial, en comparación con otros AINE¹⁰. El etoricoxib muestra mayor seguridad gastrointestinal cuando se compara con otros AINE¹¹ no selectivos en pacientes con AR.

El uso de glucocorticoides (GC) en bajas dosis (equivalente a 10 mg o menos de prednisona) en pacientes con AR, se asocia con disminución de la densidad mineral ósea lumbar y femoral, con mayor prevalencia (13%) de fracturas vertebrales, comparado con pacientes que no los usaron¹². Por otra parte, el uso de 5 mg de prednisona como mantenimiento por 24 semanas en pacientes que habían alcanzado remisión o baja actividad con tocilizumab, se asoció a índices menores de actividad, medidos con DAS-28, y menor riesgo de reactivación posterior a ese lapso de tiempo¹³; asimismo, se asoció a mejor calidad de vida a largo plazo, aunque con mayor frecuencia de EA¹⁴. De forma importante, aún en pacientes sin marcadores de mal pronóstico que emplearon GC en el esquema inicial de tratamiento COBRA-slim se determinó que mantuvieron menor actividad de la enfermedad, incluso luego de 16 semanas de suspenderlos¹⁵, además, posterior a su administración, los pacientes que recibieron GC con este esquema, presentaron menor consumo de AINE, menor necesidad de analgésicos¹⁶ y menor dolor espontáneo¹⁷. Aunque este beneficio parece no observarse con otros esquemas de tratamiento¹⁸.

Certeza de la evidencia: Baja ○○○

Recomendaciones

Se sugiere considerar a los AINE en el control de los síntomas de la enfermedad.

Condicional a favor.

Se recomienda no combinar AINE.

Fuerte a favor.

Se sugiere individualizar el uso de prednisona ≤ 10 mg/día o equivalente como terapia «puente» con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FARMEsc) o en caso de no lograr el control de la enfermedad con FARMEsc en pacientes con diagnóstico de AR. Usar la menor dosis por el menor tiempo posible.

Condicional a favor.

Se sugiere individualizar el uso de dosis bajas de GC (prednisona ≤ 10 mg/día o equivalente) en AR temprana (menos de 6 meses de evolución) con factores de mal pronóstico (seropositividad, alta actividad clínica, erosiones), para disminuir la actividad clínica y la progresión radiográfica. Usar la menor dosis por el menor tiempo posible.

Condicional a favor.

Se sugiere individualizar el uso de dosis altas de GC (pulsos de metilprednisolona) por vía intravenosa, en pacientes con manifestaciones extraarticulares graves (mononeuritis múltiple, vasculitis reumatoide).

Fuerte a favor.

Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales

Metotrexato (MTX)

El MTX continúa siendo el pilar del manejo de la AR, se recomienda como tratamiento inicial en los pacientes con AR activa, ya sea en monoterapia o en combinación con GC, FARMEsc o FARMEb¹⁹. No se recomienda iniciar a dosis alta (mayor a 15 mg/semana), ya que, aunque se asoció a menor DAS, no se relacionó con menor puntuación en el cuestionario de evaluación de

la salud (HAQ, por sus siglas en inglés). Al beneficio del MTX en la actividad de la enfermedad, se agrega la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares. En general, el uso de MTX tiene buena aceptación entre los pacientes, con preferencias leves del tratamiento parenteral (subcutáneo o intramuscular) sobre la vía oral²⁰. Los pacientes están conscientes del beneficio del tratamiento sobre los efectos secundarios, ya sean serios o no serios. La presencia de un índice de masa corporal (IMC) alto, factor reumatoide (FR) positivo y HAQ elevado, aumentan el riesgo de interrumpir el tratamiento por EA, siendo los gastrointestinales los más frecuentes²¹. Anticuerpos a péptidos/proteínas citrulinadas (ACPA) negativos, tabaquismo y elevación de creatinina se asocian a riesgo de transaminasitis, por lo que es importante la monitorización a través de las pruebas de función hepática. Por el riesgo de toxicidad hematológica, es importante la realización de biometría hemática. A fin de disminuir los EA secundarios por MTX, se recomienda el uso de ácido fólico²².

Certeza de la evidencia: Moderada ⊗⊗⊗○

Recomendaciones

Se recomienda el empleo de FARMEsc tan pronto como sea posible.

Fuerte a favor.

Se recomienda el uso de MTX en monoterapia como tratamiento inicial en pacientes con AR activa (iniciar el tratamiento con MTX por vía oral debido a la facilidad de administración; en caso de requerir dosis > 15 mg/semana debe considerarse el uso de MTX parenteral). En caso de respuesta inadecuada a monoterapia de MTX o enfermedad activa con factores de mal pronóstico, emplearlo en combinación con otros FARMEsc o FARMEb o i-JAK.

Fuerte a favor.

Se recomienda el uso de monoterapia con FARMEsc en pacientes con AR activa sin exposición previa a FARME.

Fuerte a favor.

Se sugiere que en pacientes con AR que no respondan a FARMEsc en monoterapia se use triple terapia con FARMEsc o terapia combinada con MTX y FARMEb.

Condicional a favor

Leflunomida (LEF)

Baes et al., reportaron que la LEF a dosis de 20 mg/día tenía la mayor probabilidad de ser el mejor tratamiento en función del número de abandonos por falta de eficacia²³, y en una comparación de LEF con tacrolimus, se reportó diferencia de medias del DAS 28 de $-0,18$ (IC 95%: $-6,81-0,44$) a las 28 semanas²⁴. La adición de LEF a MTX es mejor que MTX como monoterapia para mejorar la actividad, función y calidad de vida a corto/mediano plazo. En una revisión sistemática, en la que se evaluó la eficacia de LEF como monoterapia vs. MTX a 52 semanas (OR: 0,88; IC 95%: 0,74-1,06) para ACR20, se observó tendencia a favor del MTX, con una diferencia de medias (DM) en el número de articulaciones inflamadas de $-0,82$ (IC 95%: 0,24-1,39) y de 0,27 (IC 95%: $-0,4-0,94$) en el número de articulaciones dolorosas. La LEF se asoció a mayor incremento en las enzimas hepáticas al comparar con MTX, con un OR: 0,38 (IC 95%: 0,27-0,3), sin embargo, se asoció a menores molestias gastrointestinales (OR: 1,44; IC 95%: 1,17-1,79). Con respecto a infecciones no serias, fueron muy similares²⁵. En un estudio basado en los objetivos «*treat-to-target*» para la adición de un segundo FARMEsc a pacientes que ya recibían MTX, no se observó cambio al combinar con HCQ o sulfasalazina, a diferencia de la combinación con LEF con la que hubo mejoría en la actividad de la enfermedad sin mayor frecuencia de EA²⁶.

Certeza de la evidencia: Moderada ⊗⊗⊗○

Recomendaciones

Se recomienda el uso de LEF en monoterapia como tratamiento inicial en pacientes con AR activa; en caso de respuesta inadecuada a monoterapia se sugiere usarse en combinación con otros FARMEsc, FARME-b o i-JAK.

Fuerte a favor.

Hidroxicloroquina (HCQ)

En 2 revisiones sistemáticas y un metaanálisis que compararon HCQ como monoterapia o en combinación con MTX, sulfasalazina (SSZ) y/o LEF, la eficacia de HCQ contra SSZ fue muy similar, en período de 6 meses, para la velocidad de sedimentación globular (VSG), la rigidez matutina, el número de articulaciones inflamadas, el dolor articular, la evaluación del paciente y la evaluación global del médico; a 2 años la combinación de terapia triple de MTX+SSZ+HCQ, se asoció a porcentaje de respuestas ACR20 y ACR50 más elevado que con MTX+SSZ (78 vs. 49%; p: 0,02 y 55 vs. 29%; p: 0,005, respectivamente)^{26–28}. El efecto adverso más asociado al uso de HCQ fue la hiperpigmentación cutánea (OR: 4,64; IC 95%: 1,13–19,00); entre otros están cefalea, mareo, fatiga, manifestaciones gastrointestinales y dermatosis, sin dejar de lado el más temido, la maculopatía, por lo que se recomienda evaluación oftalmológica periódica. Puede considerarse su uso en pacientes con AR y comorbilidades metabólicas por sus efectos benéficos en los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos²⁹.

Certeza de la evidencia: Moderada ⊗⊗⊗○

Recomendaciones

Se recomienda el uso de HCQ o cloroquina en pacientes con enfermedad activa leve (sin criterios de mal pronóstico), particularmente en quienes está contraindicado el MTX.

Fuerte a favor.

Se recomienda el uso de HCQ en combinación con otros FARMEsc en pacientes con actividad moderada a grave.

Fuerte a favor.

Sulfasalazina (SSZ)

Rempenault et al. en una revisión sistemática evaluaron la SSZ como monoterapia vs. HCQ como monoterapia o SSZ+HCQ; la eficacia de HCQ y SSZ como monoterapia fue similar, sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego, las tasas de progresión radiográfica a las 48 semanas fueron significativamente más altas con HCQ que con SSZ (p < 0,02)²⁷, otro ECA doble ciego no encontró diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos. Por otro lado, los porcentajes de respuesta ACR20 y ACR50 fue más altos a los 2 años con terapia triple (MTX+SSZ+HCQ) que con MTX+SSZ (78 vs. 49%; p: 0,02 y 55 vs. 29%; p: 0,005, respectivamente). En el aspecto de seguridad, no han sido reportados EA adicionales; los más frecuentes son gastrointestinales y cutáneos²⁶.

Certeza de la evidencia: Moderada ⊗⊗⊗○

Recomendaciones

Se recomienda el uso de SSZ en caso de contraindicación a MTX o en pacientes con actividad moderada a grave en combinación con otros FARMEsc.

Fuerte a favor.

Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos

Inhibidores del factor de necrosis tumoral (i-TNF)

Los FARMEb generados como anticuerpos monoclonales (infliximab, adalimumab y golimumab), o como proteínas de fusión

(etarnecept) y pegilados (certolizumab), y cuyo mecanismo de acción es la inhibición de los efectos del factor de necrosis tumoral α (i-TNF) sobre las vías de inflamación y destrucción tisular que operan en la AR, ya sea en las modalidades de moléculas originales o biocomparables; han demostrado de manera indudable su eficacia en el tratamiento de la AR. En la versión previa de la actualización de las guías de tratamiento farmacológico de la AR del CMR se emitió la recomendación, apoyada en calidad de evidencia alta, y de manera no condicionada, para la indicación del uso de estos agentes, aunque se incluyen en esta recomendación a los fármacos i-JAK en pacientes con AR con actividad moderada a alta con respuesta inadecuada a tratamiento con FARMEsc³⁰.

De manera adicional, en la versión previa de la citada guía del CMR, se recomendaba, con alta calidad de la evidencia y con alta fuerza de recomendación, el cambio a otro fármaco i-TNF u otro FARMEb con diferente mecanismo de acción en caso de falla a un primer i-TNF.

Las recomendaciones de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) y de las guías del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR) o están en concordancia con la recomendación fundamental de uso de i-TNF emitida por el CMR, las acciones recomendadas para el momento de cambio a FARMEb desde FARMEsc, la secuencia de discontinuación del manejo en pacientes bajo FARMEb, así como para el tipo de FARMEb o sintético de diseño, como los i-JAK, que debe usarse como primer medicamento en caso de falla a manejo con FARMEsc, o en caso de falla primaria o secundaria a tratamiento con un i-TNF^{31,32}. De acuerdo con esto, el ACR recomienda condicionalmente la transición directa a FARMEb o i-JAK en caso de falla (definida por imposibilidad para alcanzar el objetivo terapéutico) al manejo con monoterapia con MTX, sin el paso previo a terapia combinada con FARMEsc. Adicionalmente, las guías del ACR recomiendan, también de manera condicional, la reducción gradual inicial de MTX sobre la de FARMEb o i-JAK en pacientes con AR que hayan alcanzado el objetivo terapéutico por al menos 6 meses y la recomendación de uso de FARME no i-TNF en caso de manifestaciones o desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Finalmente, la EULAR recomienda que, en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares, neoplásicos, para enfermedad tromboembólica o mayores de 65 años, el uso inicial de FARMEb (incluyendo a los i-TNF) sobre i-JAK debe ser priorizado³¹.

He et al., realizaron un metaanálisis en red, que, aunque puede ser calificado como poseedor de alto riesgo de sesgo, mostró un nivel de certeza moderado de sus conclusiones, ya que incluyó a 72 ensayos, todos estudios ECA, con un total de 28.332 pacientes. De acuerdo al análisis SUCRA realizado, el certolizumab pegol tuvo mayor asociación con el desarrollo de EA globales, EA serios e infecciones graves en comparación con los otros agentes i-TNF. No se identificaron diferencias significativas entre los diferentes i-TNF en cuanto al riesgo de neoplasias malignas subsecuentes³³.

Por otro lado, Xie et al., mediante un metaanálisis en red, que puede ser catalogado como con alto riesgo de sesgo y muy baja certeza en sus conclusiones ya que los 10 artículos incluidos fueron realizados con diseño de cohorte, tuvo como objetivo comparar la seguridad oncológica entre diferentes opciones de FARMEsc, FARMEb (i-TNF, anti-IL-6, anti-CD20) y tofacitinib. El brazo de pacientes bajo i-TNF comprendió a 166.073 pacientes (471.654 pacientes/año de exposición). En este estudio no se encontraron diferencias en la incidencia de cáncer global entre los pacientes tratados con i-TNF en comparación con los tratados con rituximab (HR: 1,09; IC 95%: 0,92–1,29); tocilizumab (HR: 0,94; IC 95%: 0,72–1,23); y tofacitinib (HR: 1,04; IC 95%: 0,68–1,61). De manera importante, se encontró un aumento en el riesgo de cáncer global al comparar los pacientes tratados con abatacept en comparación con los tratados con i-TNF (HR: 1,21; IC 95%: 1,11–1,33)³⁴.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊗⊗⊗○.

Recomendaciones

Se recomienda el uso de FARMEb (sin preferencia por mecanismo de acción) o i-JAK en pacientes con AR, tomando en cuenta su perfil de seguridad, con actividad de moderada a alta y respuesta inadecuada a tratamiento con FARMEsc.

Fuerte a favor.

Se recomienda el uso de primera línea con FARMEb (sin preferencia por mecanismo de acción) o i-JAK en pacientes con AR, sin tratamiento modificador de la enfermedad previo, y con factores de mal pronóstico.

Fuerte a favor.

Se recomienda el cambio a un fármaco modificador de la enfermedad con mecanismo de acción diferente en pacientes con AR con actividad moderada o grave con respuesta inadecuada a FARMEb o i-JAK.

Fuerte a favor.

Se recomienda el uso de tocilizumab o i-JAK en pacientes con AR con actividad de moderada a grave en los que se decida monoterapia.

Fuerte a favor.

Se sugiere usar i-TNF en el tratamiento de pacientes con AR que no se hayan expuesto previamente a FARMEsc, si tienen marcadores de mal pronóstico, en pacientes resistentes a FARMEsc, en especial si utilizaron MTX o LEF, y en pacientes resistentes a FARME-b (otros mecanismos de acción) o a i-JAK.

Condicional a favor.

Se recomienda vigilar en forma intencionada la aparición o reactivación de tuberculosis (Tb), o bien, la aparición de infecciones oportunistas, trastornos desmielinizantes, eventos cardiovasculares graves o cáncer en pacientes con AR en tratamiento con FARME-b o i-JAK.

Fuerte a favor.

Abatacept (ABA)

De acuerdo a Endo et al.³⁵, ABA tuvo un desempeño menos adecuado en pacientes con AR con anticuerpos anti-Ro positivos; aquellos con anti-Ro negativos tuvieron mayor disminución en los valores de DAS-28 ESR y CRP, con diferencias estadísticamente significativas a los 12 meses. En el estudio de Pappas et al.³⁶, al analizar los datos de un registro estadounidense que incluyó a 46.414 pacientes con AR, no se demostraron diferencias entre i-TNF y los FARMEb no i-TNF, en obtener baja actividad de la enfermedad o remisión, obtención de efecto clínicamente relevante mínimo por CDA o alteraciones en el sueño o ansiedad. En general, no hubo diferencia en eficacia. En el estudio ASCORE de Alten R et al.³⁷, basado en práctica clínica rutinaria, se demostró que la persistencia de ABA a 2 años fue del 47%; la retención fue más alta en el grupo de pacientes que eran seropositivos a FR o ACPA. El estudio de Tardelia M et al.³⁸, mostró que los pacientes con AR y enfermedad pulmonar intersticial tienen respuesta adecuada con escasa progresión en la mayoría de ellos, tanto en el tratamiento con ABA como con i-JAK. Rigby et al.³⁹, informaron un análisis *post hoc* del estudio AMPLE, el cual comparó ABA vs. adalimumab (ADA) en población virgen a biológicos, en quienes la presencia de epítoto comparado incrementó la eficacia relativa de ABA sobre ADA, con tasa de remisión por SDAI o CDAI mayor en el grupo tratado con ABA. La presencia y la titulación de los anti-CCP2 predijo la respuesta a ABA.

Esta respuesta en pacientes ACPA⁺ se confirmó también por Harrold et al.⁴⁰, pero con anti-CCP3; hubo una correlación inversa con las concentraciones de anti-CCP3 por cuartil con la respuesta en CDAI y todos los PRO (dolor reportado por el paciente, pFGA, MHAQ y fatiga); esta correlación no se observó en los tratados con i-TNF; la respuesta a i-TNF fue menor en pacientes con títulos altos de anti-CCP3. Este mayor efecto de ABA vs. i-TNF en AR

seropositiva a ACPA se confirmó en el estudio de Kin et al.⁴¹, que se basa en el registro nacional coreano, y en el que los pacientes con AR ACPA positivos tuvieron mejor respuesta clínica medida por CDAI.

Las ventajas del uso de ABA sobre i-TNF no se ven solo en la respuesta clínica, sino también en el costo por paciente que logra respuesta, según el estudio de Park et al.⁴², en el que el costo para respuesta clínica fue menor con ABA en pacientes con AR seropositivos a aCCP.

Hay resultados controversiales con respecto a la supervivencia a largo plazo de los distintos tratamientos con FARME o FARMEsc en algunos estudios como el de Choi et al.⁴³, en el que se señala que la supervivencia de ABA, tocilizumab y tofacitinib fue superior a etanercept como primer, segundo y tercer fármacos. Sin embargo, en un análisis de 31.846 pacientes provenientes de 19 registros, publicado por Lauper et al.⁴⁴, la supervivencia de ABA fue superior a la de los i-TNF, pero inferior a la de los fármacos anti interleucina 6 (anti-IL6) y tofacitinib.

Certeza de la evidencia: Baja ⊗⊗○○

Recomendaciones

Se recomienda el uso de ABA en pacientes con AR que no se hayan expuesto previamente a FARMEsc, portadores de factores de mal pronóstico, en pacientes resistentes a FARMEsc, o en pacientes con falla a otros biológicos o i-JAK.

Fuerte a favor.

Fármacos anti-interleucina 6

En el rubro de efectividad, (evaluado por DAS28-VSG, respuesta ACR20, ACR50, ACR70, HAQ-DI, remisión DAS28-VSG, EVA dolor, EVA global de la enfermedad), tocilizumab fue más efectivo que placebo para alcanzar ACR20 RR 3,70 (1,84-7,24), ACR 50 RR: 14,29 (1,95-104,44) y remisión por DAS28-VSG RR: 17,36 (2,40-125,29)⁴⁵. El espaciar la dosis semanal de 162 mg de tocilizumab/cada 2 semanas, se asoció con menor eficacia para mantener remisión a las 24 semanas⁴⁶.

Sarilumab obtuvo una mejor tasa de eficacia para lograr ACR50 al compararlo con placebo + MTX, sarilumab 200 mg, OR: 4; IC 95%: 2,04-8,33; sarilumab 200 mg + MTX, OR: 3,75; IC 95%: 2,37-5,72 y sarilumab 150 mg + MTX, OR: 2,83; IC 95%: 1,82-4,44⁴⁷. Sarilumab 200 mg/cada 2 semanas tuvo mejoría en HAQ-DI, diferencia de media de -0,18; IC 95%: -0,31 a -0,06, EVA dolor, diferencia de media de -0,878; IC 95%: -13,66-3,9 y EVA global de la enfermedad diferencia de media de -8,48; IC 95%: -13,24 a -3,72) vs. adalimumab 40 mg subcutáneo (SC)/cada 2 semanas⁴⁸. Sirukumab 100 mg SC/cada 2 semanas tuvo una mejor tasa de eficacia para lograr remisión DAS28-VSG al compararlo con adalimumab 40 mg SC/cada 2 semanas RR: 2,70 (1,51-4,81)⁴⁹. No se encontraron diferencias al comparar la dosis de sirukumab 50 mg SC/cada 4 semanas con sirukumab 100 mg SC/cada 2 semanas; ambas dosis tuvieron mejoría en síntomas articulares, función física e inhibición de daño estructural al compararlo con PBO⁵⁰.

En el aspecto de seguridad (evaluado mediante tasa de EA, infecciones, infecciones serias, infestaciones, eventos cardiovasculares principales, infarto agudo de miocardio) se encontró que tocilizumab vs. rituximab tuvo un RR: 5,41; IC 95%: 1,70-17,26, para eventos cardiovasculares graves, sin diferencias al compararlo con otros FARME e i-TNF; tocilizumab vs. placebo tuvo mayor riesgo de eventos adversos RR: 1,42; IC 95%: 1,13-1,78⁵¹. Al comparar los EA entre sarilumab 200 mg SC/cada 2 semanas vs. tocilizumab 8 mg/kg intravenoso cada 4 semanas, no hubo diferencias significativas⁵². Al comparar sirukumab 50 mg SC/cada 4 semanas con sirukumab 100 mg SC/cada 4 semanas no hubo diferencias en los EA serios, infecciones graves, mortalidad y eventos cardiovasculares⁵³.

Certeza de la evidencia: Muy baja ⊗⊗○○.

Recomendaciones

Se recomienda tocilizumab para el tratamiento de pacientes con AR que no se hayan expuesto previamente a FARMEsc si tiene marcadores de mal pronóstico, en pacientes resistentes a FARMEsc en especial si utilizaron MTX o LEF y en pacientes resistentes a FARMEB (con otros mecanismos de acción) o i-JAK.

Fuerte a favor.

Se recomienda su uso combinado con FARMEsc o en monoterapia.

Fuerte a favor.

Rituximab (RTX)

Se evaluaron 5 estudios referentes a RTX (una revisión sistemática, 2 metaanálisis y un ECA) que compararon MTX, LEF, anakinra, golimumab, tofacitinib, etanercept, tocilizumab, abatacept, infliximab, certolizumab, FARMEB i-TNF y FARMEB no i-TNF. En el rubro de efectividad (evaluado por respuesta ACR20, ACR50, ACR70, HAQ, remisión DAS28, baja actividad DAS28, buena respuesta EULAR, CDAI50%) RTX en AR temprana alcanzó ACR70 en el 52,8%⁵⁴. El uso de RTX + MTX tuvo un RR: 1,74 (1,53-1,98) para ACR70, comparado con MTX solo⁵⁵. Con respecto al uso de dosis bajas (500 mg en el día 1 y día 15), no hubo diferencias vs. LEF (10-20 mg/día) + MTX (10-20 mg/sem)⁵⁶. RTX (1.000 mg en el día 1 y día 15), comparado con tocilizumab (infusión de 8 mg/kg/cada 4 semanas), alcanzó mejoría CDAI50% con un RR: 1,71 (1,01-2,09)⁵⁷. En el aspecto de seguridad (evaluado mediante tasa de infecciones, infecciones graves, eventos adversos serios y neoplasias) se observó que RTX vs. i-TNF tuvo un RR: 0,47 (0,30-0,73) para la presencia de cualquier infección⁵⁸.

Certeza de la evidencia: Moderada ⊗⊗⊗

Recomendaciones

Se sugiere emplear RTX para el tratamiento de pacientes con AR que no se hayan expuesto previamente a FARMEsc si tiene marcadores de mal pronóstico, en pacientes resistentes a FARMEsc en especial si utilizaron MTX o LEF y en pacientes resistentes a FARMEB (con otros mecanismos de acción) o i-JAK.

Condicional a favor.

Inhibidores de JAK (i-JAK)

Los i-JAK son una nueva clase de fármacos con adecuado perfil de eficacia y seguridad. Estos fármacos se asocian con un mayor riesgo de efectos tromboembólicos, particularmente por la actividad del proceso inflamatorio. El efecto de los i-JAK sobre el riesgo cardiovascular y el proceso de aterosclerosis como principal contribuyente a eventos cardiovasculares adversos graves mostró, que el efecto de estos fármacos sobre el riesgo cardiovascular es protector, como se ha demostrado para otros FARME⁵⁹.

Los estudios realizados con i-JAK (en monoterapia o combinados con MTX o LEF) han demostrado eficacia superior a la lograda con FARMEsc en el tratamiento de los pacientes con AR de moderada a grave. Dos metaanálisis mostraron que la eficacia de los i-JAK, evaluados por DAS28, ACR 20, 50 y 70, así como índices de remisión por DAS, SDAI y CDAI, son equivalentes a los alcanzados con las terapias biológicas. Esto, tanto en pacientes con falla previa a MTX, como en pacientes con falla previa a otros FARMEB⁶⁰. En comparación con la población general, los estudios muestran que los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de tromboembolia. El riesgo es independiente de los factores de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) tradicionales, es más alto durante el primer año después del diagnóstico de AR y luego disminuye progresivamente^{61,62}.

Respecto a infecciones, un metaanálisis de 21 estudios encontró que las tasas absolutas de infecciones serias asociadas al tratamiento con i-JAK eran bajas. No son comunes las infecciones oportunistas, incluida la Tb. Hay mayor incidencia de herpes zoster

comparado a lo esperado para la población general (3,23 por 100 años/paciente), y el riesgo de eventos infecciosos puede disminuir con la reducción o eliminación de los GC concomitantes⁶³.

Las tasas de malignidad no parecen elevadas con la i-JAK, aunque el riesgo de cáncer de piel no melanoma puede ser mayor. Otros EA descritos son linfopenia, trombocitopenia, neutropenia y anemia, así como incremento en la CK y la creatinina sérica sin asociación con eventos clínicos musculares, de insuficiencia renal o hipertensión.

Las contraindicaciones absolutas para su prescripción son infecciones activas (o crónicas) graves, incluidas la Tb y las infecciones oportunistas; las neoplasias malignas actuales; la disfunción orgánica grave, como enfermedad hepática (Child-Pugh C) o insuficiencia renal; el embarazo y la lactancia; y la TEV recurrente (a menos que el paciente esté con anticoagulantes)^{31,64}.

Certeza de la evidencia: Muy baja ⊗○○○

Recomendaciones

Se recomienda el uso de i-JAK para el tratamiento de pacientes con AR que no se hayan expuesto previamente a FARMEsc si tienen marcadores de mal pronóstico, en pacientes resistentes a FARMEsc en especial si utilizaron MTX o LEF y en pacientes resistentes a FARMEB.

Fuerte a favor.

Se sugiere el uso combinado de i-JAK con FARMEsc o en monoterapia.

Condicional a favor.

Se sugiere realizar la detección de factores de riesgo asociados a enfermedad cardiovascular, neoplasia y riesgos previos al tratamiento; realizar pruebas de laboratorio específicas (biometría hemática, pruebas de función hepática, función renal, niveles de lípidos); pruebas de hepatitis B y C; pruebas del virus de la inmunodeficiencia humana en poblaciones de alto riesgo; detección de Tb, y evaluar y actualizar el estado de vacunación.

Condicional a favor.

Se sugiere considerar el uso de la vacuna contra herpes zóster de partículas recombinantes en pacientes tratados con i-JAK.

Condicional a favor.

Se sugiere tener precaución cuando existan los siguientes factores de riesgo cuando se pretenda prescribir un i-JAK:

- Edad mayor de 65 años.
- Antecedentes de tabaquismo actual o pasado.
- Factores de riesgo cardiovasculares (como diabetes, obesidad, hipertensión).
- Factores de riesgo para malignidad (antecedentes actuales o anteriores de malignidad que no sean cáncer de piel no melanoma tratados con éxito).
- Factores de riesgo de eventos trombóticos (antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca, cáncer, trastornos hereditarios de la coagulación sanguínea o antecedentes de coágulos sanguíneos, así como pacientes que tomen anticonceptivos orales combinados hormonales o terapia de reemplazo hormonal, sometidos a cirugía mayor o inmóviles).
- Considerar ajustes de dosis en pacientes > 70 años, insuficiencia renal o hepática significativa y/o riesgo de interacciones farmacológicas, o como resultado de otras comorbilidades, según la información del producto individual.

Condicional a favor.

Biocomparables

Evaluamos cuatro estudios (dos metaanálisis en red y dos ECA) que comparaban MTX, adalimumab, etanercept, RTX y pla-

cebo. En el rubro de efectividad (evaluado por respuesta ACR20, ACR50, ACR70, DAS28-PCR y remisión CDAI), para ACR20 no se encontró diferencia al comparar adalimumab biosimilar + MTX vs. adalimumab + MTX, OR: 1,04 (IC 95%: 0,67-1,66)⁶⁵. El adalimumab biocomparable (CT-P17) y adalimumab (EU) tuvieron una eficacia similar para alcanzar remisión por CDAI, RR: 0,95 (0,73-1,23)⁶⁶. No se encontró diferencia en la tasa de eficacia para ACR20 al comparar los biocomparables de etanercept (LBEC0101, HD203 o SB4)⁶⁷.

En el aspecto de seguridad (evaluado mediante tasa de EA, abandono del tratamiento y EA serios), no se encontró diferencia en el número de EA al comparar adalimumab biocomparable + MTX vs. adalimumab + MTX vs. placebo + MTX⁶⁶.

El RTX (GP2013) tuvo una tasa similar de EA RR: 1,08 (0,91-1,27), EA serios RR: 0,93 (0,52-1,71) y abandonos de tratamiento RR: 0,72 (0,30-1,77) que su comparador original⁶⁸.

Certeza de la evidencia: Baja ⊗⊗○○

Recomendaciones

El uso de biocomparables para alcanzar ACR20 y remisión por CDAI en población con AR es similar a su comparador original.

Condiciona a favor.

No hay diferencias de EA comparados con los biológicos originales.

Condiciona a favor.

Población especial

Riesgo cardiovascular

La actualización en los últimos años se relaciona principalmente a los i-JAK. El estudio *ORAL Surveillance* es un estudio clínico amplio (n: 4362), aleatorizado, de no inferioridad, controlado con tratamiento activo, para evaluar la seguridad de tofacitinib con dos dosis (5 y 10 mg/2 veces al día) vs. un i-TNF (adalimumab o etanercept) en pacientes con AR de 50 años o más que tuvieran al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional: tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, diabetes o antecedente de enfermedad coronaria. Los criterios de valoración cardiovascular de este estudio fueron los EA cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés) confirmados. Para considerar el estudio completado, se requería un seguimiento de al menos 1.500 pacientes durante 3 años. Los resultados mostraron que no se alcanzaron los objetivos pre-especificados de no inferioridad de tofacitinib vs. los i-TNF. Los resultados sugieren que estos riesgos están asociados con las dos pautas de dosificación. Los resultados incluyeron 135 pacientes con MACE confirmado. El MACE observado con más frecuencia fue el infarto del miocardio. En aquellos pacientes con una mayor prevalencia de factores de riesgo conocidos de MACE (por ejemplo: mayor edad, tabaquismo), se observó una mayor incidencia de eventos. En cuanto a riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar (TEP) se encontró que a la dosis comúnmente utilizada de tofacitinib en AR (5 mg/cada 12 h) el riesgo era muy parecido al derivado del uso de los 2 i-TNF que fueron comparados⁶⁹.

Debido a que estos resultados preliminares del estudio *ORAL Surveillance* mostraron un incremento en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los tratados con un i-TNF, la FDA realizó una alerta que impactó en la recomendación de las últimas guías del ACR, en relación con utilizar primero un FARMeb antes de un i-JAK en pacientes resistentes a FARMesc⁷⁰.

En las guías EULAR se hace una ponderación de la evidencia y la recomendación es que en aquellos pacientes de mayor edad y con factores de riesgo cardiovascular adicionales, en quienes los FARMesc no logran el control de la enfermedad, se debe evitar el tra-

tamiento con i-JAK y utilizar otra alternativa terapéutica disponible (FARMeb)⁷¹.

Trombosis

Se recomienda especial precaución con el uso de baricitinib en pacientes con factores de riesgo para TVP o TEP. En México se cuenta con aprobación de las presentaciones de 2 y 4 mg/cada 24 h⁷². La FDA en los Estados Unidos de América solamente aprobó la presentación de 2 mg, considerando los eventos de trombosis⁷³.

En revisión sistemática reciente con metaanálisis, el riesgo de evento cardiovascular tiene OR: 2,33 (baricitinib vs. placebo para TVP). Se reportó menor riesgo de evento cardiovascular MACE o de trombosis venosa periférica al comparar la dosis menor de baricitinib de 2 vs. 4 mg⁷⁴.

Perfil de lípidos

Se ha descrito elevación de colesterol total, colesterol LDL et alesterol HDL, sin cambios en la relación colesterol total/HDL, hasta en el 49% de los pacientes tratados con i-JAK, siendo más frecuente durante los primeros 3 meses de tratamiento⁷⁵. Estas alteraciones por lo general revierten con estatinas⁷⁶.

Certeza de la evidencia: Baja ⊗⊗○○

Recomendaciones

Mientras no exista mayor contundencia en la evidencia sobre la modificación del riesgo cardiovascular en población con AR e i-JAK, este tipo de medicamentos deberán ser indicados con cautela, valorando el riesgo-beneficio en pacientes con AR y enfermedad cardiovascular con factores de riesgo concomitantes.

Condiciona a favor

Infecciones

Tuberculosis (Tb)

En un metaanálisis de 39 estudios aleatorizados se observó riesgo mayor de Tb (OR: 3,86) con i-TNF de 9,21/1.000 pacientes expuestos, aunque el riesgo también fue alto para quienes recibieron tocilizumab (OR: 5,98) y tofacitinib (OR: 7,39), lo que fue menor con el empleo de FARMesc⁷⁷. El riesgo incrementado para Tb no se restringe para aquellos individuos con prueba de la tuberculosis positiva o de liberación de interferón-gamma (IGRA por sus siglas en inglés) positiva o indeterminada, como se informó en una revisión sistemática de 20 estudios aleatorizados⁷⁸.

Certeza de la evidencia: Baja ⊗⊗○○

Recomendaciones

Hepatitis B

La hepatitis por virus B aún en inactividad y sin carga viral, en caso del empleo de inmunosupresión intensa, representa riesgo potencial de exacerbación y de expresar no solo actividad de la enfermedad con carga viral sin o con biomarcadores de laboratorio, si no de desarrollar insuficiencia hepática grave^{82,83}. Lo anterior, es particularmente relevante con el empleo de terapia de depleción de linfocitos B (RTX) y con inhibidor de la co-estimulación de linfocitos T (ABA), como se reporta en 2 estudios observacionales, que enfatizan la asociación, con moderada certeza, muy importante ante lo crítico de su presentación y el riesgo elevado decenas de veces⁸⁴⁻⁸⁶. El RTX aumenta el riesgo de reactivación de hepatitis B (OR: 7,2; IC 95%: 5,3-99), por lo que debe vigilarse su administración en dichos pacientes y evitar su empleo en casos de infección activa^{87,88}. La infección latente por VHB, definida como la presencia de ADN del VHB en suero y antígeno de superficie de hepatitis B indetectable

Tabla 1
Escrutinio y manejo de la Tb

Recomendaciones	Certeza de la evidencia	Fuerza y sentido de la recomendación
<i>Escrutinio de la Tb</i>		
Se sugiere el escrutinio para la Tb por medio de la realización de historia clínica, en la que se interrogue la historia de convivencia con personas con Tb activa, exploración física, IGRA y radiografía de tórax, en todos los pacientes con AR que vayan a ser protocolizados para el uso de FARMEb o i-JAK.	Muy baja. ⊗○○○	Condiciona a favor
Se sugiere repetir el escrutinio anual en pacientes que se encuentren en tratamiento con FARMEb e i-JAK ante el riesgo de reactivación de Tb latente o infección <i>de novo</i> .	Muy baja. ⊗○○○	Condiciona a favor
Se recomienda iniciar terapia profiláctica para la Tb en todos los pacientes que presenten PPD positivo ≥ 5 mm o IGRA positivo, independientemente de haber sido vacunados o no con BCG, y en aquellos pacientes COMBE positivo con radiografía de tórax y datos sugerentes de Tb antes de iniciar terapia con FARMEb (sobre todo con fármacos de tipo anti-TNF) o i-JAK.	Muy baja. ⊗○○○	Condiciona a favor
<i>Inicio del tratamiento con FARMEb o i-JAK en pacientes que están recibiendo profilaxis o tratamiento para la Tb establecida</i>		
En pacientes con Tb latente se recomienda iniciar o reiniciar el tratamiento con FARMEb o i-JAK después de un mes de tratamiento con fármacos antituberculosos.	Muy baja. ⊗○○○	Condiciona a favor
En pacientes con Tb activa se recomienda el inicio o reinicio con FARMEb/bs o i-JAK al completar el tratamiento antituberculoso.	Muy baja. ⊗○○○	Condiciona a favor
Los pacientes con Tb latente con resultados positivos de tuberculina o IGRA requieren seguimiento clínico para diagnóstico oportuno en caso de reactivación, ya que las pruebas repetidas no ayudan en el diagnóstico de Tb recurrente.	Muy baja. ⊗○○○	Condiciona a favor

AR: artritis reumatoide; BCG: bacilo de Calmette y Guérin (vacuna contra tuberculosis); FARMEb: fármacos modificadores de la enfermedad biológicos; IGRA: liberación de interferón gamma; i-JAK: inhibidores de las proteínas-cinasas; PPD: derivado proteico purificado, prueba de tuberculina; Tb: tuberculosis.

^a Fuente: Ji et al.⁷⁷, Cantini et al.⁷⁸, Hazlewood et al.⁷⁹, Carmona et al.⁸⁰ y Menzies et al.⁸¹. Modificado de Cardiel et al.³⁰.

(HBsAg), puede causar la reactivación de la infección por VHB en pacientes sometidos a terapia inmunosupresora y puede conducir a insuficiencia hepática aguda mortal^{83,85,89–95}. Aunque hay reportes de exacerbación de activación de la AR en pacientes que reciben la vacuna para HBV, por lo general es considerada segura y eficaz en estos⁸³.

Certeza de la evidencia: Baja ⊗○○○

Recomendaciones

Se recomienda que, en los pacientes que reciben agentes biológicos, sean tamizados para la presencia de VHB.

Fuerte a favor.

Se sugiere no emplear RTX en pacientes con AR y hepatitis B.

Fuerte en contra.

Se sugiere que pacientes con AR y HBsAg negativo, pacientes anti-hepatitis B core (HBc) positivos (con o sin anti-HBs y ADN del VHB indetectable) sean monitoreados estrechamente mediante la cuantificación de ADN del VHB durante y al menos 12 meses después del tratamiento inmunosupresor, en caso de estar disponible. El tratamiento antiviral debe iniciarse una vez que el DNA del VHB es detectable (tabla 1).

Condiciona a favor.

Se recomienda que, los pacientes con riesgo de infección por VHB sean vacunados siguiendo las pautas de la tabla 2.

Fuerte a favor.

Se recomienda que, los pacientes con AR VHB seronegativos, con riesgo alto de exposición a VHB, sean vacunados contra este.

Fuerte a favor.

Se sugiere la aplicación de la vacuna contra VHB en pacientes con AR con antígeno de superficie negativo y en aquellos con factores de riesgo para adquirirlo.

Fuerte a favor.

Herpes zóster (HZ)

La prevalencia de HZ es mayor en quienes tienen enfermedades reumatológicas sistémicas crónicas con fondo autoinmune que en la población general, particularmente para aquellos con mayor actividad de la enfermedad y bajo tratamiento inmunomodulador. Lo anterior es relevante para pacientes bajo tratamiento con FARMEsc y específicamente para biológicos y más aún para los que reciben moléculas pequeñas (i-JAK). El riesgo relativo de HZ oscila desde 1,38 hasta 2,86, y no parece restringirse en particular a la

inhibición variable de una o más de las diversas cinasas. En la mayoría de las personas que presentan HZ (>90%), este se limita a 1 a 3 dermatomas y la prevalencia parece ser menor en la población latinoamericana⁶³.

Certeza de la evidencia: Moderada ⊗⊗⊗○

Recomendaciones

Se recomienda que, en caso de la aparición de HZ, se suspenda el tratamiento inmunosupresor hasta que se logre la curación total de las lesiones.

Fuerte a favor.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Estudios recientes sugieren que el pulmón puede competir con la membrana sinovial, como órgano original de la AR, con EPI, observable frecuentemente. Sparks et al., en un estudio longitudinal de 1.419 participantes, mencionan como factores asociados la actividad de la enfermedad y la seropositividad, además de que con mucho fue más frecuente la EPI no específica⁹⁶.

Kamiya et al.⁹⁷, en una revisión sistemática enfatizaron que la edad al diagnóstico de la EPI es un factor para exacerbaciones agudas, HR: 1,22; IC 95%: 1,05-1,5; Bonilla et al.⁹⁸, destacaron al tabaquismo y a la seropositividad como factores relevantes para el desarrollo de EPI. Dawson et al.⁹⁹, con base en 13 estudios observacionales encontraron inconsistencia del potencial efecto positivo o negativo del MTX; en una revisión sistemática de 43 estudios observacionales, Carrasco et al.¹⁰⁰, informaron que el MTX y la LEF no aumentan la incidencia, complicaciones ni mortalidad de EPI, los i-TNF se asocian a mayor incidencia y peores desenlaces, al compararse con MTX, LEF, ABA y RTX, que no hay evidencia para i-JAK y antifibróticos y que hay controversia para anti IL-6.

Estudios *in vitro* y en modelos animales han mostrado que la pirfenidona inhibe la síntesis de colágeno producto de la diferenciación de fibroblastos y su depósito. El estudio CAPACITY 004 (fase 3, aleatorizado y doble ciego) mostró la reducción en la disminución de la capacidad vital forzada (CVF) en el grupo de pirfenidona (193 vs. 235 ml; p=0,001), sin diferencia significativa en el estudio CAPACITY 006 (p=0,44); en el estudio multinacional ASCEND de fase 3 controlado con placebo, la pirfenidona redujo la progresión de la enfermedad, pero no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en la mortalidad por todas las causas o relacionada con la fibrosis pulmonar¹⁰¹.

Tabla 2
Vacunación en pacientes con AR

Vacuna	Recomendaciones	Certeza de la evidencia	Fuerza y sentido de la recomendación
Todas ^{115–118}	Cuando sea posible, administrarse en la fase estable de la enfermedad o previo a terapia farmacológica.	Baja ⊗⊗○○	Condiciona a favor
Varicela zóster ^{116,118–122}	Se recomienda el uso de vacuna varicela HZ en pacientes con AR de 2 a 4 semanas antes del inicio de FARME sintético o biológico o la de la subunidad recombinante en cualquier momento.	Moderada ⊗⊗○○	Condiciona a favor
Influenza (anual en temporada especificada) ^{116,123–127}	Se recomienda su aplicación antes de la estación de alta incidencia. Se prefiere la aplicación tetravalente sobre la trivalente. La vacuna de virus vivos (por inhalación) está contraindicada. En el caso de uso de MTX se recomienda la suspensión 2 semanas antes de su aplicación. En el caso de RTX se recomienda un intervalo entre la vacuna y el biológico de al menos 6 meses.	Baja ⊗⊗○○	Condiciona a favor
Neumococo ^{128–130}	Vacuna de alta dosis (<i>high dose vaccine</i>) para mayores de 65 años. PCV13 (pocos estudios aún). Aplicar dosis única preferentemente antes del inicio del tratamiento inmunosupresor, seguido por PPV23 una dosis 8 semanas después de la dosis inicial de PCV13, y una dosis más de PPV23 5 años después de la primera dosis de PPV23.	Baja ⊗⊗○○	Condiciona a favor
VPH ^{116,117,119,120}	Se sugiere su administración en mujeres menores de 26 años y varones menores de 21 años.	Baja ⊗⊗○○	Condiciona a favor
Hepatitis B ^{116,124–134}	Se sugiere su aplicación en pacientes con AR con antígeno de superficie negativo y en aquellos con factores de riesgo para adquirirlo.	Muy baja ⊗○○○	Condiciona a favor
TDAP (tétanos, difteria, tosferina) ^{117–119}	Dosis única a mayores de 19 años que no la hayan recibido.	Baja ⊗⊗○○	Condiciona a favor
SARS-CoV-2	Ver apartado específico de COVID-19		

AR: artritis reumatoide; FARME: fármacos modificadores de la enfermedad; HZ; herpes zóster; MTX: metotrexato; RTX: rituximab.

En una revisión sistemática, Vicente et al.¹⁰², observaron mejoría o estabilización de las imágenes de EPI entre el 76,6 y el 92,7%, y en la CVF o la capacidad de difusión de monóxido de carbono > 85% en seguimiento medio de 17,4 a 47,8 meses, con el uso de ABA, además de menos tasas de empeoramiento que los i-TNF y reducción del 90% en el riesgo relativo de deterioro de la EPI a los 24 meses de seguimiento en comparación con los i-TNF y FARMESc, sin identificar EA inesperados.

Mena et al.¹⁰³, en un estudio de cohorte, reportaron menor porcentaje de disminución de la CVF a favor del RTX, con diferencia media de -3,97; IC 95%: -7,07 a -0,87.

Certeza de la evidencia: Moderada ⊗⊗⊗○

Recomendaciones

En caso de sospecha como estudio inicial para tamizaje de EPI en AR, se sugiere realizar tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TACAR), en particular en síntomas sugerentes como: disnea progresiva y tos persistente, en ausencia de afección cardiovascular primaria.

Condiciona a favor.

No se sugiere realizar una radiografía simple de tórax como prueba de tamizaje.

Fuerte en contra.

Otras herramientas como auscultación electrónica o ultrasonido parecen ser prometedoras, pero la recomendación de uso como primer paso diagnóstico de EPI es limitado.

Se recomienda en pacientes con AR usuarios de MTX y LEF con EPI no suspender dichos medicamentos modificadores de la enfermedad.

Fuerte a favor.

Se recomienda en pacientes con AR y EPI, el uso de ABA o RTX para lograr estabilización de la enfermedad pulmonar, por encima de los i-TNF.

Fuerte a favor.

No se recomienda el uso de pirlfenidona en pacientes con EPI y AR.

Fuerte en contra.

COVID-19
Vacunación.

El GDG no encontró evidencia de que un número extendido de dosis de vacuna para SARS-CoV-2 tenga un efecto en los desenlaces clínicos de los pacientes con AR¹⁰⁴. Existe evidencia que apoya que un mayor número de dosis de vacuna incrementa la inmunogenicidad contra SARS-CoV-2¹⁰⁵.

Certeza de la evidencia: Muy baja ⊗○○○

Recomendaciones

Se recomienda en población con AR la aplicación del esquema de vacunación contra SARS-CoV-2 disponible (en caso de no contar con contra indicaciones).

Fuerte a favor.

Uso de FARME y riesgo de infecciones por COVID-19.

Se evaluaron 3 estudios observaciones con relación al uso de HCQ y la probabilidad de modificar el riesgo de infecciones por SARS-CoV-2. Ninguno de los tres estudios reportó modificar dicho riesgo^{105–107}.

Certeza de la evidencia: Muy baja ⊗○○○

Recomendaciones

No se recomienda el uso de HCQ para disminuir el riesgo de infecciones por SARS-CoV-2 en la población con AR.

Fuerte en contra.

Uso de FARMESc o i-JAK.

Se evaluaron 5 estudios observacionales sobre el uso de RTX en pacientes con AR y COVID-19 y su relación con infecciones graves, y se encontró que el uso de RTX puede aumentar el riesgo de COVID-19 grave hasta 5 veces en esta población. No se puede establecer una recomendación con respecto a la modificación del tratamiento con otros FARMESc o i-JAK para modificar el riesgo de hospitalización por COVID-19^{108–112}.

Certeza de la evidencia: Muy baja ⊗○○○

Recomendaciones

Se recomienda suspender el tratamiento con RTX en pacientes con AR y COVID-19, para disminuir el riesgo de COVID-19 grave (incluidas la hospitalización con oxígeno suplementario o ventilación mecánica) y de muerte.

Tabla 3
Tratamiento farmacológico de la AR durante el embarazo y la lactancia¹³⁵⁻¹⁴⁰.*

Suspensión de FARME o FARMEb en embarazo planeado				
Fármaco	Tiempo de suspensión previo a la concepción.	Certeza de la evidencia	Fuerza y sentido de la recomendación	
Metotrexato	Al menos 3 meses	Alta	Fuerte a favor	
Leflunomida	Lavado con colestiramina	Baja	Fuerte a favor	
Rituximab	12 meses	Alta	Fuerte a favor	
Tozilizumab	3 meses (5 vidas medias)	Baja	Condicional a favor	
Abatacept	10 semanas	Baja	Condicional a favor	
i-TNF	Puede continuarse	Baja	Condicional a favor	
Control de la actividad clínica en el embarazo				
Fármaco	Se recomienda, sugiere o contraindica	Etapas gestacionales en las que se puede usar	Certeza de la evidencia	Fuerza y sentido de la recomendación
Prednisona	Recomendado	Todo el embarazo	Alta	Fuerte a favor
Antimaláricos	Recomendado	Todo el embarazo	Alta	Fuerte a favor
Sulfasalazina ≤ 2 g/d + 5 mg/d de ácido fólico	Recomendado	Todo el embarazo	Alta	Fuerte a favor
Azatioprina	Recomendado	Todo el embarazo	Alta	Fuerte a favor
Certolizumab pegol	Sugerido	Todo el embarazo	Alta	Condicional a favor
Infliximab	Sugerido	Primeras 20 semanas	Baja	Condicional a favor
Adalimumab	Sugerido	Todo el embarazo	Moderada	Condicional a favor
Etanercept	Sugerido	Hasta las 30 semanas	Baja	Condicional a favor
Golimumab	Contraindicado	Toda la gestación	Muy baja	Condicional en contra
i-TNF biocomparable	Sugerido	Toda la gestación	Muy baja	Condicional a favor
Tratamiento durante la lactancia				
Fármaco	Consideraciones adicionales	Certeza de la evidencia	Fuerza y sentido de la recomendación	
Prednisona	Dosis igual o menor a 10 mg	Alta	Fuerte a favor	
AINE	Se sugiere los de vida media corta (p. ej., ibuprofeno) y administrar después de cada amamantamiento	Moderada	Condicional a favor	
Antimaláricos	HCQ y cloroquina	Alta	Fuerte a favor	
Sulfasalazina	No recomendado en lactantes prematuros, con deficiencia de la G6PD o hiperbilirrubinemia	Moderada	Condicional a favor	
Azatioprina	Precaución en pacientes con deficiencia de la tiopurina metiltransferasa	Moderada	Condicional a favor	
Certolizumab pegol	Bajo responsabilidad del médico.	Moderada	Condicional a favor	
Metotrexato y leflunomida	Contraindicado	Moderada	Fuerte en contra	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AR: artritis reumatoide; FARME: fármacos modificadores de la enfermedad; FARMEb: fármacos modificadores de la enfermedad biológicos; HCQ: hidroxicloroquina; i-TNF: inhibidores del factor de necrosis tumoral.

* Fuente: Nguyen et al.¹³⁵, Ghalandari et al.¹³⁶, Barenbrug et al.¹³⁷, Peterson et al.¹³⁸, Russell et al.¹³⁹ y Scott et al.¹⁴⁰. Modificado de Cardiel et al.³⁰.

Fuerte a favor.

Embarazo y lactancia

Complicaciones pos COVID-19 y COVID-19 de larga evolución. La AR no es un factor de riesgo para la presencia de complicaciones post-COVID-19 y COVID-19 de larga evolución. No se encontró evidencia que evalúe el impacto de la AR en la calidad de vida de los pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2^{113,114}.
Certeza de la evidencia: Muy baja ⊗○○○.

Embarazo

Se sugiere en la población embarazada con AR, en caso necesario, por actividad de la enfermedad, emplear HCQ o SSZ para el control de la enfermedad durante el embarazo (tabla 3).

Condicional a favor.

Se sugiere valorar el uso de certolizumab pegol en población embarazada con AR, en caso necesario por actividad de la enfermedad.

Condicional a favor.

Recomendaciones

No se sugiere considerar a la AR como un factor de riesgo para complicaciones post-COVID-19 o COVID de larga evolución (prolongado).

Condicional a favor.

Lactancia

Se sugiere en población que esté amamantando y con AR, en caso necesario, por actividad de la enfermedad, emplear HCQ o SSZ para el control de la enfermedad durante el embarazo (tabla 3).

Condicional a favor.

Vacunación

Recomendaciones

Se sugiere la actualización y capacitación continua sobre uso de vacunas en pacientes con AR.

Punto de buena práctica.

Se recomienda tener un esquema de vacunación completo en pacientes con AR y uso de FARME sintético o biológico.

Fuerte a favor.

Tratamiento farmacológico en el perioperatorio

Certeza de la evidencia: Baja ⊗⊗○○

Se recomienda continuar los FARMEsc en la población con AR, en el periodo perioperatorio (tablas 4 y 5).

Fuerte a favor.

Se recomienda suspender los FARMEb por al menos el tiempo de un ciclo de tratamiento previo a la fecha de programación de una cirugía en población con AR (tabla 4).

Fuerte a favor.

Tabla 4
Medicamentos que se recomienda continuar en el perioperatorio en la población con AR

FARME	Ciclo de administración	Recomendación de suspensión o continuidad del fármaco para la cirugía
Metotrexato	Semanal	Continuar
Sulfasalazina	Cada 12-24 h	Continuar
Hidroxicloroquina	Cada 12-24 h	Continuar
Cloroquina	Cada 12-24 h	Continuar
Leflunomida	Diaria o semanal	Continuar

AR: artritis reumatoide; FARME: Fármacos modificadores de la enfermedad.

Fuente: Goodman y George¹⁴¹, y Baker y George¹⁴².**Tabla 5**
FARMEb que se recomienda suspender y programar la cirugía al término del intervalo de dosificación

FARMEb	Ciclo de administración	Programación de cirugía
<i>i-TNF</i>		
Adalimumab	Cada 14 días	Al final de la segunda semana
Etanercept	Semanal o cada tercer día	A partir de la semana 2
Golimumab	Cada 4 semanas (subcutáneo) o	Semana 5
Infliximab	cada 8 semanas (intravenoso)	Semana 9
	Semanas 4, 6 y 8	Semanas 5, 7 y 9
<i>Abatacept</i>	Mensualmente IV	Semana 5
	Semanal SC	Semana 2
<i>Rituximab</i>	Dos dosis con 2 semanas de	Mes 7
	Diferencia cada 6 meses	
<i>Tocilizumab</i>	Cada semana SC o	Semana 2
	Cada 4 semanas IV	Semana 5
<i>i-JAK</i>		
Tofacitinib	Diario o 2 veces al día	Una semana
Baricitinib	Diario	Día 4
Upadacitinib	Diario	Día 4

FARMEb: fármacos modificadores de la enfermedad biológicos; i-JAK: inhibidores de las proteínas-cinasas; i-TNF: inhibidores del factor de necrosis tumoral; SC: subcutáneo.
Fuente: Ozen et al.¹⁴³, George et al.¹⁴⁴ y Okita et al.¹⁴⁵.

Se sugiere antes de reiniciar el tratamiento con FARMEb, verificar la adecuada cicatrización de la herida quirúrgica y la ausencia de infección.

Punto de buena práctica.

Se sugiere emplear la dosis más baja posible de GC en el perioperatorio. Evaluar la necesidad de dosis de estrés de GC o dosis bajas a moderadas, para evitar supresión adrenal.

*Fuerte a favor.**Osteoporosis*

Un metaanálisis realizado por Siu et al.¹⁴⁶, evaluó el efecto de los GC (uso crónico, con un seguimiento de 20 semanas a 2 años) en la densidad mineral ósea (DMO) en población con AR; se encontró que estos tuvieron un efecto negativo en los cambios de la DMO en la columna lumbar, DM: -0,3; IC 95%: -0,55 a -0,04. Esto difiere con lo reportado por Blavnsfeldt et al.¹⁴⁷, quienes no encontraron diferencia en la DMO en la columna lumbar ni en la cadera al comparar el uso de GC vs. placebo en pacientes con AR de reciente diagnóstico. Respecto a la prevención de osteoporosis secundaria al uso de GC un metaanálisis (que incluyó 9 estudios clínicos aleatorizados) reportó que en comparación con la vitamina D sola, los bisfosfonatos solos o en combinación con vitamina D incrementaron la DMO en la columna lumbar y el cuello femoral en pacientes con osteoporosis inducida por GC¹⁴⁸.

Less et al.¹⁴⁹, evaluaron el efecto de los i-TNF sobre la densidad DMO en pacientes con AR y no encontraron diferencia en la mediana del cambio porcentual de un año en la DMO en la columna lumbar, ni en el cuello del fémur. Lo mismo ocurrió en otro estudio, en el que se encontró que el uso de i-TNF no mostró cambios en la DMO en la columna lumbar DM: -0,12; IC 95%: -0,36 a 0,11, ni en la cadera DM: 0,2; IC 95%: -0,11 a 0,51¹⁴⁶.

Orsolini et al., en su artículo de revisión comentan, que el bloqueo de IL-6 podría ejercer un efecto positivo en el equilibrio óseo general. El efecto se limita a una estabilización o una pequeña

ganancia. Sobre los i-JAK al ser fármacos relativamente nuevos, no se pueden hacer conclusiones con respecto a la salud ósea de los pacientes con AR¹⁵⁰. Otros autores mencionan que los anti-IL-6 previenen el daño óseo, la degeneración del cartílago en pacientes con AR y retrasan la progresión de la pérdida ósea. También indican que los i-JAK inducen la reparación ósea al alterar la expresión génica y aumentar la actividad de los osteoblastos en modelos murinos¹⁵¹.

Referente al RTX, Al Khayyat et al., reportaron un incremento de la DMO comparado con la basal tras 18 meses de tratamiento (1,031 ± 0,11 vs. 1,11 ± 0,1). No se encontró diferencia en la DMO en el cuello del fémur después del mismo tiempo de tratamiento¹⁵².

En un estudio de cohorte, Tada et al. encontraron que el ABA comparado con otros FARMEb, tuvo una mayor probabilidad de aumentar la DMO en el cuello femoral, pero esto no ocurrió en la columna lumbar¹⁵³. Otro estudio de cohorte comparó la modificación de la DMO con el ABA vs. los FARMEsc y los i-TNF. Al comparar ABA contra los FARMEsc, reportaron una diferencia significativa en todos los sitios medidos a favor del ABA: +0,8 vs. -2,7% en el cuello femoral, +0,5 vs. -1,1% en la cadera y +0,8 vs. -2% en la espina lumbar. Y al compararlo contra i-TNF ocurrió lo mismo, una diferencia significativa a favor del ABA: +0,8 vs. -1,8% en el cuello femoral, +0,5 vs. -1% en la cadera y +0,8 vs. -3,5% en la espina lumbar¹⁵⁴.

Certeza de la evidencia: Baja ⊗⊗○○*Aspectos bioéticos*

El modelo de atención centrada en el paciente, es el óptimo para el manejo de las enfermedades crónicas, que incluyen a la AR y ha demostrado tener un impacto positivo en términos de eficacia, seguridad y apego al tratamiento^{152,155}. La atención centrada en el paciente se define como «proveer el cuidado respetuoso que responde a las preferencias, necesidades y a los valores de cada paciente, lo que resulta en guía para la toma de decisiones clínicas»¹⁵⁶. Dicho modelo presupone un intercambio de información entre el médico y el paciente, el cual se integra al

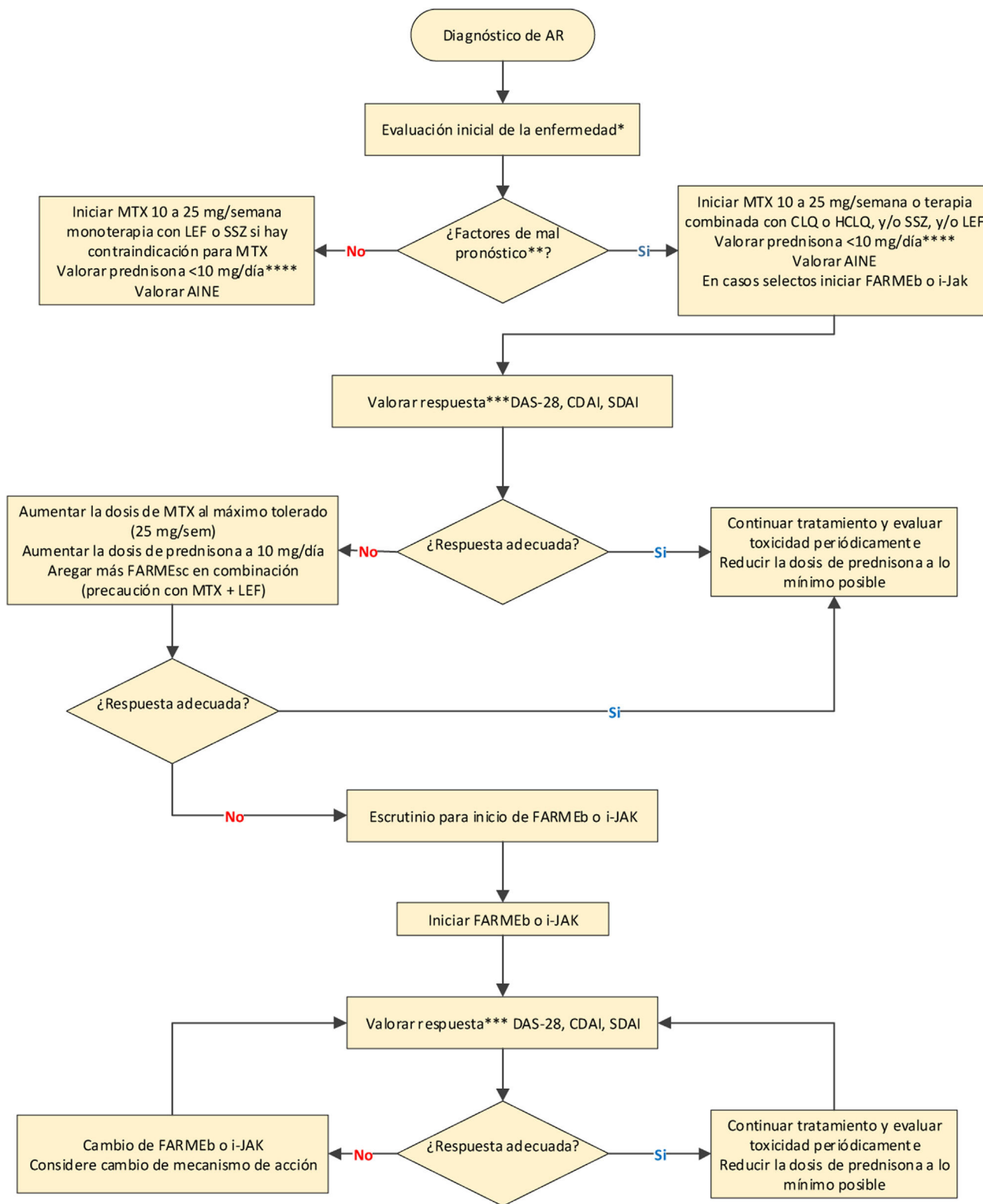


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la AR. AINE: antiinflamatorio no esteroideo; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CQL: cloroquina; DAS28: Disease Activity Score 28; FARMEd: fármaco modificador de la enfermedad biológico; FARMEsc: fármaco modificador de enfermedad sintético convencional; HCQ: hidroxicloroquina; LEF: leflunomida; MTX: metotrexato; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SSZ: sulfasalazina.

* Evaluación inicial clínica, serológica y radiológica de la enfermedad.

** Factores de mal pronóstico: seropositividad con niveles muy altos de FR o ACPA, enfermedad erosiva, alto nivel de actividad clínica y manifestaciones extraarticulares.

*** La valoración de la respuesta clínica puede ser de 4 a 12 semanas en caso de enfermedad activa, cada 12 semanas en caso de un bajo nivel de actividad y hasta cada 6 meses en caso de remisión sostenida sin descuidar la farmacovigilancia. Se considera respuesta adecuada a la remisión clínica o un bajo nivel de actividad.

**** A la menor dosis y tiempo posible.

plan de tratamiento y considera las características individuales del paciente, entendidas desde una perspectiva biopsicosocial, lo que aporta una visión complementaria en la evaluación de los riesgos y beneficios derivados de la terapéutica¹⁵⁷. En definitiva, el modelo reconoce a la toma de decisiones compartida como una actividad necesaria para su operacionalización.

La toma de decisiones compartida implica el respeto del principio de autonomía (PA) y de autodeterminación del paciente en temas relacionados con su salud^{157,158}. El PA establece que toda persona debe de tener la oportunidad de decidir por ella misma que hacer, sin coacción, en situaciones que le importan y competen. La práctica de la medicina, supone respetar la libertad del paciente para decidir por él mismo en temas relacionados con su salud. Existen diferentes conceptualizaciones del PA; el modelo prevalente es la interpretación liberal e individualista propuesta por Beauchamp y Childress, en el cual, un paciente es autónomo en la medida que elige, actúa intencionalmente, comprende y controla los elementos que pueden influir en sus decisiones¹⁵⁹. Es relevante resaltar, que la autonomía conceptualizada como un consentimiento negociado, enfatiza la comunicación interpersonal y social, en la que médico y paciente se enfocan en el entendimiento mutuo; este concepto del PA, que difiere del propuesto por Beauchamp y Childress, encaja mejor con la toma de decisiones compartida¹⁶⁰.

Es conveniente realizar una breve mención al principio de justicia y su relación con el PA. El principio de justicia es la distribución equitativa de los derechos, beneficios, responsabilidades o cargas, entre los integrantes de la sociedad. En el ámbito de la salud, supone la distribución equitativa de los recursos disponibles, lo cual incluye al acceso a los medicamentos (en particular de alto costo). Según la «ética principialista» hay cuatro principios cardinales: PA, beneficencia, no maleficencia y justicia, que tienen la misma jerarquía y son *prima facie*, es decir obligan siempre, salvo que exista un conflicto entre ellos. Gracia¹⁶¹ (médico, filósofo y bioeticista) propone una jerarquía de principios para resolver la potencial tensión entre el PA y el de justicia. Para el autor el PA y el de beneficencia, se explican desde la referencia a la persona, portadora de un sistema de creencias, desde el que define su proyecto de vida privado e implica el máximo al cual aspira toda persona. Por otra parte, el principio de justicia y el de no maleficencia, corresponden a los elementos que aseguran la supervivencia, como base para la posterior toma de decisiones de carácter personal, pertenecen al ámbito público y definen un nivel de mínimos, que posibilita los máximos; para el autor, la defensa de la libertad personal no puede poner en peligro las obligaciones de justicia. Es decir, estas guías, en las que se enfatiza el PA y la toma de decisiones compartida, solo tendrán valor en escenarios públicos que garanticen al acceso equitativo y universal a la atención a la salud.

Discusión

Aunque existen diferentes guías terapéuticas actualizadas para el tratamiento de la AR publicadas por varias sociedades, es importante que las recomendaciones que se emitan consideren la naturaleza de los pacientes en forma local y de manera importante, las bondades y limitaciones que el sistema de salud local confiere, para lograr una mejora progresiva de las alternativas de tratamiento, detectar las barreras al acceso y generar estrategias conjuntas con autoridades y grupos de pacientes.

En esta edición, un grupo de expertos a nombre del CMR ha actualizado sus guías de tratamiento en AR, incluyendo modificaciones puntuales a su algoritmo de tratamiento (fig. 1). Las principales aportaciones de esta actualización son las siguientes: Se fija una postura colegiada con respecto al uso de GC en el tratamiento de la artritis, dejando a criterio del reumatólogo su empleo basado en parte a la accesibilidad de otros agentes. Se incluye

información de seguridad específica a los i-JAK. Sobre i-JAK y la AR, incluye recomendaciones de seguridad cardiovascular, cáncer y trombofilias. Esta actualización aspira a la incorporación de las mejores estrategias de tratamiento en forma individualizada y puntualiza la importancia de contar con al menos algunos de estos medicamentos de alto costo en los diferentes subsistemas de salud. Al igual que en las versiones previas se señala la relevancia de la participación del paciente en la toma de decisiones.

El tratamiento adecuado de la AR debe incluir sistemas y procesos más eficientes, con un número óptimo de reumatólogos comprometidos, con el tiempo suficiente para brindar la atención adecuada, así como contar con las opciones farmacológicas que permitan el buen control de la enfermedad. Nada de lo anterior se puede lograr sin el apoyo gubernamental y el compromiso de todos los participantes.

Estas recomendaciones se han desarrollado con el aval del CMR, por un grupo de expertos en los aspectos clínicos, evaluación y tratamiento de la AR.

Donde ha sido posible, las recomendaciones se han generado en función de la evidencia, resultado de una revisión sistemática de la literatura (RSL) a partir del 19 de marzo de 2018, aunque también se ha considerado la experiencia clínica de los expertos y las características del sistema de salud mexicano. La evidencia fue calificada utilizando el sistema GRADE. Durante la segunda sesión presencial se realizó la votación para lograr el consenso, mediante un sistema de votación de hasta 3 rondas, considerando que se ha logrado el acuerdo con el 80% de los votos en la primera ronda, en la segunda con el 75% y en la tercera con el 60%. Después de la primera y segunda votación se discutieron los puntos que hubiesen causado desacuerdo.

Un elemento a considerar en el sistema de salud mexicano es la no inclusión en sus cuadros básicos de medicamentos de varios tratamientos aquí señalados; lo cual limita el uso de las guías en ciertos círculos de atención. Debido a esta situación, los médicos tratantes deben establecer estrategias basadas en las alternativas disponibles en su institución. Se espera que las presentes guías constituyan un referente en la toma de decisiones para optimizar el tratamiento de los pacientes con AR en México.

Financiación

La realización de estas guías recibió el financiamiento irrestricto de Abbvie, Janssen, UCB y de Eli-Lilly.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Granados Y, Gastelum Strozzi A, Alvarez-Nemegyei J, Quintana R, Julian-Santiago F, Santos AM, et al. Inequity and vulnerability in Latin American Indigenous and non-Indigenous populations with rheumatic diseases: A syndemic approach. *BMJ Open*. 2023;13:e069246.
- Studenic P, Aletaha D, de Wit M, Stamm TA, Alasti F, Lacaille D, et al. American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:74–80.
- 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;81:20–33.
- Giachi A, Cugno M, Gualtierotti R. Disease-modifying anti-rheumatic drugs improve the cardiovascular profile in patients with rheumatoid arthritis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1012661.
- Matteson EL, Matucci-Cerinic M, Kreuter M, Burmester GR, Dieudé P, Emery P, et al. Patient-level factors predictive of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A systematic review. *RMD Open*. 2023;9:e003059.
- Moshayedi S, Tasorian B, Almasi-Hashiani A. The prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis patient: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12:15844.

7. Mitrović J, Hrkač S, Tečer J, Golob M, Ljilija Posavec A, Kolar Mitrović H, et al. Pathogenesis of Extraarticular Manifestations in Rheumatoid Arthritis-A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2023;11:1262.
8. Irwin MR, Straub RH, Smith MT. Heat of the night: Sleep disturbance activates inflammatory mechanisms and induces pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19:545–59.
9. Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, Gao QY, Li WH, Yan LJ, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16:e0261239.
10. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, Flammer AJ, Yeomans ND, Libby P, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: The PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J*. 2017;38:3282–92.
11. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13:e0190798.
12. 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;31:1401–9.
13. Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C, Álvaro-Gracia JM, Castro N, Dougados M, et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): A double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10246):267–76.
14. Sanmartí R, Tornero J, Narváez J, Muñoz A, Garmendia E, Ortiz AM, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Systematic literature review. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16:222–8.
15. Verschueren P, de Cock D, Corlyu L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: Week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:97.
16. Pazmino S, Boonen A, De Cock D, Stouten V, Joly J, Bertrand D, et al. Short-term glucocorticoids reduce risk of chronic NSAID and analgesic use in early methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients with favourable prognosis: Subanalysis of the CareRA randomised controlled trial. *RMD Open*. mayo de 2021;7:e001615.
17. 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;61:76–89.
18. Hua L, Du H, Ying M, Wu H, Fan J, Shi X. Efficacy and safety of low-dose glucocorticoids combined with methotrexate and hydroxychloroquine in the treatment of early rheumatoid arthritis: A single-center, randomized, double-blind clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e20824.
19. Bergstra SA, Allaart CF, Stijnen T, Landewé RBM. Meta-Regression of a Dose-Response Relationship of Methotrexate in Mono- and Combination Therapy in Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naïve Early Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1473–83.
20. Durand C, Eldoma M, Marshall DA, Bansback N, Hazlewood GS. Patient Preferences for Disease-modifying Antirheumatic Drug Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2020;47:176–87.
21. Sherbini AA, Sharma SD, Gwinnutt JM, Hyrich KL, Verstappen SMM. Prevalence and predictors of adverse events with methotrexate mono- and combination-therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:4001–17.
22. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem*. 2018;158:502–16.
23. Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and tolerability of monotherapy with leflunomide or tacrolimus for the treatment of rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2018;37:323–30.
24. Shin K, Baek HJ, Kang YM, Cha HS, Kang SW, Park SH, et al. Efficacy and safety of add-on tacrolimus versus leflunomide in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:1115–22.
25. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. PRECIS study group, all physicians belong to Division of Internal Medicine. Hospital Central Sur de Pemex. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15:133–9.
26. Calvo Alén J, Pérez T, Romero Yuste S, Ferraz-Amaro I, Alegre Sancho JJ, Pinto Tasende JA, et al. Efficacy and Safety of Combined Therapy With Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis: Systematic Literature Review. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16:324–32.
27. Rempenault C, Combe B, Barnetteh T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72:36–40.
28. Mazouyès 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;84:563–70.
29. Eljaaly K, Alireza KH, Alshehri S, Al-Tawfiq JA. Hydroxychloroquine safety: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Travel Med Infect Dis*. 2020;36:101812.
30. Cardiel MH, Carrillo S, Pérez M, Andrade L, Pacheco Tena C, Silveira LH, et al. Update of the Mexican College of Rheumatology Guidelines for the Pharmacological Treatment of Rheumatoid Arthritis, 2018. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17:215–28.
31. 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;82:3–18.
32. 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 Care Res (Hoboken)*. 2021;73:924–39.
33. He B, Li Y, Luo WW, Cheng X, Xiang HR, Zhang QZ, et al. The Risk of Adverse Effects of TNF- α Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2022;13:814429.
34. 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. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50:930–7.
35. Endo Y, Koga T, Kawashiri SY, Morimoto S, Nishino A, Okamoto M, et al. Significance of anti-Ro/SSA antibodies in the response and retention of abatacept in patients with rheumatoid arthritis: A multicentre cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2021;50:15–9.
36. Pappas DA, St John G, Etzel CJ, Fiore S, Blachley T, Kimura T, et al. Comparative effectiveness of first-line tumour necrosis factor inhibitor versus non-tumour necrosis factor inhibitor biologics and targeted synthetic agents in patients with rheumatoid arthritis: Results from a large US registry study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:96–102.
37. Alten R, Mariette X, Flipo RM, Caporali R, Buch MH, Patel Y, et al. Retention of subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: Real-world results from the ASCORE study: An international 2-year observational study. *Clin Rheumatol*. 2022;41:2361–73.
38. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Ceccarelli L, Giovagnoni A, Salaffi F. A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. *Inflammopharmacology*. 2022;30:705–12.
39. Rigby W, Buckner JH, Louis Bridges S, Nys M, Gao S, Polinsky M, et al. HLA-DRB1 risk alleles for RA are associated with differential clinical responsiveness to abatacept and adalimumab: Data from a head-to-head, randomized, single-blind study in autoantibody-positive early RA. *Arthritis Res Ther*. 2021;23:245.
40. Harrold LR, Bryson J, Lehman T, Zhuo J, Gao S, Han X, et al. Association Between Baseline Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibodies and 6-Month Clinical Response Following Abatacept or TNF Inhibitor Treatment: A Real-World Analysis of Biologic-Experienced Patients with RA. *Rheumatol Ther*. 2021;8:937–53.
41. Kim MJ, Lee SK, Oh S, Kim HA, Park YB, Lee SS, et al. Efficacy of Abatacept Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Anti-citrullinated Protein Antibody-Positive Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from a Korean Nationwide Biologics Registry. *Rheumatol Ther*. 2022;9:1143–55.
42. Park SH, Han X, Lobo F, Nanji S, Patel D. A Cost per Responder Model for Abatacept versus Adalimumab Among Rheumatoid Arthritis Patients with Seropositivity. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020;12:589–94.
43. Choi S, Chang B, Jeong S, Choi D, Lee JS, Park SM, et al. Association of first, second, and third-line bDMARDs and tsDMARD with drug survival among seropositive rheumatoid arthritis patients: Cohort study in A real world setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51:685–91.
44. Lauper K, Iudici M, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, Codreanu C, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the “JAK-pot” collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1358–66.
45. Baek HJ, Lim MJ, Park W, Park SH, Shim SC, Yoo DH, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in Korean patients with active rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2019;34:917–31.
46. Sanmartí R, Veale DJ, Martín-Mola E, Escudero-Contreras A, González C, Ercole L, et al. Reducing or Maintaining the Dose of Subcutaneous Tocilizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission: A Randomized, Open-Label Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1616–25.
47. 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;77:421–8.
48. Strand V, Gossec L, Proudfoot CWJ, Chen CI, Reaney M, Guillonnet S, et al. Patient-reported outcomes from a randomized phase III trial of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:129.
49. Taylor PC, Schiff MH, Wang Q, Jiang Y, Zhuang Y, Kurrasch R, et al. Efficacy and safety of monotherapy with sirukumab compared with adalimumab monotherapy in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis (SIRROUND-H): A randomised, double-blind, parallel-group, multinational, 52-week, phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:658–66.
50. Tanaka Y, Takeuchi T, Harigai M, Yamanaka H, Nakano T, Akagi K, et al. Efficacy and safety of sirukumab in Japanese patients with active rheumatoid arthritis who were refractory or intolerant to anti-tumor necrosis factor therapy: Subgroup analysis of a randomized, double-blind, multicenter, phase 3 study (SIRROUND-T). *Mod Rheumatol*. 2019;29:306–13.
51. Castagné B, Viprey M, Martin J, Schott AM, Cucherat M, Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:e0220178.
52. Emery P, Rondon J, Parrino J, Lin Y, Pena-Rossi C, van Hoogstraten H, et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:849–58.
53. Aletaha D, Bingham CO, Karpouzias GA, Takeuchi T, Thorne C, Bili A, et al. Long-term safety and efficacy of sirukumab for patients with rheumatoid

- arthritis who previously received sirukumab in randomised controlled trials (SIRROUND-LTE). *RMD Open*. 2021;7:e001465.
54. Venerito V, Lopalco G, Cacciapaglia F, Fornaro M, Iannone F. A Bayesian mixed treatment comparison of efficacy of biologics and small molecules in early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38:1309–17.
 55. Wang Z, Bao HW, Ji Y. A systematic review and meta-analysis of rituximab combined with methotrexate versus methotrexate alone in the treatment of rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e19193.
 56. Wijesinghe H, Galappathy P, de Silva R, Seneviratne SL, Saravanamuttu U, Udagama P, et al. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with methotrexate: Results from a randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18:310.
 57. Humby F, Durez P, Buch MH, Lewis MJ, Rizvi H, Rivellese F, et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397:305–17.
 58. 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;22:1361–70.
 59. Atzeni F, Popa CD, Nucera V, Nurmohamed MT. Safety of JAK inhibitors: Focus on cardiovascular and thromboembolic events. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18:233–44.
 60. Sung YK, Lee YH. Comparative effectiveness and safety of non-tumour necrosis factor biologics and Janus kinase inhibitors in patients with active rheumatoid arthritis showing insufficient response to tumour necrosis factor inhibitors: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46:984–92.
 61. Decarriere G, Barnetche T, Combe B, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Most Appropriate Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drug to Combine With Different Advanced Therapies in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review With Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73:873–84.
 62. Quisenberry SL, Atchison PT, Cottrell DB. Rheumatoid arthritis and DVT risk. *Nursing*. 2022;52:49–53.
 63. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:1755–66.
 64. 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;80:71–87.
 65. Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and safety of biosimilar adalimumab and originator adalimumab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2018;37:1199–205.
 66. Kay J, Jaworski J, Wojciechowski R, Wiland P, Dudek A, Krogulec M, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P17 versus reference adalimumab in subjects with rheumatoid arthritis: 24-week results from a randomized study. *Arthritis Res Ther*. 2021;23:51.
 67. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of etanercept biosimilars in comparison with etanercept in patients with rheumatoid arthritis who have insufficient response to methotrexate: A network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2021;59:760–7.
 68. Smolen JS, Cohen SB, Tony HP, Scheinberg M, Kivitz A, Balanescu A, et al. Efficacy and safety of Sandoz biosimilar rituximab for active rheumatoid arthritis: 52-week results from the randomized controlled ASSIST-RA trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:256–62.
 69. 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;386:316–26.
 70. Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, Fan Y, Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1048–54.
 71. Alves C, Penedones A, Mendes D, Marques FB. Risk of Cardiovascular and Venous Thromboembolic Events Associated With Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2022;28:69–76.
 72. Cofepris. El CMN de la cofepris informa sobre los resultados de votación para la opinión de los medicamentos bamlanivimab y baricitinib. <http://www.gob.mx/cofepris/articulos/el-comite-de-moleculas-nuevas-de-cofepris-informa-sobre-los-resultados-de-votacion-para-la-opinion-de-los-medicamentos-bamlanivimab-y-baricitinib>
 73. [download.pdf](https://www.fda.gov/media/143825/download). [consultado 7 Nov 2023] Disponible en: <https://www.fda.gov/media/143825/download>
 74. Giménez Poderós T, Gallardo Borge S, Vazquez-Ferreiro P. Risk of Venous Thromboembolism Associated With Tofacitinib and Baricitinib: A Systematic Review and Indirect Meta-Analysis. *Pharmacotherapy*. 2020;40:1248–64.
 75. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:117–27.
 76. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, Boy M, Zuckerman A, Soma K, et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:261–71.
 77. 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 (Engl)*. 2022;135:409–15.
 78. Cantini F, Blandizzi C, Niccoli L, Petrone L, Goletti D. Systematic review on tuberculosis risk in patients with rheumatoid arthritis receiving inhibitors of Janus Kinases. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19:861–72.
 79. Hazlewood GS, Naimark D, Gardam M, Bykerk V, Bombardier C. Prophylaxis for latent tuberculosis infection prior to anti-tumor necrosis factor therapy in low-risk elderly patients with rheumatoid arthritis: A decision analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1722–31.
 80. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1766–72.
 81. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med*. 2018;379:440–53.
 82. Watanabe T, Fukae J, Fukaya S, Sawamukai N, Isobe M, Matsuhashi M, et al. Incidence and risk factors for reactivation from resolved hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:574–82.
 83. Kuo MH, Tseng CW, Lee CH, Tung CH, Tseng KC, Lai NS. Moderate Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg⁻/HBeAb⁺ Carriers Receiving Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep*. 2020;10:2456.
 84. 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;80:1393–9.
 85. Wang J, Zhang X, Geng X, Shi J, Jia X, Dang S, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation following treatment with abatacept: A retrospective study of international pharmacovigilance databases. *EClinicalMedicine*. 2022;48:101425.
 86. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol*. 2015;42:1761–6.
 87. Chen YM, Chen HH, Huang WN, Chen YH, Hsieh TY, Yang SS, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection following rituximab treatment in HBsAg-negative, HBeAb-positive rheumatoid arthritis patients: A long-term, real-world observation. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:1145–51.
 88. Burton MJ, Curtis JR, Yang S, Chen L, Singh JA, Mikuls TR, et al. Safety of biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drug therapy in veterans with rheumatoid arthritis and hepatitis B virus infection: A retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:136.
 89. Su YC, Lin PC, Yu HC, Wu CC. Antiviral prophylaxis during chemotherapy or immunosuppressive drug therapy to prevent HBV reactivation in patients with resolved HBV infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:1111–9.
 90. Moghooei M, Mostafaei S, Ashraf-Ganjouei A, Kavosi H, Mahmoudi M. HBV reactivation in rheumatic diseases patients under therapy: A meta-analysis. *Microb Pathog*. 2018;114:436–43.
 91. Buti M, Manzano ML, Morillas RM, García-Retortillo M, Martín L, Prieto M, et al. Randomized prospective study evaluating tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis against hepatitis B virus reactivation in anti-HBe-positive patients with rituximab-based regimens to treat hematologic malignancies: The Preblin study. *PLoS One*. 2017;12:e0184550.
 92. Wang ST, Tseng CW, Hsu CW, Tung CH, Huang KY, Lu MC, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib. *Int J Rheum Dis*. 2021;24:1362–9.
 93. Lin TC, Yoshida K, Tedeschi SK, de Abreu MM, Hashemi N, Solomon DH. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients With Inflammatory Arthritis Receiving Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70:724–31.
 94. Campbell C, Andersson MI, Ansari MA, Moswela O, Misbah SA, Klenerman P, et al. Risk of Reactivation of Hepatitis B Virus (HBV) and Tuberculosis (TB) and Complications of Hepatitis C Virus (HCV) Following Tocilizumab Therapy: A Systematic Review to Inform Risk Assessment in the COVID-19 Era. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:706482.
 95. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2018;93:339–47.
 96. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Predicting Incident Clinically Apparent Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1472–82.
 97. Kamiya H, Panlaqui OM. A systematic review of the incidence, risk factors and prognosis of acute exacerbation of systemic autoimmune disease-associated interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2021;21:150.
 98. Bonilla Hernán MG, Gómez-Carrera L, Fernández-Velilla Peña M, Álvarez-Sala Walther R, Balsa A. Prevalence and clinical characteristics of symptomatic diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis in a Spanish population. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022;222:281–7.
 99. Dawson JK, Quah E, Earnshaw B, Amoosii C, Mudawi T, Spencer LG. Does methotrexate cause progressive fibrotic interstitial lung disease? A systematic review. *Rheumatol Int*. 2021;41:1055–64.

100. Carrasco Cubero C, Chamizo Carmona E, Vela Casasempere P. Systematic review of the impact of drugs on diffuse interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17:504–13.
101. Bes C, Köybaşı G, İçaçan OC, Yalçın Mutlu M, Yıldırım F. Antifibrotic therapies in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur J Rheumatol*. 2022;9:176–9.
102. Vicente-Rabeneda EF, Atienza-Mateo B, Blanco R, Cavagna L, Ancochea J, Castañeda S, et al. Efficacy and safety of abatacept in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102830.
103. Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Fuego-Varela C, García-Studer A, Perez-Gómez N, Romero-Barco CM, et al. Safety and Effectiveness of Abatacept in a Prospective Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Biomedicines*. 2022;10:1480.
104. Schmiedeberg K, Vuilleumier N, Pagano S, Albrich WC, Ludewig B, von Kempis J, et al. Efficacy and tolerability of a third dose of an mRNA anti-SARS-CoV-2 vaccine in patients with rheumatoid arthritis with absent or minimal serological response to two previous doses. *Lancet Rheumatol*. 2022;4:e11–3.
105. Syversen SW, Jyssum I, Tvetter AT, Tran TT, Sexton J, Provan SA, et al. Immunogenicity and Safety of Standard and Third-Dose SARS-CoV-2 Vaccination in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:1321–32.
106. Pileggi GS, Ferreira GA, Reis APMG, Reis-Neto ET, Abreu MM, Albuquerque CP, et al. Chronic use of hydroxychloroquine did not protect against COVID-19 in a large cohort of patients with rheumatic diseases in Brazil. *Adv Rheumatol*. 2021;61:60.
107. Walbi IA, Albarqi HA, Alghanim NS, Albadi MA, Al Maimouni HM, Alkhatani SA, et al. Effect of chronic hydroxychloroquine use on COVID-19 risk in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: A multicenter retrospective cohort. *J Int Med Res*. 2022;50, 3000605221090363.
108. Khoubnasabjafari M, Jouyban A, Malek Mahdavi A, Namvar L, Esalatmanesh K, Hajjalilo M, et al. Prevalence of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis (RA) already treated with hydroxychloroquine (HCQ) compared with HCQ-naïve patients with RA: A multicentre cross-sectional study. *Postgrad Med J*. 2022;98:e92–3.
109. Regierer AC, Hasseli R, Schäfer M, Hoyer BF, Krause A, Lorenz HM, et al. TNFi is associated with positive outcome, but JAKi and rituximab are associated with negative outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with RMD. *RMD Open*. 2021;7:e001896.
110. Lorce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, García-García V, Calvo-Sanz L, Del Bosque-Granero I, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: A descriptive study. *Rheumatol Int*. 2020;40:2015–21.
111. Melong Pianta Taleng CM, Lauper K, Gilbert B, Cunningham T, Guemara R, Brulhart L, et al. Incidence of COVID-19 in patients treated with infliximab compared with patients treated with rituximab. *RMD Open*. 2021;7:e001711.
112. Sanchez-Piedra C, Diaz-Torne C, Manero J, Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa Í, Gonzalez-Gay MA, et al. Clinical features and outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases treated with biological and synthetic targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:988–90.
113. Winthrop KL, Brunton AE, Beekmann S, Polgreen P, Baddley J, Saag KG, et al. SARS CoV-2 infection among patients using immunomodulatory therapies. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:269–71.
114. Leon L, Perez-Sancristobal I, Madrid A, Lopez-Pedraza L, Colomer JI, Lerma S, et al. Persistent post-discharge symptoms after COVID-19 in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Rheumatol Adv Pract*. 2022;6:rka008.
115. Pourcher V. Can patients on methotrexate receive live vaccines? *Joint Bone Spine*. 2019;86:415–7.
116. Meroni PL, Zavaglia D, Girmenia C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:317–28.
117. Aberumand B, Dyck BA, Towheed T. Identifying perceptions and barriers regarding vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A Canadian perspective. *Int J Rheum Dis*. 2020;23:1526–33.
118. Winthrop KL, Tanaka Y, Lee EB, Wollenhaupt J, Al Enizi A, Azevedo VF, et al. Prevention and management of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: A clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40:162–72.
119. Cepeda-Perez AS, Tello Winniczuk N, Diaz-Borjon A. Adherence to Current Vaccination Recommendations for Patients With Rheumatoid Arthritis in Mexico. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17:155–9.
120. Winthrop KL, Wouters A, Choy EH, Chen C, Biswas P, Wang L, et al. Long-term effectiveness of live herpes zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis subsequently treated with tofacitinib. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:669–71.
121. Koh JH, Lee J, Kim SH, Kwok SK, Ju JH, Park SH. Safety, and Humoral and Cell-mediated Immune Responses to Herpes Zoster Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45:465–9.
122. Calabrese LH, Abud-Mendoza C, Lindsey SM, Lee SH, Tatulych S, Takiya L, et al. Live Zoster Vaccine in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tofacitinib With or Without Methotrexate, or Adalimumab With Methotrexate: A Post Hoc Analysis of Data From a Phase IIIb/IV Randomized Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72:353–9.
123. Chen CM, Chen HJ, Chen WS, Lin CC, Hsu CC, Hsu YH. Clinical effectiveness of influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21:1246–53.
124. Huang Y, Wang H, Tam WWS. Is rheumatoid arthritis associated with reduced immunogenicity of the influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:1901–8.
125. Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha YJ, Lee EY, Song YW, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:898–904.
126. Park JK, Choi Y, Winthrop KL, Song YW, Lee EB. Optimal time between the last methotrexate administration and seasonal influenza vaccination in rheumatoid arthritis: Post hoc analysis of a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1283–4.
127. Brocq O, Acquacalda E, Berthier F, Albert C, Bolla G, Millasseau E, et al. Influenza and pneumococcal vaccine coverage in 584 patients taking biological therapy for chronic inflammatory joint: A retrospective study. *Joint Bone Spine*. 2016;83:155–9.
128. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, So KL, Morgan L, Heycock C, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1289–91.
129. Nived P, Pettersson Å, Jönsson G, Bengtsson AA, Settergren B, Skattum L, et al. Methotrexate reduces circulating Th17 cells and impairs plasmablast and memory B cell expansions following pneumococcal conjugate immunization in RA patients. *Sci Rep*. 2021;11:9199.
130. Elkayam O, Ablin J, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2007;6:312–4.
131. Tobar-Marcillo M, Guerrero-Solis C, Pool-Valda GO, Irazoque-Palazuelos F, Muñoz-López S. Vaccination against influenza and pneumococcus in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2023;19:49–52.
132. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:623–5.
133. Veronese P, Dodi I, Esposito S, Indolfi G. Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2021;27:4182–93.
134. Intongkam S, Samakarnthai P, Pakchotanon R, Narongroeknawin P, Assavatanabodee P, Chaiannuay S. Efficacy and Safety of Hepatitis B Vaccination in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and/or Biologics Therapy. *J Clin Rheumatol*. 2019;25:329–34.
135. Nguyen H, Ahmed K, Luo W, Flint J, Giles I. A Systematic Review of the safety of non-TNF inhibitor biologic and targeted synthetic drugs in rheumatic disease in pregnancy. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51:1205–17.
136. Ghalandari N, Dolhain RJE, Hazes JMW, van Puijenbroek EP, Kapur M, Crijns HJM. Intrauterine Exposure to Biologics in Inflammatory Autoimmune Diseases: A Systematic Review. *Drugs*. 2020;80:1699–722.
137. Barenbrug L, Groen MT, Hoentjen F, van Drongeelen J, Reek JMPA, van den Joosten I, et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with immune mediated inflammatory diseases exposed to anti-tumor necrosis factor- α during pregnancy: A systemic review and meta-analysis. *J Autoimmun*. 2021;102:676.
138. Peterson EA, Lynton J, Bernard A, Santillan MK, Bettendorf B. Rheumatologic Medication Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2020;135:1161–76.
139. Russell MD, 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 (Oxford)*. 2023;62:e48–88.
140. Scott R, Parker H, McCartney S, Harrow P, Williams D, Giles I. Outcomes following biosimilar TNF inhibitor use for inflammatory-mediated immune disorders in pregnancy. *Obstet Med*. 2022;15:104–7.
141. Goodman SM, George MD. Should we stop or continue conventional synthetic (including glucocorticoids) and targeted DMARDs before surgery in patients with inflammatory rheumatic diseases? *RMD Open*. 2020;6:e001214.
142. Baker JF, George MD. Prevention of Infection in the Perioperative Setting in Patients with Rheumatic Disease Treated with Immunosuppression. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21:17.
143. Ozen G, Pedro S, England BR, Mehta B, Wolfe F, Michaud K. Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Versus Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1:424–32.
144. George MD, Baker JF, Winthrop K, Curtis JR. Risk of Biologics and Glucocorticoids in Patients With Rheumatoid Arthritis Undergoing Arthroplasty. *Ann Intern Med*. 2019;171:680.
145. Okita S, Ishikawa H, Abe A, Ito S, Nakazono K, Murasawa A, et al. Risk factors of postoperative delayed wound healing in patients with rheumatoid arthritis treated with a biological agent. *Mod Rheumatol*. 2021;31:587–92.
146. 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)*. May 2015;67:754–64.
147. Blavnsfeldt ABC, de Thurah A, Thomsen MD, Tarp S, Langdahl B, Hauge EM. The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Bone*. 2018;114:172–80.
148. Wang J, Li H. Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis with Bisphosphonates Alone, Vitamin D Alone or a Combination Treatment in Eastern Asians: A Meta-Analysis. *Curr Pharm Des*. 2019;25:1653–62.
149. Lee JS, Lim DH, Oh JS, Kim YG, Lee CK, Yoo B, et al. Effect of TNF inhibitors on bone mineral density in rheumatoid arthritis patients receiving bisphosphonate: A retrospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2020;40:481–7.

150. Orsolini G, Fassio A, Rossini M, Adami G, Giollo A, Caimmi C, et al. Effects of biological and targeted synthetic DMARDs on bone loss in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Res.* 2019;147:104354.
151. Chen TL, Chang KH, Su KY. Effects of Biological/Targeted Therapies on Bone Mineral Density in Inflammatory Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2022;23:4111.
152. Al Khayyat SG, Falsetti P, Conticini E, D'Alessandro R, Bellisai F, Gentileschi S, et al. Bone-sparing effects of rituximab and body composition analysis in a cohort of postmenopausal women affected by rheumatoid arthritis - retrospective study. *Reumatología.* 2021;59:206–10.
153. Tada M, Inui K, Sugioka Y, Mamoto K, Okano T, Koike T. Abatacept might increase bone mineral density at femoral neck for patients with rheumatoid arthritis in clinical practice: AIRTIGHT study. *Rheumatol Int.* 2018;38:777–84.
154. Chen MH, Yu SF, Chen JF, Chen WS, Liou TL, Chou CT, et al. Different Effects of Biologics on Systemic Bone Loss Protection in Rheumatoid Arthritis: An Interim Analysis of a Three-Year Longitudinal Cohort Study. *Front Immunol.* 2021;12:783030.
155. Weinberg DB, Cooney-Miner D, Perloff JN, Babington L, Avgar AC. Building collaborative capacity: Promoting interdisciplinary teamwork in the absence of formal teams. *Med Care.* 2011;49:716–23.
156. Voshaar MJH, Nota I, van de Laar MaFJ, van den Bemt BJF. Patient-centred care in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29:643–63.
157. Barton JL, Décary S. New galaxies in the universe of shared decision-making and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32:273–8.
158. Dworkin G. The theory and practice of autonomy. Transferred to digital print. Cambridge: Univ. Press; 2008. p. 173 (Cambridge studies in philosophy).
159. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics, 6th ed. New York: Oxford University Press; 2009. p. 417.
160. Stiggelbout AM, Molewijk AC, Otten W, Timmermans DRM, van Bockel JH, Kievit J. Ideals of patient autonomy in clinical decision making: A study on the development of a scale to assess patients' and physicians' views. *J Med Ethics.* 2004;30:268–74.
161. Gracia D. Fundamentos de bioética. Madrid: Eudema; 1989. p. 605 (Eudema universidad).