

Actualización del tratamiento farmacológico en pacientes con artritis reumatoide

Karina Fernanda Pucha Aguinsaca

karina.pucha@ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-3188-8527>

Anita Gabriela Jara Vélez

anita.jara@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-4927-0784>

Yuleisy Nicole Montaña Quezada

yuleisy.montano@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-6569-4582>

Jessica Priscila Ortega Sánchez

jessica.ortega@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-7210-8008>

Daniela Carolina Ramírez Jaramillo

daniela.ramirez@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-1130-139X>

Silvia Yessenia Sisalima Hualpa

silvia.sisalima@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-2784-4476>

Universidad Católica de Cuenca

Cuenca – Ecuador

Correspondencia: karina.pucha@ucacue.edu.ec

Artículo recibido 17 diciembre 2022 Aceptado para publicación: 17 enero 2023

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Pucha Aguinsaca, K. F., Jara Vélez, A. G., Montaña Quezada, Y. N., Ortega Sánchez, J. P., Ramírez Jaramillo, D. C., & Sisalima Hualpa, S. Y. (2023). Actualización del tratamiento farmacológico en pacientes con artritis reumatoide. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(1), 3702-3724. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4685

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) está establecida como una patología crónica, autoinmunitaria, inflamatoria y sistémica. El tratamiento de esta enfermedad está encaminado a conseguir la remisión y mejorar la calidad de vida de la persona, la cual se consigue principalmente mediante el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). El objetivo del estudio fue revisar la evidencia científica sobre la actualización del tratamiento farmacológico en pacientes con artritis reumatoide. Es una revisión bibliográfica de literatura científica en las bases de datos científicas; en un intervalo de tiempo entre el año 2018 – 2022 tanto en el idioma inglés, español y portugués; y palabras claves con operadores booleanos. Los resultados indican que el tratamiento de primera elección es el metotrexato ya sea como monoterapia o terapia combinada. Actualmente los fármacos inhibidores de la Janus Kinase (JAKi), han demostrado mejor eficacia en comparación con los fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi). Se concluyó que en base a las diferentes guías el metotrexato sigue siendo el fármaco de primera línea para lograr el objetivo del tratamiento de la AR.

Palabras Clave: *artritis reumatoide; fármacos; manejo; metotrexato.*

Update on pharmacological treatment in patients with rheumatoid arthritis

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is established as a chronic, autoimmune, inflammatory and systemic pathology. The treatment of this disease is aimed at achieving remission and improving the person's quality of life, which is achieved mainly through the use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). The objective of the study was to review the scientific evidence on updating drug treatment in patients with rheumatoid arthritis. It is a bibliographic review of scientific literature in scientific databases; in a time interval between the year 2018 - 2022 in both English, Spanish and Portuguese; and keywords with booleans operators. The results indicate that the first-choice treatment is methotrexate, whether as monotherapy or combined therapy. Currently, Janus Kinase (JAKi) inhibitor drugs have shown better efficacy compared to tumor necrosis factor (TNFi) inhibitor drugs. It was concluded that, based on the different guidelines, methotrexate continues to be the first-line drug to achieve the objective of RA treatment.

Keywords: *rheumatoid arthritis; drugs; driving; methotrexate.*

INTRODUCCIÓN

A la artritis reumatoide (AR) se la establece como una patología autoinmunitaria, inflamatoria y sistémica representada por dolencia a nivel articular y tumefacción que consiguen alterar arduamente el funcionamiento físico y el nivel de vida (Sparks, 2019). Los pacientes con diagnóstico de enfermedad reumática ostentan un eminente riesgo de infección con gravedad, afecciones respiratorias, osteoporosis, alteraciones cardiovasculares, neoplasias y mayor mortandad (*EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update | Annals of the Rheumatic Diseases, s. f.*).

Las guías de práctica clínica del Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador para el manejo de la AR, cuenta con una última actualización realizada en el año 2016; razón por la cual es pertinente la búsqueda de nuevas guías renovadas en otros países para su posterior comparación (*Guías de práctica clínica – Ministerio de Salud Pública, s. f.*). Es por tal razón que es indispensable indicar las recientes actualizaciones referentes a las estrategias efectivas aplicadas en el tratamiento de la AR (Crotti et al., 2019; van der Woude & van der Helm-van Mil, 2018).

La finalidad de esta investigación es dar a conocer los tratamientos actuales que modifican sustancialmente el curso de la AR, comprendido el tratamiento de la afección precoz con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). La AR continúa siendo una patología interesante para efectuar indagaciones con la intención de adquirir más información que permita alcanzar el objetivo final del tratamiento que es la remisión o baja actividad de la enfermedad.

La AR requiere de una evaluación, diagnóstico y manejo temprano. Las decisiones para el adecuado tratamiento debe seguir un proceso de toma de decisiones compartido, las cuales deben reevaluarse dentro de un mínimo de 3 meses en función de la eficacia y tolerabilidad de los FARME elegidos (*EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update | Annals of the Rheumatic Diseases, s. f.*).

El grupo de trabajo de la ACR 2021/EULAR 2022 refiere 5 principios generales para el manejo de la AR (*EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update | Annals of the Rheumatic Diseases, s. f.*) :

1. El tratamiento de los pacientes con AR debe orientarse a la mejor atención y debe basarse en una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo.
2. Las decisiones del tratamiento se basan en la actividad de la enfermedad, los problemas de seguridad y otros factores del paciente, como las comorbilidades y la progresión del daño estructural.
3. Los reumatólogos son los especialistas que deben atender principalmente al paciente con AR.
4. Se menciona que el cambio de los medicamentos no debe ser demasiado rápido, ya que todos los agentes pueden requerir varias semanas o meses para desarrollar sus efectos completos.
5. La AR incurre en altos costos individuales, médicos y sociales, todos los cuales deben ser considerados en su manejo por el reumatólogo tratante.

Con el tratamiento se pretende llegar a un objetivo, que implica el control de la actividad de la enfermedad y la modificación del tratamiento para minimizar la actividad de la misma para alcanzar la remisión o baja actividad. Las recomendaciones indican que los pacientes estén en el objetivo durante al menos 6 meses antes de la reducción gradual de los fármacos. Esta reducción se refiere a disminuir dosis o aumentar los intervalos de dosificación de los FARME (Fraenkel et al., 2021). (Lin et al., 2020; Smolen et al., 2020).

RECOMENDACIONES ACR 2021/EULAR 2022

Primera línea o paso 1

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) o Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), ácido fólico y glucocorticoides.

FARME sintéticos convencionales

METROTEXATO

Se ha recomendado el metrotexato (MXT) en monoterapia como tratamiento de primera línea en aquellos pacientes sin contraindicación y sin tratamiento previo de AR, que actuará sobre el presente proceso inflamatorio crónico de la enfermedad, ayuda a mejorar la fisonomía del paciente y previniendo la progresión del daño a sus articulaciones (Radu & Bungau, 2021).

Mecanismo de acción: Hasta la actualidad, se desconoce realmente el mecanismo de acción de este fármaco, sin embargo, se especula que sus actividades antiinflamatorias son gracias a que, al ser un medicamento similar al ácido fólico, intercepta con la actividad

de la enzima hidrofolato reductasa inhabilitando la síntesis de los nucleótidos y el metabolismo de las purinas, y debido a esta acción, se produce la liberación de la adenosina que descargará un intensa reacción antiinflamatorio directa (Friedman & Cronstein, 2019; Littlejohn & Monrad, 2018).

Posología: La dosis terapéutica adecuada a nivel occidental de este fármaco es de una tableta de 20 a 25 mg por semana mg vía oral. Por otro lado, en Asia, en concordancia con un peso en kg más bajo y una farmacocinética distinta, la dosis máxima de MXT por semana será más reducida y oscila entre los 16 mg/kg de peso. Es necesario llegar a una dosis de 0.3 mg/kg de peso semanalmente debido a que este tratamiento debe ser impuesto durante 4 a 6 semanas desde su primera toma (Fraenkel et al., 2021).

Se ha considerado el complemento del MTX con ácido fólico de 5 mg por semana debido a la aparición de una gran cantidad de efectos adversos que tiene el MTX como tal, incidiendo principalmente la aparición de neoplasias malignas si se administra una alta cantidad del mismo. Aunque también se ha demostrado alta eficacia en el tratamiento con MTX y glucocorticoides, especialmente la prednisona, como medida inicial en aquellos pacientes que no han tenido un tratamiento previo para AR. La prednisona debe ser prescrita en dosis muy bajas de 1 a 3 mg y su importancia radica en disminuir la inflamación y la progresión radiológica de la enfermedad (Alfaro-Lara et al., 2019; Fraenkel et al., 2021).

Efectos adversos: La administración de MTX puede provocar astenia, disnea, dolor torácico, hemoptisis, descamación o ampollas en la piel, epistaxis, melenas, petequias, ictericia, disuria, hematuria, polidipsia, convulsiones, visión borrosa, náuseas que conducen al vómito, constipación e inflamación abdominal, úlceras en los labios, pérdida de apetito, infecciones, entre otras (Alfaro-Lara et al., 2019; Fraenkel et al., 2021).

Si el paciente presenta alguna contraindicación o intolerancia temprana para el tratamiento en monoterapia con MTX, es recomendable cambiar a otros fármacos del mismo grupo como la leflunomida, hidroxicloroquina o sulfasalazina (Alfaro-Lara et al., 2019).

Segunda línea o paso 2

FARME biológicos, FARME sintéticos dirigidos, FARME sintéticos convencionales y glucocorticoides.

Si no existe una buena adherencia al tratamiento al menos en un 50% dentro de los

últimos tres meses, el objetivo de mantener la remisión de la enfermedad queda muy lejos de ser alcanzado, por lo tanto, se tendrá que usar otros métodos farmacológicos para el manejo de la enfermedad dependiendo si tiene factores de mal pronóstico presentes, se le administra un DMARD biológico o si el paciente esta frente a una evaluación de riesgo, es recomendable el uso de los inhibidores JAK, en estos casos (García-González & Baker, 2022; Lau et al., 2019).

FARME biológicos

INHIBIDORES DEL TNF (TNFI)

Son el tratamiento dirigido de primera línea después del fracaso de la terapia con FARME sintéticos convencionales, ya que resultan ser efectivos para reducir los signos y síntomas de la AR e inhibir la progresión del daño articular estructural, la ACR y EULAR recomienda su uso en pacientes que padecen una enfermedad de moderada a grave (Park et al., 2022); Sepriano et al., 2020)

Si bien los DMARD no biológicos convencionales como metotrexato, leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina pueden usarse en combinación con agentes anti-TNF, está contraindicado el uso concomitante de un agente anti-TNF con otro agente inmunosupresor biológico. Los agentes anti-TNF han sido etiquetados como riesgo de embarazo Clase B por la FDA (Gerriets et al., 2022).

Inhibidores del TNF- α

Mecanismo de acción: es una de las principales citoquinas proinflamatorias que ejerce efectos pleiotrópicos en varios tipos de células mediante la activación del factor nuclear de señalización intracelular kappa B, la proteína quinasa activada por mitógenos y las caspasas. Sin embargo, no solo es un factor proinflamatorio crítico sino también un modulador inmunitario de la defensa del huésped y del control de crecimiento tumoral (Lu et al., 2019).

Efectos adversos: cefalea, reacción en el lugar de inyección, erupciones cutáneas, reacciones de hipersensibilidad retardada, infecciones graves, reactividad de infecciones virales como hepatitis, herpes zoster, tuberculosis, riesgo elevado de malignidad (Gerriets et al., 2022).

- **INFLIXIMAB** 3 mg/kg en perfusión intravenosa durante un período de 2 horas. A continuación, se administrarán dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, en las 2 y

6 semanas siguientes, y posteriormente una cada 8 semanas. La dosis puede aumentarse a 5 mg/kg en caso de ineficacia o recidiva (Gerriets et al., 2022).

- **ADALIMUMAB:** 40 mg/14 días, en inyección subcutánea. Algunos pacientes requieren acortar el intervalo de infusión a cada 7-10 días, en lugar de los 14 días recomendados (Gerriets et al., 2022; Soriano et al., 2018).

INHIBIDORES DEL A IL-6 (R)

TOCILIZUMAB Y SARILUMAB

Mecanismo de acción: se adhieren a la IL-6R para bloquear la señal de la IL-6, esto es debido a que normalmente la respuesta proinflamatoria es dada por la IL-6 debido al enlace de la IL-6 a su receptor soluble (IL-6R), el mismo que va a ayudar a la fosforilación y traslocación del STAT3 que activa la expresión nuclear proinflamatoria, por ende, esto provocara determinados efectos inmunológicos como la migración de las células B. El sarilumab puede usarse en combinación con el metrotexato en pacientes con una artritis reumatoide moderada a grave que no han respondido adecuadamente a la monoterapia (Emery et al., 2019; .

- **Posología de tocilizumab:** Se debe administrar intravenosa primero en dosis de 80 mg diluido en 4 ml, luego de 200 mg en 10 ml y finalmente una dosis de 400 mg en 20 ml (Sepriano et al., 2020).
- **Posología de sarilumab:** Se le recomienda administrar vía subcutánea en dosis de 200 mg cada dos semanas (Sepriano et al., 2020).

B CELLS DEPLETION

RITUXIMAB

Mecanismo de acción: es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 que presenta una cierta reactividad contra las células B CD20, indicado en pacientes con artritis reumatoide en estadios moderados a graves que no presentan una adecuada respuesta al tratamiento con FARME convencionales, y actúa inhibiendo o reduce la actividad de los linfocitos B por citotoxicidad al estar en unión con el C1q, gran activador del sistema de complemento causando la disolución de células CD20, también suele ligarse a receptores Fc de los macrófagos, natural killer, efectoras humanas provocando una citotoxicidad regulada por moléculas que dependen del anticuerpo (Sepriano et al., 2020).

Posología: Se la administra vía endovenosa en dosis de 1000 mg esto dado en dos semanas y puede combinarse con el metrotexato (Sepriano et al., 2020).

Efectos adversos: Puede provocar trastornos del sistema nervioso, psoriasis, náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, disfagia, diarrea, alteraciones respiratorias (rinorrea, disnea, sinusitis), reacciones alérgicas, reacción durante la infusión, cefalea, entre otras (Sepriano et al., 2020).

INHIBIDORES DE LA CO-ESTIMULACIÓN DE CÉLULAS T

ABATACEPT

Mecanismo de acción: Actúa inhibiendo la activación celular T, bloquea de forma selectiva la fusión específica de los receptores CD80/CD86 de las CPA al CD28 perteneciente al linfocito T. El Abatacept, al asediar la unión de CD80/86 al CD28 inhabilita la transmisión de la segunda señal de la reacción inmunitaria, lo que furtivamente ocasiona una negativa señalización sobre la activación de las células T (Pombo-Suarez & Gomez-Reino, 2019).

Posología: Suministrar a manera de perfusión intravenosa de durabilidad corta a una dosificación de 10 mg/kg (aproximadamente) cada 4 semanas (Vicente-Rabaneda et al., 2021).

Efectos adversos: Infección respiratoria superior e inferior, infecciones urinarias y por herpes, neumonía, congestión nasal, rinitis, conjuntivitis, cefalea, parestesia, tensión arterial alta, dolor estomacal, procesos diarreicos, vértigo, náuseas, aftas bucales, emesis, dispepsia (Vicente-Rabaneda et al., 2021).

FARME SINTÉTICOS DIRIGIDOS

Los **FARME sintéticos dirigidos** que se recomienda como tratamiento farmacológico para aquellos pacientes con artritis reumatoide son los inhibidores JAK (Emery et al., 2019), ya que el uso de estos inhibidores se los recomienda después de la evaluación del riesgo. Dentro de los JAKi, aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de la AR se encuentran, tofacitinib, baricitinib y upadacitinib (Fraenkel et al., 2021; Morinobu, 2020).

TOFACITINIB

Mecanismo de acción: Tofacitinib es el primer inhibidor de Janus Kinase (JAK) aprobado por la FDA, este fármaco pertenece a los DMARDs sintético dirigidos que inhibe selectivamente la Janus quinasa (JAK)1, JAK3 y, en menor medida, JAK2 (Ytterberg et al., 2022). Aunque existe gran eficacia en su aplicación como monoterapia, se requiere una terapia combinada con metrotexato para obtener su máximo efecto (Yamaoka, 2019).

Posología: 5 mg, dos veces al día, está aprobado para el tratamiento, con o sin metotrexato, de la AR activa de moderada a grave en adultos que no responden adecuadamente o no toleran uno o más FARME (*Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis, s. f.*).

Efectos adversos: Los eventos adversos significativos incluyen neutropenia/linfopenia/anemia, infección grave, herpes zoster, malignidad, eventos cardiovasculares y tromboembolismo venoso (TEV) (Morinobu, 2020)

BARICITINIB

Mecanismo de acción: El baricitinib es el segundo inhibidor de Janus Kinase (JAK) aprobado por la FDA. Este medicamento ejerce sus efectos al inhibir las enzimas JAK1 y JAK2, dirigiéndose a la estimulación de los receptores de citocinas y factores de crecimiento, reduciendo así la función de las células inmunitarias (Mogul et al., 2019).

Posología: a pesar de que una dosis de 4 mg ha demostrado mayor eficacia en comparación con 2 mg, solo la dosis de 2 mg está aprobada por la FDA, debido a problemas de seguridad con 4 mg, principalmente tromboembolismo (Mogul et al., 2019).

Efectos adversos: Los efectos secundarios más frecuentes de este fármaco son las infecciones como infecciones de garganta y nariz, infección urinaria, infección que provoca náuseas o diarreas, cefalea, trombocitopenia, neumonía, aumento de la creatinina quinasa, eritema multiforme, elevados niveles de colesterol en sangre (31).

UPADACITINIB

Mecanismo de acción: Upadacitinib inhibe selectivamente Janus Kinase 1 (JAK1), lo que podría reducir potencialmente los efectos secundarios relacionados con JAK2 y JAK3 (*Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis - PubMed, s. f.*).

Posología: 15 a 30 mg una vez al día, aprobado por la FDA (*Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis - PubMed, s. f.*).

Efectos adversos: cefalea, infecciones por herpes zoster no graves, infecciones del tracto respiratorio superior, náuseas (*Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis - PubMed, s. f.*).

TERCERA LÍNEA

Si el paciente no mejoró a los 3 meses y no logró el objetivo del tratamiento a los 6 meses, con los fármacos empleados en el paso 2, se recomienda cambiar el FARME biológico o

inhibidor de JAK (*EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update | Annals of the Rheumatic Diseases*, s. f.).

En caso contrario de que el paciente si mejoro a los 3 meses y logró el objetivo a los 6 meses, en este caso se recomienda continuar con la reducción de las dosis o aumentar el intervalo de remisión sostenida (*EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update | Annals of the Rheumatic Diseases*, s. f.).

1. METODOLOGÍA

Metodología:

Este estudio tiene un enfoque de revisión bibliográfica relacionada de tipo narrativo con las palabras clave “actualización”, “artritis reumatoide”, “manejo”, “tratamiento” y otras variables de artritis. La búsqueda se llevó a cabo en base de datos electrónicas de PubMed; Scopus; MEDLINE; Scientific Electronic Library Online (SciELO); Medigraphic; Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (Redalyc) Web of Science (WoS). Además, se empleó los criterios de MeSHy/o DeCS, con la combinación de operadores booleanos “And”, “Or” y “Not”. Se efectuó una búsqueda genérica en internet y se indagó manualmente los artículos completos correspondientes a referencias bibliográficas clave.

Se recopiló 78 documentos de los cuales 30 fueron útiles para el objetivo de la investigación, se seleccionaron mediante criterios de inclusión como artículos originales, sistemáticos y metaanálisis; artículos indexados de revistas científicas, estudios de campo, estudios con publicación entre 2018 hasta 2022 y contenidos adquiribles en inglés, español o portugués, mientras que se descartaron artículos incompletos, duplicados y con accesibilidad restringida, tesis de grado, monografías, libros y cartas a lector.

2. RESULTADOS

Tabla 1. Monoterapia y Terapia combinada con Metrotexato para la Artritis Reumatoide

Titulo	Autor	Año	Doi	Objetivo	Muestra/estudio	Resultados	Conclusión
Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis.	Alfaro R, Espinosa H, Arce C.	2019	10.1016/j.reuma.2017.07.020	Evaluar la eficacia y los efectos secundarios del metotrexato y la leflunomida en pacientes con artritis reumatoide como primer fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME).	-Revisión sistemática y metaanálisis. Se recopilaron 1971 artículos, mediante criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 73 ensayos. Se incluyeron 1984 pacientes, de los cuales 986 tomaban leflunomida en dosis de 20 mg y luego de 100mg diarios durante 3 días como dosis de carga y 998mg con metotrexato (MTX) dosis entre 7.5 – 20 mg semanales, y se aumentó durante el seguimiento.	Las enzimas hepáticas afectaron al grupo de pacientes tratados con leflunomida con relación al grupo tratado con MTX. Las molestias gastrointestinales fueron más frecuentes con el uso de MTX, sin embargo, este fármaco disminuyó el recuento del número de articulaciones inflamadas. Las recomendaciones de ACR 2012, mencionan que no hay una preferencia específica de tratamiento para monoterapia inicial, sin embargo, EULAR, recomienda iniciar con metrotexato. Estos dos fármacos se pueden usar como tratamiento de primera opción para pacientes con AR activa.	Tanto el metrotexato y la leflunomida, brindan la misma eficacia en pacientes con AR, sin tratamiento con otros FARME, además como monoterapia demuestran retardar la progresión radiográfica.

<p>Initiatig tocilizumab, with or without methotrexate, compared with starting methotrexate with prednisone within step – up treatment strategies in early rheumatoid arthritis: an indirect comparasion of effectiveness and safety of the U-Act-Early and CAMERA – II treat-to – target trials</p>	<p>Ma M, Jh de Hair M, Tkstra J, et al.</p>	<p>2019</p>	<p>10.1136/annrheumdis-2019-215304</p>	<p>El MTX, a menudo combinado con dosis moderadamente bajas de prednisona, sigue siendo la piedra angular del tratamiento inicial de la AR temprana. No se sabe cómo se compara esta estrategia con el tratamiento inicial con un biológico. Por lo tanto, comparamos la efectividad de TCZ o TCZ + MTX con MTX más 10 mg de prednisona.</p>	<p>Se incluyeron pacientes con AR temprana, para el estudio tenían que cumplir con los criterios ACR/EULAR, Para monoterapia a los 103 pacientes se administró TCZ (8mg / kg cada 4 semanas) y en Terapia combinada TCZ + MTX (10mg a la semana) 106 pacientes. Se incluyeron para Monoterapia 227 pacientes con MTX (10mg a la semana) y en Terapia combinada pred (10mg) + MTX 117 pacientes. Se aumentó 5mg de MTX hasta llegar a los 30mg por semana.</p>	<p>La pred + MTX es una estrategia de tratamiento dirigido a pacientes que estén en remisión, siendo este tratamiento combinado más rentable. Para los resultados se utilizó el m-CDAI para el análisis según el tiempo del tratamiento de remisión, de manera que se demostró que la remisión se dio con mayor frecuencia, estadísticamente significativa para el MTX + pred con relación al TCZ durante los 3 primeros meses de estudio, pero no más de 24 meses ya que las diferencias no fueron significativas.</p>	<p>Los efectos clínicos de la combinación de los fármacos con MTX fueron similares a las opciones de tratamiento inicial para el control de la AR temprana. El MTZ combinado con dosis bajas de prednisona sigue siendo el tratamiento clave inicial para la AR temprana.</p>
--	---	-------------	--	--	---	---	---

<p>Tofacitib in combination with methotrexate in patients with Rheumatoid arthritis: clinical efficacy, radiographic, and safety outcomes from a twenty- four – month, phase III study.</p>	<p>Heijde D, Strand V, Tanaka Y, et al.</p>	<p>2019</p>	<p>10.1002/art.40803</p>	<p>Evaluar la eficacia, incluida la inhibición de la progresión estructural, y la seguridad de tofacitinib en pacientes con AR activa y una respuesta inadecuada al metotrexato</p>	<p>ECA de fase III, doble ciego. Se realizó el estudio a una población de 797 pacientes con diagnóstico de AR activa, de los cuales 539 completaron los 24 meses de tratamiento. Se administró tofacitinib (inhibidor JAK) 5 mg o 10 mg dos veces al día más MTX</p>	<p>Los criterios de valoración principales de eficacia del estudio, se demostró que tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día más MTX resultó en mejoras estadísticamente significativas en las respuestas ACR20 en el sexto mes. Se evidencio una Inhibición de la progresión estructural, la actividad de la enfermedad y la función física mejoraron en pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día, y se constató un resultado estadísticamente significativo en pacientes que recibieron tofacitinib 10 mg dos veces al día, en los 6 meses El perfil de seguridad fue consistente con otros estudios relacionados con tofacinib</p>	<p>Tras los 24 meses de control en pacientes con AR con una inadecuada respuesta de MTX que se administraron Tofacitinib 5mg o 10mg dos veces al día más MTX, demostró mayor eficacia en cuanto a los inicios de la enfermedad. Además, aquellos pacientes que recibieron un tratamiento de 10mg dieron mejores resultados en comparación con aquellos a los que se les administró 5mg.</p>
---	---	-------------	--------------------------	---	--	--	---

Autor. Jara A, Montaña Y, Ortega J, Ramírez D, Sisalima Y.

Tabla 2. Comparación de la eficacia de uso de los fármacos biológicos en la Artritis Reumatoide.

Titulo	Autor	Año	Doi	Objetivo	Muestra/estudio	Resultados	Conclusión
Comparative effectiveness of rituximab, abatacept and tocilizumab in adults with rheumatid arthritis and inadequate respone to TNF inhibitors: prospective cohort study.	Gottenberg J, Morel J, Perrodeau E, et al.	2019	10.1136/bmj.167	Comparar la efectividad y seguridad de tres inhibidores del factor de necrosis no tumoral (TNF) α (rituximab, abatacept y tocilizumab) en el tratamiento de la artritis reumatoide.	Estudio prospectivo de base poblacional. Se incluyeron 3162 adultos mayores a 18 años con AR refractaria de larga evolución, que no tengan enfermedad cardiovascular graves, infecciones activas o graves, ni inmunodeficiencia grave, se realizó un seguimiento de al menos 24 meses. Se administró los tres fármacos mediante vía intravenosa.	<p>La duración promedio de la supervivencia sin eventos adversos graves fue de 22,1 meses para rituximab, 21,8 meses para abatacept y 22,3 meses para tocilizumab.</p> <p>La duración media de la supervivencia sin fracaso fue de 19,8 meses para rituximab, 15,6 meses para abatacept y 19,1 meses para tocilizumab. Las duraciones promedio fueron mayores con rituximab y tocilizumab que con relación a abatacept.</p> <p>A los 24 meses, se evidencio que más participantes tratados con rituximab o tocilizumab que con abatacept mostraron una respuesta EULAR buena o moderada.</p> <p>Por otra parte, 436 pacientes habían experimentado al menos un evento adverso como de infección o eventos cardiovasculares: 14,5 % en el grupo de rituximab, 16,2 % en el grupo de abatacept y 11,6% en el grupo de tocilizumab.</p>	El rituximab y tocilizumab presentaron mayor eficacia con relación al abatacept en pacientes con AR. El. Se encontró supervivencia sin eventos adversos serios con rituximab o tocilizumab versus abatacept.

Autor. Jara A, Montaña Y, Ortega J, Ramírez D, Sisalima Y.

Tabla 3. Comparación de la eficacia de uso de los fármacos biológicos con relación a los inhibidores de JAK en la Artritis Reumatoide.

Titulo	Autor	Año	Doi	Objetivo	Muestra/estudio	Resultados	Conclusión
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	Lauper K, Ludici M, Monguin D, Codreanu C.	2022	10.1136/nrheumdis-2022-222586	El objetivo es comparar la efectividad de cuatro terapias actuales de segunda línea para la AR con diferentes modos de acción, desde la aprobación de JAK.	Estudio observacional de cohorte. Se incluyeron pacientes que iniciaron tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), inhibidores de interleucina (IL-6), abatacept (ABA) o JAK, se incluyeron 31.846 cursos de tratamiento; 17 522 TNF, 2775 ABA, 3863 IL-6 y 7686 JAK.	El JAK inhibe la amplia gama de citocinas implicadas en la AR de igual forma, previene la generación de anticuerpos antidrogas, esta presenta un mecanismo de superioridad en pacientes que no han utilizado metrotexato ni glucocorticoides.	Existe eficacia similar entre ABA Y IL-6, sin embargo, el JAK presenta ligeramente una superioridad en comparación a los TNF debido que este presento mayor ineficacia, por otra parte, existió una mayor interrupción de JAK por seguridad en comparación con TNF.

Autor. Jara A, Montaña Y, Ortega J, Ramírez D, Sisalima Y.

3. DISCUSIÓN

Según la Guía del Colegio Americano de Reumatología del 2021 (ACR), el tratamiento de la artritis reumatoide va enfocado en tres fármacos principales: los DMARDs biológicos, sintéticos convencionales, sintéticos dirigidos sumados a los glucocorticoides en determinadas situaciones, lo que expusimos en nuestro trabajo fue un enfoque del medicamento más importante aprobado de entre estos tres grandes grupos que nos encamina a mantener la remisión de la enfermedad y que son los que actualmente más se utilizan. El metrotexato es un DMARD sintético convencional que se recomienda en monoterapia y es el de primera elección ante un paciente que no ha sido expuesto anteriormente a dicho fármaco y que recibe terapia farmacológica por primera vez tras haber sido diagnosticado con artritis reumatoide (Fraenkel et al., 2021).

Por otro lado, la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología del 2022 (EULAR) concuerda con la ACR al establecer un abordaje actualizado del plan terapéutico para artritis reumatoide en donde menciona al metrotexato como fármaco de primera línea, y nos da conocer que para un plan mesurado de esta patología, se deben seguir una serie de instrucciones en donde se evalúan recomendaciones a seguir según tres fases del tratamiento farmacológico instaurado, en la cual nos llama la atención la una categoría importante que abarca sobre los DMARDs biológicos y los DMARDs sintéticos dirigidos en combinación con los DMARDs sintéticos convencionales en aquellos pacientes que se les dificulta el uso de estos últimos como medicación concomitante, y que la mayoría de pacientes reciben monoterapia con DMARDs (*EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update | Annals of the Rheumatic Diseases*, s. f.).

En cuanto a las recomendaciones del Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress del 2022 (APLAR), compara su contenido con las pautas terapéuticas actualizadas de la ACR y la EULAR, y demuestran que en las tres publicaciones hacen alusión a las terapias con metrotexato como monoterapia, sin embargo, si este fármaco no es bien tolerado por el paciente o está contraindicado. Estas recomendaciones nos proponen que antes de iniciar el tratamiento farmacológico dirigido, todos los pacientes deben ser estrictamente evaluados, ya que puede suponerse la presencia de infecciones activas o intercurrentes, comorbilidades, embarazos, y posibles contraindicaciones ante el tratamiento antirreumático (Lau et al., 2019).

El Colegio Mexicano de Reumatología del 2018 nos indica los factores de riesgo también mencionados en la EULAR y los da a conocer de la siguiente manera: el primer factor asociado es la presencia de positividad en la prueba de anticuerpos anti-PCC o del factor reumatoide, una artritis reumatoide de larga data, tratamiento antirreumático prescrito de manera tardía, remisión incrementada en pacientes con DAS28, niveles de IL-6 elevados y detección de sinovitis con ecografía Doppler. (*Actualización de las guías del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología 2018, s. f.*).

Finalmente, la Sociedad Brasileña de Reumatología del 2017, compara el algoritmo de la EULAR/ACR con los fármacos de segunda elección para aquellos pacientes que no toleraron o no respondieron al tratamiento de primera línea en 3 meses, por lo que deciden al igual que la EULAR añadir DMARDs biológicos y sintéticos dirigidos, pero con excepción que esta guía nos menciona como tratamiento de tercera línea al rituximab, difiriendo así con la EULAR que lo coloca como tratamiento de segunda línea, esto es debido a que el rituximab se lo considera un medicamento de alto costo y poco accesible a nivel de Latinoamérica, por ende, lo dejan como tercer línea de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide moderada o grave, además agrega que esto DMARDs biológicos cuando se combinan con el metrotexato tienen una alta eficacia y es mejor tolerable en estos pacientes a que administrarle un DMARD biológico en monoterapia, por lo que la elección terapéutica debe tener en cuenta las peculiaridades de cada fármaco en cuanto a seguridad y coste (Mota et al., 2018).

4. CONCLUSIÓN

Las actuales estrategias del procedimiento han evolucionado esencialmente el curso de esta enfermedad reumática. Múltiples pacientes alcanzan la remisión si la patología se establece el diagnóstico previamente y se trata de forma oportuna y continua; no obstante, ciertos pacientes no responden apropiadamente al tratamiento. El diagnóstico preciso junto a un enfoque de un procedimiento puntual con seguimiento y control riguroso podría incrementar la posibilidad de remisión en pacientes con esta afección.

Diversas destrezas y recomendaciones posibilitan la atención apropiada de pacientes con artritis reumatoide con un mejor pronóstico que el indicado históricamente. Como se ha mencionado en párrafos anteriores, los aspectos más sustanciales del manejo de la AR están basado en el diagnóstico temprano, el inicio aligero de la terapia con DMARD y el

seguimiento periódico de los pacientes para adquirir el objetivo de remisión o un grado de afección bajo. Dicho método de manejo terapéutico proporcionará como resultado efectos prósperos para la mayoría de los individuos que padecen de artritis reumatoide; el cual se ha logrado a través de la modernización continua del procedimiento de esta afección.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Actualización de las guías del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología 2018. (s. f.). Recuperado 29 de enero de 2023, de <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X19300798>

Alfaro-Lara, R., Espinosa-Ortega, H. F., Arce-Salinas, C. A., & PRECIS study group, all physicians belong to Division of Internal Medicine. Hospital Central Sur de Pemex. (2019). Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatología Clínica*, 15(3), 133-139. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.020>

Crotti, C., Biggioggero, M., Becciolini, A., Agape, E., & Favalli, E. G. (2019). Mavrilimumab: A unique insight and update on the current status in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 28(7), 573-581. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1631795>

Emery, P., Rondon, J., Parrino, J., Lin, Y., Pena-Rossi, C., van Hoogstraten, H., Graham, N. M. H., Liu, N., Paccaly, A., Wu, R., & Spindler, A. (2019). Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 58(5), 849-858. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key361>

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update | Annals of the Rheumatic Diseases. (s. f.). Recuperado 28 de enero de 2023, de <https://ard.bmj.com/content/82/1/3.long>

Fraenkel, L., Bathon, J. M., England, B. R., St.Clair, E. W., Arayssi, T., Carandang, K., Deane, K. D., Genovese, M., Huston, K. K., Kerr, G., Kremer, J., Nakamura, M. C., Russell, L. A., Singh, J. A., Smith, B. J., Sparks, J. A., Venkatachalam, S., Weinblatt, M. E., Al-Gibbawi, M., ... Akl, E. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology

- Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*, 73(7), 924-939. <https://doi.org/10.1002/acr.24596>
- Friedman, B., & Cronstein, B. (2019). Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 86(3), 301-307. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.07.004>
- García-González, C. M., & Baker, J. (2022). Treatment of early rheumatoid arthritis: Methotrexate and beyond. *Current Opinion in Pharmacology*, 64, 102227. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102227>
- Gerriets, V., Goyal, A., & Khaddour, K. (2022). Tumor Necrosis Factor Inhibitors. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482425/>
- Guías de práctica clínica – Ministerio de Salud Pública*. (s. f.). Recuperado 30 de enero de 2023, de <https://www.salud.gob.ec/guias-de-practica-clinica/>
- Lau, C. S., Chia, F., Dans, L., Harrison, A., Hsieh, T. Y., Jain, R., Jung, S. M., Kishimoto, M., Kumar, A., Leong, K. P., Li, Z., Lichauco, J. J., Louthrenoo, W., Luo, S. F., Mu, R., Nash, P., Ng, C. T., Suryana, B., Wijaya, L. K., & Yeap, S. S. (2019). 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 22(3), 357-375. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13513>
- Lin, Y.-J., Anzaghe, M., & Schülke, S. (2020). Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, 9(4), 880. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
- Littlejohn, E. A., & Monrad, S. U. (2018). Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary Care*, 45(2), 237-255. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.010>
- Lu, Y.-C., Chuang, C.-H., Chuang, K.-H., Chen, I.-J., Huang, B.-C., Lee, W.-H., Wang, H.-E., Li, J.-J., Cheng, Y.-A., Cheng, K.-W., Wang, J.-Y., Hsieh, Y.-C., Lin, W.-W., & Cheng, T.-L. (2019). Specific activation of pro-Infliximab enhances selectivity and safety of rheumatoid arthritis therapy. *PLOS Biology*, 17(6), e3000286. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000286>

- Mogul, A., Corsi, K., & McAuliffe, L. (2019). Baricitinib: The Second FDA-Approved JAK Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Annals of Pharmacotherapy*, 53(9), 947-953. <https://doi.org/10.1177/1060028019839650>
- Morinobu, A. (2020). JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunological Medicine*, 43(4), 148-155. <https://doi.org/10.1080/25785826.2020.1770948>
- Mota, L. M. H. da, Kakehasi, A. M., Gomides, A. P. M., Duarte, A. L. B. P., Cruz, B. A., Brenol, C. V., de Albuquerque, C. P., Castelar Pinheiro, G. da R., Laurindo, I. M. M., Pereira, I. A., Bertolo, M. B., Ubirajara Silva de Souza, M. P. G., de Freitas, M. V. C., Louzada-Júnior, P., Xavier, R. M., & Giorgi, R. D. N. (2018). 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology (London, England)*, 58(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0005-0>
- Park, D.-J., Choi, S.-E., Kang, J.-H., Shin, K., Sung, Y.-K., & Lee, S.-S. (2022). Comparison of the efficacy and risk of discontinuation between non-TNF-targeted treatment and a second TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis after first TNF inhibitor failure. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 14, 1759720X221091450. <https://doi.org/10.1177/1759720X221091450>
- Pombo-Suarez, M., & Gomez-Reino, J. J. (2019). Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 15(4), 319-326. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1579642>
- Radu, A.-F., & Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, 10(11), 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
- Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis.* (s. f.). Clin Exp Rheumatol. Recuperado 29 de enero de 2023, de <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=12905>
- Sepriano, A., Kerschbaumer, A., Smolen, J. S., van der Heijde, D., Dougados, M., van Vollenhoven, R., McInnes, I. B., Bijlsma, J. W., Burmester, G. R., de Wit, M., Falzon, L., & Landewé, R. (2020). Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the*

- Rheumatic Diseases*, 79(6), 760-770. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216653>
- Smolen, J. S., Landewé, R. B. M., Bijlsma, J. W. J., Burmester, G. R., Dougados, M., Kerschbaumer, A., McInnes, I. B., Sepriano, A., Vollenhoven, R. F. van, Wit, M. de, Aletaha, D., Aringer, M., Askling, J., Balsa, A., Boers, M., Broeder, A. A. den, Buch, M. H., Buttgereit, F., Caporali, R., ... Heijde, D. van der. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(6), 685-699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
- Soriano, E. R., Dellepiane, A., Salvatierra, G., Benítez, C. A., Salinas, R. G., & Baruzzo, C. (2018). Certolizumab pegol in a heterogeneous population of patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Future Science OA*, 4(4), FSO289. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0149>
- Sparks, J. A. (2019). Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine*, 170(1), ITC1-ITC16. <https://doi.org/10.7326/AITC201901010>
- Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis—PubMed*. (s. f.). Recuperado 2 de febrero de 2023, de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30394138/>
- van der Woude, D., & van der Helm-van Mil, A. H. M. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 32(2), 174-187. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.005>
- Vicente-Rabaneda, E. F., Atienza-Mateo, B., Blanco, R., Cavagna, L., Ancochea, J., Castañeda, S., & González-Gay, M. Á. (2021). Efficacy and safety of abatacept in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Autoimmunity Reviews*, 20(6), 102830. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102830>
- Yamaoka, K. (2019). Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: An update. *Expert Review of Clinical Immunology*, 15(6), 577-588. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1607298>
- Ytterberg, S. R., Bhatt, D. L., Mikuls, T. R., Koch, G. G., Fleischmann, R., Rivas, J. L., Germino, R., Menon, S., Sun, Y., Wang, C., Shapiro, A. B., Kanik, K. S., & Connell,

C. A. (2022). Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 386(4), 316-326.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927>