

## Apéndice 4

### Implicancias del tratamiento en la artritis reumatoidea pre-clínica

**Referencias identificadas: 27**

**Artículos incluidos y analizados: 1 + 9 artículos manuales**

1) Estudio PRObable rheumatoid arthritis: Methotrexate versus placebo Treatment (PROMPT) ensayo prospectivo, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (PBO) que incluyó a 110 pacientes con artritis indiferenciada (AI) que cumplieran con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 1958 de artritis reumatoide (AR) probable y evaluó el diagnóstico de AR al final del estudio y la progresión del daño articular radiográfico. Los pacientes recibieron metotrexato (MTX) (15 mg/semana) o PBO, y cada 3 meses la dosis se incrementaba si el índice Disease Activity Score (DAS) era superior a 2.4. Luego de 12 meses, la medicación del estudio fue reducida y discontinuada. Los pacientes fueron seguidos durante 30 meses. A los 30 meses, en 22/55 pacientes (40%) del grupo de MTX versus 29/55 del grupo PBO (53%) la AI progresó a AR. Sin embargo, en el grupo PBO, todos los pacientes cuya enfermedad había progresado a AR cumplieron con los criterios ACR de clasificación dentro de un año, en comparación con solo la mitad de los pacientes con AR en el grupo de MTX ( $p=0.04$ ). La otra mitad de los pacientes con AR en el grupo de MTX alcanzaron el diagnóstico durante o después de la reducción de la medicación del estudio. A los 30 meses, un número similar de pacientes logró la remisión (ausencia de artritis y de uso de droga anti-reumática modificadora de la enfermedad -DMARD- durante el año previo) en ambos grupos de tratamiento: 15 en el grupo de MTX y 13 en el grupo PBO. A los 18 meses, la mayoría de los pacientes no mostró progresión radiográfica: 73% en el grupo PBO y 88% en el grupo MTX. Sin embargo, 6 pacientes en el grupo de MTX versus 14 pacientes en el grupo PBO mostraron progresión radiográfica por encima del cambio mínimo detectable ( $p=0.046$ ). La progresión individual medida solo en pacientes con erosiones fue significativamente menor en el grupo de MTX en comparación con el grupo PBO ( $p=0.035$ ). En el subgrupo con anticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA) tratado con PBO, 14/15 pacientes (93%) con AI progresaron a AR en menor tiempo en comparación a 8/12 pacientes (67%) en el grupo de MTX ( $p=0.001$ ). En contraste, en el subgrupo ACPA negativo no se observaron diferencias en el resultado a los 30 meses y no se detectó ningún efecto del MTX, mientras que en el grupo ACPA positivo, la progresión radiográfica se ralentizó significativamente ( $p=0.03$ ). De la misma manera, en 13/19 pacientes del grupo PBO (68%) factor reumatoide (FR) positivo, progresaron a AR más tempranamente que 11/20 pacientes (55%) FR positivo (55%) en el grupo de MTX ( $p=0.036$ ). En contraste, en el subgrupo FR negativo, no se observaron diferencias en el resultado a los 30 meses ( $p=0.403$ ).

van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Roday HK, Hulsmans HMJ, et al. Efficacy of Methotrexate Treatment in Patients With Probable Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1424-32.

2) Estudio ADJUST doble ciego, fase II, controlado con PBO, que evaluó la eficacia de abatacept (ABA) en comparación con PBO para alterar el curso de la progresión de la enfermedad en pacientes con AI o AR muy temprana (ACPA positivo) y sinovitis clínica de dos o más articulaciones. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ABA (<10 mg/kg) o PBO durante 6 meses, luego, se suspendió la medicación del estudio. El objetivo primario fue el desarrollo de AR al año. Se incluyeron 50 pacientes, 26 fueron tratados con ABA y 24 con PBO. Al año (6 meses después de la discontinuación del tratamiento), 12/26 pacientes tratados con ABA (46.2%) y 16/24 tratados con PBO (66.7%) fueron

diagnosticados de AR. (Diferencia -20.5% intervalo de confianza -IC- 95% -47.4 - 7.8%), no alcanzando el criterio de valoración principal. Los cambios medios ajustados desde el inicio hasta el año en las puntuaciones radiográficas de Sharp modificadas por Genant para los pacientes tratados con ABA versus PBO, fueron 0 versus 1.1 para la puntuación total y 0 versus 0.9 para la puntuación de erosión, respectivamente. Los cambios medios desde el inicio hasta el año 1 en las puntuaciones de erosión, osteítis y sinovitis en la resonancia magnética (RM) para ABA fueron 0, 0.2 y 0.2, respectivamente, frente a 5, 6.7 y 2.3 para PBO. La seguridad fue comparable entre los grupos, eventos adversos serios en un paciente en cada grupo.

**Emery P, Durez P, Dougados M, Legerton CW, Becker J-C, Vratsano G. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). Ann Rheum Dis. 2010;69(3):510-6.**

3) Estudio Stop Arthritis Very Early (SAVE), ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con PBO que evaluó el tratamiento con glucocorticoides (GC) en 389 pacientes con artritis muy temprana (artritis en al menos una articulación y un tiempo de evolución de los síntomas menor a 16 semanas). El objetivo fue determinar si una sola dosis intramuscular (IM) de 120 mg de metilprednisolona era más efectiva que el PBO para inducir la remisión en pacientes con artritis muy temprana durante un período de 12 meses. No hubo diferencia entre los pacientes tratados con GC y los tratados con PBO en remisión (**a-** sin articulaciones inflamadas, **b-** 2/3 de las siguientes: proteína C reactiva -PCR- normal, Evaluación global del paciente <1, Evaluación de dolor <1 y **c-** sin tratamiento con DMARD o GC) a las 12 y 52 semanas: 32/198 (16.2%) pacientes tratados con GC y 33/185 (17.8%) pacientes con PBO (odds ratio -OR- 1.13, IC95% 0.66-1.92, p= 0.68).

**Machold KP, Landewé R, Smolen JF, Stamm TA, van der Heijde DM, Verpoort KN. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, PBO-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(3):495-502.**

4) Estudio STIVEA multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con PBO que evaluó el efecto de los GC IM en pacientes con poliartritis inflamatoria muy temprana (duración 4 a 10 semanas). El objetivo fue evaluar si el tratamiento con GC podría posponer la necesidad de usar DMARD y prevenir su evolución a AR. Se incluyeron 265 pacientes (132 grupo de PBO y 133 grupo GC), que recibieron tres inyecciones semanales de 80 mg de acetato de metilprednisolona IM. A los 6 meses, el 76% (96/127) de los pacientes en el grupo de PBO, en comparación con el 61% (77/126) en el grupo de GC, habían comenzado o habían sido referidos para iniciar DMARD. Los pacientes en el grupo de PBO tenían más probabilidades de necesitar DMARD durante los primeros 6 meses que los pacientes en el grupo de GC (OR 2.11 IC95% 1.16-3.85, p= 0.015). No hubo diferencias en el número de pacientes sin daño articular al inicio que desarrollaron erosiones entre los grupos de tratamiento al año: 9/61 (14.8%) en el grupo de PBO y 9/71 (12.7%) en el grupo de GC (p= 0.802). En el grupo de PBO, el 60.4% (67/111) tuvo un diagnóstico clínico de AR según el reumatólogo en comparación con el 48.6% (54/111) en el grupo tratado con GC (OR 1.58 IC95% 0.85-2.93, p= 0.145). La enfermedad se resolvió sin el uso de DMARD en el 9.9% (11/111) de los pacientes en el grupo de PBO y en el 19.8% (22/111) en el grupo tratado con GC (OR 0.42 IC95% 0.18-0.99, p= 0.048).

**Verstappen SMM, McCoy MJ, Roberts C, Dale NE, Hassell AB, Symmons DMP, the STIVEA investigators. Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. Ann Rheum Dis. 2010;69(3):503-9.**

5) Estudio Strategies in Early Arthritis Management (STREAM), estudio randomizado que evaluó la efectividad del tratamiento intensivo temprano en alcanzar un DAS <1.6 en pacientes con artritis y actividad moderada (2-5 articulaciones inflamadas), una puntuación radiográfica total de Sharp-van der Heijde -SvHS <5) y un tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas  $\leq 2$  años. El protocolo del grupo intensivo tenía como objetivo la remisión por DAS <1.6, con pasos de tratamiento consecutivos: MTX, adición de adalimumab (ADA) y terapia combinada. El grupo de atención convencional siguió una estrategia con DMARD tradicionales (sin prednisona ni agentes biológicos) sin pautas basadas en DAS. 82 pacientes, 19/42 pacientes en el grupo intensivo fueron tratados con ADA. En el grupo convencional (n= 40), 24 pacientes comenzaron con hidroxicloroquina (HCQ), 2 con sulfasalazina (SSZ) y 14 con MTX. Después de 2 años, la mediana (*m*) del aumento del índice Sharp van der Heijde score (SvHS) fue 0, rango intercuartilo (RIC) 0-1.1 y 0.5 (RIC 0-2.5), las tasas de remisión fueron 66% y 49% y el Health Assessment Questionnaire (HAQ) disminuyó con una media de -0.09 (0.50) y -0.25 (0.59) en el grupo de atención intensiva y convencional, respectivamente. Ninguna de las comparaciones fue significativa.

**van Eijk IC, Nielen MMJ, van der Horst-Bruinsma I, Tjhuis GJ, Boers M, Dijkmans BAC, et al. Aggressive therapy in patients with early arthritis results in similar outcome compared with conventional care: the STREAM randomized trial. Rheumatology. 2012;51(4):686-94.**

6) Estudio Induction therapy with MTX and Prednisone in Rheumatoid or Very Early arthritic Disease (IMPROVE), estudio multicéntrico, aleatorizado y de un solo ciego que evaluó la frecuencia en lograr la remisión en pacientes con AR temprana y AI. Se llevó a cabo una estrategia de tratamiento de dos pasos (terapia de inducción de remisión seguida de aleatorización para pacientes que no lograron la remisión). Todos los pacientes comenzaron con 4 meses de MTX hasta dosis de 25 mg/semana en un régimen abierto (dosis aumentada de 7.5 mg/semana en 4 semanas) y prednisona dosis inicial de 60 mg/día hasta una dosis estable de 7.5 mg/día. Los pacientes en "remisión temprana del DAS" (definida como DAS <1.6 a los 4 meses) redujeron la prednisona a cero en 3 semanas y si persistían en remisión a los 8 meses, también redujeron el MTX a cero en 9 semanas. Si el DAS era  $\geq 1.6$  después de dejar de tomar prednisona, se reiniciaba a 7.5 mg/día. Los pacientes que no estaban en remisión temprana a los 4 meses, fueron aleatorizados a MTX 25 mg/semana + HCQ 400 mg/día + SSZ 2000 mg/día y prednisona 7.5 mg/día (brazo 1) o a MTX 25 mg/semana y ADA 40 mg/cada 2 semanas (brazo 2). Si estaban en remisión a los 8 meses, los pacientes en el brazo 1 comenzaban a reducir la prednisona y posteriormente la SSS y la HCQ hasta la monoterapia con MTX, los pacientes en el brazo 2 reducían el ADA hasta la monoterapia con MTX. Si no estaban en remisión a los 8 meses, los pacientes en el brazo 1 cambiaban a MTX + ADA (40 mg/cada 2 semanas), los pacientes en el brazo 2 aumentaban ADA a 40 mg/semana. Se incluyeron 610 pacientes, 479 (79%) con AR y 122 (20%) con AI. Luego de 1 año de seguimiento, 328/610 (54%) pacientes lograron remisión del DAS [AR 253/479 (53%) y AI 71/122 (58%),  $p = 0.10$ ]. La remisión sin medicación después de 1 año se logró en 130/610 (21%) pacientes [AR 93/479 (19%) y AI 36/122 (30%)]. Los pacientes en el brazo 1 lograron la remisión del DAS con menor frecuencia que los pacientes en el brazo 2 ( $p = 0.01$ ). No se encontró una diferencia significativa en el DAS y HAQ entre ambos brazos de tratamiento (diferencia media de DAS 0.03 IC95% -0.16-0.22 y diferencia media de HAQ

0.04 IC95% 0.01-0.29). La puntuación *m* de la progresión radiográfica fue 0, sin diferencia entre los pacientes con AI y con AR. Un total de 15/387 pacientes que lograron la remisión temprana del DAS no redujeron la prednisona, 109/372 pacientes que redujeron las dosis de GC perdieron la remisión del DAS a los 8 meses.

**Heimans L, Wevers-de Boer KVC, Visser K, Goekoop RJ, van Oosterhout M, Harbers JB, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1356-61.**

7) Estudio STAtins to Prevent Rheumatoid Arthritis (STAPRA) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con PBO que evaluó si el tratamiento con atorvastatina 40 mg/día durante 3 años podría prevenir el desarrollo de artritis en individuos con alto riesgo de AR: ACPA 3 veces el límite superior de lo normal o ACPA y FR, sin antecedentes de artritis clínicamente diagnosticada. Se incluyeron 62 individuos (atorvastatina *n*= 31 y PBO *n*= 31). La principal razón para abandonar y discontinuar la medicación del estudio fueron eventos adversos (EA), más comúnmente dolores o calambres musculares (37%). Hubo 48 EA en el grupo de atorvastatina (49%) y 49 en el grupo PBO (51%). Quince pacientes (24%) desarrollaron artritis: 9/31 (29%) en el grupo de atorvastatina y 6/31 (19%) en el grupo PBO, después de un período mediano de 9 (RIC 6-27) meses y 4 (RIC 0-15) meses, respectivamente. No se observó una diferencia significativa en el desarrollo de artritis ni en el tiempo hasta la artritis entre los grupos: análisis por intención de tratar (ITT) hazard ratio (HR) 1.40 IC95% 0.5-3.95 y análisis por protocolo HR 1.19 IC95% 0.38-3.76. Catorce pacientes cumplieron los criterios de clasificación del ACR/EULAR 2010 para AR: 8 (26%) en el grupo de atorvastatina y 6 (19%) en el grupo PBO (análisis por ITT, HR 1.26 IC95% 0.44-3.63).

**van Boheemen L, Turk S, van Beers-Tas M, Bos W, Marsman D, Griep EN, et al. Atorvastatin is unlikely to prevent rheumatoid arthritis in high risk individuals: results from the prematurely stopped STAtins to Prevent Rheumatoid Arthritis (STAPRA) trial. RMD Open. 2021;7(1):e001591.**

8) Estudio Strategy to Prevent the Onset of Clinically-Apparent Rheumatoid Arthritis (STopRA) ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con PBO y multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de HCQ en la prevención de AI y AR en pacientes con ACPA  $\geq 40$  y sin artritis. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir HCQ (200-400 mg/día) o PBO durante 1 año, con 2 años de seguimiento post-medicación. 142 participantes (69 HCQ, 73 PBO). Estos resultados interinos del ensayo StopRA demuestran que, en individuos ACPA positivo sin artritis al inicio, 1 año de HCQ no es superior al PBO en la prevención o retraso del desarrollo de AI y AR clasificable a los 3 años.

**Deane KD, Striebich C, Feser M, Demoruelle K, Moss L, Bemis E, et al. Hydroxychloroquine Does Not Prevent the Future Development of Rheumatoid Arthritis in a Population with Baseline High Levels of Antibodies to Citrullinated Protein Antigens and Absence of Inflammatory Arthritis: Interim Analysis of the StopRA Trial [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2022;74 (Suppl 9):1604.**

9) Revisión sistemática de la literatura (RSL) que evaluó el tratamiento preventivo en individuos con riesgo de desarrollar AR. Se identificaron 1821 referencias y se incluyeron y analizaron 22 artículos.

**-GC:** Pacientes con artralgias que presentaban FR inmunoglobulina (Ig) M y/o ACPA fueron asignados a recibir 100 mg de dexametasona IM o PBO al basal y a las 6 semanas. El estudio demostró una reducción de ACPA y FR al mes. Estas reducciones

persistieron hasta seis meses, pero no se asociaron con prevención o el retraso del desarrollo de AR. Durante el seguimiento de 26 meses, no se observaron diferencias significativas en el desarrollo de AR entre el grupo de dexametasona y el grupo de PBO.

**-MTX:** El estudio TREAT EARLIER reclutó pacientes con artralgia y artritis subclínica de <1 año de evolución y evidencia de inflamación en pequeñas articulaciones por resonancia magnética (RM). Se administró una única dosis de metilprednisolona 120 mg IM al basal y luego MTX o PBO durante 1 año, y se evaluaron los resultados durante 1 año adicional. Aunque el tratamiento no evitó el inicio de AR, se observó una reducción de la inflamación articular y mejoras en síntomas y funcionalidad. Los participantes de alto riesgo experimentaron un retraso en el inicio de la AR. Los beneficios fueron más prominentes en los primeros 4 meses, manteniéndose a lo largo del estudio a pesar de una adherencia moderada al tratamiento.

**-ABA:** El estudio Abatacept Reversing subclinical Inflammation as measured by MRI in ACPA positive Arthralgia (ARIAA) evaluó la eficacia de ABA en reducir la inflamación subclínica en pacientes con artralgias, ACPA positivo y confirmación de sinovitis por RM. Los pacientes recibieron ABA 125 mg subcutáneo semanal o PBO durante 6 meses y fueron seguidos por 12 meses adicionales. El tratamiento con ABA mostró una reducción significativa en al menos un parámetro de la RM (tenosinovitis, sinovitis u osteítis) a los 6 meses. Además, menos pacientes en el grupo de ABA desarrollaron AR en comparación con el grupo de PBO, y esta reducción en el desarrollo de AR fue significativa incluso un año después de suspender el tratamiento.

**-Rituximab (RTX):** El estudio Prevention of clinically manifest rheumatoid arthritis by B-cell directed therapy in the earliest phase of the disease (PRAIRI) incluyó pacientes con artralgias sin artritis clínica, seropositivos para ACPA y FR, con PCR elevada o hallazgos de sinovitis por ultrasonografía (US) o RM que recibieron RTX una dosis de 100 mg por vía endovenosa (EV) o PBO. En la rama de pacientes que recibió RTX el riesgo de desarrollar artritis fue de 34% versus en PBO 40% (NS), a 12 meses de seguimiento. Sin embargo, aquellos que recibieron RTX experimentaron un retraso en el desarrollo de la AR de 12 meses en el percentil 25. Sin embargo, al final del período de seguimiento (*m* 29 meses RIC 14-40), el riesgo de desarrollar AR no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento y PBO.

**Frazzei G, Musters A, de Vries N, Tas SW, van Vollenhoven RF. Prevention of rheumatoid arthritis: A systematic literature review of preventive strategies in at-risk individuals. Autoimmun Rev. 2023;22(1):103217.**

10) Estudio Abatacept in individuals at high risk of rheumatoid arthritis (APIPPRA) ensayo clínico fase 2b, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo y controlado con PBO. Se reclutaron adultos  $\geq 18$  años con riesgo de desarrollar AR (dolor articular inflamatorio con ACPA positivo y FR positivo o ACPA tres veces mayor al valor normal). Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir ABA 125 mg subcutáneo (SC) semanal o PBO durante 12 meses; se realizó un seguimiento adicional de 12 meses. El criterio de valoración primario fue el tiempo en el desarrollo de sinovitis clínica en tres o más articulaciones o clasificar para AR. Se incluyeron 213 participantes ( $n = 110$  ABA y  $n = 103$  PBO). En el análisis ITT, 7/110 (6%) de los participantes en el grupo de ABA y 30/103 (29%) del grupo PBO alcanzaron el objetivo principal a los 12 meses. Estas proporciones aumentaron a 27/110 (25%) en el grupo ABA y 38/103 (37%) grupo PBO a los 24 meses. La supervivencia libre de artritis mostraron diferencias entre los grupos a los 24 meses a favor del tratamiento con ABA ( $p = 0.044$ ). La proporción estimada de participantes que permanecieron libres de artritis a los 12 meses fue del 92.8% (ES -error standard- 2.6) en el grupo ABA y 69.2% (ES 4.7) en el grupo de PBO. Y a los 24 meses, fue del 70.4% (ES

4.8) y del 58.5% (ES 5.4) para los grupos de ABA y PBO, respectivamente. La diferencia en el tiempo de supervivencia media restringida entre los grupos fue de 53 días (IC95% 28-78,  $p < 0.0001$ ) a los 12 meses y de 99 días (IC95% 38-161,  $p = 0.0016$ ) a los 24 meses a favor de ABA. Se presentaron 7 SAE en el grupo de ABA y 11 en el grupo de PBO, incluyendo una muerte en cada grupo que se consideró no relacionada con el tratamiento.

**Cope AP, Jasencova M, Vasconcelos JC, Filer A, Raza K, Qureshi S, et al. Abatacept in individuals at high risk of rheumatoid arthritis (APIPPRA): a randomised, double-blind, multicentre, parallel, PBO-controlled, phase 2b clinical trial. Lancet. 2024;403(10429):838-49.**

## Artritis Reumatoidea temprana

**Referencias identificadas: 182**

**Artículos incluidos y analizados: 7**

1) Revisión sistemática de la literatura (RSL) que evaluó dos desenlaces de la artritis reumatoidea (AR) temprana: lograr la remisión y evaluar la gravedad de la progresión del daño articular radiográfico. Se identificaron 1625 referencias y se incluyeron y analizaron 18 artículos, comprendiendo a 1133 pacientes. El estudio considera que el inicio de un tratamiento hasta 12 semanas del comienzo de los síntomas, aumentan la probabilidad de lograr una remisión sostenida libre de drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) (hazard ratio -HR- 0.989 intervalo de confianza -IC- 95% 0.982-0.995,  $p < 0.001$ ).

**van Nies JAB, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TWJ, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AHM. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. Ann Rheum Dis. 2014;73(5):861-70.**

2) Actualización 2016 de las recomendaciones de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) para el tratamiento de la artritis temprana.

Estas recomendaciones subrayan los siguientes conceptos:

-Los pacientes que presentan artritis (inflamación de cualquier articulación, asociada con dolor o rigidez) deben ser referidos a un reumatólogo y examinados por él dentro de las 6 semanas posteriores al inicio de los síntomas.

Y con respecto al tratamiento, las recomendación sugieren que los pacientes con riesgo de artritis persistente deben comenzar con una DMARD lo antes posible (idealmente dentro de los 3 meses), incluso si no cumplen con los criterios de clasificación para una enfermedad reumatológica inflamatoria.

**Combe B, Landewé R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):948-59.**

3) RSL que evaluó la comparación de una estrategia de tratamiento intensivo con la atención standard en AR temprana y establecida. Los autores consideraron AR temprana como diagnóstico menor a 12 meses y muy temprana aquel menor a 6 meses desde el diagnóstico. Se identificaron 928 referencias y se incluyeron y analizaron 53 artículos. El tratamiento intensivo aumentó las remisiones tanto en la AR temprana (riesgo relativo -RR- 1.56 IC95% 1.38-1.76) como en la AR establecida (RR 4.21 IC95% 2.92-6.07) pero la frecuencia de remisión fue mayor en AR temprana versus AR establecida [AR temprana 49% vs controles 34% y AR establecida 19% vs controles 6%].

**Hughes CD, Scott D, Ibrahim F, TITRATE Programme Investigators. Intensive therapy and remissions in rheumatoid arthritis: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2018;19(1):389.**

4) RSL que evaluó las guías/recomendaciones para el tratamiento de la AR, tanto su alcance, naturaleza, variaciones y divergencias. Se identificaron 529 referencias y se

incluyeron y analizaron 22 artículos. Las 21 guías/recomendaciones que consideran la AR temprana, no definen exactamente el tiempo, pero recomiendan comenzar con DMARD lo antes posible y preferentemente con metotrexato (MTX).

**Mian A, Ibrahim F, Scott DL. A systematic review of guidelines for managing rheumatoid arthritis. BMC Rheumatol. 2019;3:42.**

5) RSL que evaluó la eficacia y la seguridad del uso de los glucocorticoides (GC) en la AR. Se identificaron 3112 referencias y se incluyeron y analizaron 47 artículos. Los autores establecen que:

-En pacientes con AR temprana se recomienda el tratamiento con GC en combinación con DMARD- sintéticos convencionales (-sc).

-Los GC se recomiendan como terapia puente en la AR temprana tanto a dosis bajas ( $\leq 7.5$  mg/día de prednisona o equivalente) como a dosis medias (30 mg/día) con pauta descendente rápida.

**Sanmartí R, Tornero J, Narváez J, Muñoz A, Garmendia E, Ortiz AM, et al. Eficacia y seguridad de los glucocorticoides en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura. Reumatol Clin. 2020;16(3):222-8.**

6) RSL que evaluó algunos aspectos sobre la eficacia y seguridad de la terapia combinada de DMARD-sc en AR, y con ello emitir una serie de recomendaciones prácticas que sirvan de guía a los clínicos en la práctica diaria. Se identificaron 2603 referencias pero no se encontraron estudios randomizados controlados (ERC) que contestaran las dos preguntas, sin embargo, los autores establecen:

-En pacientes con AR temprana se recomienda seguir una estrategia «treat to target» con el objetivo de alcanzar la remisión lo antes posible (basándose en el estudio BeSt).

**Calvo Alén J, Pérez T, Romero Yuste S, Ferraz-Amaro I, Alegre Sancho JJ, Pinto Tasende JA, et al. Eficacia y seguridad de la terapia combinada con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura. Reumatol Clin. 2020;16(5 Pt 1):324-32.**

7) RSL que evaluó la eficacia de las DMARD-sc, DMARD-biológicos (-b) y DMARD-sintéticos dirigidos (-sd) para el tratamiento de AR con el fin de actualizar las recomendaciones de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) 2022. Se identificaron 8969 referencias y se incluyeron y analizaron 47 artículos.

En relación a la AR temprana, la revisión confirma la eficacia del MTX con GC a corto plazo. Las tasas de respuesta de los pacientes que recibieron MTX combinado con otros DMARD-sc y GC fueron similares en el grupo de tratamiento de alto riesgo y superiores a MTX sin GC en el grupo de bajo riesgo en pacientes con AR temprana en el estudio CareRA (Care in early RA). Además, la inducción del tratamiento con DMARD-sc fue igualmente eficaz y no mostró diferencias importantes en comparación con la terapia de inducción con otros agentes como inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi), entre ellos certolizumab pegol (CZP) o abatacept (ABA) o tocilizumab (TCZ) combinados con MTX en pacientes con AR temprana (duración de los síntomas inferior a 24 meses) que participaron en el estudio NOrdic Rheumatic Diseases Strategy Trials And Registries (NORD-STAR).



En AR muy temprana el estudio VEDERA (Very early Etanercept and MTX versus MTX with Delayed Etanercept in RA) se incluyeron pacientes con diagnóstico de AR con  $\leq 12$  meses de duración de los síntomas. Este estudio no mostró superioridad estadística de la terapia de inducción con etanercept (ETN) + MTX en comparación con una estrategia de tratamiento por objetivo (T2T) con MTX + GC para lograr remisión según Disease Activity Score 28- proteína C reactiva (DAS28-PCR)  $< 2.6$  en semana 48 [52% (n= 62/120) vs 38% (n=46/120), p= 0.211].

**Kerschbaumer A, Sepriano A, Bergstra SA, Smolen JS, van der Heijde D, Caporali R, et al. Efficacy of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):95-106.**

## Ventana de oportunidad en artritis reumatoidea

**Referencias identificadas: 196**

**Artículos incluidos y analizados: 5 + 3 artículos manuales**

1) Estudio descriptivo que analizó los datos de pacientes de 14 estudios randomizados controlados (ERC) de diversas drogas de segunda línea en artritis reumatoide (AR).

El artículo define "*ventana de oportunidad*" como un período de tiempo, especialmente durante las primeras etapas de la enfermedad en el que el tratamiento es más efectivo. Además, remarca la importancia de la detección temprana y el tratamiento oportuno de la enfermedad para mejorar las posibilidades de éxito en el control de la enfermedad.

**Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. Arthritis Rheum. 2000;43(1):22-9.**

2) Estudio de casos y controles que evaluó si existe una ventana terapéutica de oportunidad dentro de los primeros meses del diagnóstico de la AR. Se incluyeron 20 pacientes con AR muy temprana (VERA) con una duración media de la enfermedad de 3 meses y 20 pacientes con AR temprana tardía (LERA) con una duración media de la enfermedad de 12 meses hasta el inicio de la primera droga anti-reumática modificadora de la enfermedad (DMARD). El tiempo de seguimiento fue 36 meses. El Disease Activity Score 28 (DAS28) mostró una mejoría de  $2.8 \pm 1.5$  en el grupo VERA frente a  $1.7 \pm 1.2$  en el grupo LERA ( $p < 0.05$ ). Hubo un retraso estadísticamente significativo en la progresión radiográfica en el grupo VERA en comparación con el grupo LERA. De acuerdo a este estudio existiría una ventana de oportunidad para el tratamiento de la AR durante el primer año, y especialmente en los primeros 3 meses de tratamiento.

**Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2004;43(7):906-14.**

3) Revisión sistemática de la literatura (RSL) y metaanálisis que evaluó el beneficio a largo plazo en la reducción de la progresión radiográfica del tratamiento temprano con DMARD en AR. Se identificaron 362 referencias y se incluyeron y analizaron 12 artículos (6 estudios de extensión a largo plazo de ECR y 6 estudios de cohorte), comprendiendo 1133 pacientes. La "*ventana de oportunidad*" se define como un período crítico durante las etapas tempranas de la AR, en el cual el tratamiento es más efectivo que en etapas posteriores. Esta noción abarca un efecto a corto plazo con mejores respuestas en la actividad de la enfermedad. El estudio considera que un retraso de tan sólo 9 meses en el inicio del tratamiento con DMARD resulta en un deterioro radiográfico sostenido, lo que subraya la importancia de iniciar la terapia lo más temprano posible.

**Finckh A, Liang MH, Mugica van Herckenrode C, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. Arthritis Rheum. 2006;55(6):864-72.**

4) Un análisis de las definiciones de "inicio" de la AR en estudios clínicos revela imprecisión y heterogeneidad, lo que dificulta la evaluación precisa de la definición de "ventana de oportunidad". El inicio puede definirse de varias maneras: (1) inicio de cualquier síntoma atribuible a la AR; (2) inicio de la tumefacción de las articulaciones; (3)

cumplimiento de los criterios de clasificación de AR o (4) momento desde el diagnóstico clínico por un médico calificado.

**Raza K, Saber TP, Kvien TK, Tak PP, Gerlag DM. Timing the therapeutic window of opportunity in early rheumatoid arthritis: proposal for definitions of disease duration in clinical trials. Ann Rheum Dis. 2012;71(12):1921-3.**

5) RSL que evaluó dos medidas de desenlace en AR temprana: lograr la remisión y estimar la severidad de la progresión del daño articular radiográfico. Se incluyeron 18 artículos, con un total de 6615 pacientes. Con respecto a la definición, el artículo se refiere a "*ventana de oportunidad*" a una fase muy temprana de la AR en la que la modificación terapéutica de la enfermedad tiene más éxito, presumiblemente debido a que los procesos patológicos subyacentes no están completamente maduros. El estudio considera que el inicio de un tratamiento hasta 12 semanas del comienzo de los síntomas, aumenta la probabilidad de alcanzar una remisión sostenida libre de DMARD, y que este resultado (remisión sostenida libre de DMARD) sería el que debería utilizarse para su evaluación.

**van Nies JAB, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TWJ, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AHM. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. Ann Rheum Dis. 2014 73(5):861-70.**

6) Estudio que evaluó la relación entre la duración de los síntomas al inicio del tratamiento y el riesgo de un curso persistente de AR. Se analizaron los datos de pacientes pertenecientes a dos cohortes EAC (Leiden Early Arthritis Clinic), n= 738, y ESPOIRE (Evaluation et Suivi de POLyarthrites Indifférenciées Récentes), n= 533. El tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio de una DMARD, para lograr remisión sostenida libre de DMARD fue 15-20 semanas. El concepto de "*ventana de oportunidad*" se definió como un marco de tiempo dentro del cual hay una respuesta desproporcionada a la terapia que resulta en beneficios sostenidos a largo plazo.

**van Nies JAB, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AHM. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. Ann Rheum Dis. 2015;74(5):806-12.**

7) Actualización 2016 de las recomendaciones de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) para el tratamiento de la artritis temprana. Los expertos consideran que 3 meses desde el comienzo de los síntomas para comenzar una DMARD constituyen una ventana de oportunidad que debe considerarse para proporcionar un resultado óptimo en los pacientes de riesgo.

**Combe B, Landewé R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):948-59.**

8) Artículo de revisión narrativa/editorial, los autores consideran dos definiciones:  
-Una "antigua definición" apunta a los primeros 1 o 2 años después del diagnóstico con un mayor potencial del tratamiento modificador de la enfermedad para prevenir el daño radiográfico grave y discapacidad. Un tiempo entre 6-12 meses resultó en menor daño radiográfico y retardo en las tasas de progresión.

-Una "nueva definición" supone una ventana terapéutica en una fase previa a la AR en la que los procesos biológicos podrían detenerse y prevenir así el desarrollo de la AR mediante un tratamiento muy temprano.

**Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis - definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. RMD Open. 2019;5(1):e000870.**

## Artritis reumatoidea difícil de tratar

**Referencias identificadas: 38**

**Artículos incluidos y analizados: 2 + 1 artículo manual**

1) Estudio Abatacept Trial in Treatment of Anti TNF Inadequate Responders (ATTAIN) que evaluó la eficacia y seguridad del abatacept (ABA). En este estudio se definió artritis reumatoidea (AR) difícil de tratar (DT) como: una enfermedad *activa* (definida como un recuento de articulaciones inflamadas  $\geq 10$ , un recuento de articulaciones dolorosas  $\geq 12$  y niveles de proteína C reactiva (PCR)  $\geq 1$  mg/dl) y una respuesta inadecuada debido a la falta de eficacia con etanercept (ETN) o infliximab (IFX), o ambos administrados secuencialmente en  $\geq 3$  meses de tratamiento.

**Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med. 2005;353(11):1114-23.**

2) Estudio TARGET, fase III, que evaluó la eficacia de sarilumab (SAR) + drogas anti-reumática modificadora de la enfermedad (DMARD) -sintético convencional (-sc) o placebo (PBO) + DMARD-sc en pacientes con AR y actividad moderada o severa e inadecuada respuesta a inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNFi), definiendo a esta población como: pacientes DT con AR activa como: un recuento de articulaciones inflamadas de  $\geq 6/66$  articulaciones evaluadas, un recuento de articulaciones dolorosas de  $\geq 8/68$  articulaciones evaluadas y un nivel de PCR de alta sensibilidad -hsPCR-  $\geq 8$  mg/l) y respuesta inadecuada o intolerancia a  $\geq 1$  TNFi previo.

**Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin J, da Rocha Castelar-Pinheiro G, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. Arthritis Rheumatol. 2017;69(2):277-90.**

3) Recomendaciones de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR), AR DT se define como “una condición en la que los pacientes experimentan una respuesta inadecuada a los tratamientos convencionales, incluyendo DMARD-sc y -biológicos (-b). Esta definición se basa en la falta de control adecuado de la actividad de la enfermedad, que puede resultar en daño articular progresivo, discapacidad funcional y una disminución en la calidad de vida del paciente”. Tres criterios deben estar presentes en la ARDT:

1. Tratamiento según las recomendaciones de la EULAR y fracaso de  $\geq 2$  DMARD-b o DMARD-sintético dirigido (-sd) (con diferentes mecanismos de acción) después de fracasar a la terapia con DMARD-sc (a menos que esté contraindicada).

2. Excluyendo los casos de falta de acceso debido a factores socioeconómicos.

3. Al menos uno de los siguientes signos sugestivos de enfermedad activa/progresiva:

a. Actividad de la enfermedad al menos moderada (según índices compuestos validados que incluyen recuento articular, como Disease Activity Score 28- eritrosedimentación (DAS28-ERS)  $> 3.2$  o Clinical Disease Activity Index (CDAI)  $> 10$ ).

b. Signos (incluidos los reactantes de fase aguda y la imagenología) y/o síntomas sugestivos de enfermedad activa (relacionadas con las articulaciones u otras).

- c. Incapacidad para reducir el tratamiento con glucocorticoides (GC) (<7.5 mg/día de prednisona o equivalente).
- d. Progresión radiográfica rápida (con o sin signos de enfermedad activa).
- e. Cambio en el van der Heijde-Modificado Sharp Score (SvdHS)  $\geq 5$  puntos en 1 año o una progresión similar en otro método de puntuación validado.
- f. Enfermedad bien controlada según los standards anteriores, pero que aún presenta síntomas de AR que causan un decremento de la calidad de vida.
- g. El manejo de los signos y/o síntomas se percibe como problemático por el reumatólogo y/o el paciente.

Estas recomendaciones sugieren que en los pacientes que no responden a varias líneas de tratamiento se debe reevaluar el diagnóstico de AR. Si existen dudas en relación a la actividad de la enfermedad basada en índices clínicos se debe considerar el uso de la ecografía. Se debe evaluar adherencia al tratamiento en todos los pacientes. En aquellos con falla a dos DMARD-b/-sd se debe rotar a una droga con otro mecanismo de acción. Si se administra un tercer DMARD-b/sd dirigido se debe usar la dosis máxima que sea segura y tolerada por el paciente. Se debe añadir tratamiento no farmacológico para el manejo de fatiga, dolor y discapacidad funcional. Se debe ofrecer educación al paciente en relación a la medicación y los objetivos del tratamiento.

**Nagy G, Roodenrijs N, Welsing, P, Kedves M, Hamar A, van der Goes M, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2022;81(1):20-33.**

## Factores de mal pronóstico en artritis reumatoidea

**Referencias identificadas: 74**

**Artículos incluidos y analizados: 6 + 1 artículo manual**

1) Revisión sistemática de la literatura (RSL) y metaanálisis que evaluó si los anticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA) identifican con mayor precisión a los pacientes con artritis reumatoidea (AR) y predicen mejor la progresión radiográfica que el factor reumatoideo (FR). Se identificaron 302 referencias y se incluyeron y analizaron 15 estudios. Seis estudios informaron que los ACPA positivos fueron un factor de riesgo estadísticamente significativo para la progresión radiográfica. De los 4 estudios que examinaron los ACPA y FR, 3 informaron que el riesgo de progresión radiográfica era mayor para los pacientes ACPA positivos que para aquellos con FR positivo.

**Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2007;146(11):797-808.**

2) RSL y metaanálisis que evaluó los factores clínicos y las características de los pacientes asociadas con la magnitud de la eficacia entre las drogas anti-reumática modificadora de la enfermedad (DMARD) biológicos (-b) y el metotrexato (MTX) en pacientes con AR que no respondieron adecuadamente al MTX. Se incluyeron y analizaron 22 estudios randomizados controlados (ERC). El tiempo de evolución de la enfermedad fue predictor de respuesta al tratamiento (odds ratio -OR- 1.16 intervalo de confianza -IC- 95% 1.06-1.27,  $p= 0.003$ , por cada aumento de 1 año).

**Kanters S, Druyts E, Mills EJ, Thorlund K. What drives the comparative effectiveness of biologics vs. methotrexate in rheumatoid arthritis? Meta-regression and graphical inspection of suspected clinical factors. Rheumatology (Oxford). 2014;53(7):1264-73.**

3) Revisión de alcance (*scope review*) y encuesta entre reumatólogos españoles expertos utilizando método Delphi modificado, que tuvo como objetivos comparar el uso y la importancia atribuida a los factores pronósticos bien establecidos en AR en la práctica clínica diaria y contrastar el uso de estos factores con su capacidad para predecir el resultado. Luego de establecer una lista de factores de mal pronóstico y ser votados en 2 rondas diferentes, los expertos concluyeron:

-El inicio de la AR a edad temprana, el recuento de articulaciones en el momento del diagnóstico, FR, ACPA y las erosiones radiográficas se utilizan con frecuencia y se reconocen correctamente como *fuertes* factores de mal pronóstico.

-Las comorbilidades y otros problemas asociados, como la obesidad, la baja densidad mineral ósea, la enfermedad cardiovascular o las manifestaciones extraarticulares, se perciben como moderadamente asociados al pronóstico.

**Muñoz-Fernández S, Otón-Sánchez T, Carmona L, Calvo-Alén J, Escudero A, Narváez J, et al. Use of prognostic factors of rheumatoid arthritis in clinical practice and perception of their predictive capacity before and after exposure to evidence. Rheumatol Int. 2018;38(12):2289-96.**

4) RSL que tenía por objetivo identificar factores pronósticos en pacientes con AR con enfermedad moderadamente activa, mayor riesgo de progresión radiográfica y peores desenlaces clínicos. Se identificaron 2507 referencias y se incluyeron y analizaron 274 estudios. Los factores de mal pronóstico identificados fueron: **1)** Disease Activity Index 28 (DAS28)  $\geq 4.2$ , **2)** ACPA positivo, **3)** score por ultrasonografía (US) Power Doppler articular  $\geq 1$ .

**Edwards CJ, Kiely P, Arthanari S, Kiri S, Mount J, Barry J, et al. Predicting disease progression and poor outcomes in patients with moderately active rheumatoid arthritis: a systematic review. Rheumatol Adv Pract. 2019;3(1):rkz002.**

5) RSL y encuesta entre reumatólogos españoles expertos utilizando método Delphi, que tuvo como objetivo explorar la evidencia y la práctica actual en el tratamiento de pacientes con AR con DMARD-b y DMARD sintéticos dirigidos (-sd) teniendo en cuenta la presencia de diferentes factores pronósticos. Se identificaron 3951 referencias y se incluyeron y analizaron 26 artículos. Los factores de mal pronóstico encontrados y asociados a las diferentes terapias fueron:

- Mayor actividad de la enfermedad al inicio (8 estudios).
- Mayor Health Assessment Questionnaire (HAQ) (4 estudios).
- FR/ACPA positivos (14 estudios).
- Reactantes de fase aguda elevados (12 estudios).
- Erosiones en primera visita (detectadas por radiografía o US) (7 estudios).
- Enfermedad pulmonar intersticial (6 estudios).

**Narváez J, Otón T, Calvo-Alén J, Escudero-Contreras A, Muñoz-Fernández S, Rodríguez-Heredia JM, et al. Influence of prognosis factors on the prescription of targeted treatments in rheumatoid arthritis: A Delphi survey. Joint Bone Spine. 2021;88(4):105172.**

6) Recomendaciones de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) para el tratamiento de la AR con DMARD sintéticos convencionales (-sc) y DMARD-b: actualización 2022.

Estas recomendaciones definen como factores de mal pronóstico a:

- Actividad de la enfermedad persistentemente moderada o alta a pesar de las DMARD-sc (según medidas compuestas que incluyen recuento articular).
- Niveles elevados de reactantes de fase aguda.
- Alto recuento de articulaciones inflamadas.
- FR y/o ACPA positivos (especialmente a altos títulos).
- Presencia de erosiones tempranas.
- Fallo a  $\geq 2$  DMARD-sc.

**Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):3-18.**

7) RSL que evaluó el papel de los biomarcadores como proteína C reactiva -PCR-, FR, ACPA y proteína 14-3-3 $\eta$  en el diagnóstico y tratamiento de la AR. Se identificaron 436 referencias y se incluyeron y analizaron 36 artículos. Los autores observaron que:

- PCR  $>7.1$  mg/L predijo una mala respuesta a las DMARD-sc.



- ACPA positivo, PCR  $\geq 0.3$  mg/dL y FR positivo predijeron la presencia de erosiones óseas y la destrucción del cartílago.
- La combinación de la proteína 14-3-3 $\eta$  alta con FR y PCR mejoró la predicción de la progresión rápida de la erosión.
- Los ACPA no se asociaron con la actividad de la enfermedad, pero sí con un mayor daño radiográfico.
- El FR no se asoció con el daño articular, pero sí se correlacionó con la erosión ósea detectada por US.
- La proteína 14-3-3 $\eta$  se correlacionó significativamente con la inflamación, la remodelación ósea y la osteoporosis en pacientes con AR ( $p < 0.05$ ).

**Abdelhafiz D, Baker T, Glasco DA, Abdelhafiz A. Biomarkers for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis - a systematic review. Postgrad Med. 2023;135(3):214-23.**

## Concepto de remisión sostenida en artritis reumatoidea

### **Referencias identificadas: 34**

### **Artículos incluidos y analizados: 13 + 3 artículos manuales**

1) Estudio de cohorte en 48 pacientes con artritis reumatoidea (AR) temprana (tiempo de evolución <3 años) y 46 pacientes con AR establecida en remisión clínica del índice Disease Activity Score de 28 articulaciones (DAS28) <1.6 con el objetivo de evaluar los pacientes que alcanzaban remisión según ultrasonografía (US) articular por Power Doppler (PD), los posibles predictores de remisión por US-PD y las recaídas después de 1 año de seguimiento tanto en pacientes con como sin remisión por US-PD. El 56.2% de los pacientes con AR temprana y el 50% de los pacientes con AR establecida cumplían con los criterios de remisión del Colegio Americano de Reumatología/ Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (ACR/EULAR) y el 43.7% de los pacientes con AR temprana y el 17.4% de los pacientes con AR establecida cumplían remisión por US-PD. La "remisión por US" (PD -/Hipertrofia sinovial -HS- y PD -/ HS+) se asoció a enfermedad temprana (odds ratio -OR- 7.6 intervalo de confianza -IC- 95% 2.3-25.8 y OR 15.0 IC95% 4.9-45.7, respectivamente). Los pacientes que tenían remisión por US-PD tuvieron recaída durante el período de seguimiento de 12 meses en un 20% de los casos en comparación con el 47.1% de los pacientes sin remisión por US-PD.

**Peluso G, Michelutti A, Bosello S, Gremese E, Tolusso B, Ferraccioli G. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):172-5.**

2) Estudio de cohorte para determinar las variables clínicas, funcionales e imagenológicas asociadas con recaída de la enfermedad y remisión sostenida en pacientes con AR en remisión clínica según criterio del reumatólogo tratados con drogas anti-reumáticas modificadora de la enfermedad (DMARD) durante 12 meses de seguimiento. Se definió recaída como cualquier aumento en la actividad de la enfermedad que requiriera un cambio en el tratamiento. El 26% de los pacientes (24/93) en remisión experimentaron una recaída dentro del año de seguimiento. La actividad inicial por US-PD (OR 4.08 IC95% 1.26-13.19,  $p=0.014$ ) y la discapacidad funcional medida por Health Assessment Questionnaire (HAQ) (OR por 0.1 unidad 1.27 IC95% 1.07- 1.52,  $p=0.006$ ) se asociaron de forma independiente con riesgo de brote.

**Saleem B, Brown AK, Quinn M, Karim Z, Hensor EMA, Conaghan P, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. Ann Rheum Dis. 2012;71(8):1316-21.**

3) Estudio de vida real que evaluó si una estrategia combinando evaluaciones clínicas y US podría identificar pacientes con AR elegibles para reducción sostenida de dosis de los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi). Se seleccionaron 70 pacientes con AR en remisión clínica por DAS28  $\leq 2.6$  y ausencia de sinovitis por US-PD durante más de 6 meses, que no tomaban glucocorticoides (GC) orales y se redujo en un tercio la dosis de TNFi. Ocho pacientes (25%) experimentaron recaída. Aquellos que mantuvieron la remisión a pesar de la reducción de dosis de TNFi eran más frecuentemente seronegativos para

factor reumatoideo (FR) (46% vs 17%,  $p= 0.03$ ) y tenían puntajes de DAS28 más bajos al inicio de un DMARD biológico (-b) (5.58 vs 5.96,  $p= 0.038$ ).

**Marks JL, Holroyd CR, Dimitrov BD, Armstrong RD, Calogeras A, Cooper C, et al. Does combined clinical and ultrasound assessment allow selection of individuals with rheumatoid arthritis for sustained reduction of anti-tumor necrosis factor therapy? Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(6):746-53.**

4) Estudio prospectivo observacional longitudinal que evaluó el valor predictivo de la presencia de sinovitis detectada por US-PD en relación con el fracaso en la reducción de DMARD-b a los 6 y 12 meses en pacientes con AR en remisión clínica sostenida. Se reclutaron prospectivamente 77 pacientes con AR en remisión clínica sostenida, tratados con una dosis estable de DMARD-b. El DMARD-b se redujo según una estrategia acordada implementada en la práctica clínica (es decir, aumentando el intervalo entre las dosis para DMARD-b subcutánea -SC- y reduciendo la dosis para la DMARD-b intravenosa -EV-). Un total de 35 pacientes (45.5%) presentaron fracaso en la reducción de DMARD-b, 23 de ellos (29.9%) en los primeros 6 meses. Tanto la remisión por DAS28 basal como por US-PD basal se identificaron como predictores independientes de fracaso en la reducción de DMARD-b a los 6 meses (OR 11.27 IC95% 2.79-45.54  $p= 0.001$  y OR 13.91 IC95% 3.44-56.29,  $p < 0.0005$ , respectivamente) y a los 12 meses (OR 5.81 IC95% 1.62-20.93,  $p= 0.007$  y OR 29.92 IC95% 6.81-131.40,  $p < 0.005$  respectivamente).

Este estudio tuvo una fase de extensión a 40 meses, y en este caso 44 pacientes (57.1%) no tuvieron éxito con la estrategia de reducción de DMARD-b. Los factores predictores de fallo en la reducción de DMARD-b fueron mayor tiempo de evolución de la AR, mayor tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de los DMARD sintéticos convencionales (-sc), mayor tiempo de tratamiento con DMARD-sc, mayor número de utilización de DMARD-sc y mayores índices compuestos de actividad de la enfermedad como DAS28 y Simplified Disease Activity Index (SDAI) al basal. La ausencia de remisión por US-PD, un DAS28  $\geq 2.2$ , el hábito tabáquico y la positividad de FR fueron identificados como predictores del fracaso de la estrategia de reducción DMARD-b a los 40 meses.

**Naredo E, Valor L, De la Torre I, Montoro M, Bello N, Martínez-Barrio J, et al. Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2015;54(8):1408-14.**

**Valor L, Garrido J, Martínez-Estupiñán L, Hernández-Flórez D, Janta I, López-Longo FJ, et al. Identifying markers of sustained remission in rheumatoid arthritis patients on long-term tapered biological disease-modifying antirheumatic drugs. Rheumatol Int. 2018;38(8):1465-70.**

5) Estudio que evaluó si la remisión clínica y US podría utilizarse para seleccionar pacientes con AR elegibles para reducir y suspender el tratamiento con TNFi después de alcanzar la remisión. Cuarenta y dos pacientes con AR en remisión clínica sostenida (DAS28  $< 1.6$  en 3 visitas con intervalos de 3 meses de diferencia) en tratamiento con TNFi fueron evaluados por US para identificar la presencia de hipertrofia sinovial (HS) y US-PD. Todos los pacientes fueron incluidos para reducir y luego suspender la terapia TNFi. Después de la reducción del TNFi, 13 pacientes (30.9%) tuvieron recaída y 29 pacientes (69.1%) con HS +/-US-PD - mantuvieron la remisión de la enfermedad después de 3 meses y suspendieron el TNFi. Entre ellos, 26 pacientes (89.7%) mantuvieron el estado de remisión de la enfermedad después de 6 meses de seguimiento.

**Alivernini S, Peluso G, Fedele AL, Tolusso B, Gremese E, Ferraccioli G. Tapering and discontinuation of TNF- $\alpha$  blockers without disease relapse using ultrasonography as a tool to identify patients with rheumatoid arthritis in clinical and histological remission. Arthritis Res Ther. 2016;18:39.**

6) Estudio de cohorte prospectivo que evaluó el valor predictivo de diferentes evaluaciones US articulares en relación con la remisión inestable en pacientes con AR en remisión clínica tratados con metotrexato (MTX). Se evaluaron 47 pacientes consecutivos mediante US articular, DAS28 y laboratorio al inicio y a los 6 meses. La presencia de señal US-PD en 44 articulaciones al inicio (OR 8.21  $p=0.016$ ) y a los 6 meses (OR 2.20,  $p=0.049$ ), el US-PD + en 12 articulaciones al inicio (OR 5.82,  $p=0.041$ ) y a 6 meses (OR 4.19,  $p=0.020$ ), y la HS + en las articulaciones del carpo y las metacarpofalángicas (MCF) (OR 4.79,  $p=0.045$ ), y el US-PD + en el carpo, MCF, tobillo y metatarsfalángicas (MTF) (OR 4.62,  $p=0.046$ ), fueron predictores de remisión inestable.

**Janta I, Valor L, De la Torre I, Martínez-Estupiñán L, Nieto JC, Ovalles-Bonilla JG, et al. Ultrasound-detected activity in rheumatoid arthritis on methotrexate therapy: Which joints and tendons should be assessed to predict unstable remission? Rheumatol Int. 2016;36(3):387-96.**

7) Ensayo randomizado controlado (ERC) que evaluó la respuesta clínica, de laboratorio y US en pacientes con AR en remisión sostenida y reducción o interrupción de DMARD-b o -sc y analizó la posibilidad de utilizar estos parámetros para predecir la recaída de la enfermedad. Se incluyeron 157 pacientes con AR en remisión clínica sostenida (DAS28 <2.6 durante más de 6 meses) que fueron randomizados a cinco ramas de tratamiento diferentes, basados en la continuación, reducción o interrupción de DMARD-sc y/o DMARD-b. Todos los pacientes fueron evaluados durante 12 meses. Las tasas de recaída fueron significativamente más altas en los pacientes cuyas puntuaciones de escala de grises como de US-PD aumentaron dentro de los 3 meses de suspender el tratamiento ( $p < 0.001$ ). La positividad de los anticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA) positivos al basal y la progresión de la discapacidad funcional a los 2 meses desde el inicio del estudio fueron predictores de recaída en las 5 ramas de tratamiento (OR 5.35-8.64,  $p < 0.02$  y OR 5.38-5.62,  $p < 0.001$ , respectivamente).

**El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, Ahmed I, Bahlas S, Hegazi M, et al. Optimizing therapy in inflammatory arthritis: prediction of relapse after tapering or stopping treatment for rheumatoid arthritis patients achieving clinical and radiological remission. Clin Rheumatol. 2016;35(12):2915-23.**

8) Estudio retrospectivo que evaluó la tasa de recaída y sus factores de riesgo en 121 pacientes con AR en remisión clínica y US. Cuarenta y ocho pacientes presentaron recaída durante un período medio de seguimiento de 12.3 meses. Un tiempo de remisión (clínica y US) menor fue el único factor de riesgo independiente de exacerbación (hazard ratio -HR- 0.93 IC95% 0.88-0.98,  $p=0.007$ ). Cada mes adicional de duración de remisión redujo la probabilidad de una exacerbación en un 7.3%.

**Han J, Geng Y, Deng X, Zhang Z. Risk factors of flare in rheumatoid arthritis patients with both clinical and ultrasonographic remission: a retrospective study from China. Clin Rheumatol. 2017;36(8):1721-7.**

9) Analisis post-hoc del estudio Aiming for Remission in rheumatoid arthritis: a randomised trial examining the benefit of ultrasound in a Clinical Tight Control regimen (ARCTIC) evaluó los factores pronósticos para lograr remisión sostenida en pacientes con AR temprana que recibieron estrategia del tratamiento por objetivo (T2T). Pacientes con AR temprana y sin tratamiento previo con cualquiera DMARD, con un tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas <2 años, fueron tratados según un algoritmo predefinido dentro del estudio ARCTIC. De 222 pacientes, 118 (53%) lograron remisión sostenida por DAS28, mientras que 53 (24%) alcanzaron remisión sostenida por criterios de remisión ACR/EULAR y 73 (33%) remisión sostenida medida por SDAI. La estrategia de control por US no fue superior a la estrategia de control clínico convencional en relación al objetivo primario del ARCTIC: remisión sostenida, ausencia de daño radiográfico y ausencia de articulaciones inflamadas a los 16-24 meses. Una mayor sensibilidad articular, evaluada por el índice articular de Ritchie, fue un predictor negativo para alcanzar remisión sostenida medida por DAS28 (OR 0.90 IC95% 0.86-0.94), remisión ACR/EULAR (OR 0.92 IC95% 0.86-0.98), SDAI (OR 0.94 IC95% 0.90-1.00). Un tiempo de evolución menor desde el inicio de los síntomas al basal predijo la remisión sostenida medida por ACR/EULAR y del SDAI.

**Paulshus Sundlisaeter N, Olsen IC, Aga A-B, Hammer HB, Uhlig T, Siré E Van Der Heijde D, et al. Predictors of sustained remission in patients with early rheumatoid arthritis treated according to an aggressive treat-to-target protocol. Rheumatology (Oxford). 2018;57(11):2022-31.**

10) Análisis longitudinal del estudio Sonographic Tenosynovitis/arthritis Assessment in Rheumatoid Arthritis Patients in Remission (STARTER), que incluyó pacientes con AR en remisión clínica de 25 centros de reumatología y estimó la prevalencia de tenosinovitis por US en pacientes con AR en remisión clínica y su asociación con remisión inestable, la función y el daño. Se incluyeron 361 pacientes con una duración media de la enfermedad de 9.75 ( $\pm$  8.07) años. En el seguimiento de 12 meses, 98/326 (30.1%) pacientes presentaron exacerbación de la enfermedad. La presencia simultánea de tenosinovitis por US-PD y sinovitis articular predijo exacerbación de la enfermedad (OR 2.75 IC95% 1.45-5.20 en análisis inicial y OR 2.09 IC95% 1.06-4.13 en el análisis ajustado). Las variables de US no predijeron el empeoramiento de la función o la progresión radiográfica. El US fue capaz de predecir exacerbación a los 12 meses pero no a los 6 meses.

**Filippou G, Sakellariou G, Scirè CA, Carrara G, Rumi F, Bellis E, et al. The predictive role of ultrasound-detected tenosynovitis and joint synovitis for flare in patients with rheumatoid arthritis in stable remission. Results of an Italian multicentre study of the Italian Society for Rheumatology Group for Ultrasound: The STARTER study. Ann Rheum Dis. 2018;77(9):1283-9.**

11) Estudio de corte transversal con el objetivo de establecer la prevalencia de tenosinovitis subclínica detectada por US-PD en pacientes con AR en remisión clínica sostenida. Se reclutaron de forma consecutiva 60 pacientes con AR en remisión clínica sostenida según DAS28 <3.3 por  $\geq$ 12 meses. Se detectó la presencia de tenosinovitis por US por escala de grises  $\geq$ 2 en 14 pacientes (23% IC95% 12-34%) y por US-PD  $\geq$ 1 en 13 (21.7% IC95% 10-32%) pacientes con AR en remisión clínica. La única variable asociada a la presencia de tenosinovitis por US fue la eritrosedimentación (ERS) (OR 1.11 IC95% 1.02-1.22). En relación a la sinovitis detectada por US-PD, 29 pacientes (48.3% IC95% 35-60%) no fueron clasificados como AR en remisión por US. La adición de la información brindada por la

tenosinovitis detectada por US-PD, permitió clasificar 6 pacientes más sin remisión por US, dando un total de 35 pacientes (58.3% IC95% 45-70%,  $p= 0.272$ ).

**Mollerach F, Marin J, Zacarias J, Scolnik M, Rosa J, Ruta S, et al. Tenosinovitis subclínica detectada por ecografía en pacientes con artritis reumatoidea en remisión clínica sostenida. Rev Arg Reumatol. 2018;29(2):28-33.**

12) Estudio observacional que evaluó si los pacientes con AR que presentan sinovitis por US a pesar de encontrarse en remisión clínica tenían una mayor tasa de recaídas que aquellos que muestran remisión tanto clínica como US en un entorno de la vida real. Se incluyeron 318 pacientes con AR con 378 en fases de remisión incluidas (1 paciente puede tener más de 1 fase de remisión). Se observó pérdida de la remisión clínica en el 60% de las fases de remisión. La sinovitis residual por US se asoció con una duración más corta de la remisión clínica (mediana  $m$ - 2 a 5 meses) y un aumento moderado del HR (1.2-1.5) para la pérdida de la remisión. La asociación entre US + y la pérdida de la remisión fue más fuerte cuando la medición por US se había realizado temprano en la remisión (duración  $m$  más corta de 6 a 20 meses) y cuando el tiempo de seguimiento se limitó a los primeros 3 o 6 meses (HR 2-4).

**Zufferey P, Scherer A, Nissen MJ, Ciurea A, Tamborrini G, Brulhart L, et al. Can ultrasound be used to predict loss of remission in patients with RA in a real-life setting? A multicenter cohort study. J Rheumatol. 2018;45(7):887-94.**

13) Estudio prospectivo monocéntrico que evaluó la remisión sostenida luego de la reducción del tratamiento con abatacept (ABA) en 51 pacientes con AR en remisión, definida como DAS28 proteína C reactiva (-PCR)  $<2.3$ . Durante las primeras 36 semanas, los pacientes recibieron ABA SC o intravenoso (EV) como terapia de inducción de remisión. En los 29 pacientes que lograron la remisión y US-PD  $\leq 1$  en cada articulación, el ABA se redujo gradualmente. En el grupo de reducción, las puntuaciones totales de US-PD empeoraron moderadamente de  $1.52 \pm 1.21$  a las 36 semanas a  $2.59 \pm 2.81$  a las 48 semanas ( $p= 0.049$ ). Nueve pacientes (31%) mostraron puntuaciones totales de US-PD  $\geq 3$  a las 12 semanas después de la reducción. Las puntuaciones totales en la escala de grises no mostraron un aumento significativo ( $9.2 \pm 4.6$  a las 36 semanas vs  $9.2 \pm 4.8$  a las 48 semanas,  $p= 0.5$ ). En el grupo sin reducción, las puntuaciones totales por US-PD mejoraron significativamente,  $6.5 \pm 5.6$  a las 36 semanas vs  $5.3 \pm 4.1$  a las 48 semanas,  $p= 0.022$ . Las puntuaciones totales por escala de grises no mejoraron significativamente ( $15.1 \pm 10.3$  a las 36 semanas vs  $13.7 \pm 6.6$  a las 48 semanas,  $p= 0.28$ ). Menor tiempo de evolución de la enfermedad se identificó como un predictor independiente de la sostenibilidad de la baja actividad de la enfermedad por US después de la reducción de ABA (OR 0.71 IC95% 0.52-0.97,  $p= 0.001$ ).

**Yoshida S, Kotani T, Kimura Y, Matsumura Y, Yoshikawa A, Tokai N, et al. Efficacy of abatacept tapering therapy for sustained remission in patients with rheumatoid arthritis: Prospective single-center study. Int J Rheum Dis. 2019;22(1):81-9.**

14) Estudio prospectivo que evaluó la capacidad de la US para predecir reducción y discontinuación exitosa de DMARD-b tras un seguimiento de 2 años en pacientes con AR en remisión sostenida. Se incluyeron 119 pacientes con DAS28-PCR  $\leq 2.6$  y sin progresión

radiográfica en el último año. El número de DMARD-b previos (OR 0.47 IC95% 0.28-0.75,  $p= 0.001$ ) y el daño combinado en la resonancia magnética (RM) (OR 0.99 IC95% 0.98-1.00,  $p= 0.025$ ) fueron predictores de reducción exitosa. El FR inmunoglobulina (Ig) M negativo (OR 0.29 IC95% 0.1-0.85,  $p= 0.024$ ), una puntuación sumatoria US-PD menor en 24 articulaciones (OR 0.44 IC95% 0.15-0.87,  $p= 0.014$ ) y un número previo de DMARD-b menor (OR 0.58 IC95% 0.35-0.91,  $p= 0.018$ ), fueron predictores independientes de la discontinuación exitosa de DMARD-b en el seguimiento a 2 años. El puntaje sumado de escala de grises para 24 articulaciones no tuvo valor predictivo para una discontinuación exitosa.

**Terslev L, Heegaard Brahe C, Lund Hetland M, Georgiadis S, Ellegaard K, Juul L, et al. Doppler ultrasound predicts successful discontinuation of biological DMARDs in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):5549-59.**

15) Estudio prospectivo observacional que evaluó la tasa de remisión sostenida y los predictores de reducción exitosa con dos estrategias de tratamiento diferentes (reducción frente a continuación) en pacientes con AR en remisión clínica. Setenta y cinco de 117 pacientes (64%) permanecieron en remisión sostenida durante 12 meses en el grupo de reducción en comparación con 66 de 83 (79.5%) en el grupo sin reducción ( $p= 0.018$ ). En el grupo sin reducción, sólo los parámetros relacionados con la inflamación como PCR y/o ERS sugirieron que un mejor control de la enfermedad se asociaría con el mantenimiento de la remisión ( $p <0.003$ ) con una tendencia para el recuento de articulaciones inflamadas ( $p= 0.055$ ). Solo un nivel más bajo de ERS mostró un valor predictivo significativo para remisión sostenida (área bajo la curva -ABC- = 0.844,  $p <0.001$ ). En el grupo de reducción, los parámetros clínicos que sugirieron una inflamación menos controlada en pacientes que experimentaron una recaída fueron niveles más altos de PCR ( $p= 0.001$ ) y mayor recuento de articulaciones inflamadas ( $p= 0.011$ ) y mayor porcentaje de células T relacionadas con inflamación ( $p <0.0001$ , después de la corrección), mientras que la inflamación subclínica detectada por US-PD si bien fue mayor, no alcanzó significancia estadística ( $p= 0.066$ ). Los resultados reportados por los pacientes (PROs) también fueron mayores (todos  $p <0.007$ ), con la excepción de la evaluación global del paciente.

**Gul HL, Matteo A Di, Mankia K, Wu J, Ponchel F, Emery P. Can biomarkers predict successful tapering of conventional disease-modifying therapy in rheumatoid arthritis patients in stable remission? *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(1):126-36.**

## Utilidad de la ecografía articular para el diagnóstico y seguimiento de la artritis reumatoidea

**Referencias identificadas: 42**

**Artículos incluidos y analizados: 12 + 1 artículo manual**

1) Revisión sistemática de la literatura (RSL) que evaluó la utilidad de la ultrasonografía (US) en el diagnóstico temprano de la artritis reumatoidea (AR) y en la evaluación de remisión de la enfermedad. Se identificaron 1700 referencias y se incluyeron y analizaron 11 artículos con una discrepancia entre el número de articulaciones clínicamente inflamadas y el mayor número de articulaciones con signos US de artritis. La US detectó inflamación en pacientes que estaban en remisión clínica, independientemente de los criterios de remisión utilizados. Los signos de sinovitis en el US Power Doppler (US-PD) predijeron progresión radiográfica y futuras recaídas en pacientes que estaban en remisión clínica.

**Ten Cate DF, Luime J, Swen N, Gerards AH, De Jager M, Basoski N, et al. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis--a systematic review of the literature. Arthritis Res Ther. 2013;15(1):R4.**

2) Recomendaciones de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) sobre el uso de imágenes de las articulaciones en el manejo clínico de AR.

-La US y la resonancia magnética (RM) son superiores al examen clínico para la detección de inflamación articular; estas técnicas deben considerarse para una evaluación más precisa de la inflamación articular. **Recomendación N° 3**; fuerza de recomendación: 8.7 (intervalo de confianza -IC- 95% 7.8-9.7)

-La inflamación observada en las imágenes puede ser más predictiva de una respuesta terapéutica que las características clínicas de la actividad de la enfermedad. Las imágenes pueden usarse para predecir respuesta al tratamiento. **Recomendación N° 6**; fuerza de recomendación: 7.8 (IC95% 6.7-8.8)

-Dada la mejor detección de inflamación por US y RM que por examen clínico, estos podrían ser útiles para monitorear la actividad de la enfermedad. **Recomendación N° 7**; fuerza de recomendación: 8.3 (IC95% 7.4-9.1)

-La US y RM pueden detectar inflamación que predice daño articular posterior, incluso cuando la remisión clínica está presente y se puede utilizar como medio para evaluar la inflamación persistente. **Recomendación N° 10**; fuerza de recomendación: 8.8 (IC95% 8.0-9.6).

**Colebatch A, Edwards CJ, Østergaard M, van der Heijde S, Balint P, D'Agostino M-A, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2013;72(6):804-14.**

3) RSL y metaanálisis para evaluar la prevalencia de sinovitis residual medida por US en pacientes en remisión clínica y su relación con progresión radiográfica y reactivación de la enfermedad. Se identificaron 604 referencias y se incluyeron y analizaron 19 artículos con 1618 pacientes. La prevalencia de alteraciones por US en los pacientes en remisión clínica fue: US por escala de grises positivo (US-EG+) 81.8%, US-EG+/PD- 40%, US-EG+/PD+ 43% y US-EG-/PD- 15.7%. La prevalencia de US-EG+ y US-EG+/PD+ fue mayor en pacientes con AR con largo tiempo de evolución en comparación con AR temprana (87% US-EG+ comparado con 64%,  $p < 0.001$  y 45% de US-EG+/PD+ comparado con 34% respectivamente,  $p < 0.001$ ).

Metaanálisis de 4 estudios (228 pacientes) para evaluar el riesgo a largo plazo de recaída en pacientes en remisión clínica mostró que la presencia de EG+ y PD+ aumenta el riesgo de recaída (odds ratio -OR- 3.2 IC95% 1.8-5.9,  $p = 0.0001$ ).



Nguyen H, Ruysen-Witrand H, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):2110-8.

4) RSL que evaluó la utilidad de la US articular y la US-PD en la evaluación de pacientes con AR en remisión clínica según Disease Activity Score (DAS28) y Simplified Disease Activity Index (SDAI). Se identificaron 77 referencias y se incluyeron y analizaron 13 estudios. En los pacientes con AR en remisión clínica, se detectó actividad inflamatoria en un grado variable documentada por la presencia de hipertrofia sinovial (HS) por escala de grises entre el 14.6 al 95% de los pacientes y por US-PD entre el 1.2 al 64.5%. Esto sugiere la posibilidad de que exista discrepancia entre la remisión clínica y US

**Betancur J, Martínez JP, Tobón GJ, Ocho CD. El papel de la ultrasonografía para la evaluación subclínica de la artritis reumatoide en remisión. Revisión sistemática de la literatura. Rev Colomb Reumatol. 2015;22(1):31-46.**

5) Estudio randomizado controlado (ERC) Aiming for Remission in rheumatoid arthritis: a randomised trial examining the benefit of ultrasound in a Clinical Tight Control regimen (ARCTIC), diseñado para determinar si el uso de una estrategia de tratamiento al objetivo que incluya información por US conduciría a mejores resultados clínicos y radiográficos en pacientes con AR, en comparación con una estrategia convencional basada únicamente en evaluaciones clínicas y de laboratorio. Un total de 238 pacientes con AR temprana (tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas <2 años) que nunca habían recibido tratamiento con una droga anti-reumática modificadora de la enfermedad (DMARD) fueron randomizados en 2 ramas: **A)** estrategia de control estricto con US, DAS28 <1.6, sin articulaciones inflamadas y sin señal de US-PD en ninguna articulación (n= 122) o **B)** estrategia de control estricto convencional, DAS28 <1.6 y sin articulaciones inflamadas (n= 116). El objetivo primario fue la proporción de pacientes que cumplían con los siguientes criterios: **1)** remisión clínica sostenida, definida como DAS <1.6 a los 16, 20 y 24 meses; **2)** ninguna articulación inflamada (recuento articular 44) a los 16, 20 y 24 meses; **3)** ausencia de progresión radiográfica (<0.5 unidades en el score de Sharp modificado por van der Heijde -SvdHs- entre los 16 y 24 meses. Completaron el estudio 204 pacientes (rama A= 105 y rama B= 99). El objetivo primario se alcanzó en 26 pacientes en la rama A (22%) y 21 pacientes en la rama B (18.8%) diferencia media del 3.3% IC95% 7.1%-13.7%, p= 0.54. No hubo diferencia en la probabilidad de alcanzar remisión clínica sostenida y detener la progresión radiográfica entre ambas estrategias.

**Haavardsholm E, Aga A-B, Olsen IC, Lillegraven S, Hammer HB, Uhlig T, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. BMJ. 2016;354:i4205.**

6) Estudio Targeting Synovitis in Early Rheumatoid Arthritis (TaSER) que comparó una estrategia de tratamiento por objetivo (T2T) basada en la determinación de la actividad de la enfermedad por US versus basada en la evaluación clínica según un índice compuesto de actividad de la enfermedad. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos ramas: **A) Rama control:** cambio del tratamiento en base al DAS-eritrosedimentación (ERS); **B) Rama intervención:** cambio del tratamiento en base a una evaluación combinada de DAS28-ERS y US. Se incluyeron 111 pacientes. A los 6 meses, un mayor porcentaje del grupo de intervención recibió terapia combinada (67% vs 38%, p= 0.003) y a 18 meses, un mayor número recibió etanercept (ETN) (22% vs 10%, p= 0.11). Sin embargo, no hubo una diferencia significativa entre los grupos en el cambio promedio en el DAS: rama control (-2.58

IC95% -3.02- -2.14) vs rama intervención (-2.69 IC95% -3.09- -2.29,  $p= 0.72$ ). No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes que alcanzaron remisión por diferentes índices (criterios de remisión del Colegio Americano de Reumatología - ACR- 20/50/70, buena respuesta EULAR, índice de remisión ACR/EULAR). A los 18 meses, un mayor porcentaje de pacientes en la rama intervención había alcanzado remisión medida por DAS <1.6, 66% vs control 43%,  $p= 0.03$ , pero no hubo diferencias en las tasas de remisión DAS en ningún otro momento. A 15 y 18 meses, la rama intervención mostró menores puntuaciones del Health Assessment Questionnaire (HAQ) mediana ( $m$ ) 0.06 vs control  $m$  0.38,  $p= 0.31$  a los 15 meses y  $m$  0 vs 0.5,  $p= 0.06$  a los 18 meses. Menor proporción de pacientes en la rama de intervención presentaron cambios en el score de erosión de RM para AR Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging scoring system (RAMRIS) (intervención 16% vs control 24%,  $p= 0.39$ ) y en la puntuación de erosión de acuerdo al SvdHs (intervención 11% vs control 23%,  $p= 0.17$ ).

**Dale J, Stirling A, Zhang R, Purves D, Foley J, Sambrook M, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis. 2016;75(6):1043-50.**

7) RSL que evaluó el valor predictivo de sinovitis subclínica por US en determinar erosiones óseas y reactivación de la AR. Se identificaron 611 referencias y se incluyeron y analizaron 13 artículos. La presencia de US-PD+ se asoció con mayor riesgo de reactivación de AR en remisión (OR 4.52 IC95% 2.61-7.84,  $p < 0.00001$ ;  $I^2= 21\%$ ), de progresión radiográfica del paciente en general (OR 12.80 IC95% 1.29-126.81,  $p= 0.03$ ;  $I^2= 52\%$ ) y de las articulaciones en particular (OR 11.85 IC95% 5.01-28.03,  $p < 0.00001$ ;  $I^2= 0\%$ ). Los pacientes en remisión clínica US-PD+ tuvieron más probabilidad de recaer dentro de 1 año de seguimiento.

**Han J, Geng Y, Deng X, Zhang Z. Subclinical Synovitis Assessed by Ultrasound Predicts Flare and Progressive Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis Patients with Clinical Remission: A Systematic Review and Metaanalysis. J Rheumatol. 2016;43(11):2010-8.**

8) Estudio de corte transversal que evaluó la prevalencia de tenosinovitis subclínica detectada por US-PD en 60 pacientes consecutivos con AR en remisión clínica (según DAS28, SDAI y/o Clinical Disease Activity -CDAI-) sostenida por al menos 12 meses. Se detectó tenosinovitis por US-EG  $\geq 2$  en 14 pacientes (23%) y US-PD+  $\geq 1$  en 13 pacientes (21.7%). La única variable que se asoció a tenosinovitis por US fue la ERS (OR 1.11 IC95% 1.02-1.22). Veintinueve pacientes (48.3%) presentaron sinovitis subclínica y no fueron clasificados como AR en remisión por US.

**Mollerach F, Marin J, Zacarias J, Scolnik M, Rosa J, Ruta S, et al. Tenosinovitis subclínica detectada por ecografía en pacientes con artritis reumatoidea en remisión clínica sostenida. Rev Argent Reumatol. 2018; 29(2):28-33.**

9) Subanálisis del estudio ARCTIC que tenía por objetivo determinar el valor de la RM y US en predecir la respuesta terapéutica y la progresión radiográfica. Se realizó RM de carpo y mano dominantes a los 0, 3, 6, 12, 16 y 24 meses. Para evaluar los resultados de las RM se utilizó el sistema de puntuación RAMRIS. Al año de tratamiento, 164 de los 218 pacientes (75%) estaban en remisión clínica (DAS <1.6). Se observaron signos de inflamación en 159 pacientes (97%) por RM y en 126 pacientes (78%) mediante US. Se detectaron articulaciones con señal de US-PD+ en 22% de los pacientes. La presencia de tenosinovitis en RM se asoció con aumento del tratamiento al año (OR 1.19 IC 95% 1.01-1.41,  $p= 0.04$ ). La sinovitis, la tenosinovitis y las puntuaciones combinadas de inflamación por RM se asociaron significativamente con progresión radiográfica a un año en el análisis multivariado [OR 1.20 (IC95% 1.03-1.40,  $p= 0.02$ ); OR 1.29 (IC95% 1.08-1.55,  $p= 0.006$ ); OR 1.02 (IC95% 1.01-1.03,  $p=$

0.004)], respectivamente. La sinovitis, tenosinovitis y las puntuaciones combinadas de inflamación por RM en el momento del inicio del tratamiento se asoció con una aparición de erosión posterior por RM OR 1.43 (IC95% 1.13-1.80,  $p= 0.003$ ); OR 1.26 (IC95% 1.06-1.51,  $p= 0.01$ ) y OR 1.03 (IC95% 1.01-1.05,  $p= 0.001$ ), respectivamente. Sin embargo, la adición de información por RM o US no demostró mejorar los modelos de predicción basados en medidas clínicas y demográficas de rutina, indicando un limitado valor en el manejo de AR temprana, tanto en los análisis a 12 y 24 meses.

**Sundin U, Paulshus Sundlisater N, Aga A-B, Sexton J, Bugge Nordberg L, Berner Hammer H, et al. Value of MRI and ultrasound for prediction of therapeutic response and erosive progression in patients with early rheumatoid arthritis managed by an aggressive treat-to-target strategy. RMD Open. 2021;7(1):e001525.**

**Sundin U, Aga A-B, Skare Ø, Nordberg L, Uhlig T, Hammer H, et al. Ultrasound versus conventional treat-to-target strategies in early rheumatoid arthritis: magnetic resonance imaging outcome data from a 2-year Randomized Controlled Strategy Trial. Arthritis Rheumatol. 2019;71(Suppl. 10):441-2.**

10) RSL que evaluó predictores de discontinuación exitosa de DMARD biológicos (-b) o sintéticos dirigido-sds (-sd) en pacientes con AR en remisión o baja actividad de la enfermedad. Se identificaron 2229 referencias y se incluyeron y analizaron 34 estudios, con un total de 5724 pacientes. Los predictores de la interrupción exitosa de las DMARD-b fueron: baja actividad de la enfermedad ( $n= 13$  estudios), mejor función física ( $n = 6$  estudios), factor reumatoideo (FR) negativo o bajo ( $n= 5$  estudios) o anticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA) ( $n = 3$  estudios), valores bajos de proteína C reactiva (PCR) ( $n= 3$  estudios) o ERS ( $n= 3$  estudios), menor tiempo de evolución de la enfermedad ( $n= 3$  estudios), baja de actividad de la enfermedad por US ( $n= 3$  estudios). Solo se identificó un estudio con alto riesgo de sesgo sobre la interrupción de los DMARD-sd.

En relación a los 3 estudios que identificaron el US como predictor de suspensión exitosa de DMARD-b.

- Iwamoto et al., evaluaron inflamación sinovial por US como predictor de recaída luego de la interrupción del tratamiento con DMARD-b (inhibidores de factor de necrosis tumoral -TNFi- o tocilizumab -TCZ-) en 42 pacientes con AR en remisión clínica. Las tasas de recaída fueron significativamente más altas en los pacientes cuyos puntajes totales de US al momento de la interrupción fueron altos que en aquellos cuyos puntajes totales de US fueron bajos ( $p <0.001$  para ambos puntajes totales de US-EG y US-PD). Los valores predictivos positivos y negativos fueron 80% y 73.3% para el puntaje total de US-EG y del 88.9% y 74.2% para el puntaje total de US-PD, respectivamente.

- El Miedany et al., evaluaron mediante un estudio prospectivo controlado y aleatorizado, las respuestas clínicas, de laboratorio y US al reducir o detener la terapia con DMARD-sd/DMARD-b, y la utilidad de estos parámetros para predecir recaídas en pacientes con AR en remisión sostenida. Los pacientes con recaída mostraron puntuaciones de US-EG y US-PD significativamente más altas en comparación con aquellos que no tuvieron recaída. La puntuación mediana ( $m$ ) de US-EG para los pacientes con recaída fue de 10.1 en comparación a 3 para los pacientes sin recaída ( $p <0.005$ ). La puntuación  $m$  de US-PD para los pacientes con recaída fue de 3 en comparación con 0 para los pacientes sin recaída ( $p <0.002$ ).

- Aliverini et al., evaluaron en 42 pacientes la remisión clínica y basada en US como herramienta para seleccionar pacientes con AR elegibles para reducir y discontinuar la terapia con TNFi (adalimumab -ADA- o ETN) luego de alcanzar la remisión. Tasa de recaída luego de la reducción de TNFi en pacientes HS+/PD-: Después de 3 meses de reducción de TNFi, 30.9% tuvieron recaída de la enfermedad. Los valores de HS fueron significativamente más altos en la segunda articulación metacarpofalángica (MCF) y la quinta articulación metatarsofalángica (MTF) en el grupo de recaída en

comparación con los pacientes que no recayeron. Tasa de recaída luego de la discontinuación de TNFi en pacientes HS+/PD-: A los 6 meses de la discontinuación de TNFi, 89.7% mantuvieron remisión de la enfermedad. Se observaron puntuaciones más altas de HS en la quinta articulación MTP en el grupo de recaída.

**Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, Yamagata M, Tanaka S, Norimoto A, et al. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(10):1576-81.**

**El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, Ahmed I, Bahlas S, Hegazi M, et al. Optimizing therapy in inflammatory arthritis: prediction of relapse after tapering or stopping treatment for rheumatoid arthritis patients achieving clinical and radiological remission. Clin Rheumatol. 2016;35(12):2915-23.**

**Alivernini S, Peluso G, Fedele AL, Tolusso B, Gremese E, Ferraccioli G. Tapering and discontinuation of TNF-alpha blockers without disease relapse using ultrasonography as a tool to identify patients with rheumatoid arthritis in clinical and histological remission. Arthritis Res Ther 2016;18:39.**

**Schlager L, Loiskandl M, Aletaha D, Radner H. Predictors of successful discontinuation of biologic and targeted synthetic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a systematic literature review. Rheumatology (Oxford). 2020;59(2):324-34.**

11) Estudio observacional que evaluó la tasa de remisión imagenológica en pacientes con AR en remisión clínica. Incluyó 97 pacientes con AR en remisión clínica, definida como DAS28-ERS <2.6 a los que se les realizó US-PD. La tasa de pacientes en remisión clínica y US-PD+ fue 48.5% (n= 47/97), siendo similar para otros criterios de remisión (SDAI 44.2%; CDAI 42.3%; remisión ACR/EULAR 44.9%). Los pacientes que alcanzaron remisión por imagen, así como la remisión clínica, tuvieron puntuaciones más bajas en la evaluación global del médico (IC95% -5.60 -2.27, p <0.001) y en los índices SDAI y CDAI (IC95% -1.47 -0.33, p= 0.025, IC95% -1.47 -0.33, p= 0.002, respectivamente).

**Chung SW, Choi JY, Lee SH, Song R, Yang HI, Hong SJ, et al. Predicting Imaging Remission in Rheumatoid Arthritis: a Case-control Ultrasound Study. J Korean Med Sci. 2020;35(31):e260.**

12) RSL que evaluó el uso de US en predecir remisión clínica, respuesta al tratamiento, recaídas y progresión radiográfica en pacientes con AR usando la estrategia T2T. Se identificaron 4632 referencias y se incluyeron y analizaron 60 estudios (4 ERC, 40 estudios de cohorte prospectivos, 15 estudios transversales y 1 estudio observacional retrospectivo).

**- Predicción de brotes:** Diez estudios, que incluyeron a 1240 sujetos, compararon el US con el examen clínico para predecir recaídas en pacientes en remisión a los 6 o 12 meses. Ocho de estos concluyeron que el US superó al examen clínico tanto en AR establecida como temprana. En cinco artículos, el US-PD+ fue el mejor predictor de recaída en el análisis multivariado entre varios parámetros clínicos y de US (OR 3.08-13.9). En el estudio de Kawashiri et al., la presencia de erosiones óseas detectadas por US predijo la recaída dentro de los 12 meses después de la discontinuación del tratamiento (OR 8.35 IC95% 1.78-53.2). En resumen, la presencia de sinovitis por US-PD fue superior al examen clínico en la predicción de brotes a los 6 o 12 meses en pacientes con AR de larga evolución y pacientes con AR temprana en remisión clínica.

- **Progresión radiográfica:** Ocho estudios prospectivos y un ERC, que incluyeron a 880 pacientes, compararon el US y el examen clínico para predecir progresión radiográfica. En dos estudios, un bajo puntaje de PD en AR temprana predijo la ausencia de progresión radiográfica a los 12 meses mejor que el recuento de articulaciones tumefactas y el recuento de articulaciones dolorosas. Miguel et al., describió que la presencia de US-PD- predijo falta de progresión radiográfica a los 12 meses en AR de largo tiempo de evolución y no así, los índices clínicos. En el estudio de Chen et al., la mejoría tardía de la puntuación del US-EG un mes después de comenzar TNFi predijo con mayor precisión que las medidas clínicas como DAS28 y daño radiográfico al año. En cuatro estudios, la progresión radiográfica a los 6, 12 y 24 meses fue predicha de manera similar por los parámetros de US y clínicos. En el subanálisis del ensayo ARCTIC, la remisión Booleana ACR/EULAR, US-PD- y la presencia de sinovitis detectada por US-EG  $\leq 2$  (0-96 articulaciones) tuvieron un rendimiento similar para predecir la falta de progresión radiográfica de 12 a 24 meses luego del inicio [remisión Booleana ACR/EULAR (OR 3.2 IC 95% 1.2-8.4); US-PD- (OR 3.6 IC95% 1.3-10.0); US-EG  $\leq 2$  (OR 3.2 IC95%1.2-8.0)] en una cohorte de pacientes con AR temprana moderadamente activa.

En resumen, la ausencia de inflamación detectada por US parece tener una ligera superioridad sobre la ausencia de inflamación clínicamente detectada con respecto a la progresión radiográfica a los 12-24 meses.

Valor de las diferentes lesiones elementales de ultrasonido para predecir progresión radiográfica:

- **Progresión radiográfica:** Siete estudios, que incluyeron a 726 pacientes, evaluaron la progresión radiográfica a los 6-18 meses. En un estudio prospectivo de pacientes que comenzaron tratamiento con TNFi, el US-EG y el US-PD basales no predijeron progresión radiográfica a 1 año, mientras que los pacientes que no mostraron mejoría en US-EG presentaron mayor daño estructural que aquellos que mejoraron. Las puntuaciones de US-PD a las 12 y 24 semanas en comparación con el valor basal se asociaron con progresión radiográfica a las 24 semanas en pacientes con AR que comenzaron metotrexato (MTX). En otro estudio de pacientes con AR temprana, la sinovitis medida por US-EG y PD en el valor basal, pero no la tenosinovitis medida por US-EG y PD, predijo progresión radiográfica a 1 año. De manera similar, el US-EG basal, la sinovitis medida por PD y las erosiones detectadas por US predijeron progresión radiográfica a 1 año, pero ninguna de estas lesiones mostró un mejor rendimiento que otra. En dos estudios sobre pacientes en remisión, la progresión radiográfica no se correlacionó con las puntuaciones basales de EG y PD, mientras que el deterioro estructural ocurrió con mayor frecuencia en pacientes que cumplían con una definición más estricta de sinovitis por US que en aquellos que no la cumplían.

En resumen, los datos sobre la comparación de diferentes lesiones de US para predecir la progresión radiográfica en la AR son heterogéneos. Mientras que en la AR temprana, el US-EG basal y la sinovitis medida por PD predijeron progresión radiográfica, esto no pudo confirmarse para la AR de larga duración.

- **Predicción de brotes:** El riesgo de recaída en pacientes con AR en remisión fue mayor para aquellos con sinovitis US-PD+ que para la sinovitis por US-EG solamente, a pesar de algunas excepciones.

**Silvagni E, Zandonella Callegher S, Mauric E, Chiricolo S, Schreiber N, Tullio A, et al. Musculoskeletal ultrasound for treating rheumatoid arthritis to target—a systematic literature review. Rheumatology (Oxford). 2022;61(12):4590-602.**

## Dosis bajas de glucocorticoides en artritis reumatoidea

**Referencias identificadas: 204**

**Artículos incluidos y analizado: 5 + 2 manuales**

1) Revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) y metaanálisis que evaluaron dosis bajas de glucocorticoides (GC) en pacientes con artritis reumatoidea (AR) y definieron dosis bajas de GC a una dosis de  $\leq 15$  mg/día.

**Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. Arthritis Rheum. 1996;39(11):1818-25.**

**Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells G, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;1998(2):CD001158. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2005(3):CD000189.**

2) RSL que evaluó la eficacia de los GC para inhibir la progresión del daño radiográfico en AR. Esta revisión Cochrane definió dosis baja a una dosis  $\leq 10$  mg/día.

**Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2007;2007(1):CD006356.**

3) RSL que evaluó la asociación entre el riesgo cardiovascular (CV) y los GC en dosis bajas en pacientes con AR. Esta revisión definió dosis baja a una dosis de prednisona  $\leq 10$  mg/día.

**Ruyssen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le Loët X, Pham T. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Joint Bone Spine. 2011;78(1):23-30.**

4) RSL que evaluó la seguridad y eficacia de los GC en dosis bajas a largo plazo en la AR. En esta RSL se usó como definición de dosis baja de GC una dosis de prednisona o equivalente  $< 7.5$  mg/día, basándose en el artículo de Buttgerit et al.

**Palmowski A, Nielsen SM, Boyadzhieva Z, Schneider A, Pankow A, Hartman L, et al. Safety and efficacy associated with long-term low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2023;62(8):2652-60.**

**Buttgerit F, da Silva JAP, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. Ann Rheum Dis. 2002;61(8):718-22.**

5) Recomendaciones de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) para el tratamiento de la AR con drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad sintéticas y biológicas (actualización de 2022).

Estas recomendaciones definen el término dosis baja como una dosis de prednisona o equivalente  $< 7.5$  mg/día. También plantean si el uso concomitante de GC a dosis muy bajas

(1-3 mg de prednisona o equivalente) aumenta el éxito terapéutico sin producir efectos secundarios inaceptables.

**Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):3-18.**

6) Numerosos estudios randomizados controlados (ERC) desde 2005, evaluaron dosis  $\leq 10$  mg/día

- La prednisolona en dosis bajas (7 mg/día) asociada a DMARD sintético convencional (-sc), sulfasalazina (SSZ) durante 2 años no confirió ningún beneficio clínico o radiográfico a los pacientes.

**Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkinet J, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2004;63(7):797-803.**

7) Prednisolona a 7.5 mg/día combinada con DMARD-sc inicial retrasó la progresión del daño radiográfico después de 2 años en pacientes con AR temprana, proporcionó una alta tasa de remisión y fue bien tolerada. Por lo tanto, los datos respaldan el uso de prednisolona en dosis bajas como complemento de DMARD-sc en la AR activa temprana.

**Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafströmet I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. Arthritis Rheum. 2005;52(11):3360-70.**

8) Una dosis muy baja de prednisolona (5 mg/día) administrada durante 2 años en combinación con DMARD-sc disminuyó sustancialmente la progresión radiográfica en la AR temprana de bajo riesgo.

**Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52(11):3371-80.**

9) La inclusión de prednisona en dosis de 10 mg/día al inicio del tratamiento con metotrexato (MTX) es una estrategia de tratamiento basada en un control estricto en la AR temprana mejora los resultados de los pacientes.

**Bakker MF, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Verstappen SMM, Tekstra J, Ton E, et al. Estudio CAMERA-II (Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis trial-II). Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2012;156(5):329-39.**

10) ERC que evaluó la eficacia y seguridad de 5 mg/día de prednisolona añadidos al tratamiento standard en pacientes con AR  $\geq 65$  años de edad. Y la adición de prednisolona a baja dosis (5 mg/día) presentó un balance favorable entre el riesgo y el beneficio.

**Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, Bos R, Kok MR, Da Silva J, et al. Estudio GLORIA (Glucocorticoid LOW-dose in Rheumatoid Arthritis). Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. Ann Rheum Dis. 2022;81(7):925-36.**



## Corto plazo de glucocorticoides en artritis reumatoidea

**Referencias identificadas: 23**

**Artículos incluidos y analizados: 1 + 4 artículos manuales**

1) Revisión sistemática de la literatura (RSL) que evaluó si los glucocorticoides (GC) orales en dosis bajas (prednisolona dosis  $\leq 15\text{mg/día}$ ) y a corto plazo (primer mes de tratamiento) son superiores a placebo (PBO) y a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con artritis reumatoidea (AR). En esta revisión Cochrane los estudios incluidos evaluaron a los pacientes dentro del primer mes del inicio del tratamiento.

Once estudios (462 pacientes) fueron incluidos. Dos ensayos controlados con placebo tuvieron un ocultamiento de la asignación adecuado. La diferencia media estandarizada de dolor articular fue -0.52 (intervalo de confianza -IC- 95% -1.01 a -0.03), la media de dolor de -0.67, (IC95% -1.58 a 0.23) y la media de fuerza de agarre 0.22 (IC95% -0.40 a 0.84). Prednisolona también tuvo un efecto mayor que los AINEs en dolor articular (-0.63 IC95% -1.16 a -0.11) y el dolor (-1.25 IC95% -2.24 a -0.26), y la diferencia en la fuerza de agarre no fue significativa (0.31 IC95% -0.02 a 0.64). Los principales daños en el tratamiento a largo plazo fueron fracturas vertebrales e infecciones.

**Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2005(3):CD000189.**

2) RSL que evaluó los beneficios y riesgos del tratamiento con GC a corto plazo en comparación con PBO en adultos con AR que experimentaban un brote de la enfermedad mientras recibían tratamiento con drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad sintético convencional (DMARD-sc); DMARD sintético dirigido (-sd) o DMARD biológico (-b). En esta revisión Cochrane se definió corto plazo al uso de GC  $\leq 6$  meses.

**Glennon V, Whittle SL, Hill CL, Johnston RV, Avery JC, Grobler L, et al. Short-term glucocorticoids for flares in people with rheumatoid arthritis receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) (Protocol). Cochrane Database Syst Rev. 2021;2021(11):CD014898.**

3) Las guías del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 2021 para el tratamiento de la AR definen el tratamiento con GC a corto plazo como aquel  $< 3$  meses.

**Fraenkel L, Bathon J, England B, St Clair B, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2021;73(7):1108-23.**

4) RSL con el objetivo de actualizar la evidencia sobre la eficacia, seguridad y duración del uso de GC en pacientes con AR. En esta revisión concluyen que 3 meses de tratamiento con GC *“parece ser es un objetivo posible de lograr”*.

**Bergstra S, Sepriano A, Kerschbaumer A, van der Heijde D, Caporali R, Edwards C, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):81-94.**

5) Recomendaciones de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) para el tratamiento de la AR con DMARD-sc y -b, actualización de 2022. Estas recomendaciones definen el término corto plazo hasta 3 meses. También recomiendan que “se deben considerar los GC a corto plazo al iniciar o cambiar los DMARD-sc, en diferentes regímenes de dosis y vías de administración, pero se deben reducir y suspender tan rápido como sea clínicamente posible”.

**Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):3-18.**

## Embarazo y artritis reumatoidea

**Referencias identificadas: 118**

**Artículos incluidos y analizados: 11 + 1 artículo manual**

1) Revisión sistemática de la literatura (RSL) que evaluó la seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en embarazadas con enfermedad reumática. Se identificaron 140 referencias y se incluyeron y analizaron 3 artículos (2 cohortes y 1 casos y controles) con más de 2600 pacientes embarazadas. En los dos estudios de estudios de cohorte no se encontró un aumento del riesgo de malformaciones, mientras que el estudio de casos y controles se observó un aumento del riesgo de malformaciones cardíacas (odds ratio -OR- 1.86 intervalo de confianza -IC- 95% 1.32-2.62) y orofaciales en 6 niños que presentaron labio leporino. En 5/6 de estos casos las madres habían tomado naproxeno (OR 2.61 IC95% 1.01-6.78) y 1 ibuprofeno.

**Martínez López JA. Systematic review: is the use of NSAIDs safe during pregnancy in women with rheumatic disease? Reumatol Clin. 2008;4(5):191-6.**

2) RSL que evaluó la seguridad del metotrexato (MTX) en la fertilidad, el embarazo y la lactancia en pacientes con artritis reumatoidea (AR).

-MTX y embarazo: se incluyeron 6 artículos (descripciones de casos obtenidas de bases de datos clínicas o encuestas, expuestos a MTX en dosis de 5-25 mg/semana desde la concepción hasta el primer trimestre de embarazo). De los 101 embarazos expuestos a MTX, los resultados agrupados (excluyendo los abortos electivos) fueron los siguientes: 23% abortos espontáneos, 66% nacimientos vivos (5% de los cuales presentaron malformaciones neonatales menores), el 11% restante perdieron el seguimiento-

**Martínez López JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). Clin Exp Rheumatol. 2009;27(4):678-84.**

3) Registro de exposición a adalimumab (ADA) en mujeres embarazadas con AR en comparación con un grupo de mujeres con AR que no habían utilizado ADA durante el embarazo y una cohorte de mujeres embarazadas sanas. Un total de 154 mujeres (74 expuestas a ADA, 80 con AR no expuestas a ADA) se inscribieron en el registro. De las 74 mujeres embarazadas expuestas a ADA, aproximadamente el 40%, 16% y 44% recibieron ADA durante el primer trimestre, dos trimestres y todo el embarazo, respectivamente. No hubo diferencias en los defectos congénitos mayores entre las mujeres con AR expuestas a ADA, no expuestas a ADA y mujeres sanas. Entre los defectos congénitos específicos en la cohorte de ADA, no se evidenció un patrón claro. Las tasas de  $\geq 3$  defectos congénitos menores fueron similares entre las tres cohortes, y ningún par de infantes en el grupo expuesto a ADA presentó las mismas tres anomalías menores específicas. El riesgo de aborto espontáneo en la cohorte expuesta a ADA en relación con el grupo de comparación de AR no expuesto no fue significativamente mayor (hazard ratio -HR- ajustado 2.06 IC95% 0.53-7.98); sin embargo, el número de eventos fue pequeño ( $n= 10$ ). No se informaron muertes fetales en la cohorte expuesta a ADA. El parto prematuro ocurrió en frecuencia similar entre los grupos expuestos y no expuestos a ADA (HR 1.08 IC95 % 0.41-2.83).

**Burmester GR, Landewé R, Genovese MC, Friedman AW, Pfeifer ND, Varothai NA, et al. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(2):414-7.**

4) RSL que evaluó el riesgo de resultados adversos en el embarazo y neonatales después del tratamiento de enfermedades reumatológicas con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi). Se incluyeron 8 estudios prospectivos con grupos de comparación control. Los TNFi estuvieron asociados con mayor riesgo de bajo peso al nacer (OR 1.43 IC95% 1-2.04) y menores tasas de nacimientos vivos (OR 0.61 IC95% 0.38-0.98). La tasa de defectos de nacimiento fue ligeramente mayor en los bebés de pacientes tratados con TNFi, pero no alcanzó significancia estadística (OR 1.23 IC95% 0.87-1.73). El aborto terapéutico, espontáneo y el parto pretérmino no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. No se observó heterogeneidad ni riesgo de sesgo en ninguno de los resultados.

**Mirdamadi K, Salinas T, Vali R, Papadimitropoulos M, Piquette-Miller M. Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes after Exposure to TNF- $\alpha$  Inhibitors During Pregnancy for the Treatment of Arthritic Diseases. J Popul Ther Clin Pharmacol. 2018;25(1):e53-e56.**

5) RSL que evaluó la asociación entre la exposición a las drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) biológicos (-b) en mujeres embarazadas con enfermedades sistémicas inflamatorias y los desenlaces maternos y neonatales. Se identificaron 2304 referencias y se incluyeron y analizaron 28 estudios.

El uso de DMARD-b durante el embarazo se asoció con:

- Anomalías congénitas: OR 1.30 IC95% 1.02-1.67;  $I^2= 0\%$ .

- Parto prematuro OR 1.61 IC95% 1.37-1.89;  $I^2= 0\%$ .

- Bajo peso al nacer OR 1.68 IC95% 1.21-2.31;  $I^2= 0\%$ .

Sin embargo, en los análisis agrupados de estimaciones de riesgo ajustados, el uso DMARD-b durante el embarazo en mujeres embarazadas expuestas y no expuestas a DMARD-b, emparejadas por la enfermedad, no fue significativamente diferente para las anomalías congénitas (OR ajustado 1.18 IC95% 0.88-1.57).

**Tsao NW, Rebic N, Lynd LD, De Vera MA. Maternal and neonatal outcomes associated with biologic exposure before and during pregnancy in women with inflammatory systemic diseases: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Rheumatology (Oxford). 2020;59(8):1808-17.**

6) RSL que evaluó la compatibilidad de las DMARD-b no TNFi y de DMARD sintéticos dirigidos (-sd) en el período preconcepcional, durante el embarazo y en el período postparto en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes (ERICA). Se identificaron 1483 referencias y se incluyeron y analizaron 109 artículos, que incluían 1291 embarazos expuestos a DMARD-b no TNFi y a DMARD-sd. Se identificaron 721 nacimientos vivos, 219 abortos espontáneos y 27 anomalías congénitas. No se observó aumento del riesgo para resultados adversos en el embarazo por exposiciones maternas o paternas a DMARD-b no TNFi y DMARD-sd.

**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(6):1205-17.**

7) RSL y metaanálisis que evaluó los resultados del embarazo y neonatales en mujeres con ERICA (enfermedad inflamatoria intestinal -EII-, AR y psoriasis -Ps-) expuestas a TNFi durante el embarazo. Se identificaron 1248 referencias y se incluyeron y analizaron 39 artículos. Los pacientes con ERICA en terapia con TNFi mostraron un aumento del riesgo de partos pretérmino (OR 1.45 IC95% 1.16-1.82,  $p= 0.001$ ) y recién nacidos con infecciones (OR 1.12 IC95% 1.00-1.27,  $p= 0.05$ ) en comparación con los pacientes que no recibían terapia con TNFi. No hubo diferencias en cesáreas, abortos, recién nacidos pequeños para la edad gestacional y

malformaciones congénitas. Sólo, hubo una tendencia hacia un aumento del riesgo de bajo peso al nacer (OR 1.5 IC95% 0.97-2.32, p= 0.07).

**Barenbrug L, Groen MT, Hoentjen F, van Drongelen J, van der Reek JMPA, Joosten I, et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with immune mediated inflammatory diseases exposed to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  during pregnancy: A systemic review and meta-analysis. J Autoimmun. 2021;122:102676.**

8) Puntos a considerar para el uso de drogas anti-reumáticas antes del embarazo, y durante el embarazo y la lactancia de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) 2016.

Recomendaciones basadas en una RSL. Se identificaron 5960 referencias y se incluyeron y analizaron 319 artículos. Los puntos que sintetizaron estas recomendaciones fueron los siguientes:

- Hidroxicloroquina (HCQ), cloroquina, sulfasalazina (SSZ), azatioprina (AZA), tacrolimus y colchicina: Han demostrado ser compatibles con el embarazo. Deben continuarse durante el embarazo para mantener la remisión o utilizarse en el tratamiento de un brote de enfermedad.

**Recomendación grado B**

- MTX, micofenolato mofetil (MMF), ciclofosfamida (CFM): Son teratogénicos y deben suspenderse antes del embarazo. **Recomendación grado B**

- AINEs inhibidores no-selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y prednisona: Deberían ser considerados para usar durante el embarazo si es necesario para controlar los síntomas de enfermedades activas. Los AINEs deben restringirse en el primer y segundo trimestre.

**Recomendación grado B**

- En caso de enfermedad materna grave y refractaria durante el embarazo, se debe considerar el uso de pulsos de metilprednisolona, inmunoglobulina intravenosa o incluso el uso de CFM en el segundo o tercer trimestre. **Recomendación grado D**

- Leflunomida (LFN), tofacitinib (TOF), AINEs inhibidores selectivos de la COX-2: Debido a los datos insuficientes sobre su uso durante el embarazo se debe evitar hasta que se disponga de más evidencia. **Recomendación grado B-D**

- TNFi: Deberían ser considerados para usar durante la primera parte del embarazo. En el caso de etanercept (ETN) y certolizumab pegol (CZP) se puede considerar su uso durante todo el embarazo debido a la baja tasa de paso transplacentario. **Recomendación grado B**

- Rituximab (RTX), abatacept (ABA), tocilizumab (TCZ): Tienen información limitada sobre su uso seguro durante el embarazo y deben ser reemplazados antes de la concepción por otros medicamentos. Deben usarse durante el embarazo sólo cuando ningún otro medicamento compatible con el embarazo pueda controlar eficazmente la enfermedad materna.

**Recomendación grado D**

• Recomendación grado A: Nivel de evidencia 1 obtenida de metaanálisis de ensayos controlados aleatorios (1A) o de al menos un ensayo controlado aleatorio (1B).

• Recomendación grado B: Nivel de evidencia 2 obtenida de al menos un estudio controlado sin aleatorización (2A) o de al menos un tipo de estudio cuasiexperimental (2B) o recomendaciones extrapoladas de evidencia de nivel I.

• Recomendación grado C: Nivel de evidencia 3 obtenida de estudios descriptivos, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles (3) o recomendación extrapolada de evidencia de nivel 1 o 2.

• Recomendación grado D: Nivel de evidencia 4 obtenida de informes u opiniones de comités de expertos y/o experiencia clínica de autoridades respetadas (4) o recomendación extrapolada de evidencia de categoría 2 o 3.

**Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016;75(5):795-810.**

9) Guía The British Society for Rheumatology (BSR) y British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) sobre la prescripción de drogas en el embarazo y la lactancia - Parte I/II: DMARD sintético convencional (-sc), DMARD-b y glucocorticoides (GC) 2016.

- Metilprednisolona: Tiene tasa de transferencia placentaria similar a la prednisolona con efectos antiinflamatorios equivalentes al 80% de la dosis de prednisolona y, por lo tanto, se esperaría que sea compatible con el embarazo, la lactancia y la exposición paternal.

**Recomendación grado D**

- HCQ: Sigue siendo la droga de elección en mujeres que planean un embarazo con enfermedad reumática que requieren tratamiento y debe ser continuado durante el embarazo.

**Recomendación grado A**

- MTX: En cualquier dosis, debe evitarse durante el embarazo y suspenderse 3 meses antes de la concepción. **Recomendación grado D** En mujeres tratadas con MTX a baja dosis dentro de los 3 meses previos a la concepción, se debe continuar la suplementación de ácido fólico (5 mg/día) antes y durante el embarazo. **Recomendación grado B** En caso de embarazo accidental con MTX a baja dosis, el MTX debe ser suspendido de inmediato, la suplementación de ácido fólico (5 mg/día) debe ser continuada y se recomienda realizar una evaluación cuidadosa del riesgo fetal por expertos locales. **Recomendación grado D**

- SSZ: Es compatible durante todo el embarazo con suplementación de ácido fólico (5 mg/día).

**Recomendación grado C**

- LFN: Puede no ser un teratógeno humano, pero aún no se recomienda en mujeres que planean un embarazo. Las mujeres que toman LFN y consideran el embarazo deben suspenderlo y someterse a una eliminación con colestiramina antes de cambiar a un medicamento alternativo compatible con el embarazo. **Recomendación grado C**

- AZA: Es compatible durante todo el embarazo a dosis  $\leq 2$  mg/kg/día. **Recomendación grado B**

- Ciclosporina: Es compatible durante todo el embarazo a la dosis efectiva más baja.

**Recomendación grado B**

- Tacrolimus: Es compatible durante todo el embarazo a la dosis efectiva más baja.

**Recomendación grado D**

- CFM: Es teratogénica y gonadotóxica, por lo tanto, sólo debe considerarse en el embarazo en enfermedad materna que amenace la vida y los órganos vitales. **Recomendación grado C**

- MMF: Está contraindicado durante el embarazo. El tratamiento con MMF debe suspenderse al menos 6 semanas antes de un embarazo planificado. **Recomendación grado D**

- Inmunoglobulina (Ig) endovenosa (EV): Es compatible con el embarazo. **Recomendación grado A**

- TNFi:

○ Infliximab (IFX): Puede continuarse hasta las 16 semanas de gestación. **Recomendación grado D**

○ ETN y ADA: Pueden continuarse hasta el final del segundo trimestre. Para asegurar bajos/nulos niveles de la droga en la sangre del cordón en el parto, se deben suspender durante el tercer trimestre. Si estos fármacos se continúan más tarde en el embarazo para tratar una enfermedad activa, se deben evitar las vacunas a gérmenes vivos en el neonato hasta los 7 meses de edad. **Recomendación grado D**

○ CZP: Es compatible durante los 3 trimestres del embarazo, ya que tiene una transferencia placentaria reducida en comparación con otros TNFi. **Recomendación grado D**

○ Golimumab (GLM): Es poco probable que sea perjudicial en el primer trimestre. **Recomendación grado D**

- RTX: Debe ser suspendido 6 meses antes de la concepción. La evidencia limitada no ha demostrado que el RTX sea teratogénico y sólo la exposición en el segundo/tercer trimestre está asociada con la depleción neonatal de células B. Por lo tanto, es poco probable que la exposición no intencional al RTX en el primer trimestre sea perjudicial. **Recomendación grado D**

- TCZ: Debe ser suspendido al menos 3 meses antes de la concepción, aunque la exposición no intencional en el primer trimestre es poco probable que sea perjudicial. **Recomendación grado D**

- ABA: Hay datos insuficientes para recomendar el uso de ABA durante el embarazo. La exposición no intencional temprana en el primer trimestre es poco probable que sea perjudicial. **Recomendación grado D**

- Paracetamol: Es compatible durante todo el embarazo. **Recomendación grado C**

-AINEs: Hallazgos discordantes de estudios retrospectivos y amplios con controles de población sobre el uso de AINEs inhibidores no-selectivos de la COX-2 durante el primer trimestre del embarazo plantean la posibilidad de un bajo riesgo de aborto espontáneo y malformación. Por lo tanto, estos medicamentos pueden usarse con precaución en el primer trimestre del embarazo. **Recomendación grado B** Todos los AINEs inhibidores no-selectivos de la COX-2, excepto el ácido acetilsalicílico (AAS), deben suspenderse en la semana gestacional 32° para evitar el cierre prematuro del conducto arterioso. **Recomendación grado D** Hay datos limitados sobre los AINEs inhibidores selectivos de COX-2, por lo tanto, deben evitarse durante el embarazo. **Recomendación grado D**

Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1693-7.

Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: Analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1698-702.

10) Recomendaciones de tratamiento en pacientes con AR de la asociación de reumatología de Kwait 2019. Opciones de tratamiento:

**- DMARD-sc:**

• MTX: Debe ser evitado durante el embarazo y además debe ser suspendido 3 meses antes de la concepción. En caso de exposición accidental debe suspenderse inmediatamente e iniciar la suplementación con folato (5 mg diarios) y realizar una evaluación cuidadosa del feto.

• Embarazo accidental con LFN: Debe ser suspendido inmediatamente, además de iniciar la suplementación con folato (5 mg diarios) y realizar un lavado con colestiramina hasta que los niveles plasmáticos del medicamento sean indetectables.

• SSZ: Es compatible con el embarazo con suplementación de folato (5 mg diarios)

• HCQ: Se puede continuar durante el embarazo.

**-DMARD-b y DMARD-sd:**

• DMARD-b no TNFi (RTX, anakinra, TCZ, ABA, TOF, baricitinib -BAR-): Tienen información limitada sobre uso seguro en el embarazo y deben reemplazarse por otros medicamentos antes de la concepción.

• RTX: Se aconseja suspender 6 meses antes de la concepción, pero la exposición involuntaria al principio del primer trimestre es poco probable que sea dañina para el feto.

**-DMARD-b TNFi:**

• IFX: Puede continuarse hasta las 16 semanas de embarazo.

• ETN y ADA: Pueden continuarse hasta el final del segundo trimestre del embarazo. ETN y ADA deberían evitarse en el tercer trimestre. Si estos medicamentos se continúan más adelante

en el embarazo para tratar la enfermedad activa, entonces las vacunas vivas deben evitarse en el bebé hasta los 7 meses de edad.

- CZP: Es compatible con los 3 trimestres del embarazo y tiene una transferencia placentaria reducida en comparación con otros TNFi como IFX y ADA.

**Alhajeri H, Abutiban F, Al-Adsani W, Al-Awadhi A, Aldei A, AlEnizi A, et al. Kuwait association of rheumatology 2018 treatment recommendations for patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2019;39(9):1483-97.**

11) Guía del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 2020 para el manejo de la salud reproductiva en enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas. Estas guías detallan:

- HCQ, AZA, colchicina y SSZ: Uso seguro durante todo el embarazo.

- Inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) y AINEs: Son compatibles durante el embarazo. Si bien se recomienda en forma condicional evitar el uso de AINEs en el tercer trimestre debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

- AINEs inhibidores no-selectivos de COX-2: Preferibles a los AINEs inhibidores selectivos de COX-2 en los dos primeros trimestres. Recomendación condicional debido a la falta de datos sobre los AINEs inhibidores selectivos de COX-2.

- GC: continuar con dosis baja ( $\leq 10$  mg/día de prednisona o equivalente no fluorado) durante el embarazo si está clínicamente indicado. Reducir las dosis más altas de GC no fluorados a  $< 20$  mg/día diarios de prednisona, y añadir en forma condicional un agente ahorrador de GC compatible con el embarazo.

- TNFi:

- ETN, ADA, GLM, IFX: Se recomienda condicionalmente continuar antes y durante el embarazo.

- CZP: Se recomienda fuertemente continuar antes y durante el embarazo.

- ABA, TCZ: Se recomienda condicionalmente continuar mientras una mujer está intentando concebir, pero interrumpir una vez que se confirma el embarazo.

- RTX: Se recomienda condicionalmente continuar tratamiento mientras una mujer está intentando concebir y continuar con RTX durante el embarazo si la enfermedad materna lo justifica.

**Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Rheumatol. 2020;72(4):529-56.**

12) CRIB, estudio prospectivo, multicéntrico que evaluó la transferencia placentaria de CZP de madres a bebés, mediante el uso de un ensayo altamente sensible y específico para medir la concentración plasmática de CZP en madres, cordones umbilicales y bebés al nacer, y en bebés nuevamente en las semanas 4 y 8 después del parto. Se incluyeron 16/ 21 mujeres embarazadas evaluadas tratadas con CZP: 15 en tratamiento con CZP 200 mg cada 2 semanas y 1 con CZP 400 mg cada 4 semanas. Los niveles plasmáticos maternos de CZP al momento del parto estaban dentro del rango terapéutico esperado: mediana (*m*) 24.4µg/mL (5.0-49.4). De los 16 bebés, 2 fueron excluidos del conjunto de protocolo: 1 debido a datos faltantes al nacer y 1 debido a datos farmacocinéticos no plausibles. De los 14 bebés restantes, 13 no tenían niveles cuantificables de CZP al nacer ( $< 0.032$  µg/mL) y 1 tenía un nivel mínimo de CZP de 0.042 µg/mL (proporción de plasma del bebé/madre 0.0009); ningún bebé tenía niveles cuantificables de CZP en las semanas 4 y 8. De 16 muestras de cordón umbilical, 1 fue excluida debido a datos faltantes; 3/15 tenían niveles cuantificables de CZP (máximo 0.048 µg/mL). Evaluación de seguridad (hasta 5 semanas  $\pm 5$  días después de la última



muestra/retiro): incluyó a las 21 mujeres embarazadas expuestas a CZP evaluadas y a los 16 bebés de todas las madres participantes: 15 madres (71.4%) experimentaron 34 eventos adversos (EA), y 5 bebés (31.3%) experimentaron 13 EA; la mayoría de los EA fueron de leves a moderados. Dos madres informaron EA graves: parto detenido y parto prolongado. Todos estos EA graves en las madres se resolvieron, excepto el parto de un bebé prematuro. Y un EA en un bebé, que presentó una infección no especificada y se resolvió. No se observaron malformaciones congénitas. No se detectaron anticuerpos anti-CZP en las madres, los cordones umbilicales o los bebés en ningún momento durante el estudio.

**Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):228-33.**

## Lactancia y artritis reumatoidea

**Referencias identificadas: 121**

**Artículos incluidos y analizados: 7**

1) Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología.

-La lactancia en el periodo posparto puede exacerbar la enfermedad en las pacientes con artritis reumatoidea (AR), debido al aumento de la prolactina. La recomendación es no contraindicar la lactancia en mujeres con AR, siempre y cuando no requieran medicamentos que sean incompatibles con la misma. Es recomendable explicar a la paciente el riesgo de exacerbación de la enfermedad.

-La mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se excretan en pequeñas cantidades en la leche materna. Se recomienda administrar la dosis de AINEs inmediatamente después de la alimentación del seno materno, con el propósito de minimizar la exposición del bebé. **Recomendación grado D**

-Las concentraciones de prednisona y prednisolona son muy bajas en la leche materna incluso en dosis >20 mg por día. La mujer con enfermedad autoinmune que recibe glucocorticoides (GC) puede continuar la alimentación con el seno materno. Se recomienda amamantar 4 horas después de la ingestión de la dosis de GC o tomarla inmediatamente después de lactar.

**Recomendación grado C**

-La excreción de 6-mercaptopurina es baja en la leche materna. El uso de azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina parecen ser seguros durante la lactancia. **Recomendación grado D**

-No existe suficiente evidencia respecto a la seguridad de ciclosporina, leflunomida (LFN) y micofenolato mofetil (MMF) durante la lactancia. No se recomienda el uso durante la lactancia.

**Recomendación grado D**

-El metotrexato (MTX) tiene una vida media prolongada y se deposita en los tejidos hasta durante 4 meses. El uso de MTX durante la lactancia se encuentra contraindicado.

**Recomendación grado D**

-La ciclofosfamida (CFM) se excreta en la leche materna y puede causar supresión de la hematopoyesis en lactantes. No se debe emplear CFM durante la lactancia materna.

**Recomendación grado D**

-Existe poca evidencia (reportes de casos) sobre el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi), abatacept (ABA), rituximab (RTX) y tocilizumab (TCZ) en la lactancia. No se recomienda el uso de agentes biológicos durante la lactancia hasta que haya más información disponible. **Recomendación grado D**

**Saavedra Salinas MÁ, Barrera Cruz A, Cabral Castañeda AR, Jara Quezada LJ, Arce-Salinas CA, Álvarez Nemegyei J, et al. Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. Parte II. Reumatol Clin. 2015;11(5):305-15.**

2) Guía de la Sociedad Británica de Reumatología (BSR) y de Profesionales de la Salud en Reumatología Británica (BHPR) sobre la prescripción de medicamentos durante el embarazo y la lactancia.

- Drogas compatibles con la lactancia: prednisolona, hidroxiclороquina (HCQ), sulfasalazina (SSZ), AZA, ciclosporina, tacrolimus, inmunoglobulina (Ig) endovenosa (EV), TNFi (se recomienda precaución hasta que haya más información disponible), paracetamol, tramadol (basado en datos limitados, podría ser compatible con el uso a corto plazo). Los AINEs inhibidores no-selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) se excretan en la leche materna, pero no hay evidencia publicada de daño.
- Drogas no recomendados durante la lactancia: MTX, LFN, CFM, MMF.
- No hay datos: RTX, TCZ, anakinra, ABA, belimumab (BEL).

**Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology (Oxford). 2016;55(9):1693-7.**

**Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: Analgesics and other drugs used in rheumatology practice. Rheumatology (Oxford). 2016;55(9):1698-702.**

3) Recomendaciones sobre el manejo de pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes durante la edad fértil, el embarazo, posparto y lactancia de la Sociedad Española de Reumatología.

- Se debe informar al paciente los riesgos durante el periodo posparto y la lactancia.
- La lactancia materna en principio no está contraindicada en pacientes con enfermedades inflamatorias o autoinmunes. Si se desea, la lactancia se podrá permitir siempre que se puedan utilizar tratamientos que no estén contraindicados durante este período.

Drogas durante la lactancia de riesgo muy bajo:

- Paracetamol.
- AINEs (en la ficha técnica del ibuprofeno no se recomienda su uso durante la lactancia por el riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas, sin embargo numerosas publicaciones avalan su uso en la lactancia).
- GC orales: prednisona, en tratamientos crónicos o a dosis elevadas ( $\geq 20$  mg/día), esperar 3-4 horas a amamantar tras la toma de la dosis.
- GC intraarticulares: metilprednisolona o triamcinolona pueden afectar transitoriamente la producción de leche. Los GC en el parto pueden provocar retraso en la lactogénesis (subida de la leche) y disminuir la cantidad de leche en la primera semana postparto. Se ha observado disminución de prolactina con la dexametasona. La prednisona se excreta en mínimas cantidades. No se ha reportado ningún caso de daño en el niño; sin embargo, tratamientos prolongados con dosis elevadas podrían afectar la función adrenal del lactante, por este motivo se recomienda monitorización del mismo. Si se requirieran dosis muy elevadas por razones terapéuticas, se debe interrumpir la lactancia;

Drogas durante la lactancia de riesgo bajo:

- HCQ, ciclosporina, AZA, SSZ, TNFi.

Drogas durante la lactancia de riesgo alto:

- MTX.

Drogas durante la lactancia de riesgo muy alto:

- LFN, CFM, MMF.

Drogas con riesgo desconocido:

- RTX, TCZ, ABA, anakinra, BEL, tofacitinib (TOF).

Martínez López JA, García Vivar ML, Cáliz R, Freire M, Galindo M, Hernández MV, et al. **Recomendaciones sobre actuaciones a seguir durante la edad fértil, el embarazo, posparto y lactancia en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes.** *Reumatol Clin.* 2017;13(5):264-81.

4) Guías de la asociación de reumatología de Kuwait incluyó dentro de las recomendaciones de tratamiento para pacientes con AR, una sesión sobre lactancia.

Drogas compatibles con la lactancia: Prednisona, Ig EV, AINEs inhibidores no-selectivos de la COX-2, celecoxib, HCQ, cloroquina, SSZ, ciclosporina, infliximab (IFX), adalimumab (ADA), etanercept (ETN) y certolizumab pegol (CZP).

Drogas con datos limitados o nulos sobre la lactancia deben evitarse en mujeres lactantes. No se recomienda el uso de MTX, LFN, CFM, TOF y baricitinib (BAR) en madres lactantes. RTX, anakinra, TCZ y ABA, deben evitarse durante la lactancia si hay otras opciones disponibles para controlar la enfermedad.

Alhajeri H, Abutiban F, Al-Adsani W, Al-Awadhi A, Aldei A, AlEnizi A, et al. **Kuwait association of rheumatology 2018 treatment recommendations for patients with rheumatoid arthritis.** *Rheumatol Int.* 2019;39(9):1483-97.

5) Guías del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 2020 para el manejo de la salud reproductiva en pacientes con enfermedades reumatológicas.

Revisión sistemática de la literatura (RSL) que evaluó la evidencia relacionada con lactancia y el uso de medicamentos en poblaciones con enfermedades reumatológicas y músculo esqueléticas.

- Se sugiere a las mujeres con enfermedades reumatológicas amamantar si lo desean y pueden hacerlo.
- Se debe mantener el control de la enfermedad utilizando medicamentos compatibles con la lactancia
- Compatibilidad de las drogas durante la lactancia:
  - HCQ, SSZ, colchicina, TNFi, RTX. **Recomendación fuerte a favor**
  - AZA, GC (prednisona si dosis >20mg/día, se recomienda esperar 3-4 horas para amamantar tras la toma de la dosis), ciclosporina, tacrolimus, AINEs (ibuprofeno de elección), anakinra, BEL, TCZ, secukinumab, ustekinumab. **Recomendación débil a favor**
  - MMF, LFN, CFM, talidomida. **Recomendación fuerte en contra**
  - MTX. **Recomendación débil en contra**
- No se puede realizar recomendaciones por falta de estudios para TOF, apremilast y BAR.

Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. **2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases.** *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(4):529-56.

6) RSL que evaluó la seguridad de drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARDs) en poblaciones especiales como AR difícil de tratar. La evidencia sobre el uso seguro de las DMARDs durante la lactancia, se encontró en la guía del ACR de 2020 (53 estudios) y en los puntos a considerar de las guías de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) 2016 (319 estudios) con moderado riesgo de sesgo.

- No se identificaron problemas de seguridad para los antipalúdicos (HCQ), SSZ, AZA, ciclosporina, tacrolimus y GC.
- Entre DMARD biológicos (-b), los TNFi y el RTX parecen no presentar problemas de seguridad identificados.

**Roodenrijs NMT, Hamar A, Kedves M, Nagy G, Van Laar JM, van der Heijde D, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. RMD Open. 2021;7(1):e001512.**

7) RSL que evaluó si las DMARD-b no TNFi y DMARD sintéticos dirigidos (-sd) se pueden administrar de manera segura en embarazo, lactancia, durante las vacunas posparto y en hombres que desean concebir. Se identificaron 1483 referencias y se incluyeron y analizaron 109 artículos. Se informó lactancia materna en 48 bebés expuestos a: RTX (n= 28) y 20 a otras drogas (ustekinumab, canakinumab, anakinra), y no se informaron eventos adversos para estos lactantes durante el seguimiento a largo plazo.

**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(6):1205-17.**

8) Estudio CRADLE, multicéntrico prospectivo que evaluó la concentración de CZP en la leche materna y la dosis diaria promedio potencialmente ingerida por el lactante. Se incluyeron 17 madres lactantes,  $\geq 6$  semanas posparto que recibían CZP 200mg cada 2 semanas (Q2W) o 400mg cada 4 semanas (Q4W). Indicaciones: AR n=7; Enfermedad de Crohn n=2; Espondiloartritis axial n= 2 y Artritis Psoriásica n= 3. Se recolectaron muestras de leche materna luego de recibir al menos tres dosis de CZP. Todas las muestras tenían concentraciones de CZP mínimas o inferiores al límite de cuantificación. El 56% (77/137) de las muestras no tenían CZP mensurable. Los parámetros farmacocinéticos fueron similares para mujeres con diferentes indicaciones, así como entre madres que usaban nutrición suplementaria y aquellas que amamantaban exclusivamente. Seguridad: El análisis de seguridad incluyó a 18 madres expuestas a CZP y 17 lactantes. En total, 10 madres (55.6%) experimentaron 14 eventos adversos (EA), y 8 lactantes (47.1%) experimentaron 11 EA. Los EA en madres y lactantes fueron en su mayoría de intensidad leve a moderada [madres: 3 EA leves (16.7%) y 6 EA moderados (33.3%); lactantes: 6 EA leves (35.3%) y 2 EA moderados (11.8%)]. Cinco EA en cuatro madres se clasificaron como relacionados con el medicamento: dos infecciones del tracto respiratorio superior, herpes zóster, exacerbación de enfermedad de Crohn y neumonía. La nasofaringitis en un lactante (5.9%) se consideró de intensidad leve y se clasificó como relacionada con el medicamento. No se reportaron EA graves en los lactantes. En general, los eventos en las madres fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de CZP, y los eventos observados en los lactantes fueron consistentes con los de lactantes no expuestos de edad similar.

**Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis. 2017;76(11):1890-6.**

## Obesidad y artritis reumatoidea

**Referencias identificadas: 142**

**Artículos incluidos y analizados: 9**

1) Estudio AbataCepT In rOutiNe clinical practice (ACTION), cohorte prospectiva, multicéntrica de vida real. Subanálisis que evaluó el impacto del índice de masa corporal (IMC) en la eficacia y retención a 2 años de abatacept (ABA) endovenoso (EV) en adultos con artritis reumatoidea (AR) moderada a severa que no respondieron al tratamiento con  $\geq 1$  drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) biológicos (-b). Se incluyeron 995 pacientes. Las tasas de retención y el hazard ratio (HR) ajustado fueron similares en todos los grupos. El IMC no se asoció con mayor número de infusiones EV y no tuvo impacto en la retención a largo plazo de ABA.

**Nusslein H, Alten R, Galeazzi M, Lorenz H, Nurmohamed M, Benson, et al. Does body mass index impact long-term retention with abatacept in patients with RA who have received at least one prior biologic agent? 2-year results from a real-world, international, prospective study. Arthritis Rheumatol. 2014;66(S10):S1088-9.**

2) Análisis post-hoc del ensayo de bioequivalencia entre CT-P10 (biosimilar de rituximab) y rituximab (RTX) original, que evaluó el impacto del IMC en la eficacia de RTX. No hubo diferencia estadística entre los grupos de IMC (peso normal  $< 25 \text{ kg/m}^2$ ; sobrepeso  $\geq 25$ - $< 30 \text{ kg/m}^2$  y obesidad  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) en cuanto al cambio en el Disease Activity Index 28 (DAS28) desde el basal y las respuestas del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 20/50/70. No se observó diferencia en las tasas de remisión y baja actividad de la enfermedad medida por DAS28 en las semanas 24 y 48 entre los 3 grupos. La duración media de baja actividad de la enfermedad también fue comparable entre los grupos (4.5 vs 4.7 vs 5, respectivamente).

**Yoo DH, Park W, Suh CH, Shim SC, Lee SJ, Bae YJ, et al. Rituximab is effective in the treatment of rheumatoid arthritis regardless of body mass index. Ann Rheum Dis. 2017;76(Suppl. 2):548.**

3) Estudio observacional retrospectivo monocéntrico que evaluó la influencia del IMC en la respuesta al tratamiento con infliximab (IFX) en pacientes con AR. Se incluyeron 76 pacientes que recibieron tratamiento con IFX 3 mg/kg entre 2000-2016. En el análisis longitudinal, se observó una tendencia a mayor actividad de la enfermedad y menor respuesta al tratamiento en pacientes con obesidad (IMC  $\geq 30$ ) a los 6 meses y al año de tratamiento.

**Villalba Yllan A, Navarro Compan V, Plasencia Rodriguez C, Peiteado Lopez D, Bonilla Hernan G, Nuño Nuño L, et al. Influence of body mass index (BMI) on the disease inflammatory activity and treatment reponse in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(Suppl. 2):824.**

4) Análisis post-hoc del estudio SWEFOT (ensayo clínico abierto aleatorizado multicéntrico de pacientes con AR temprana) que evaluó la obesidad como factor pronóstico de respuesta a DMARDs. Se incluyeron 260 pacientes. Entre los pacientes que lograron una baja actividad de la enfermedad y continuaron en monoterapia con metotrexato (MTX), los que eran obesos tuvieron un peor resultado general a los 24 meses de seguimiento que los pacientes no obesos, a pesar de una buena respuesta inicial a los 3 meses. La remisión a los 24 meses siguió siendo significativamente más

frecuente entre los pacientes no obesos con triple terapia (MTX, sulfasalazina -SSZ- e hidroxicloroquina -HCQ-) en comparación con los pacientes obesos [52% (33/64) vs 15% (3/20); odds ratio -OR- 6 intervalo de confianza -IC- 95% 1.6-22.6], la frecuencia de remisión fue también mayor para los pacientes no obesos en tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi), aunque no alcanzó significancia estadística [51% (38/74) vs 33% (4/12); OR 2.1 IC95% 0.59-7.6].

**Levitsky A, Brismar K, Hafström I, Hambardzumyan K, Lourdudoss C, van Vollenhoven RF, et al. Obesity is a strong predictor of worse clinical outcomes and treatment responses in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. RMD Open. 2017;3(2):e000458.**

5) Análisis post-hoc del estudio MUSICA que evaluó la respuesta clínica de acuerdo al IMC al tratamiento con adalimumab (ADA) asociado a MTX a diferentes dosis (7.5 mg/semanal o 20 mg/semanal) en pacientes con AR e inadecuada respuesta a MTX. Se incluyeron 308 pacientes. Los pacientes obesos que recibieron dosis bajas de MTX tuvieron una probabilidad significativamente menor de lograr respuestas ACR20 y ACR50 a las 12 semanas en comparación con los pacientes con IMC normal (OR 0.35 IC95% 0.15-0.80,  $p=0.014$ ) y OR 0.26 IC95% 0.08-0.82,  $p=0.02$ , respectivamente). También se observó en los pacientes con sobrepeso (OR 0.39 IC95% 0.16-0.97,  $p=0.04$ ) y OR 0.25 IC95% 0.07-0.85,  $p=0.02$ , respectivamente). A las 24 semanas persistió la menor respuesta ACR20 y ACR50 en obesos respecto a IMC normal (OR 0.37 IC95% 0.15-0.87,  $p=0.02$  y OR 0.48 IC95% 0.19-1.18,  $p=0.11$ , respectivamente) y pacientes con sobrepeso (OR 0.28 IC95% 0.11-0.79,  $p=0.01$  y OR 0.32 IC95% 0.11-0.88,  $p=0.02$ , respectivamente). Los pacientes que recibieron altas dosis de MTX no presentaron diferencias significativas en la probabilidad de alcanzar respuestas ACR20 y ACR50.

**Kaeley G, MacCarter D, Pangan A, Wang X, Kalabic J, Ranganath V. Clinical responses and synovial vascularity in obese rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab and methotrexate. J Rheumatol. 2018;45(12):1628-35.**

6) Revisión sistemática de la literatura (RSL) y metaanálisis que evaluó el impacto de la obesidad en la respuesta clínica a diferentes DMARD-b en pacientes con enfermedades inflamatorias. Específicamente para AR se incluyeron y analizaron 10 artículos.

- **Remisión (DAS28 <2.6)**: 7 estudios que involucraron 2782 pacientes. El porcentaje de remisión fue menor en los pacientes obesos que en los no obesos tratados con TNFi (OR 0.36 IC95% 0.21-0.59;  $I^2=0\%$ ). No se encontraron diferencias significativas con ABA (OR 0.84 IC95% 0.65-1.09;  $I^2=0\%$ ), tocilizumab (TCZ) (OR 0.91 IC95% 0.50-1.66;  $I^2=0\%$ ) o RTX (OR 0.14 IC95% 0.02-1.29, 1 solo estudio).

- **Frecuencia de buena respuesta de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR)**: 5 estudios con un total de 1210 pacientes. La frecuencia de respuesta EULAR fue menor en pacientes obesos que en los no obesos tratados con TNFi (OR 0.34 IC95% 0.18-0.64) y con RTX (OR 0.18 IC95% 0.04-0.76), pero no hubo diferencia con ABA (OR 0.75 IC95% 0.42-1.36) y TCZ (OR 1.08 IC95% 0.44-2.63). La asociación entre IMC y moderada/buena respuesta EULAR se evaluó en 3 estudios, no encontrándose una diferencia significativa entre las categorías de obesidad y pacientes no obesos tratados con ABA (OR 0.87 IC95% 0.53-1.43) y TCZ (OR 2.07 IC95% 0.69-6.27).

**Shan J, Zhang J. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. Joint Bone Spine. 2019;86(2):173-83.**

7) Estudio observacional que evaluó la asociación entre el IMC y la remisión en pacientes con AR que recibieron TCZ y/o DMARD sintéticos convencionales (-sc), principalmente MTX. Se realizó un análisis agrupado de datos de los participantes individuales de 5 ensayos randomizados controlados (ERC): LITHE (Tocilizumab Safety and the Prevention of Structural Joint Damage study), AMBITION (Actemra versus Methotrexate double-Blind Investigative Trial In mONotherapy), TOWARD (Tocilizumab in cOmbination With traditional DMARD therapy), FUNCTION (Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis), SUMMACTA (Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis). El IMC se clasificó según las definiciones de la OMS (bajo peso <18.5, peso normal 18.5-25, sobrepeso 25-30 y obesidad >30 kg/m<sup>2</sup>). Se incluyeron datos individuales de 5428 pacientes tratados con TCZ ± DMARD-sc (n= 4098) o con solo DMARD-sc (n= 1330). De ellos, 1.839 (33.9%) tenían un IMC normal, 1780 (32.8%) tenían sobrepeso, 1652 (30.4%) eran obesos y 157 (2.9%) tenían bajo peso. La obesidad, en comparación con el IMC normal, se asoció con una remisión según los índices Simplified Disease Activity Index (SDAI) y Clinical Disease Activity Index (CDAI) menos frecuente (HR ajustado 0.80 IC95% 0.70-0.92 y HR ajustado 0.77 IC95% 0.68-0.87, respectivamente). También, el aumento del IMC como variable continua se asoció con menor frecuencia tanto por SDAI (p= 0.001) como por CDAI (p= 0.001). No se observó heterogeneidad en las asociaciones identificadas entre los estudios (p= 0.08) o los tratamientos (p= 0.22).

**Abuhelwa A, Hopkins A, Sorich M, Proudman S, Foster D, Wiese M. Association between obesity and remission in rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs. Sci Rep. 2020;10(1):18634.**

8) Recomendaciones EULAR de pacientes con AR difícil de tratar, la obesidad se consideró una condición que podría afectar la respuesta del tratamiento. En pacientes con obesidad, no se identificaron estudios que compararan diferentes opciones de tratamiento. La poca evidencia disponible, mostró que IFX puede ser menos eficaz en pacientes con mayor IMC en comparación con los pacientes con un IMC normal y ADA, etanercept (ETN) y RTX pueden verse menos afectados por el IMC.

**Roodnrijs N, Hamar A, Kedves M, Nagy G, van Laar J, van der Heijde D, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. RMD Open. 2021;7(1):e001512.**

9) RSL que evaluó el efecto del IMC en la eficacia de DMARD-b y DMARD sintéticos dirigidos (-sd) en artritis inflamatoria como AR, artritis psoriásica (APs) y espondiloartritis axial (EspAax). Se identificaron 996 referencias y se incluyeron y analizaron 75 artículos.

-Subanálisis en pacientes con AR:

- TNFi: Se incluyeron 18 artículos (14 estudios observacionales y 4 ERC). Un estudio observacional con 641 pacientes de AR en terapia con ADA, ETN o IFX mostró una probabilidad aproximadamente 2.5 veces mayor de no lograr la remisión por DAS28 en pacientes obesos vs no obesos (OR 2.63 IC95% 1.31-5.26, p= 0.005). Además, un mayor IMC al inicio predijo una menor probabilidad de alcanzar la remisión por DAS28 12 meses después del inicio del TNFi (OR 0.89 IC95% 0.80-0.98, p= 0.02). Se observó una reducción en la retención de TNFi en pacientes obesos en comparación con los pacientes con peso normal. En 1 estudio de cohorte con pacientes en tratamiento con ADA (n= 260), ETN (n= 227) o IFX (n= 154), el impacto negativo de la obesidad en alcanzar la remisión



por DAS28 alcanzó significancia estadística sólo para IFX. Además, 1 estudio de cohorte longitudinal, en la que se comparó la supervivencia entre los tratamientos con ADA, ETN e IFX, mostró una retención significativamente menor para ETN en pacientes con IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> vs peso normal (HR 1.79 IC95% 1.25-2.55). En 1 cohorte más pequeña, el riesgo de interrupción del tratamiento fue significativamente mayor para todos los TNFi examinados (IFX, ADA y ETN) en pacientes con IMC ≥35 kg/m<sup>2</sup> en comparación con pacientes de peso normal.

- RTX: Se incluyeron 3 estudios observacionales. Un estudio retrospectivo con 114 pacientes tratados con RTX, un IMC más alto se asoció con una mejoría menor en el recuento de articulaciones tumefactas y dolorosas. Otro estudio retrospectivo con 58 pacientes de AR que comenzaron con RTX luego de fallo con TNFi mostró que el porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión por DAS28 o una buena respuesta EULAR fue significativamente menor en pacientes obesos que en pacientes de peso normal (DAS28: 7% vs 33%, p= 0.04; buena respuesta EULAR 27% vs 67%, p= 0.01).

- Inhibidores de janus kinasa (JAKi): se incluyeron 3 artículos (2 estudios observacionales y 1 ERC). Análisis post hoc de ERC de tofacitinib (TOF) en AR, no se observaron diferencias en las tasas de respuesta ACR20, DAS28 y CDAI a los 6 meses de tratamiento según el IMC de los pacientes. La tasa de respuesta ACR70 fue un 7% menor en pacientes con sobrepeso vs peso normal, mientras que los pacientes obesos mostraron una reducción del Health Assessment Questionnaire (HAQ) de 10% en comparación con aquellos con un IMC <25 kg/m<sup>2</sup>. En cuanto a baricitinib (BAR) en un análisis post-hoc del ensayo RA-BEACON, la respuesta ACR20 en la semana 12 fue numéricamente menor en pacientes con un peso superior al peso medio (49% vs 62%, p= 0.102). Resultados similares se informaron para la proporción de pacientes que alcanzaron CDAI ≤ 10 en la semana 12 (20% vs 35%, p= 0.130). Un estudio longitudinal con 59 pacientes informó que el IMC no tuvo efecto en la respuesta clínica a BAR según SDAI, CDAI y DAS28-proteína C reactiva (PCR).

**Gialouri C, Pappa M, Evangelatos G, Nikiphorou E, Fragoulis G. Effect of body mass index on treatment response of biologic/targeted-synthetic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or axial spondyloarthritis. A systematic review. Autoimmun Rev. 2023;22(7):103357.**

## Diabetes y artritis reumatoidea

**Referencias identificadas: 199**

**Artículos incluidos y analizados: 6**

1) Revisión sistemática de la literatura (RSL) que evaluó los factores asociados con la regulación de la glucosa y el desarrollo de diabetes mellitus (DM) tipo 2 en pacientes con artritis reumatoidea (AR).

En relación a las drogas usadas para el tratamiento de la AR:

-Glucocorticoides (GC): Dosis altas de GC pueden provocar hiperglucemia, pero dosis bajas (<7.5 mg/día) pueden mejorar el control glucémico.

-Drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) sintéticos convencionales (-sc): Escasa data. El metotrexato (MTX) puede tener efectos beneficiosos en la resistencia a la insulina y la reducción del riesgo de síndrome metabólico. El uso de hidroxicloroquina (HCQ) en pacientes con AR se ha asociado con una reducción en el riesgo de desarrollar DM. Estudios sugieren que la HCQ puede tener efectos beneficiosos en la regulación glucémica y el aumento de la sensibilidad a la insulina, posiblemente a través de la modulación en la producción de citoquinas proinflamatorias.

-Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Podrían tener efectos positivos en la resistencia a la insulina debido a su capacidad para inhibir la inflamación mediada por la ciclooxigenasa.

-Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi): Han demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina en pacientes con AR. Infliximab (IFX) y etanercept (ETN) han mostrado efectos positivos sobre la sensibilidad a la insulina, mientras que los resultados con adalimumab (ADA) son menos concluyentes.

**Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(4):512-21.**

2) RSL que evaluó los efectos de los TNFi en la resistencia/insensibilidad a la insulina. Se identificaron 34 referencias y se incluyeron 8 estudios. Cuatro estudios utilizaron grupos de control (controles en tratamiento con DMARD-sc, controles sanos o en tratamiento con una DMARD biológicos (-b) no TNFi como abatacept (ABA). Cinco estudios permitieron dosis bajas y estables de prednisolona <10 mg/día. Los 8 estudios evaluaron la resistencia a la insulina mediante el índice Homeostasis Model Assessment (HOMA) con un total de 210 pacientes. De los 8 estudios, 6 mostraron una disminución significativa en el índice HOMA después del tratamiento con TNFi.

El análisis combinado de 7 estudios reveló una mejora significativa en el índice HOMA en los pacientes tratados con TNFi (diferencia de media estandarizada -DME- -0.191 - intervalo de confianza- IC95% -0.370--0.012, p= 0.037; I<sup>2</sup>= 21.98%). Solo 4 estudios utilizaron el índice Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) para evaluar el aumento de la sensibilidad a la insulina para un total de 159 pacientes. Se registró un aumento significativo en los valores de QUICKI en los 4 estudios. El análisis combinado de 3 estudios mostró un aumento significativo en QUICKI con los TNFi (DME 0.393 IC95% 0.014-0.772, p= 0.042; I<sup>2</sup>= 65.2%).

**Burska AN, Sakthiswary R, Sattar N. Effects of tumour necrosis factor antagonists on insulin sensitivity/resistance in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(6):e0128889.**

3) RSL y metaanálisis para evaluar el impacto de la HCQ en el perfil metabólico y las enfermedades cardiovasculares (CV) en pacientes con AR. Se identificaron 8294 referencias y se incluyeron 16 estudios con un total de 35213 pacientes (12245 usuarios o ex-usuarios de HCQ y 22968 no usuarios de HCQ). La incidencia de DBT fue menor en los usuarios habituales de HCQ que en los no usuarios (HR 0.59 IC95% 0.49-0.70;  $I^2=0\%$ ). Datos limitados de 1 ensayo randomizado controlado (ERC) mostraron una disminución en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en los usuarios de HCQ. Tres estudios compararon el índice HOMA y el índice de homeostasis de la función de las células  $\beta$  (HOMA- $\beta$ ) entre usuarios y no usuarios de HCQ, sin diferencias estadísticamente significativas. La calidad metodológica fue generalmente buena. No se identificó sesgo de publicación.

**Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2018;77(1):98-103.**

4) RSL y metaanálisis que evaluó el impacto de la exposición al MTX en el desarrollo de DBT tipo 2 en pacientes con AR. Se identificaron 4170 referencias y se incluyeron y analizaron 16 estudios, con un total de 89676 pacientes con AR expuestos a MTX y 70385 pacientes con AR no expuestos a MTX. El metaanálisis sugirió un posible efecto beneficioso del MTX en la reducción del riesgo de DBT tipo 2 entre los pacientes con AR (-riesgo relativo- RR 0.48 IC95% 0.16-1.43;  $I^2=98\%$ ).

**Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;15(7):e0235637.**

5) RSL y metaanálisis evaluó los efectos de las DMARD utilizados en AR sobre el riesgo de DBT. Se identificaron 3961 referencias y se incluyeron y analizaron 15 estudios observacionales con un total de 552019 pacientes con AR sin DBT para evaluar su incidencia.

Los estudios se focalizaron en el uso de HCQ, MTX, DMARD-b y GC.

- HCQ: Los pacientes tratados con HCQ tuvieron un riesgo significativamente reducido de DBT (meta-HR 0.61 IC95% 0.56-0.67). El tiempo del uso de HCQ durante 2-4 años y más de 4 años se asoció con un menor riesgo de DBT.

- MTX: El uso de MTX se asoció con una disminución del riesgo de DBT en un 19% (meta-HR 0.81 (IC95% 0.73-0.89).

- DMARD-b: El uso de TNFi se asoció con una disminución significativa del riesgo de DBT (meta-HR 0.63 IC95% 0.55-0.69).

- GC: Los GC en cualquier dosis aumentaron el riesgo de DBT (meta-HR 1.46 IC95% 1.39-1.53). El efecto fue dosis dependiente, con dosis más altas (>10 mg/día).

No hubo sesgo de publicación significativo.

**Xie W, Yang X, Ji LL, Zhang Z. Incident diabetes associated with hydroxychloroquine, methotrexate, biologics and glucocorticoids in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2020;50(4):598-607.**

6) RSL y metaanálisis que evaluó el uso de DMARD-b y la reducción del riesgo de DBT de inicio reciente. Se identificaron 4691 referencias y se incluyeron y analizaron 25 estudios (22 ERC y 3 estudios de cohorte), que incluían 34725 participantes utilizando DMARD-b y 101906 participantes en el grupo de control. Los resultados mostraron una

reducción significativa en la incidencia de DBT en pacientes con AR en usuarios de DMARD-b en comparación con los no usuarios (RR 0.54 IC95% 0.38-0.76,  $p=0.0005$ ;  $I^2=26\%$ ). La DBT de inicio reciente fue menos frecuente en pacientes en tratamiento con TNFi (RR 0.54 IC95% 0.48-0.60,  $p<0.001$ ;  $I^2=42\%$ ) y en tratamiento con ABA (RR 0.44 IC95% 0.34-0.58,  $p<0.001$ ;  $I^2=3\%$ ). El análisis de meta-regresión no mostró asociación entre la edad de los pacientes, el sexo y el tiempo de evolución de la AR con la incidencia de DBT en pacientes que utilizaban DMARD-b.

**Lin C, Ji H, Cai X, Yang W, Lv F, Ji L. The association between the biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and the incidence of diabetes: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res. 2020;161:105216.**

7) Estudio retrospectivo que evaluó, en una cohorte longitudinal de registros médicos electrónicos de Estados Unidos, la posible asociación del tratamiento con TNFi, inhibidores de células T e inhibidores de IL-6 (IL-6i) en comparación con la falta de exposición a DMARD-b con el riesgo de desarrollar DBT tipo 2. Se incluyeron 283.756 pacientes con AR (seguimiento medio 5 años): DMARD-b naïve ( $n=125.337$ ), con TNFi ( $n=34.873$ ), con IL-6i ( $n=1884$ ), ABA ( $n=5935$ ) e IL-6i + ABA ( $n=1213$ ). En 641.200 pacientes/año de seguimiento, el 4.4%, 5.2%, 1.7%, 3.9% y 3.1% de los pacientes tuvieron diagnósticos clínicos de DBT tipo 2 en los grupos DMARD-b naïve, TNFi, IL-6i, inhibidores de células T + IL-6i, respectivamente. La tasa de incidencia de DBT tipo 2 por 1000 pacientes/año fue significativamente menor en los grupos IL-6i (7.6 IC95% 5.4-10.8) e IL-6i+ ABA (7.0 IC95% 5.1-9.7) en comparación con el grupo DMARD-b naïve (12.1 IC95% 11.8-12.4). Mientras que la tasa de incidencia DBT tipo 2 por 1000 pacientes/año en los grupos con TNFi y ABA fue similar a la del grupo DMARD-b naïve. La probabilidad ajustada de desarrollar DBT tipo 2 fue significativamente menor en los grupos IL-6i (1% IC95% 0.6-2.0) e IL-6i + ABA (2% IC95% 0.1-2.9) y ABA [3% (IC95% 2.3-3.3)] que en los grupos sin DMARD-b (5% IC95% 4.6-4.9) y TNFi (4% IC95% 3.7-4.3).

**Paul SK, Montvida O, Best JH, Gale S, Schramm AP, Sarsour K. Association of biological antirheumatic therapy with risk for type 2 diabetes: a retrospective cohort study in incident rheumatoid arthritis. BMJ Open. 2021;11(6):e042246.**

8) Estudio de tratamiento de AR y comorbilidades con anakinra (TRACK), multicéntrico, aleatorizado, abierto, prospectivo, controlado, de grupos paralelos que evaluó si la inhibición de IL-1 podría inducir mejoría en los parámetros metabólicos e inflamatorios en pacientes con AR y DBT tipo 2 en comparación con participantes tratados con TNFi. Se incluyeron 39 pacientes con AR que fueron asignados al azar para recibir anakinra o TNFi. Todos los participantes tenían DBT tipo 2. A los 3 meses de tratamiento, hubo una reducción significativa en el valor de la HbA1c% en los participantes tratados con anakinra en comparación con los tratados con TNFi [anakinra: 6.95% (51 mmol/mol  $\pm$  0.61) versus TNFi: 7.63% (60 mmol/mol  $\pm$  0.68),  $p=0.0038$ ]. Y a los 6 meses de tratamiento hubo una reducción adicional de la HbA1c% [anakinra: 6.70% (50 mmol/mol  $\pm$  0.67) versus TNFi: 7.64% (60 mmol/mol)  $\pm$  0.65],  $p<0.001$ ). Suponiendo que el umbral de éxito sea HbA1c%  $\leq 7$ , consideramos una reducción absoluta del riesgo de 0.42 por lo que estiman un número necesario para tratar de 3 pacientes.

**Ruscitti P, Masedu F, Alvaro S, Airò P, Battafarano N, Cantarini L, et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. PLoS Med. 2019;16(9):e1002901.**

9) Estudio de cohorte observacional longitudinal de Estados Unidos (Banco de Datos Nacional para Enfermedades Reumáticas) que evaluó la tasa de incidencia de DBT en pacientes con AR y el impacto de los DMARD. Se incluyeron 13.669 pacientes con AR. Durante un seguimiento mediano (*m*) de 4.6 (RIC 2.5-8.8) años, se observaron 1139 (8.3%) casos incidentes de DBT. Los modelos de regresión ajustado al tiempo mostraron una reducción significativa del riesgo de DBT con HCQ (HR 0.67 IC95% 0.57-0.80). En comparación con la monoterapia de MTX, ABA también se asoció con una reducción del riesgo de DBT en pacientes con AR (-hazard ratio- HR 0.52 IC95% 0.31-0.89). Alternativamente, el riesgo de DBT incidente aumentó significativamente con el uso de GC (HR 1.31 IC95% 1.15-1.49). Los modelos de regresión revelaron que la reducción del riesgo de DBT con HCQ comenzó después de 2 años de tratamiento (RR 0.76 IC95% 0.58-1.00) y continuó disminuyendo luego de 4 años de tratamiento (RR 0.69 IC95% 0.59-0.81). Al examinar el uso concomitante de GC, ya sea con HCQ, ABA o estatinas, la reducción del riesgo de DBT con HCQ siguió siendo significativa, mientras que la de ABA desapareció.

**Ozen G, Pedro S, Holmqvist ME, Avery M, Wolfe F, Michaud K. Risk of diabetes mellitus associated with disease-modifying antirheumatic drugs and statins in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(5):848-54.**

10) Estudio de cohorte observacional que utilizó datos de dos bases de Estados Unidos (Truven MarketScan y Medicare). Comparó el riesgo de DBT en pacientes con AR tratados con DMARD-b o DMARD sintéticos dirigidos (-sd). Se incluyeron 50.505 pacientes (Truven) y 17.251 pacientes (Medicare) que no tenían DBT. Los tratamientos biológicos analizados fueron: ABA, infliximab -IFX-, ADA, golimumab -GLM-, certolizumab pegol -CZP-, ETN, tocilizumab -TCZ- o tofacitinib -TOF-). Riesgo de DBT: Se observaron un total de 313 eventos en la cohorte de Truven y 114 eventos en la cohorte de Medicare durante un tiempo de seguimiento promedio de 368 días y 332 días, respectivamente, tasa de incidencia 6.8 (IC95% 6.1-7.6) y 6.6 (IC95% 5.4-7.9) por 1000 personas/años. Entre los grupos de exposición individuales las tasas de incidencia por 1000 personas/años variaron desde 4.1 (IC 95% 2.0-7.3) en el grupo de ABA hasta 7.6 (IC95% 5.7-9.7) en el grupo de IFX en la cohorte de Truven y desde 3.7 (IC95% 1.6-7.2) en el grupo de ABA hasta 9.6 (IC95% 7.6-12.0) en el grupo de IFX en la cohorte de Medicare. Estos datos indicaron un riesgo significativamente mayor de DBT entre los iniciadores de ADA (HR 2.00 IC95% 1.11-3.03) e IFX (HR 2.34 IC95% 1.38-3.98) en comparación con los iniciadores de ABA.

**Desai RJ, Dejene S, Jin Y, Liu J, Kim SC. Comparative Risk of Diabetes Mellitus in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic or Targeted Synthetic Disease-Modifying Drugs: A Cohort Study. ACR Open Rheumatol. 2020;2(4):222-31.**

11) Estudio observacional, que evaluó el efecto del ABA sobre la sensibilidad a la insulina en pacientes con AR con enfermedad moderada a grave a pesar del tratamiento con MTX. Se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) antes y después de 6 meses de tratamiento con ABA en todos los pacientes. Se calculó el índice de sensibilidad a la insulina (ISI). Se observó un aumento significativo en el ISI de  $3.7 \pm 2.6$  a  $5.0 \pm 3.2$  ( $p=0.003$ ) después del tratamiento con ABA, con una diferencia media de 1.23. Un análisis adicional reveló reducciones significativas en la glucosa en ayunas, los niveles de glucosa a los 30 y 90 minutos, así como en los niveles de insulina a los 30, 60 y 90 minutos después de la PTOG. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en otros parámetros como los niveles de glucosa e insulina a los 60 y 120 minutos, la insulina en

ayunas y los niveles de insulina a los 120 minutos. Tanto el área bajo la curva (ABC) de la glucosa como la de la insulina disminuyeron significativamente después del tratamiento con ABA. Además, los niveles de HbA1c también mostraron una mejora significativa ( $5.5 \pm 0.4\%$  a  $5.3 \pm 0.3\%$ ,  $p= 0.04$ ) después de 6 meses de tratamiento con ABA.

**Ursini F, Russo E, Hribal ML, Mauro D, Savarino F, Bruno C, et al. Abatacept improves whole-body insulin sensitivity in rheumatoid arthritis: an observational study. Medicine (Baltimore). 2015;94(21):e888.**

12) Estudio que evaluó el desarrollo de hipoglucemia como posible reacción adversa de inhibidores de la janus kinasa (JAKi): TOF, baricitinib (BAR) upadacitinib (UPA) y filgotinib (FIL) a partir de la base de datos de farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Se incluyeron 39.671 informes de reacciones adversas relacionadas con JAKi, de los cuales 43 se referían a BAR, TOF o UPA en pacientes con diagnóstico de DBT y/o con antidiabéticos como medicación concomitante. En 9/43 informes (21%), se sospechó que uno o más fármacos adicionales (antidiabéticos orales  $n=6$ , GC  $n=2$ , MTX=1) pudieron haber contribuido al evento adverso (EA). Los niveles de glucosa tras el inicio del JAKi se reportaron en 15 casos: valores 1 y 5.5 mmol/L o una disminución con respecto a los niveles de referencia de 0.5 a 4 mmol/L. En 15 casos, el EA se produjo en el plazo de un mes tras el inicio de JAKi. En ocho casos, el control glucémico mejoró desde los valores de hipoglucemia tras la interrupción o la reducción de la dosis del JAKi o del fármaco antidiabético. Además, se describió una reducción de hasta 30% en la dosis requerida de insulina de acción rápida y de acción prolongada tras el inicio de JAKi. Estos informes variaron, especialmente con respecto a otros factores que podrían afectar a los niveles de glucosa y a la necesidad de insulina, como la reducción progresiva de los GC, la medicación concomitante como el MTX u otros antidiabéticos, la actividad de la enfermedad y las infecciones concomitantes, que no se comunicaron de forma consistente. Sin embargo, el tiempo transcurrido hasta la aparición del evento, la reducción de la dosis de insulina tras el inicio de los JAKi y el aumento de la glucemia tras la interrupción, sugieren que los JAKi pueden inducir hipoglucemia y, por lo tanto, reducir la necesidad de medicación antidiabética en pacientes con diabetes. Estos resultados pueden explicarse por el papel de la vía JAK/transductor de señales y activador de la transcripción (STAT) en los islotes pancreáticos.

**van Lint JA, van Hunsel FPAM, Tas SW, Vonkeman HE, Hoentjen F, van Doorn MBA, et al. Hypoglycaemia following JAK inhibitor treatment in patients with diabetes. Ann Rheum Dis. 2022;81(4):597-9.**

## Insuficiencia cardíaca y artritis reumatoidea

**Referencias identificadas: 64**

**Artículos incluidos y analizados: 10 + 2 artículos manuales**

1) Estudio Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) que evaluó la eficacia y seguridad de infliximab (IFX) en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) moderada a severa. Los pacientes fueron randomizados en 3 ramas: placebo (PBO) n= 41, IFX 5 mg/kg n= 50 e IFX 10 mg/kg n= 51. A las 28 semanas de tratamiento, los pacientes en el grupo IFX 10 mg/kg tuvieron más probabilidades de morir o ser hospitalizados por ICC o por cualquier motivo que los pacientes en el grupo PBO (-riesgo relativo- RR 2.84 -intervalo de confianza- IC95% 1.01-7.97, p <0.043) y de ser hospitalizados por ICC o por cualquier motivo en comparación con los pacientes en el grupo IFX 5 mg/kg. A las 14 semanas, cuando los niveles de proteína C reactiva (PCR) e interleuquina-6 (IL-6) estaban suprimidos, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) aumentó en los pacientes tratados con IFX. Sin embargo, a las 28 semanas, cuando los niveles de PCR e IL-6 habían aumentado hacia los valores iniciales, los cambios en la FEVI en los grupos de IFX ya no fueron significativamente diferentes que en el grupo placebo.

**Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-40.**

2) Estudio Randomised Etanercept Worldwide evALuation (RENEWAL) que evaluó de manera combinada los resultados de 2 estudios randomizados controlados (ERC), Research into Etanercept Cytokine antagonism in VEntriculaR dysfunction (RECOVER) y Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines (RENAISSANCE). RECOVER y RENAISSANCE evaluaron la eficacia de etanercept (ETN) en ICC clase II a IV según la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) y una FEVI  $\leq$  0.30. El estudio RECOVER randomizó a los pacientes en 3 ramas: PBO n= 373, ETN 25 mg subcutáneo (SC) por semana n= 375 o ETN 25 mg SC 2 veces por semana n= 375. El estudio RENAISSANCE también randomizó a los pacientes en 3 ramas: PBO n= 309, ETN 25 mg SC 2 veces por semana n=308, o ETN 25 mg SC 3 veces por semana n= 308. Ambos ensayos se interrumpieron prematuramente debido a la falta de beneficio según reglas de interrupción predefinidas. Estudio RENEWAL mostró la ausencia de beneficio para muerte u hospitalización por ICC crónica de ETN en comparación con PBO (RR 1.1 IC95% 0.91-1.33, p= 0.33).

**Mann DL, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted Anticytokine Therapy in Patients with Chronic Heart Failure: Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-602.**

3) Revisión sistemática de la literatura (RSL) que evaluó el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide (AR) en tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi). En relación al riesgo de ICC se incluyeron 5 estudios de cohorte y 1 estudio de casos y controles. El estudio de cohorte, con menor riesgo de sesgo, incluyó pacientes del registro alemán rheumatoid arthritis observation of biologics treatment (RABBIT). No se observó un incremento del riesgo de empeoramiento o desarrollo de novo de ICC (-hazard ratio- HR 1.49 IC95% 0.70-3.18, p= 0.31). Otro estudio de cohorte incluyó pacientes con AR >65 años que recibían TNFi o metotrexato (MTX) y evaluó hospitalizaciones por ICC. Se incluyeron 1002 pacientes tratados con TNFi y 5593 pacientes con MTX. El tratamiento con TNFi en

comparación con el MTX mostró mayor riesgo para internaciones por ICC (HR 1.7 IC95% 1.07-2.69) y de muerte en pacientes con ICC previa (HR 4.19 IC95% 1.48-11.89).

**Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. Am Heart J. 2008;156(2):33641.**

4) RSL que evaluó el impacto de los TNFi en la enfermedad cardiovascular en pacientes con AR. Se identificaron 1840 referencias y se incluyeron y analizaron 6 estudios (5 estudios de cohorte y 1 estudio de casos y controles) que evaluaban la asociación de los TNFi y la ICC. El registro alemán RABBIT no encontró diferencias en el riesgo de desarrollar ICC de novo o empeoramiento entre TNFi y drogas anti-reumáticas modificadora de la enfermedad (DMARD) sintéticos convencionales (-sc) (HR 1.49 IC95% 0.70-3.18,  $p=0.31$ ). Un resultado similar se observó en un pequeño estudio de cohorte de veteranos ( $n=203$ ). En otro estudio de cohorte de pacientes ancianos con AR (edad media de 73-77 años), el uso de TNFi en comparación con MTX se asoció con un aumento significativo en el riesgo de hospitalización por ICC (HR 1.70 IC95% 1.07-2.6). Sin embargo, en otro estudio de cohorte de 13171 pacientes con AR, se observó un riesgo de ICC (incidente y prevalente) fue menor en pacientes tratados con IFX o ETN comparado con pacientes tratados con DMARD-sc o sin tratamiento (frecuencia ajustada 2.8% en TNFi y 3.9% en DMARD-sc o sin tratamiento,  $p=0.03$ ).

**Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Curzen N, Kiely P, Quinn M, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature review. Rheumatology (Oxford). 2011;50(3):518-31.**

5) Revisión sistemática y metaanálisis de (16 estudios de cohorte) que evaluó eventos cardiovasculares mayores (MACE) como infarto agudo de miocardio (IAM), ICC o accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con AR en tratamiento con TNFi en comparación con DMARD-sc. El uso de TNFi se asoció con una reducción del riesgo de MACE (RR ajustado combinado 0.46 IC95% 0.28-0.77). Heterogeneidad entre los estudios y posible sesgo de publicación.

**Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2011;63(4):522-9.**

6) RSL (34 estudios y 3 resúmenes de congresos internacionales) que evaluó la posible asociación entre el riesgo cardiovascular (CV) y el uso a largo plazo de glucocorticoides (GC) definido como una dosis diaria promedio  $<10$  mg al día. Tres estudios informaron resultados mixtos, algunos mostraron aumento de la rigidez arterial. Dos estudios no encontraron disfunción cardíaca. Y 4/6 estudios, detectaron asociación con MACE como IAM y ACV. Finalmente, dos estudios informaron resultados contradictorios sobre el riesgo de mortalidad cardiovascular.

**Ruyssen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le Loët X, Pham T. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. Joint Bone Spine. 2011;78(1):23-30.**

**Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. 2012;71(9):1524-9.**

8) RSL que evaluó el riesgo de ICC en pacientes con AR, artritis psoriásica (APs) y espondilitis anquilosante (EA) tratados con TNFi. Los registros prospectivos sugieren



un potencial efecto nocivo de los TNFi en la incidencia de ICC en pacientes añosos con AR, sin efecto en otros grupos etarios. Sin embargo, los TNFi mejoraron parámetros ecocardiográficos y los valores de péptido natriurético tipo B N terminal (NT-proBNP).

**Heslinga SC, Van Sijl AM, De Boer K, Van Halm VP, Nurmohamed MT. Tumor necrosis factor blocking therapy and congestive heart failure in patients with inflammatory rheumatic disorders: a systematic review. Curr Med Chem. 2015;22(16):1892-902.**

9) RSL (estudios randomizados, cohortes y estudios retrospectivos) que evaluó el riesgo de ICC en pacientes con AR tratados con DMARD biológicos (-b) (TNFi, IL-6i, IL1i). Los estudios fueron divididos en 3 categorías: Imágenes cardíacas (resonancia magnética -RM- y ecocardiograma), prevalencia/incidencia de ICC y biomarcadores cardíacos (NT-proBNP). Los estudios de imágenes incluyeron pocos pacientes y la calidad metodológica de los mismos es baja. La mayoría evidenció un incremento de la función cardíaca luego del inicio del tratamiento con TNFi, IL-6i y IL-1i. La mayoría de los estudios de incidencia/prevalencia no mostraron un incremento del riesgo de desarrollar ICC en pacientes tratados con TNFi en comparación con los pacientes tratados con DMARD-sc. Los estudios de biomarcadores evidenciaron un descenso en el valor de NT-proBNP luego del tratamiento con TNFi.

**Baniaamam M, Paulus WJ, Blanken AB, Nurmohamed MT. The effect of biological DMARDs on the risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a systematic review. Expert Opin Biol Ther. 2018;18(5):585-94.**

10) Estudio post-hoc que evaluó la eficacia y seguridad del ETN en pacientes con AR ancianos vs no ancianos. Se incluyeron datos de 19 estudios, con 5976 pacientes <65 años (PBO n= 634; ETN n= 4325) y ≥65 años (PBO n= 196; ETN n= 821). El riesgo de ICC fue significativamente mayor en los pacientes tratados con ETN ≥65 vs <65 años. Porcentaje de ocurrencia de eventos adversos (1.22% vs 0.18% p= 0.001)

**Edwards CJ, Roshak K, Bukowski JF, Pedersen R, Thakur M, Borlenghi C, et al. Efficacy and Safety of Etanercept in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: A Post-Hoc Analysis of Randomized Controlled Trials. Drugs Aging. 2019;36(9):853-62.**

11) RSL que evaluó la relación causal entre el uso de TNFi y el riesgo CV en pacientes con AR. Se identificaron 3272 referencias y se incluyeron y analizaron 19 estudios. Un estudio encontró un mayor riesgo de ICC en usuarios de TNFi en comparación con la monoterapia con MTX (1.43 para el grupo sin antecedentes de ICC y 1.39 para el grupo con ICC previa). Los autores concluyen la necesidad de más evidencia sobre el efecto del tratamiento TNFi sobre la ICC, especialmente estudios con seguimiento a largo plazo.

**Nair S, Singh Kahlon S, Sikandar R, Peddemul A, Tejovath S, Hassan D, et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. Cureus. 2022;14(6):e26430.**

12) Guías del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para el tratamiento de la AR 2021.

- Se recomienda condicionalmente la adición de DMARD-b no TNFi o DMARD sintéticos dirigidas (-sd) sobre la adición de un TNFi para pacientes con ICC de clase III o IV de la NYHA y una respuesta inadecuada a DMARD-sc.
- Se recomienda condicionalmente cambiar a DMARD-b no TNFi o DMARD-sd en lugar de continuar con TNFi en pacientes que desarrollan ICC.

Estas recomendaciones se basan en el riesgo de empeoramiento de la ICC observado en ensayos clínicos aleatorizados de TNFi en pacientes con ICC de clase III o IV de la NYHA sin AR.

**Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2021;73(7):1108-23.**

## Hepatitis B y artritis reumatoidea

**Referencias identificadas: 106**

**Artículos incluidos y analizados: 19**

1) Consenso Español acerca del uso de rituximab (RTX) en artritis reumatoidea (AR). Se incluye una recomendación en relación a pacientes con virus de la hepatitis B (VHB) y el riesgo de falla hepática fulminante. Dado que hay riesgo de reactivación de VHB, incluida la presentación en forma de hepatitis fulminante, en pacientes con infección crónica por este virus que reciben RTX, se recomienda no tratar con RTX a pacientes con infección crónica por VHB, salvo circunstancias muy excepcionales, en las que deberá realizarse un seguimiento estricto del paciente y el tratamiento antiviral adecuado. No existe ningún estudio controlado que avale esta recomendación, por lo que su redacción está fundamentada en los datos de estudios no controlados, en pacientes con enfermedades hematológicas y la experiencia de los expertos. Se desconoce cuál es el riesgo de reactivación de VHB en pacientes con AR y si este riesgo es menor que en el caso de enfermedades hematológicas. En los ensayos clínicos con RTX en AR, se excluyó a los pacientes con serología positiva a VHB. En un análisis de seguridad comunicado recientemente, de 3095 pacientes con AR (7198 pacientes/año) tratados con RTX, no se evidenció ningún caso de reactivación de VHB. No obstante, se han comunicado casos aislados de reactivación de VHB o VHB de novo en pacientes con AR tratados con RTX.

**Martín Mola E, Hernández B, García-Arias M, Álvaro-Gracia JM, Balsa A, Reino JG, et al. Consenso de uso de rituximab en artritis reumatoide. Un documento con recomendaciones basadas en la evidencia. Reumatol Clin. 2011;7(1):30-44.**

2) Revisión sistemática de la literatura (RSL) que evaluó los efectos de los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi) en la reactivación de VHB en pacientes con enfermedades reumáticas portadores ocultos del VHB (antígeno de superficie de VHB - HBsAg- negativo y anticuerpo anti core del VHB -anti-HBc- positivo). Se identificaron 36 referencias y se incluyeron y analizaron 9 artículos (6 estudios prospectivos y 3 retrospectivos), incluyendo 468 pacientes con infección resuelta por VHB. Entre estos, 327 pacientes con AR, 49 pacientes con espondilitis anquilosante (EA) y 73 pacientes con artritis psoriásica (APs). Los TNFi utilizados fueron: etanercept (ETN) 269 pacientes, adalimumab (ADA) 95 pacientes e infliximab (IFX) 100 pacientes. Reactivación del VHB en pacientes con infección resuelta (pacientes anti-HBc positivo y anti-HBs positivo) de los 468 pacientes tratados con TNFi, se observó reactivación en 7 pacientes (1.5%) con AR (6 con ETN y 1 con ADA).

**Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (VHB) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (VHB occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(1):118-21.**

3) RSL que evaluó los efectos de las drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) sintéticos convencionales (-sc) o TNFi en la reactivación de VHB en pacientes con enfermedades reumáticas y HBsAg positivos. Se identificaron 333 referencias y se incluyeron y analizaron 9 artículos (3 estudios prospectivos y 6 retrospectivos). Se incluyeron un total de 122 pacientes con infección por VHB (principalmente pacientes AR pero también EA), entre estos 56 pacientes recibían ETN, 25 ADA y 14 IFX. La profilaxis antiviral se administró en 48 de 122 pacientes (39.3%). De los 122 pacientes con infección por VHB que también fueron tratados con DMARD-sc o

TNFi, se produjo la reactivación del VHB en 15 (12.3%), de los cuales 4 tenían AR (ninguno de los pacientes recibió profilaxis antiviral). El tratamiento antiviral fue administrado en siete pacientes: lamivudina, adefovir y entecavir. Los resultados clínicos fueron satisfactorios en los 10 casos de reactivación del VHB.

**Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. Int J Rheum Dis. 2013;16(5):527-31.**

4) RSL y metaanálisis que evaluó la prevalencia de reactivación del VHB en pacientes con enfermedades reumáticas (AR, EA, psoriasis -Ps- y APs) tratados con TNFi. Se identificaron 632 referencias y se incluyeron y analizaron 21 artículos (10 en el metaanálisis). Se incluyeron pacientes con infección crónica por VHB, infección oculta, o ambos. Los pacientes fueron tratados con diversos DMARD biológicos (-b), principalmente ETN, IFX, ADA y RTX. La prevalencia agrupada de reactivación de VHB fue de 4.2% (-intervalo de confianza- IC95% 1.4-8.2%; I<sup>2</sup>= 74.7%). En el análisis del subgrupo de pacientes con AR, la prevalencia agrupada fue 3.3% (IC95% 0.7-7.5%; I<sup>2</sup>= 62.6%) para los TNFi. Y las prevalencias de reactivación de VBH según DMARD-b fueron: ETN 3.9% (IC95% 1.1-8.4%; I<sup>2</sup>= 51.1%), ADA 4.6% (IC95% 0.5-12.5%; I<sup>2</sup>= 28.7%), IFX 0 y RTX 1 paciente (RTX n=5).

**Cantini F, Boccia S, Goletti D, Iannone F, Leoncini E, Panic N, et al. VHB reactivation in patients treated with antitumor necrosis factor-alpha (TNF-α) agents for rheumatic and dermatologic conditions: A systematic review and meta-analysis. Int J Rheumatol. 2014;2014:926836.**

5) Estudio descriptivo que evaluó la seguridad a largo plazo de RTX en pacientes con AR moderada a severa en el tratamiento combinado con metotrexato (MTX) en un periodo de 11 años. Se incluyeron 3595 pacientes que recibieron hasta 20 cursos de RTX (14.816 pacientes-año) de los cuales 1246 tuvieron más de 5 años de seguimiento. La población placebo consistió en 818 pacientes (1107 pacientes-año), seguimiento promedio de 1-1.5 años. No se reportaron casos de reactivación de VBH.

**van Vollenhoven R, Emery P, Bingham III C, Keystone E, Fleischmann R, Furst D, et al. Long-term safety of rituximab: pooled analysis of the rheumatoid arthritis global clinical trial programme over 11 years. Rheumatology 2014;53(Suppl 1):i97-i98.**

6) Estudio The non-interventional safety study of rituximab in patients with severe active rheumatoid arthritis (LAUNCH). Estudio multicéntrico, prospectivo, de farmacovigilancia que evaluó los efectos adversos asociados al tratamiento con RTX en pacientes con AR intolerantes o que habían fallado a TNFi. Un total de 233 pacientes recibieron hasta 7 ciclos de RTX, 133 pacientes completaron el período de observación (56.8%), mientras que 101 (43.2%) pacientes interrumpieron el tratamiento. Durante el período de observación se reportaron 3 casos de reactivación de VHB (1 VHB crónica sin profilaxis antiviral; 1 VHB crónica en tratamiento con lamivudina y 1 VHB resuelta HBsAg -, anti-HBc +, anti-HBs + sin profilaxis).

**Vassilopoulos D, Delicha EM, Settas L, Andrianakos A, Aslanidis S, Boura P, et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study. Clin Exp Rheumatol. 2016;34(5):893-900.**

7) Estudio observacional retrospectivo, multicéntrico que evaluó la seguridad de abatacept (ABA) en pacientes con AR y evidencia serológica de infección pasada o presente por VHB en un entorno de "vida real". Se incluyeron 72 pacientes: portadores inactivos n= 47 (65.3%), portadores ocultos n= 21 (29.1%), hepatitis crónica activa n= 4 (5.6%). Los DMARD-sc que se utilizaron en combinación con ABA fueron MTX (66.7%), leflunomida (LFN) (6.9%), sulfasalazina (SSZ) (2.8%) o hidroxicloroquina (HCQ) (8.3%). Glucocorticoides (GC) en dosis bajas ( $\leq 7.5$  mg/día de equivalentes de prednisona) (80.6%) o GC solos (16.6%). Dos pacientes recibieron ABA en monoterapia (2.8%) y 13 pacientes (18%) recibieron profilaxis antiviral con lamivudina. En 316 determinaciones de hepatograma y 158 determinaciones de ADN de VHB registradas en 24 meses, ningún paciente experimentó reactivación de VHB.

**Padovani M, Filipini M, Tincani A, Lancione E, Bruschel E, Epis O, et al. Safety of Abatacept in Rheumatoid Arthritis With Serologic Evidence of Past or Present Hepatitis B Virus Infection. Arthritis Care Res. 2016;68(6):738-43.**

8) Estudio descriptivo que evaluó la seguridad de ADA a largo plazo en pacientes con AR. Se incluyeron datos de 28 ensayos clínicos. ADA se administró a 15152 pacientes (24810 pacientes-año de exposición). Se reportó la reactivación de VHB en 2 pacientes (con 3 eventos de reactivación) que implica una incidencia de  $<0.1$  eventos/100 pacientes-año.

**Burmester GR, Landewé R, Genovese MC, Friedman AW, Pfeifer ND, Varothai NA, et al. Adalimumab long-term safety: Infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(2):414-7.**

9) Estudio retrospectivo que evaluó la seguridad de RTX a largo plazo en una cohorte de pacientes con diagnóstico de AR seguidos por 11 años en el University College London Hospital. Se analizó la información de 189 pacientes dado que 167 pacientes ya no estaban en seguimiento. Los pacientes recibieron una mediana (*m*) de 4 ciclos de RTX (rango 1-18 ciclos) y se administró como monoterapia en el 25.3% de los casos, simultáneamente con prednisolona en el 7.3% y con DMARD-sc en el 67.7%. El análisis de seguridad se basó en 1606.7 paciente-año. En relación a VHB, 18 pacientes (5.1%) tenían serología compatible con exposición previa a VHB, y no hubo reactivaciones.

**Ismajli M, Ionescu R, Moore S, Leandro M. Long-term use of rituximab in rheumatoid arthritis: 17 years follow-up. Rheumatology (Oxford). 2017;56(Suppl 2):ii142.**

10) Consenso italiano para el tratamiento de las infecciones por VHB en pacientes con AR, realizado por la Sociedad Italiana de Reumatología (SIR) y la Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales (SIMIT).

- El riesgo de reactivación del VHB en pacientes con AR crónicamente infectados con VHB depende de la terapia inmunosupresora utilizada. RTX tiene el mayor riesgo.
- No hay indicaciones para iniciar el tratamiento antiviral en portadores ocultos de VHB que son candidatos DMARD-b, con la excepción del RTX.

**Sebastiani M, Atzeni F, Milazzo L, Quartuccio L, Scirè C, Gaeta GB, et al. Italian consensus Guidelines for the management of hepatitis B virus infections in patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2017;84(5):525-30.**

11) Estudio prospectivo, observacional y multicéntrico que evaluó la frecuencia y los factores de riesgo de reactivación de VHB en pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con prednisolona  $\geq 5$  mg/día y/o DMARD-sc (MTX, LFN, tacrolimus, mizoribine

o azatioprina) o DMARD-b (TNFi, tocilizumab -TCZ-, ABA) e infección resuelta por VHB (anti-HBs + o anti-HBc +). Se realizó seguimiento de 805 pacientes por un periodo de 24 meses (AR= 769) y de 237 pacientes (AR= 90) durante 12 meses. Treinta y dos pacientes presentaron reactivación de VHB (AR= 2; en 1815 personas-año), y la positividad de  $\geq 2.1$  log copias/mL se observó en 8 pacientes con AR y 2 con otras enfermedades reumáticas (1831 personas-año). La frecuencia de reactivación de VHB fue 1.93/100 personas-año, y la frecuencia de positividad cuantitativa ( $\geq 2.1$  log copias/mL) 0.55/100 personas-año. Siete pacientes comenzaron a recibir medicación con análogos de nucleótidos, y ninguno de los pacientes con reactivación de VHB mostró disfunción hepática. Factores de riesgo de reactivación de VHB: título bajo de anti-HBs por debajo de la mediana (riesgo relativo - RR- 2.8 IC95% 1.3-6.8); título por debajo del umbral (título  $< 10.0$  RR 3.1 IC95% 1.4-6.4); edad avanzada por encima de la mediana (69 años RR 3.3 IC 95% 1.5-8.4) y tratamiento con prednisolona (RR 2.2 IC95% 1.0-4.6). Los pacientes tratados con MTX presentaron menor riesgo de reactivación (RR 0.4 IC95% 0.2-0.7)

**Fukuda W, Hanyu T, Katayama M, Mizuki S, Okada A, Miyata M, et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection on immunosuppressive therapy for rheumatic disease: a multicentre, prospective, observational study in Japan. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):1051-6.**

12) RSL y metaanálisis que evaluó los efectos de DMARD-sc y DMARD-b en la reactivación de VHB en pacientes con enfermedades reumáticas (AR, espondiloartritis - EspA-, EA, APs, y artritis inflamatoria) con infección crónica por VHB. Se identificaron 983 referencias y se incluyeron y analizaron 30 artículos, con un total de 23301 pacientes. La mayoría de los estudios se llevaron a cabo en Italia (30%) y Japón (20%). La prevalencia agrupada de reactivación del VHB en enfermedades reumáticas, tratadas con DMARD-sc o DMARD-b fue 0.014% (IC95% 0.013-0.016). Análisis según subgrupo: La menor prevalencia se encontró en 14 estudios en pacientes con AR: 0.004% (IC95% 0.003-0.005;  $I^2=99.3\%$ ), y en aquellos tratados con biológicos específicos (ETN, IFX, ADA, RTX) 0.027% (IC95% 0.008-0.045).

**Moghoofei M, Mostafaei S, Ashraf-Ganjouei A, Kavosi H, Mahmoudi M. VHB reactivation in rheumatic diseases patients under therapy: A meta-analysis. Microb Pathog. 2018;114:436-43.**

13) Estudio retrospectivo de vida real que evaluó reactivación de VHB en 116 pacientes con AR en tratamiento con tofacitinib (TOF). Ochenta y un pacientes (69.8%) tenían infección previa por VHB (anti-HBc + con o sin anti-HBs +). Entre los pacientes con infección previa por VHB, seis fueron definidos como portadores, HBsAg + con niveles normales de alanina aminotransferasa (ALT). Dos pacientes que tenían bajas cargas virales y no recibieron análogos nucleotídicos preventivos, desarrollaron reactivación de VHB. El entecavir disminuyó la carga viral de VHB y el nivel de ALT. Entre los cuatro portadores de VHB que no desarrollaron reactivación de VHB, dos habían recibido tratamiento preventivo. Ninguno de los 75 pacientes con infección previa por VHB recibió terapia antiviral. Se detectó anti-HBs en 54 (72%) pacientes y no se observó reactivación del VHB luego del tratamiento con TOF.

**Chen YN, Huang WN, Wu YD, Lin CT, Chen YH, Chen DY, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. Ann Rheum Dis. 2018;77(5):780-2.**

14) Análisis post-hoc que evaluó el riesgo de reactivación de VHB en pacientes con AR tratados con baricitinib (BAR). Se incluyeron los datos de 4 ensayos randomizados controlados (ERC) fase 3 y 1 estudio de extensión a largo plazo. De un total de 2890 pacientes incluidos, 269 tenían serología compatible con infección previa por VHB: 255 pacientes anti-HBc positivo y anti-HBs positivo; 14 pacientes anti-HBc positivo y anti-HBs negativo. En 32 pacientes tratados con BAR se detectó ADN de VBH; sin embargo, ningún paciente desarrolló hepatitis o elevación de transaminasas.

**Hsieh T-Y, Dickson C, Wu W-S, De La Torre I, Liao R, Winthrop K, et al. Hepatic safety in patients with rheumatoid arthritis treated with baricitinib: post-hoc analysis from clinical studies. Int J Rheum Dis. 2019;22(53):174-5.**

15) Estudio retrospectivo que evaluó la tasa de seroconversión de HBsAg e identificó factores de riesgo asociados en 1937 pacientes con AR con VHB resuelta, que recibían tratamiento con DMARD-b (TNFi, ABA, RTX y TCZ) asociado a DMARD-sc (MTX, LFN, HCQ y SSZ) sin profilaxis anti-VHB. El riesgo de seroconversión de HBsAg fue significativamente mayor para los pacientes tratados con RTX (hazard ratio -HR- 35.6 IC95% 8.1-155.7,  $p < 0.001$ ) y ABA (HR 15.4, IC95% 3.1-77.1,  $p = 0.001$ ) en comparación con aquellos tratados con TNFi.

**Chen MH, Lee I-C, Chen MH, Hou MC, Tsai CY, Huang YH. Abatacept is second to rituximab at risk of HBsAg reverse seroconversion in patients with rheumatic disease. Ann Rheum Dis 2021;80(11):1393-9.**

16) Recomendaciones de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) en AR difícil de tratar.

- En pacientes con infección concomitante por VHB, los DMARD-b/DMARD sintéticos dirigidos (-sd) pueden ser utilizados y se debe considerar la profilaxis antiviral o el tratamiento concomitante en estrecha colaboración con el hepatólogo. **Recomendación fuerte a favor**

- TNFi, ABA y TCZ pueden considerarse en pacientes con VHB. Además, no se identificó evidencia relacionada con otros DMARD-b/DMARD-sd, pero esto no indica que estos DMARD-b/DMARD-sd sean inseguros de usar. **Recomendación fuerte a favor**

**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(1):20-33.**

17) Estudio prospectivo que evaluó la asociación entre la dosis acumulada y la dosis promedio ponderada en el tiempo del uso de prednisona con el riesgo de reactivación del VHB en pacientes con infección resuelta por VHB y diagnóstico de uveítis. La dosis de GC se categorizó en cuartiles (Q1:  $\leq 10$  mg/día; Q2:  $> 10$  mg/día y  $\leq 15$  mg/día; Q3:  $> 15$  mg/día y  $\leq 20$  mg/día; Q4:  $> 20$  mg/día). En el análisis multivariado, la dosis acumulada mostró una relación en forma de V invertida con los eventos primarios, alcanzando su punto máximo en una dosis acumulada de 1506 mg (HR 3.72 IC95% 1.96-7.08). Los pacientes que usaron

una dosis promedio ponderada de prednisona en el tiempo más alta, tuvieron una mayor incidencia de reactivación del VHB o exacerbación de la hepatitis y la relación entre la dosis promedio ponderada en el tiempo y el riesgo de evento pareció ser dependiente de la dosis (HR por aumento de cuartil 2.15 IC95%, 1.56-2.98, Q4 HR 49.48 IC95% 6.24-392.48). La tasa de incidencia de eventos del punto final primario fue de 16.67 por 100 personas-año en el Q4.

**Zhong Z, Liao W, Dai L, Feng X, Su G, Gao Y, et al. Average corticosteroid dose and risk for VHB reactivation and hepatitis flare in patients with resolved Hepatitis B infection. Ann Rheum Dis. 2022;81(4):584-91.**

18) Recomendaciones EULAR 2022 para el tamizaje y profilaxis de infecciones crónicas y oportunistas en adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes.

- La dosis y la duración de tratamiento con GC que aumentaría el riesgo de reactivación de VHB no se pueden inferir de los estudios existentes. Los pacientes que reciben una dosis de prednisona o equivalente de otro GC  $\geq 10$  mg/día durante  $\geq 4$  semanas son considerados por la Asociación Americana de Gastroenterología como grupo de alto riesgo para la reactivación del VHB, también respaldado por opinión de expertos.

- Los pacientes en tratamiento con RTX son considerados de alto riesgo de reactivación de VHB.

- Los pacientes en tratamiento con TNFi tendrían menor riesgo de reactivación de VHB.

**Fragoulis GE, Dey M, Zhao S, Schoones J, Courvoisier D, Galloway J, et al. Systematic literature review informing the 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. RMD Open. 2022;8(2):e002726.**

**Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao S, Courvoisier D, Laurent A, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2023;82(6):742-53.**

19) RSL y metaanálisis que evaluó el impacto de diversas terapias (DMARD-b, DMARD-sd) en el riesgo de reactivación del VHB en pacientes con AR con HBsAg negativo y anti-HBc positivo. Se identificaron 516 referencias y se incluyeron y analizaron 26 artículos publicados entre 2009 y 2021, que involucraron a 2252 pacientes. Los tratamientos comprendían RTX, ABA, inhibidor de la janus kinasa (JAKi), inhibidor de la interleuquina-6 (IL-6i) y TNFi. La tasa de reactivación del VHB en la población estudiada varió entre 0% y 16.13%. La tasa global de reactivación fue del 2.0% (90 reactivaciones en 2252 pacientes). RTX tuvo una tasa de reactivación del 9%, ABA del 6%, JAKi del 1% e IL-6i y TNFi del 0.0%. Los pacientes que recibieron terapia con GC tuvieron una tendencia mayor riesgo de reactivación (OR 1.88 IC95% 0.96-3.69) en comparación con aquellos que no recibieron GC.

**Hong X, Xiao Y, Xu L, Liu L, Mo H, Mo H. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-/HBcAb+ patients after biologic or JAK inhibitor therapy for rheumatoid arthritis: A meta-analysis. Immun Inflamm Dis. 2023;11(2):e780.**



## Cáncer y artritis reumatoidea

**Referencias identificadas: 290**

**Artículos incluidos y analizados: 20**

**Búsqueda realizada desde 2017.**

1) Revisión sistemática de la literatura (RSL), metaanálisis y metaanálisis en red que evaluó el riesgo de neoplasias asociados con el uso de drogas anti-reumática modificadora de la enfermedad (DMARD) biológicos (-b) y tofacitinib (TOF) en pacientes con artritis reumatoidea (AR). Se identificaron 3902 referencias y se incluyeron y analizaron 113 estudios. Se informaron datos sobre neoplasias malignas en 44 estudios randomizados controlados (ERC) incluyendo un total de 24042 pacientes, pero por alta heterogeneidad se realizó un análisis de sensibilidad con 43 estudios que mostró un odd ratio (OR) 1.26 intervalo de confianza -IC- 95% 0.60-2.65;  $I^2= 11.1\%$ . Riesgo de neoplasias según las diferentes DMARDs: inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNFi) OR 1.01 IC95% 0.72-1.42; abatacept (ABA) OR 1.12 IC95% 0.33-3.81; rituximab (RTX) OR 0.54 IC95% 0.20-1.50; tocilizumab (TCZ) OR 0.70 IC95% 0.20-2.41 y TOF OR 2.39 IC95% 0.50-11.5.

Network metanálisis: Riesgo de neoplasias, infliximab (IFX) OR 1.68 IC95% 0.48-5.92; etanercept (ETN) OR 0.79 IC95% 0.44-1.40; adalimumab (ADA) OR 0.93 IC95% 0.43-2.03; certolizumab pegol (CZP) OR 0.87 IC95% 0.28-2.75; golimumab (GLM) OR 0.87 IC95% 0.39-1.95; ABA OR 1.04 IC95% 0.32-3.32; RTX OR 0.58 IC95% 0.21-1.56; TCZ OR 0.60 IC95% 0.16-2.28; y TOF OR 1.15 IC95% 0.24-5.47.

Análisis de los estudios de extensión a largo plazo: Se incluyeron 43 estudios de DMARD-b con una exposición de 78223.4 pacientes-año y 17 estudios de TOF con una exposición de 16832.7 pacientes-año, y no se identificaron diferencias significativas en el riesgo de neoplasias entre las DMARD sintético convencional (-sc) y TOF o DMARD-b.

Se identificó una alta heterogeneidad en el metaanálisis de ABA, ADA, TNFi, RTX y TOF.

**Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2017;47(2):149-56.**

2) RSL que evaluó la seguridad de las DMARD-b en diferentes dosis en AR. Se incluyeron y analizaron 43 ERC con un total de 20504 pacientes. No hubo diferencia global significativa entre los grupos experimental y control en el desarrollo de neoplasias (riesgo relativo -RR- 1.30 IC95% 0.82-2.06;  $I^2= 5.77\%$ ).

**Tank ND, Karelia B, Vegada B. Biological response modifiers in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of safety. J Pharmacol Pharmacother. 2017;8(3):92-105.**

3) RSL y metaanálisis que evaluó la seguridad de las DMARD-b en pacientes con AR en un entorno de la vida real identificando todos los registros biológicos a nivel mundial. Se identificaron 813 referencias y se incluyeron y analizaron 43 registros a nivel mundial.

- Cánceres sólidos (9 registros): TNFi no aumentaron el riesgo de cáncer sólido en comparación con DMARD-sc (RR 0.84 IC95% 0.60-1.18). Sólo 2 registros (RABBIT y CORRONA) informaron datos sobre el riesgo de cáncer bajo tratamiento con DMARD-b no

TNFi en comparación con DMARD-sc (metotrexato -MTX-): anakinra (hazard ratio -HR- 1.4 IC95% 0.6-3.5); ABA (HR 1.55 IC95% 0.40-5.97) y RTX (HR 0.42 IC95% 0.07-2.60).

- Riesgo de cáncer recurrente en pacientes con AR con antecedentes de neoplasia (3 registros): No se demostró un aumento significativo del riesgo de recurrencia (RR 0.77 IC95% 0.29-2.03). Los tiempos medios desde la neoplasia previa hasta el inicio del TNFi fueron de 5 a 13 años.

- Linfoma (6 registros): No se evidenció aumento del riesgo de linfoma en comparación con el grupo DMARD-sc (RR 0.90 IC95% 0.62-1.31).

- Melanoma (3 registros): TNFi no aumentó el riesgo de melanoma (todos los estadios) RR 1.17 IC 95% 0.86-1.59. Sin embargo, el registro ARTIS encontró un aumento del 50% en el riesgo relativo de melanoma invasivo en pacientes con AR tratados con TNFi en comparación con pacientes tratados con DMARD-sc (HR 1.5 IC95% 1.0-2.2) después de la estratificación por sexo y el ajuste por edad. El riesgo de un segundo melanoma primario aumentó de manera no significativa en pacientes tratados con TNFi (HR 3.2 IC95% 0.8-13.1).

**De La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: a systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. Joint Bone Spine. 2017;84(2):133-40.**

4) RSL y metaanálisis en red que comparó los beneficios y riesgos de los DMARD-b y TOF vs DMARD-sc en paciente con AR naïve a MTX. Se identificaron 8771 referencias y se incluyeron y analizaron 19 ERC con un total de 6485 participantes. Debido a la baja calidad de la evidencia, los resultados fueron no concluyentes en cuanto al riesgo de cáncer para DMARD-b + MTX vs MTX (OR 0.71 IC95% 0.38-1.33; diferencia absoluta 0;  $I^2 = 0\%$ ). Los resultados también fueron no concluyentes para TNFi monoterapia vs MTX OR 0.79 (IC 95% 0.24-2.61, diferencia absoluta 0% IC 95% 2-1%;  $I^2 = 0\%$ ). Los resultados fueron similares en el network metaanálisis.

Tasa general de cáncer por DMARD-b y dosis (5044 participantes, 11 estudios):

- La probabilidad de cáncer con DMARD-b no TNFi no fue diferente a DMARD-b TNFi (OR 0.80 IC95% 0.20-3.28).

- La probabilidad de cáncer de ETN vs otros TNFi no fue diferente. ETN (OR 1.43 IC95% 0.25-8.68), DMARD-b no TNFi (OR 0.90 IC95% 0.20-4.33).

- Tampoco hubo diferencias entre DMARD-b en dosis bajas + MTX respecto a DMARD-b en dosis estándar + MTX (OR 1.50 IC95% 0.42-5.07). Como DMARD-b en monoterapia dosis altas vs dosis estándar (OR 0.41 IC 95% 0.01-6.10).

**Singh JA, Hossain A, Mudano AS, Tanjong Ghogomu E, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;5(5):CD012657.**

5) RSL y metaanálisis que evaluó el riesgo de eventos adversos (EA) asociados con baricitinib (BAR) 2 mg vs BARI 4 mg en AR. Se identificaron 223 referencias y se incluyeron y analizaron 4 ERC con un total de 959 participantes. No se observaron diferencias significativas entre las dosis de 2 mg y 4 mg de BAR y el riesgo de neoplasias a las 12 semanas (RR 3.03 IC95% 0.12-73.90,  $p = 0.50$ ) ni a las 24 semanas (RR 3.98 IC95% 0.45-35.48,  $p = 0.22$ ).

**Huang F, Luo ZC. Risk of adverse drug events observed with baricitinib 2 mg versus baricitinib 4 mg once daily for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BioDrugs*. 2018;32(5):415-23.**

6) Estudio observacional retrospectivo que comparó el riesgo de neoplasias e infecciones en pacientes con AR que iniciaron ABA vs otras DMARD-b o DMARD sintéticos dirigidos (-sd) en un entorno del mundo real. Se incluyeron 32900 pacientes que iniciaron ABA y 59000 que iniciaron otros DMARD-b o DMARD-sd de 3 bases de datos de atención médica en Estados Unidos (MarketScan, PharMetrics y Optum). Se observó un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de malignidad total asociado con ABA vs otros DMARD-b/-sd (HR 1.09 IC95% 1.02-1.16). Se identificó un aumento en el riesgo de cáncer de pulmón con ABA vs otros DMARD-b/-sd en la base de datos de PharMetrics (HR 1.62 IC95% 1.03-2.54).

**Simon T, Boers M, Hochberg M, Baker N, Skovron M, Ray N, et al. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):228.**

7) RSL y metaanálisis de estudios observacionales que evaluó el riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con AR expuestos a DMARD-b no TNFi o TOF. Se identificaron 2819 referencias y se incluyeron y analizaron 10 estudios, con un total de 40587 pacientes (87622 pacientes-año) de exposición a DMARD-b no TNFi y 2221 pacientes (4506 pacientes-año) de exposición a TOF.

- RTX: No se observó un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con AR expuestos a RTX en comparación con aquellos en terapia con DMARD-sc (RR 0.87 IC95% 0.74-1.03). Resultados similares se observaron al cambiar a TNFi como comparador (RR 1.09 IC95% 0.92-1.29).

- TCZ: No hubo un incremento del riesgo de cáncer en comparación con DMARD-sc o TNFi (RR 0.92 IC95% 0.79-1.06). El análisis individual comparando con DMARD-sc o TNFi mostró resultados similares (DMARD-sc RR 0.91 IC95% 0.77-1.07; TNFi RR 0.94 IC95% 0.72-1.23).

- ABA: Se asoció con un aumento en el riesgo general de desarrollar cáncer en comparación con DMARD-sc o TNFi (RR 1.13 IC95% 1.02-1.24). Particularmente para cáncer de piel no melanoma fue mayor (RR 1.26 IC95% 1.09-1.45) en comparación con usuarios de DMARD-sc o TNFi. Cuando se comparó ABA versus TNFi se evidenció un incremento del riesgo (RR 1.21 IC 95% 1.11-1.33). En comparación con DMARD-sc, el riesgo de cáncer en general no aumentó con la terapia de ABA (RR 0.90 IC95% 0.70-1.15), pero se detectó un aumento significativo en el riesgo de cáncer de piel no melanoma (RR 2 IC95% 1.27-3.15).

- TOF: Se incluyeron 2 estudios comparativos (TOF vs DMARD-sc, TOF vs TNFi). El riesgo de cáncer excluyendo cáncer de piel no melanoma fue similar para TOF vs DMARD-sc (HR 0.73 IC95% 0.30-1.80) y vs TNFi (HR 1.04 IC95% 0.68-1.61).

**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(5):930-7.**

8) RSL que evaluó la eficacia y perfil de seguridad de TOF, BAR y upadacitinib (UPA) en pacientes con AR. Se identificaron 1476 referencias y se incluyeron y analizaron 20 estudios con un total de 8982 pacientes. Solo 7 ensayos informaron datos sobre malignidad. La incidencia general de malignidad grave fue similar a la del placebo (RR 1.68 IC95% 0.57-4.95,  $p=0.34$ ;  $I^2=0\%$ ).

**Wang F, Sun L, Wang S, Davis 3rd JM, Matteson EL, Murad MH, et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Mayo Clin Proc. 2020;95(7):1404-19.**

9) RSL y metaanálisis que evaluó el efecto de la combinación de los inhibidores de la janus kinasa (JAKi) y MTX en el riesgo de neoplasias en pacientes con AR. Se identificaron 659 referencias y se incluyeron y analizaron 13 ERC, con 6911 pacientes. Se informaron 40 neoplasias en el grupo de JAKi y MTX (3684 pacientes-año) y 7 neoplasias en el grupo MTX (988 pacientes/año). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (RR 1.42 IC95% 0.59-3.41,  $p=0.44$ ;  $I^2=0\%$ ). Análisis de subgrupos: Cáncer de piel no melanoma (RR 1.44 IC95% 0.36-5.76,  $p=0.61$ ) y otras neoplasias excluyendo cáncer de piel no melanoma (RR 1.12 IC95% 0.40-3.13,  $p=0.82$ ).

**Solipuram V, Mohan A, Patel R, Ni R. Effect of janus kinase inhibitors and methotrexate combination on malignancy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Auto Immun Highlights. 2021;12(1):8.**

10) RSL que evaluó el riesgo de melanoma en pacientes con enfermedades inflamatorias en tratamiento con DMARD-b. Se identificaron 1532 referencias y se incluyeron y analizaron 7 artículos. Entre estos, 4 estudios incluyeron pacientes con AR. Riesgo de melanoma en pacientes con AR en tratamiento con DMARD-b vs DMARD-sc (RR 1.20 IC95% 0.83-1.74;  $I^2=34.9\%$ ). Subanálisis según DMARD-b: TNFi (RR 1.08 IC95% 0.81-1.43;  $I^2=43.8\%$ ), RTX (RR 0.73 IC95% 0.38-1.39; 1 sólo estudio), y ABA RR 1.43 (IC 95% 0.66-3.09; 1 solo estudio).

**Esse S, Mason KJ, Green AC, Warren RB. Melanoma risk in patients treated with biologic therapy for common inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020;156(7):787-94.**

11) RSL y metaanálisis que evaluó el riesgo de EA, EA serios y EA de especial interés en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y otras enfermedades inmunomediadas y el uso de JAKi. Se identificaron 973 referencias y se incluyeron y analizaron 82 estudios de los cuales 23 sólo incluyeron pacientes con AR y cáncer. No se observó un incremento en el riesgo de presentar cáncer incluyendo cáncer de piel no melanoma en los pacientes tratados con JAKi ( $n=169/10706$ ) vs controles ( $n=41/3769$ ) (RR 1.16 IC95% 0.83-1.64,  $p=0.38$ ;  $I^2=0\%$ ). Tampoco se observó un incremento en el riesgo de presentar otros cánceres en los pacientes tratados con JAKi ( $n=84/6102$ ) vs controles ( $n=21/2457$ ) (RR 1.45 IC95% 0.91-2.31,  $p=0.12$ ;  $I^2=0\%$ ).

**Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases or other immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2020;158(6):1554-73.**

12) RSL de recomendaciones sobre el uso de DMARD en pacientes con AR y cáncer.  
Tratamiento de AR en pacientes con cáncer o antecedentes de enfermedad neoplásica

- **Diagnóstico de cáncer de novo durante el tratamiento de la AR:**

- 14 recomendaciones (principalmente basadas en la opinión de expertos): El tratamiento debería ser reevaluado.

- 11 recomendaciones: Suspender el tratamiento con DMARD-b.

- **Diagnóstico reciente de AR en pacientes con cáncer:**

- 16 recomendaciones: Contraindicado el inicio de DMARD en pacientes con cáncer activo

- **AR en pacientes con antecedentes de cáncer:**

- En el caso de antecedentes de cáncer no especificado dentro de los 5 años previos: Limitar o contraindicar la ciclosporina, DMARD-b y TNFi. Sin embargo, el RTX podría usarse en pacientes con antecedentes de cáncer en los últimos cinco años y el TCZ podría usarse con precaución.

- En el caso de antecedentes de cáncer no especificado mayor a 5 años: Contraindicación de DMARD-b como grupo o ETN e IFX durante diez años después del tratamiento contra el cáncer. Otras recomendaciones solo aconsejaron precaución en la prescripción de TNFi para estos pacientes.

- Antecedente de tumor sólido en un plazo de tiempo no especificado: DMARD-sc están permitidos para estos pacientes, mientras que los DMARD-b podrían indicarse con precaución o después de consultar a un dermatólogo u oncólogo.

- Antecedente de tumor sólido dentro de los 5 años previos: TNFi contraindicados y 1 guía sobre la terapia y la seguridad con ABA no recomienda su prescripción. RTX podría considerarse caso por caso.

- Antecedente de tumor sólido mayor a 5 años: Consultar con un oncólogo antes de indicar DMARD-b.

- Antecedentes de neoplasia hematológica:

- Dos recomendaciones se referían a DMARD-sc afirmando que son una mejor opción que los TNFi para estos pacientes, pero advirtiendo contra la leflunomida (LFN) y no recomendando el MTX para pacientes con antecedentes de linfoma.

- Una recomendación estuvo de acuerdo en limitar o contraindicar el uso de TNFi en el tratamiento de pacientes con antecedentes de trastornos linfoproliferativos, linfoma y leucemia en general, y linfoma de células B en particular.

- En cuanto a los DMARD-b no TNFi, el consenso fue que el RTX podría usarse, mientras que ABA y el TCZ podrían usarse con precaución y se prefiere su uso respecto al uso de TNFi.

- Antecedentes de cáncer de piel no melanoma:

- Los DMARD-b y DMARD-sc pueden usarse en pacientes con antecedentes de carcinoma basocelular y escamoso. Los DMARD-sc son preferibles a los DMARD-b o al TOF.

- En pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanoma dentro de 5 años previos, las recomendaciones coincidieron en el uso de ABA o RTX.

**Lopez-Olivo MA, Colmegna I, Karpes Matusevich AR, Qi SR, Zamora NV, et al. Systematic review of recommendations on the use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and cancer. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72(3):309-18.**

13) RSL y metaanálisis que evaluó la diferencia de riesgo de infecciones graves, EA serios, neoplasias, eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) o muertes luego de la reducción de dosis o espaciado en comparación con la continuación de DMARD-b o JAKi en pacientes con AR o espondilitis anquilosante (EA). Se identificaron 1957 referencias y se incluyeron y analizaron 13 estudios, 9 de pacientes con AR. El riesgo de neoplasia se evaluó en 6 estudios. No se observaron diferencias significativas en el análisis de pacientes con AR (diferencia de riesgo atribuible -0.01 IC95% -0.03- 0.00,  $p= 0.17$ ;  $I^2= 0\%$ ).

**Vinson D, Molet-Benhamou L, Degboé Y, den Broeder A, Ibrahim F, Pontes C, et al. Impact of tapering targeted therapies (bDMARDs or JAKis) on the risk of serious infections and adverse events of special interest in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: a systematic analysis of the literature and meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2020;22(1):97.**

14) RSL que evaluó el riesgo de cáncer de piel no melanoma en pacientes con AR en tratamiento con TNFi. Se identificaron 5149 referencias y se incluyeron y analizaron 6 estudios, con un total de 123031 pacientes. El uso de TNFi se asoció con un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma en comparación con los pacientes no tratados con TNFi (RR 1.28 IC95% 1.19-1.38;  $I^2= 45.6\%$ ). En el análisis de subgrupos: Los TNFi aumentaron el riesgo de carcinoma de células escamosas (RR 1.30 IC95% 1.09-1.54;  $I^2= 0\%$ ), pero no el riesgo de carcinoma basocelular (RR 1.13 IC95% 0.97-1.31;  $I^2= 0\%$ ).

**Wang JL, Yin WJ, Zhou JY, Zhou G, Liu K, Hu C, et al. Risk of non-melanoma skin cancer for rheumatoid arthritis patients receiving TNF antagonist: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2020;39(3):769-78.**

11) RSL y metaanálisis que evaluó el riesgo de cáncer *de novo* o recurrencia en pacientes con AR y antecedentes de malignidad en tratamiento con DMARD-b. Se identificaron 2515 referencias y se incluyeron y analizaron 12 estudios con un total de 13598 pacientes y un seguimiento de 32473 pacientes/año. No se observó un incremento en el riesgo de presentar cáncer de novo o recurrente con DMARD-b vs DMARD-sc; TNFi (RR 0.95 IC95% 0.83-1.09,  $p= 0.47$ ;  $I^2= 25$ ); RTX (RR 0.89 IC95% 0.52-1.53,  $p= 0.68$ ;  $I^2= 0$ ). Según el tipo de cáncer (sólido, cáncer de piel y cáncer de mama) no se observaron diferencias entre los que recibieron TNFi y DMARD-sc: Cáncer sólido (RR 1.01 IC95% 0.87-1.17); cáncer de piel (RR 0.97 IC95% 0.81-1.18); cáncer de mama (RR 0.96 IC95% 0.78-1.18). Tampoco se observó un aumento en el riesgo de cáncer de novo o recurrencia entre los pacientes en los cuales, el intervalo entre el inicio del TNFi y el diagnóstico de cáncer fue dentro de los 5 años previos (RR 1.00 IC95% 0.85-1.18) o mayor a 5 años (RR 0.86 IC95% 0.68-1.09).

**Xie W, Xiao S, Huang Y, Sun X, Gao D, Ji L, et al. A meta-analysis of biologic therapies on risk of new or recurrent cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy. Rheumatology (Oxford). 2020;59(5):930-9.**

15) RSL que evaluó la asociación entre la exposición a bajas dosis de MTX y melanoma. En los análisis de subgrupo en el que sólo se incluyeron pacientes con AR, se analizaron 6 estudios que incluyeron 66445 pacientes y que utilizaron como comparadores diferentes DMARD-b (ADA, ETN) y DMARD-sd (BAR, filgotinib -FIL-, UPA), el RR fue 1.13 (IC95% 0.55-2.33;  $I^2= 0\%$ ).

**Yan MK, Wang C, Wolfe R, Mar VJ, Wluka AE. Association Between Low-Dose Methotrexate Exposure and Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2022;158(10):1157-66.**

16) Estudio de seguridad de BAR en el tratamiento de AR. Se incluyeron 3770 pacientes que recibieron BAR, con un seguimiento mediano (*m*) de 4.6 años con un máximo de 9.3 años (14744 pacientes-año de exposición). Se evaluaron las tasas de incidencia (TI) de malignidad, excluyendo cáncer de piel no melanoma, a lo largo del tiempo. En la cohorte de pacientes con AR recibiendo BAR, la TI de malignidad durante las primeras 48 semanas fue 0.6 (IC95% 0.34-0.91) y se mantuvo estable en el seguimiento hasta 9.3 años (TI 0.9 IC95% 0.77-1.09). Los tipos de neoplasias más comúnmente reportadas fueron respiratoria y mediastinal (n= 26), tasa de incidencia ajustada por exposición (TIAE) 0.17, para mama (n= 23, TIAE 0.15) y para tracto gastrointestinal (n= 19, TIAE 0.13). Se comparó el número de eventos de malignidad, excluyendo cáncer de piel no melanoma, en cada categoría de edad en intervalos de 5 años con el número esperado de malignidades. La razón de incidencia estandarizada general ajustada por edad fue 1.07 (IC95% 0.90-1.26), sugiriendo una incidencia similar de malignidades que en la población general de los Estados Unidos. La TI para cáncer de piel no melanoma fue de 0.3 (IC95% 0.25-0.44), y no aumentó con el tiempo. La TI para linfoma fue de 0.06 (IC95% 0.03-0.11), siendo el linfoma difuso de células B grandes el subtipo más común.

**Taylor P, Takeuchi T, Burmester G, Durez P, Smolen J, Deberdt W, et al. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. Ann Rheum Dis. 2022;81(3):335-43.**

17) RSL que evaluó la seguridad de DMARD-b en pacientes con AR mediante bases de datos administrativas de salud de estudios observacionales. Se identificaron 8004 referencias y se incluyeron y analizaron 31 estudios con 1039398 pacientes. Riesgo de cáncer: DMARD-b vs DMARD-sc RR 0.91 (IC- 95% 0.79-1.03,  $p= 0.30$ ;  $I^2= 19\%$ ); TNFi vs DMARD-sc RR 0.86 (IC95% 0.72-1.02,  $p= 0.87$ ;  $I^2= 0\%$ ).

**Queiroz MJ, Castro CT, Albuquerque FC, Brandão CC, Gerlack LF, Pereira DCR, et al. Safety of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis in administrative health databases: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2022;13:928471.**

18) RSL y metaanálisis en redes que evaluó el riesgo de EA con el uso de TNFi en pacientes con AR. En relación a los tumores malignos se incluyeron 32 artículos con 16947 pacientes. El metaanálisis mostró que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos. Según el análisis de SUCRA (área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa), el GLM presentó el mayor riesgo para tumores malignos (SUCRA = 0.778), mientras que el GLM combinado con DMARD-sc tuvo el menor riesgo de causar tumores malignos (SUCRA = 0.285) en comparación con los otras terapias. No hay evidencia que indique que el uso de TNFi influya en el riesgo de tumores malignos.

**He B, Li Y, Luo WW, Cheng X, Xiang HR, Zhang QZ, et al. The risk of adverse effects of TNF- $\alpha$  inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. Front Immunol. 2022;13:814429.**

19) RSL que evaluó la seguridad de los DMARD-sc y DMARD-b (Recomendaciones de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología -EULAR- actualización 2022) en pacientes con AR. Se identificaron 2961 referencias y se incluyeron y analizaron 59 estudios observacionales y 30 ERC/extensión a largo plazo.

Estudios observacionales: El riesgo de neoplasias no se incrementó con el uso de DMARD-b en comparación con la población general en 2 estudios. El registro sueco observó mayor riesgo de linfoma en pacientes DMARD-b naïve (HR 1.56 IC95% 1.37-1.78) y en pacientes tratados con DMARD-b (HR 1.65 IC95% 1.31-2.08) en comparación con la población general. Pero, ese riesgo fue menor con DMARD-b (TNFi y no TNFi) en comparación a MTX (HR 0.52 IC95% 0.32-0.83). Un estudio con alto riesgo de sesgo encontró diferencias en el riesgo de neoplasias entre TNFi y DMARD-sc, y otro con bajo riesgo de sesgo no encontró diferencias entre TOF y DMARD-b. El riesgo de neoplasias fue, en general, similar en los DMARD-b, con datos conflictivos para ABA.

Ensayos controlados aleatorizados: TOF en comparación con TNFi, se asoció con un aumento en el riesgo de neoplasias (HR 1.48 IC95% 1.04-2.09) durante 5.5 años de seguimiento en el estudio ORAL-Surveillance. Motivo por el cual, no se pudo afirmar la no inferioridad de TOF en cuanto al riesgo de neoplasias. En el análisis de subgrupos, la incidencia de neoplasias fue mayor para pacientes  $\geq 65$  años en comparación con pacientes  $< 65$  años (1.1-1.9/100 pacientes/año vs 0.6-0.9/100 pacientes/año). En 2 estudios de extensión a largo plazo de hasta 52 semanas, la incidencia de neoplasias fue similar para JAKi (FIL y UPA) en comparación con ADA, especialmente en pacientes que no tenían factores de riesgo de malignidad.

**Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra SA, Smolen JS, van der Heijde D, Caporali R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):107-18.**

20) RSL que evaluó el riesgo de neoplasia de novo o recurrencia en pacientes con AR en tratamiento con DMARD-b y antecedentes de cáncer. Se identificaron 1657 referencias y se incluyeron y analizaron 12 estudios (seguimiento 3.9-6.8 años). El riesgo global de neoplasia en pacientes que recibían DMARD-b en comparación con los pacientes que no recibían no fue significativo (RR 1.09 IC95% 0.92-1.32,  $p= 0.31$ ;  $I^2= 8\%$ ). Análisis por subgrupos: TNFi RR 1.11 (IC95% 0.85-1.46,  $p= 0.45$ ;  $I^2= 48\%$ ); y RTX RR 0.79 (IC95% 0.41-1.53,  $p= 0.49$ ;  $I^2= 0\%$ ). Riesgo de recurrencia: Cáncer de piel RR 1.32 (IC95% 1.02-1.72,  $p= 0.04$ ;  $I^2= 0\%$ ); cáncer de cuello uterino RR 0.42 (IC95% 0.01-17.29,  $p= 0.65$ ;  $I^2= 79\%$ ), cáncer de mama RR 1.21 (IC95% 0.84-1.72,  $p= 0.31$ ;  $I^2= 0\%$ ).

**Wetzman A, Lukas C, Gaujoux-Viala C, Mamtani R, Barnetche T, Combe B, et al. Risk of Cancer After Initiation of Targeted Therapies in Patients With Rheumatoid Arthritis and a Prior Cancer: Systematic Review With Meta-Analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023;75(2):260-71.**



## Virus de inmunodeficiencia humana y artritis reumatoidea

**Referencias identificadas: 0**

**Artículos incluidos y analizados: 4 artículos manuales**

1) Reporte de caso, paciente de 44 años de sexo masculino y diagnóstico de artritis reumatoidea (AR) que luego contrajo virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la hepatitis B (VHB). Al momento de la presentación, su medicación incluía estavudina, efavirenz, lamivudina, prednisona, hidroxicloroquina (HCQ) y sulfasalazina (SSZ). El recuento absoluto de células T CD4 era 299/mm<sup>3</sup>, la carga viral de ARN del VIH-1 era 203 copias/ml. Inició IFX 5 mg/kg, que debió discontinuarse por reacción alérgica después de la tercera dosis y se sustituyó por ETN 50 mg/semana. La carga viral de VIH disminuyó a <50 copias/ml y los recuentos absolutos de células T CD4 aumentaron a 530/mm<sup>3</sup>.

**Kaur PP, Chan VC, MD, Berney SN. Successful Etanercept Use in an VIH-Positive Patient With Rheumatoid Arthritis. J Clin Rheumatol. 2007;13(2):79-80.**

2) Serie de 8 casos retrospectiva que evaluó la seguridad y eficacia de inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi): etanercept (ETN), infliximab (IFX) y adalimumab (ADA) en pacientes con infección por el VIH con enfermedades reumáticas refractarias a la terapia estándar. Ocho pacientes con enfermedades reumáticas (AR n= 2, espondiloartritis -EspA- n= 6) refractarios a las drogas reumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) sintética convencional (-sc) fueron tratados con TNFi y seguidos durante una media de 28.1 meses; desvío standard (DS 20.9). Seis presentaron remisión sintomática casi total (según la evaluación global del médico) y 1 de los 2 restantes tuvo una respuesta parcial sostenida. En ningún paciente se observó deterioro clínico o progresión de la enfermedad relacionada con el VIH en un periodo de seguimiento de hasta 48 meses. No se observaron infecciones oportunistas ni malignidades durante el período de seguimiento. Uno de los pacientes con AR presentó una lesión herpética una semana después de comenzar ETN. Sin embargo, tenía un historial previo de infecciones herpéticas recurrentes y sus síntomas se resolvieron sin tratamiento ni complicaciones. No se observó ningún evento adverso (EA) en los recuentos de células T CD4 ni en la carga viral del VIH en 7/8 pacientes tratados. Durante el período analizado, dos pacientes permanecieron con terapia antiretroviral sin ajustes en su terapia, mientras que los pacientes 4, 5 y 6 no requirieron esta terapia al momento de comenzar el tratamiento con TNFi.

**Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in VIH-positive individuals with rheumatic disease. Ann Rheum Dis. 2008;67(5):710-2.**

3) Reporte de caso, paciente de 45 años de sexo femenino con diagnóstico de VIH en 1999 con terapia antiretroviral: zidovudina, didanosina y efavirenz debido a un recuento bajo de células T CD4 (245/mm<sup>3</sup>). En 2005, se realiza diagnóstico de AR e inicia tratamiento con indometacina e HCQ 400 mg/día, permaneciendo en remisión de esta

enfermedad durante 18 meses de seguimiento con un recuento de células T CD4 de 785/mm<sup>3</sup> y una carga viral en sangre indetectable.

**Azeroual A, Harmouche H, Benjilali L, Tazi Mezalek Z, Adnaoui M, Aouni M, et al. Rheumatoid arthritis associated to HIV infection. Eur J Intern Med. 2008;19(6):e34-e35.**

4) Estudio multicéntrico que evaluó las tasas de infecciones graves en pacientes con enfermedades autoinmunes infectados por VIH tratados con TNFi. Se incluyeron 23 pacientes (78.3% varones). La edad mediana (*m*) al inicio del tratamiento con TNFi fue de 47 años (rango 20-66 años). Diagnósticos: artritis psoriásica (APs) 7 (30.4%), AR 4 (17.4%), psoriasis (Ps) 3 (13%), espondilitis anquilosante (EA) 2 (8.7%) y el resto otras. Al inicio del tratamiento, el recuento mediano de células T CD4 fue de 541.5 células/mm<sup>3</sup> (rango 1-1.100) y la carga viral fue indetectable. Dos pacientes (8.7%) presentaron un episodio de infección grave (neumonía por *Streptococo Pyogenes* complicada con empiema e infección del tubo de avenamiento pleural por *Estafilococo Aureus*), con una tasa general de infección de 2.3/100 años-paciente (intervalo de confianza -IC- 95% 0.26-8.33). Las tasas de infecciones serias no fueron significativamente diferentes entre los pacientes con una carga viral >500 copias/ml al inicio de la terapia y aquellos pacientes con una carga viral ≤500 copias/ml (tasa de incidencia -TI- 3.28 IC95% 0.04-18.26 versus TI 2.09 IC95% 0.03-11.65, *p*= 0.78).

**Wangsiricharoen S, Ligon C, Gedmintas L, Dehrab A, Tungsiripat M, Bingham 3rd C, et al. Rates of Serious Infections in HIV-Infected Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy for Concomitant Autoimmune Diseases. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(3):449-52.**

## La importancia de la higiene oral y la artritis reumatoidea

**Referencias encontradas: 58**

**Artículos incluidos y analizados: 7**

1) Ensayo randomizado controlado (ERC) que evaluó el efecto del control de la infección periodontal, inflamación gingival y la eliminación de la placa en la actividad de la artritis reumatoidea (AR). Se incluyeron 29 pacientes: 17 en rama tratamiento periodontal que consistió en raspado/alisado radicular e instrucciones de higiene oral y 12 en rama control que no recibieron tratamiento. Todos los pacientes continuaron la medicación de la AR en dosis estables por 8 semanas. El Disease Activity Score 28 (DAS28) mejoró en el 76.4% en el grupo que recibió tratamiento periodontal vs 16.7% en la rama control y la disminución del DAS28 fue ( $\bar{X}$  4.3  $\pm$ 1.6 vs  $\bar{X}$  5.1  $\pm$ 1.2,  $p < 0.5$ ) y de la eritrosedimentación (ERS) (31.4  $\pm$ 20.4 vs  $X$  42.7  $\pm$ 22,  $p < 0.05$ ) fueron estadísticamente significativas a favor del tratamiento periodontal. De la misma manera, la evaluación global del paciente mejoró en el 58.8% pacientes tratados vs 16.7% en los controles. La reducción del DAS28. Todos los parámetros periodontales (score gingival, score de placa, sangrado al sondaje) se asociaron significativamente con la mejoría del DAS28 y ERS.

**Al-Katma MK, Bissada N, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of Periodontal Infection Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis. J Clin Rheumatol. 2007;13(3):134-7.**

2) Estudio observacional que evaluó el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico en los signos y síntomas de la AR. Cuarenta participantes diagnosticados con AR moderada/severa y periodontitis severa fueron asignados al azar para recibir terapia periodontal inicial no quirúrgica con raspado/alisado radicular e instrucciones de higiene oral ( $n = 20$ ) o ningún tratamiento periodontal ( $n = 20$ ). Todos utilizaban drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) y 20 de ellos también utilizaban inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi) antes de la randomización. Los pacientes que recibieron tratamiento periodontal mostraron una disminución significativa en el promedio de DAS28 y ERS ( $p < 0.001$ ).

**Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. J Periodontol. 2009;80(4):535-40.**

3) Estudio de casos y controles que evaluó el efecto del tratamiento periodontal en la respuesta clínica y los parámetros inflamatorios en pacientes con AR y periodontitis moderada-severa. Se incluyeron 46 pacientes (18 recibieron raspado/alisado e instrucciones de higiene oral y 28 no recibieron tratamiento). Todos continuaron el tratamiento de la AR en dosis estables. Luego de 12 semanas se observó una mejoría estadísticamente significativa en la rama de pacientes que recibió tratamiento periodontal en la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, la ERS y el DAS28 ( $p < 0.05$ ) y también de la evaluación global del paciente ( $p < 0.001$ ).

**Xiao F, Li X, Mou Y, Chen H, Cai Y. Effects of periodontal basic treatment on periodontal condition, clinical response and serum inflammatory parameters in rheumatoid arthritis patients with moderate to severe periodontitis. Ann Rheum Dis. 2017;76(Suppl.2):1141.**

4) ERC que evaluó el efecto de la intervención en la higiene bucal sobre la actividad de la enfermedad en pacientes con AR y periodontitis. La medida principal de desenlace fue un cambio en el DAS28 en dos periodos de seguimiento de 3 meses luego de la intervención. Se incluyeron 58 pacientes (32 tratamiento periodontal no quirúrgico -raspado, pulido y alisado radicular- y 26 rama de control). No hubo diferencia en la mejoría observada en el DAS28 ( $>1.2$ ) entre los dos grupos (riesgo relativo -RR- 1.00 intervalo de confianza -IC- 95% 0.95-1.05,  $p= 0.97$ ). Aunque los pacientes con mejoría moderada en el DAS28 ( $>0.6- \leq 1.2$ ) tuvieron 0.61 veces numéricamente más probabilidades de estar en el grupo de intervención (RR 0.61 IC95% -1.70-2.91).

**Buwembo W, Munabi IG, Kaddumukasa M, Kiryowa H, Mbabali M, Nankya E, et al. Non-surgical oral hygiene interventions on disease activity of Rheumatoid arthritis patients with periodontitis: A randomized controlled trial. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2020;14(1):26-36.**

5) ERC BHYRRA (the Buccal HYgiene and Reduction of activity of RA) que evaluó si una buena higiene oral podría mejorar la actividad de la AR. Los pacientes con AR ( $n= 472$ ) incluidos en la cohorte ESPOIR (Evaluation et Suivi des POlyarthrites Indifférenciées Récentes) fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: un grupo a los que se les asignó un programa de cuidado periodontal de buena higiene oral propuesto para la población en general ( $n= 238$ ) y otro grupo control sin intervención específica y sin información específica proporcionada a los pacientes ( $n= 234$ ). En ambos grupos, el tratamiento de la AR se llevó a cabo según la decisión del médico. El objetivo principal fue evaluar la diferencia en el DAS28 en ambos grupos. Sólo 92/238 aceptaron realizar el procedimiento de cuidado periodontal, y 81 de los 92 tuvieron una primera visita al dentista. El tratamiento periodontal consistió en (i) cepillado de dientes dos veces al día con dentífrico; (ii) enjuague bucal una vez al día con un enjuague bucal antiséptico y (iii) raspado y pulido por un periodoncista dos veces al año. A los 24 meses, el delta DAS no mostró diferencia entre los grupos (diferencia ponderada: -0.02 IC95% -0.38-0.33,  $p= 0.9$ ).

**Mariette X, Perrodeau E, Verner C, Struillou X, Picard N, Schaeffer T, et al. Role of good oral hygiene on clinical evolution of rheumatoid arthritis: a randomized study nested in the ESPOIR cohort. Rheumatology (Oxford). 2020;59(5):988-96.**

6) ERC que evaluó los efectos del tratamiento periodontal no quirúrgico en las características clínicas y serológicas (ERS, PCR, factor reumatoideo -FR-, anticuerpos contra péptidos citrulinados -ACPA-) en pacientes con AR activa y enfermedad periodontal. Se incluyeron 82 pacientes (rama tratamiento periodontal  $n= 41$ , rama control  $n= 41$ ) y se realizó medición de DAS28-PCR al inicio, a los 3 y 6 meses luego del tratamiento periodontal. Al comparar los dos grupos, el grupo que recibió tratamiento periodontal difirió significativamente del grupo control en el valor del DAS28-PCR (OR 0.60 IC95% 0.37-0.97,  $p= 0.013$ ).

**Nguyen VB, Nguyen TT, Huynh NC, Nguyen KD, Le TA, Hoang HT. Effects of non-surgical periodontal treatment in rheumatoid arthritis patients: A randomized clinical trial. Dent Med Probl. 2021;58(1):97-105.**

7) ERC OPERA (Outcomes of periodontal therapy in rheumatoid arthritis) que evaluó si la terapia periodontal intensiva reduce la actividad de la enfermedad en pacientes con AR

activa y periodontitis. Se incluyeron 60 participantes y fueron asignados al azar a recibir tratamiento periodontal en forma inmediato o diferida. Tanto las medidas de evaluación clínicas como ultrasonográficas de la actividad de la enfermedad tendieron a mejorar en ambos grupos. Pero esta mejoría fue más pronunciada en grupo de tratamiento periodontal inmediato, especialmente durante los primeros 3 meses del estudio. Hubo un mayor recuento de articulaciones dolorosas y de la evaluación global del paciente por escala visual análoga (EVA) en el grupo control. Y tanto el DAS28-PCR como los parámetros ultrasonográficos mejoraron en el grupo que recibió tratamiento.

**de Pablo P, Serban S, Lopez-Oliva I, Rooney J, Hill K, Raza K. Outcomes of periodontal therapy in rheumatoid arthritis: The OPERA feasibility randomized trial. J Clin Periodontol. 2023;50(3):295-306.**

## **Efecto de la suspensión del tabaquismo en artritis reumatoidea**

**Referencias identificadas: 89**

**Artículos incluidos y analizados: 4**

1) Subanálisis del estudio observacional longitudinal multicéntrico, Better AntiRheumatic PharmacO Therapy (BARFOT), que evaluó si el cese tabáquico luego del inicio de la artritis reumatoidea (AR) tiene algún efecto sobre la actividad de la enfermedad. Un total de 1362 pacientes completaron un cuestionario autorreportado sobre consumo tabáquico, 38% (n= 514) nunca habían fumado, 36% (n= 490) habían fumado previamente, y 17% (n= 231) eran fumadores actuales. Un total de 127 pacientes (9.3%) dejaron de fumar durante el año de inclusión o después de la inclusión en el estudio. No se encontraron diferencias significativas de la actividad de la enfermedad medida por el Disease Activity Score 28 (DAS28), dolor por escala visual análoga (EVA), Health Assessment Questionnaire (HAQ), respuesta de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) según el estado tabáquico.

**Andersson MLE, Bergman S, Söderlin MK. The Effect of Stopping Smoking on Disease Activity in Rheumatoid Arthritis (RA). Data from BARFOT, a Multicenter Study of Early RA. Open Rheumatol J. 2012;6:303-9.**

2) Subanálisis de la cohorte multicéntrica de pacientes con AR temprana Etude et Suivi des Polyarthrites Indifférenciées Récentes (ESPOIR) que evaluó la asociación del tabaquismo con la actividad y severidad de la AR; como así también, el efecto del cese tabáquico en los desenlaces de la enfermedad. Al basal, 138 (21.5%) pacientes eran fumadores, 168 (26.2%) habían fumado previamente y 335 (52.3%) nunca habían fumado. Durante el primer año del estudio, sólo 16 pacientes dejaron de fumar. No se encontraron diferencias significativas en los índices de actividad de la AR ni en la progresión radiográfica, entre los pacientes que dejaron de fumar y los fumadores actuales.

**Vesperini V, Lukas C, Fautrel B, Le Loet X, Rincheval N, Combe B. Association of tobacco exposure and reduction of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: Results from a French multicenter cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(12):1899-906.**

3) Revisión sistemática de la literatura (RSL) Cochrane que evaluó la evidencia sobre los efectos de las intervenciones de cesación tabáquica y la actividad de la enfermedad en personas con enfermedades inflamatorias articulares. Se identificaron 1109 referencias y se incluyeron y analizaron 2 estudios randomizados controlados (ERC) que incluyeron 57 pacientes tabaquistas y con diagnóstico de AR. Estos ERC aplicaron diferentes intervenciones para dejar de fumar, presentaban muy baja calidad de evidencia y alta heterogeneidad clínica. No hubo evidencia sobre si estas intervenciones redujeron la actividad de la enfermedad.

**Roelsgaard IK, Esbensen BA, Østergaard M, Rollefstad S, Semb AG, Christensen R, et al. Smoking cessation intervention for reducing disease activity in chronic autoimmune inflammatory joint diseases. Cochrane Database Syst Rev. 2019;9(9):CD012958.**

4) Estudio de casos y controles que comparó pacientes con AR con distintos hábitos tabáquicos en relación al riesgo de presentar inflamación y dolor articular, o cambios en el cuestionario Short Form-36 (SF-36), HAQ y en escalas de depresión y ansiedad. Se incluyeron 1531 pacientes con diagnóstico de AR. Al basal, 376 (25%) pacientes

eran fumadores actuales. Al año de seguimiento los fumadores tenían más probabilidades de tener mayor número de articulaciones inflamadas (odds ratio -OR- 1.7 intervalo de confianza -IC-95% 1.2-2.2) en comparación con los no fumadores. Aquellos que dejaron de fumar entre el basal y el seguimiento de un año reportaron menos articulaciones inflamadas que los que continuaron fumando (OR 0.6 IC95% 0.4-1, p= 0.002). A los 3 años de seguimiento, los fumadores persistían con mayor número de articulaciones inflamadas (OR 1.5 IC95% 1.0-2.1), en comparación con aquellos que no habían fumado al basal ni durante el seguimiento. No hubo diferencias significativas en cuanto al recuento articular entre los fumadores corrientes y aquellos que habían dejado de fumar entre el basal y los tres años de seguimiento.

**Alfredsson L, Klareskog L, Hedström AK. Influence of Smoking on Disease Activity and Quality of Life in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From a Swedish Case–Control Study With Longitudinal Follow-Up. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023;75(6):1269-77.**

## **Reducción y suspensión del tratamiento en artritis reumatoidea**

**Referencias identificadas: 420**

**Artículos incluidos y analizados: 13 + 1 artículo manual**

### **Revisiones sistemáticas de la literatura (RSL)**

1) RSL que evaluó la suspensión de drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) sintéticos convencionales (-sc) en pacientes con artritis reumatoide (AR). Se incluyeron y analizaron 9 estudios (6 ensayos randomizados controlados -ERC- y 3 series de casos) que incluyeron un total de 503 pacientes. Se examinaron los efectos de retirar metotrexato (MTX), sales de oro, penicilamina, azatioprina u otros DMARD-sc. En 5 ERC se suspendieron las DMARD-sc y en 1 se administraron a dosis reducidas. Los pacientes que continuaron con DMARD-sc a su dosis inicial eran significativamente menos propensos a experimentar recaídas o deterioro o empeoramiento en la AR que los pacientes que suspendieron el tratamiento (riesgo relativo -RR- 0.31 intervalo de confianza -IC- 95% 0.16-0.57,  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 54\%$ )

**O'Mahony R, Richards A, Deighton C, Scott D. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2010;69(10):1823-6.**

2) RSL y metaanálisis que evaluó el riesgo de reactivación de la enfermedad en pacientes con AR con baja actividad de la enfermedad o en remisión al reducir (ajustar o suspender) la terapia con DMARD biológicos (-b). Se identificaron 8147 referencias y se incluyeron y analizaron 25 estudios.

- Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi): 10 estudios (11 brazos de estudios) que redujeron la dosis de TNFi. Se observó menor tasas de recaídas en pacientes con baja actividad de la enfermedad o remisión y reducción o interrupción de dosis: estudios con puntuaciones de calidad buenas, 0.26 IC 95% 0.17-0.39, y moderadas 0.49 IC 95% 0.27-0.73, y la tasa global de recaída fue 0.33 IC95% 0.23-0.45;  $I^2 = 93.1\%$ .

- Tocilizumab (TCZ): 3 estudios. Las tasas de reactivación en pacientes con baja actividad o remisión por suspensión fueron del 41% después de 6 meses en 1 estudio y 55% y 87% al año en los otros 2 estudios.

- Abatacept (ABA): 3 estudios. Las tasas de reactivación en 3 estudios que redujeron la intensidad del tratamiento fueron del 72% a los 6 meses en 1 estudio y 34% y 41% al año en los otros 2 estudios.

Cinco estudios que evaluaron la progresión radiográfica en pacientes que redujeron la intensidad del tratamiento encontraron una progresión limitada o nula.

**Kuijper TM, Lamers-Karnebeek FB, Jacobs JW, Hazes JM, Luime JJ. Flare Rate in Patients with Rheumatoid Arthritis in Low Disease Activity or Remission When Tapering or Stopping Synthetic or Biologic DMARD: A Systematic Review. J Rheumatol. 2015;42(11):2012-22.**

3) RSL que evaluó la eficacia de suspender las DMARD-b en pacientes con AR en remisión sostenida o baja actividad de la enfermedad. Se identificaron 1120 referencias y se incluyeron y analizaron 6 ERC. El mantenimiento de las dosis de las DMARD-b aumentaron la frecuencia de baja actividad de la enfermedad en un 34% ( $n = 1828$ ; evidencia de baja calidad) y de la remisión en un 43% ( $n = 1623$ ; evidencia de baja calidad) en comparación con suspender las DMARD-b como etanercept (ETN) o adalimumab (ADA). La continuación del tratamiento también resultó en un menor riesgo



de progresión radiográfica el número necesario para tratar (NNT) comparado con la suspensión el tratamiento fue de 12 (IC95% 7-56; evidencia de calidad moderada). Las evaluaciones de dolor y discapacidad fueron peores en aquellos que interrumpieron el ETN (evidencia de calidad moderada), pero no se observaron diferencias con ADA (evidencia de baja calidad). La evaluación global del médico no fue significativamente diferente entre la suspensión y la continuación para ADA, pero fue menor en los grupos que continuaron con ETN 25 o 50 mg/semana. La evaluación global del paciente reveló una actividad de la enfermedad más severa en aquellos que interrumpieron ETN, pero no se observaron diferencias significativas en la suspensión de ADA. Los pacientes que interrumpieron ADA y ETN 25 mg tenían más articulaciones inflamadas en comparación con aquellos que continuaron el tratamiento. La suspensión de ADA aumentó el número de articulaciones dolorosas.

**Galvao TF, Zimmermann IR, da Mota LM, Silva MT, Pereira MG. Withdrawal of biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2016;35(7):1659-68.**

4) RSL y metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de la estrategia de reducción frente a la continuación de DMARD-b en pacientes con AR en baja actividad de la enfermedad o en remisión. Se identificaron 1051 referencias y se incluyeron y analizaron 5 ERC (771 participantes). Recaída de la enfermedad: No hubo una diferencia estadísticamente significativa en el número de participantes que experimentaron una recaída de la enfermedad entre la terapia de reducción de dosis y la terapia de continuación (RR 1.14 IC95% 0.88-1.49). Los análisis de subgrupo de reducción progresiva de dosis tampoco mostraron una diferencia significativa en la recaída de la enfermedad, al aumentar el intervalo de las inyecciones y la terapia de continuación (RR 1.22 IC95% 0.50-2.98;  $I^2= 0\%$ ). El subgrupo de reducción de dosis de DMARD-b en un 50% no mostró diferencias en comparación con el tratamiento de continuación. Otros resultados de eficacia: La terapia de reducción de dosis en comparación con la terapia de continuación, mostró menor mejoría en la capacidad funcional y ligeramente mayor progresión radiográfica en la puntuación de pinzamiento del espacio articular, pero estas diferencias no alcanzaron significación estadística (diferencia media estandarizada -DME- 0.11 IC95% 0.03-0.19 y DME 0.43 IC95% 0.11-0.74, respectivamente). La progresión radiográfica según el score de Sharp/van der Heijde (SvdHS) modificado no mostró diferencias estadísticas entre los grupos.

**Jiang M, Ren F, Zheng Y, Yan R, Huang W, Xia N, et al. Efficacy and safety of down-titration versus continuation strategies of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis with low disease activity or in remission: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Rheumatol. 2017;35(1):152-60.**

5) RSL y metaanálisis que evaluó el riesgo de perder el estado de remisión, de baja actividad de la enfermedad o de progresión radiográfica en el caso de suspender o reducir las dosis de DMARD-b en comparación con la continuación del régimen de tratamiento inicial en pacientes con AR en remisión o en baja actividad de la enfermedad. Se identificaron 232 referencias y se incluyeron y analizaron 17.

• Discontinuación de DMARD-b (seguimiento 48-78 semanas):

- Aumento del riesgo de perder la remisión (RR 1.97 IC95% 1.43-2.73,  $p < 0.0001$ ).
- Aumento del riesgo de perder la baja actividad de la enfermedad (RR 2.24 IC95% 1.52-3.30,  $p < 0.0001$ ).
- Aumento del riesgo en la progresión radiográfica (RR 1.09 IC95% 1.02-1.17,  $p = 0.01$ ).

• Reducción de las dosis de DMARD-b:

- Aumento del riesgo de perder la remisión (RR 1.23 IC95% 1.06-1.42, p= 0.006)
- No hubo aumento del riesgo de perder la baja actividad de la enfermedad (RR 1.02 IC 95% 0.85-1.23, p= 0.81).
- No hubo aumento del riesgo de progresión radiográfica (RR 1.09 IC95% 0.94-1.26, p= 0.26).

En resumen, la interrupción de DMARD-b aumenta el riesgo de perder la remisión o la baja actividad de la enfermedad y la progresión radiográfica, mientras que la reducción de las dosis de DMARD-b no aumenta el riesgo de perder la baja actividad de la enfermedad ni la progresión radiográfica, aunque hay un aumento del riesgo de perder la remisión.

**Henaux S, Ruysen-Witrand A, Cantagrel A, Barnetche T, Fautrel B, Filippi N, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2018;77(4):515-22.**

6) RSL que evaluó la posibilidad de interrumpir y/o reducir la dosis de TNFi en pacientes con AR en remisión o baja actividad de la enfermedad. Se identificaron 70 referencias y se incluyeron y analizaron 16 estudios. Los resultados sugieren que la inducción de un estado de remisión o baja actividad de la enfermedad estable mediante el uso de TNFi, seguido de una reducción de la dosis y/o interrupción de estos medicamentos, puede estar asociada con el mantenimiento de una buena respuesta clínica en un subconjunto de pacientes afectados por la enfermedad en sus etapas iniciales.

A partir de esta RSL se realizaron las siguientes recomendaciones:

- En pacientes con AR de inicio reciente y remisión sostenida (3-6 meses), hay evidencia de que la reducción de la dosis de ETN no resulta en pérdida de la respuesta clínica en cuanto a actividad de la enfermedad, desenlaces radiográficos y funcionales, en aproximadamente el 80% de los pacientes durante 12 meses de seguimiento. **Nivel de evidencia 1a, Acuerdo 93%**

- No se observa diferencia en eventos adversos entre los pacientes con AR que continúan las DMARD-b y los pacientes que reducen la dosis de ETN y ADA durante 12 meses de seguimiento. Además, 1 estudio observacional a largo plazo mostró una tendencia a una menor tasa de infecciones durante el período de reducción de la dosis. **Nivel de evidencia 2b, Acuerdo 100%**

- La interrupción de ADA y ETN es menos efectiva que la continuación del tratamiento en cuanto a la actividad de la enfermedad los desenlaces radiográficos y funcionales. En pacientes con AR de inicio reciente con un tiempo de evolución <12 meses, tratados tempranamente con ETN o ADA y que alcanzan baja actividad de la enfermedad o remisión, es posible mantener la misma respuesta clínica después de la interrupción de los TNFi en aproximadamente el 40% de los casos, durante al menos 6 meses. **Nivel de evidencia 1a, Acuerdo 100%**

- Los pacientes que interrumpieron ADA tuvieron menor frecuencia de infecciones que los pacientes en el régimen terapéutico habitual durante el período de observación. **Nivel de evidencia 1b, Acuerdo 94%**

**Ruscitti P, Sinigaglia L, Cazzato M, Grembiale RD, Triolo G, Lubrano E, et al. Dose adjustments and discontinuation in TNF inhibitors treated patients: when and how. A systematic review of literature. Rheumatology (Oxford). 2018;57(57 Suppl 7):vii23-vii31.**

7) RSL que evaluó los beneficios y perjuicios de la reducción de dosis o suspensión del tratamiento con TNFi en la actividad de la enfermedad, la capacidad funcional, los costos, la seguridad y el daño radiográfico en comparación con el tratamiento habitual en

pacientes con AR en baja actividad de la enfermedad ( $\geq 3$  meses). Se identificaron 1607 referencias y se incluyeron y analizaron 14 estudios (13 ERC y 1 estudio clínico controlado, con un total de 3315 participantes).

- La reducción de la dosis de TNFi no generó una diferencia significativa o solo una pequeña diferencia en el Disease Activity Score 28 (DAS28) después de 26 a 52 semanas (evidencia de alta certeza, diferencia media -DM- 0.06 IC95% -0.11-0.24) en comparación con la continuación del tratamiento. Además, la reducción de la dosis de TNFi tampoco resultó en un deterioro del Health Assessment Questionnaire (HAQ) luego de 26 a 52 semanas (DM 0.09 IC95% 0.00-0.19). La reducción de la dosis de TNFi probablemente aumenta ligeramente la proporción de participantes con progresión radiográfica mínima después de 52 semanas RR 1.22 IC 95% 0.76 a 1.95 (evidencia de certeza moderada); diferencia de riesgo absoluto 2% más alto). La reducción de la dosis de TNFi puede causar una pequeña diferencia o ninguna diferencia en la proporción de participantes en remisión persistente (evidencia de baja certeza). La reducción de la dosis de TNFi guiada según la actividad de la enfermedad puede generar una pequeña diferencia o ninguna diferencia en el DAS28 a las 72-78 semanas (evidencia de baja certeza) y puede aumentar ligeramente la proporción de participantes con progresión radiográfica mínima (evidencia de baja certeza) y generar un ligero deterioro en la función después de 18 meses (evidencia de certeza moderada, DM 0.2, IC95% 0.02-0.42). Sin embargo, esta estrategia no generó una diferencia significativa en la proporción de participantes en remisión persistente después de 18 meses de seguimiento (evidencia de alta certeza, RR 0.89 IC95% 0.75-1.06).

- Los resultados muestran que la suspensión de TNFi probablemente aumenta ligeramente el DAS28 a las 28 a 52 semanas (evidencia de certeza moderada, DM 0.96 IC95% 0.67-1.25) y la remisión persistente disminuye en un rango de RR 0.16-0.77 (evidencia de baja certeza). También, aumenta la proporción de participantes con progresión radiográfica mínima después de 52 semanas (evidencia de alta certeza, RR 1.69 IC95% 1.10-2.59) y puede llevar a un ligero deterioro en el HAQ (evidencia de baja certeza).

**Verhoef LM, van den Bemt BJ, van der Maas A, Vriezekolk JE, Hulscher ME, van den Hoogen FH, J. Down-titration and discontinuation strategies of tumour necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. Cochrane Database Syst Rev. 2019;5(5):CD010455.**

8) RSL y metaanálisis que evaluó el efecto de la reducción de DMARD-b como ABA, ADA, certolizumab pegol (CZP), ETN o TCZ sobre la actividad de la AR. Se identificaron 1491 referencias y se incluyeron y analizaron 10 estudios con un total de 1331 participantes. La actividad de la enfermedad no difirió significativamente con la reducción de dosis o el espaciado de dosis en comparación con el mantenimiento de la dosis de DMARD-b (certeza muy baja de la evidencia, RR 0.9 IC95% 0.78-1.04;  $I^2= 60\%$ ). La discapacidad funcional, medida por el HAQ, aumentó significativamente en el grupo de intervención (certeza baja de la evidencia, DME 0.15 IC95% 0.01-0.30;  $I^2= 0\%$ ) pero permaneció no significativa según el intervalo predictivo estimado (-0.08-0.39).

**Vasconcelos LB, Silva MT, Galvao TF. Reduction of biologics in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int. 2020;40(12):1949-59.**

9) RSL y metaanálisis que evaluó el riesgo de reactivación de la enfermedad luego de reducción o suspensión de DMARD-b o DMARD sintéticos dirigidos (-sd) en adultos con AR o espondilitis anquilosante (EA). Se identificaron 10717 referencias y se incluyeron y

analizaron 22 estudios. Se demostró un mayor riesgo de recaída cuando se comparó la reducción de DMARD-b/DMARD-sd con la continuación de las mismas.

Metaanálisis de pacientes con AR:

- Riesgo de reactivación luego de reducción de dosis (RR 1.42 IC95% 1.11-1.81; I<sup>2</sup>= 59%).
- Riesgo de reactivación luego de suspensión de dosis (RR 2.16 IC95% 1.69-2.75; I<sup>2</sup>= 69%).
- Riesgo de reactivación persistente luego de reducción de dosis (RR 1.57 IC95% 0.95-2.58; I<sup>2</sup>= 0%).
- Riesgo de reactivación persistente luego de suspensión de dosis (RR 4.35 IC95% 2.13-8.88; I<sup>2</sup>= 38%).

**Uhrenholt L, Christensen R, Dinesen WKH, Liboriussen CH, Andersen SS, Dreyer L, et al. Risk of flare after tapering or withdrawal of biologic/targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis or axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2022;61(8):3107-22.**

10) RSL y metaanálisis que evaluó si es posible mantener la remisión de la enfermedad luego de reducir la dosis de MTX en pacientes con AR en tratamiento combinado con TNFi, TCZ, ABA o tofacitinib (TOF). Se identificaron 4429 referencias y se incluyeron y analizaron 10 estudios, con un total de 2000 pacientes. Los pacientes que redujeron la dosis de MTX tuvieron una reducción del 10% en la capacidad de mantener la remisión, con un RR agrupado global de 0.90 (IC95% 0.84-0.97; I<sup>2</sup>= 0%). Sesgo de publicación bajo.

**Meng CF, Rajesh DA, Jannat-Khah DP, Jivanelli B, Bykerk VP. Can Patients With Controlled Rheumatoid Arthritis Taper Methotrexate From Targeted Therapy and Sustain Remission? A Systematic Review and Metaanalysis. J Rheumatol. 2023;50(1):36-47.**

11) RSL que evaluó el efecto de la suspensión de MTX sobre la actividad de la enfermedad y la tasa de remisión en pacientes que alcanzaron la remisión luego del tratamiento con DMARD-b o DMARD-sd con MTX. Se identificaron 2460 referencias y se incluyeron y analizaron 6 ERC, con un total de 1430 pacientes, 734 en el grupo de suspensión y 696 en el grupo de continuación. En comparación con la terapia de combinación continua, la reducción gradual o la discontinuación de MTX aumentó el DAS28 a 0.20 (IC95% 0.09-0.32; I<sup>2</sup> = 0%) y disminuyó el porcentaje de pacientes en baja actividad de la enfermedad (DAS28 <3.2) (RR 0.88 IC95% 0.80-0.97; I<sup>2</sup> = 0%). Sin embargo, la suspensión de MTX no disminuyó las tasas de remisión evaluadas por DAS28 (RR 0.9 IC95% 0.81-1.01), por Simplified Activity Index (SDAI) (RR 0.93 IC95% 0.77-1.11), por Clinical Disease Activity Index (CDAI) (RR 0.9 IC95% 0.74- 1.11) o por criterios de remisión ACR/EULAR (RR 0.95 IC95% 0.7-1.29).

**Wang X, Tang Z, Huang T, Hu H, Zhao Y, Liu Y. Withdrawal of MTX in rheumatoid arthritis patients on bDMARD/tsDMARD plus methotrexate at target: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2023;62(4):1410-6.**

## Guías/recomendaciones

1) Actualización 2018 de las recomendaciones APLAR (Liga Asia-Pacífico de Asociaciones de Reumatología) para el tratamiento de la artritis reumatoidea.

- En pacientes con AR establecida, la consideración de reducir o interrumpir la terapia dirigida sólo debe realizarse cuando la enfermedad esté en remisión sostenida durante un tiempo mayor a 12 meses, especialmente si el paciente está recibiendo un DMARD-sc concomitante (Nivel de evidencia moderado, Acuerdo 100%). La recomendación se basó principalmente en evidencia de calidad moderada proveniente de muy pocos estudios con heterogeneidad.

**Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2019;22(3):357-75.**

2) Guía del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para el tratamiento de la artritis reumatoidea 2021.

- Debido al riesgo moderado a alto de brotes y al potencial daño irreversible a largo plazo asociado con la suspensión de las DMARDs, se recomienda que los pacientes mantengan una dosis terapéutica de al menos una DMARD.

- Los pacientes deben estar en remisión o al menos en baja actividad de la enfermedad durante al menos 6 meses antes de la reducción.

- La continuación de todos las DMARD a su dosis actual se recomienda condicionalmente sobre la reducción de dosis de una DMARD. **Recomendación condicional**

- La reducción de dosis (disminuir la dosis o aumentar el intervalo de dosificación) se recomienda condicionalmente sobre la discontinuación gradual (reducir gradualmente la dosis de una DMARD y posteriormente detenerla) de una DMARD. **Recomendación condicional**

- La discontinuación gradual se recomienda sobre la discontinuación abrupta de una DMARD para pacientes que están en remisión o al menos en baja actividad de la enfermedad durante al menos 6 meses. **Recomendación condicional**

- La discontinuación gradual de la sulfasalazina (SSZ) se recomienda condicionalmente sobre la discontinuación gradual de la hidroxicloroquina (HCQ) para pacientes que reciben triple terapia y desean suspender una DMARD, debido a la mayor seguridad de HCQ. **Recomendación condicional**

- La discontinuación gradual de MTX se recomienda condicionalmente sobre la discontinuación gradual de la DMARD-b o DMARD-sd en pacientes que toman MTX junto con una DMARD-b o DMARD-sd y desean suspender una DMARD. En ausencia de evidencia directa, se prefiere la discontinuación gradual de MTX porque una DMARD-b o DMARD-sd se agrega típicamente después de una respuesta inadecuada a MTX. Por lo tanto, es más probable que el uso continuo del DMARD-b o DMARD-sd mantenga el control de la enfermedad que el uso continuo de MTX. **Recomendación condicional**

-La discontinuación gradual de la DMARD-b o DMARD-sd puede ser preferida dependiendo de las comorbilidades, el riesgo de infección, los costos, así como las preferencias del paciente y del médico. Muchos pacientes tratados con ciertos anticuerpos monoclonales pueden necesitar tratamiento con MTX para prevenir la formación de anticuerpos anti-droga.

**Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2021;73(7):1108-23.**

3) Recomendaciones de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) para el manejo de la AR con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos (-sc o -sd) y biológicos (-b): actualización 2022.

- En pacientes en remisión según los criterios de remisión ACR/EULAR sostenida durante al menos 6 meses y sin glucocorticoides (GC) se puede considerar la reducción de dosis de las DMARD (DMARD-b/DMARD-sd y/o DMARD-sc) sin diferencias en el resultado si se reduce primero el DMARD-b o DMARD-sc.
- No hay una secuencia preferida para la reducción de DMARD y puede dejarse a discreción de los pacientes y reumatólogos en una decisión compartida, pero teniendo en cuenta los costos.
- Suspender DMARD-b y/o DMARD-sc conducirá a brotes en la mayoría de los pacientes. Es preferible la reducción de dosis o el aumento del intervalo (o espaciamiento), pero no sería aconsejable suspender el tratamiento por completo.
- Los ensayos de reducción son muy heterogéneos, se necesitaría estandarización por parte de reguladores o sociedades profesionales (95.4% de los votos).

**Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):3-18.**