



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS
ANTIRREUMÁTICOS EN EL CURSO ARTRITIS REUMATOIDE.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: LISSETH PAOLA GARCÍA SEGARRA

DIRECTOR: MÉD. MARIELA BELÉN NOVILLO ARÉVALO, ESP

AZOGUES - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS
ANTIRREUMÁTICOS EN EL CURSO ARTRITIS REUMATOIDE.**

REVISIÓN SISTEMÁTICA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: LISSETH PAOLA GARCÍA SEGARRA

DIRECTOR: MÉD. MARIELA BELÉN NOVILLO ARÉVALO, ESP

AZOGUES - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

LISSETH PAOLA GARCÍA SEGARRA portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302391743**. Declaro ser el autor de la obra: "**Eficacia del tratamiento con biológicos antirreumáticos en el curso artritis reumatoide. Revisión Sistemática**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **27 de mayo de 2025**

**LISSETH PAOLA
GARCIA SEGARRA**

Firmado digitalmente por
LISSETH PAOLA GARCIA
SEGARRA
Fecha: 2025.05.28 11:42:44
-05'00'

F:

Liseth Paola García Segarra

C.I. 0302391743

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR / DIRECTOR

Certifico que el presente trabajo denominado: " Eficacia del tratamiento con biológicos antirreumáticos en el curso artritis reumatoide. Revisión Sistemática", realizado por Lisseth Paola García Segarra con documento de identidad: 0302391743 previo a la obtención del título de médico/a, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica: por lo que se encuentra apto para su presentación y defensa ante el respectivo tribunal.

Dra. Mariela Novillo Arévalo
MEDICINA INTERNA

CI. 0105781918
Senescyt: 1037-2023-666883

Mariela Novillo Arévalo
Dra. Mariela Novillo Arévalo

CI: 0105781918

E-mail: mariela.novillo@ucacue.edu.ec

www.ucacue.edu.ec

Agradecimiento.

Agradecer no es fácil cuando el corazón rebasa de gratitud. No existen suficientes palabras para expresar la dimensión de lo que siento por quienes han sido parte de este recorrido.

En primer lugar, gracias a Dios, porque incluso en el cansancio, la incertidumbre o el temor, sentí su presencia guiando mi camino con propósito y misericordia.

A mi madre, Patricia Segarra, le debo más de lo que esta vida permite retribuir. Usted ha sido fuerza, refugio, guía y sostén. Gracias por sus madrugadas compartidas conmigo en silencio, por sus oraciones, por sus lágrimas escondidas, por su lucha incansable para que yo pudiera llegar hasta aquí. Por haber creído en mí incluso cuando yo no podía hacerlo. Gracias por no soltarme nunca, ni en los días buenos ni en los difíciles. Esta tesis, aunque escrita con mis manos, lleva en cada palabra su esfuerzo, su sacrificio y su amor. Usted no solo me dio la vida, me ha enseñado a vivirla con dignidad, con coraje y con fe. No habría podido lograrlo sin usted. Ha sostenido mi vida y mi vocación con una fuerza que solo una madre como usted puede tener. Este logro es tan mío como suyo.

A mi hermano, Israel Fajardo, gracias por ser esa presencia constante, por su compañía discreta, por cada gesto de apoyo y por confiar en mí incluso en los momentos en que yo dudaba de mis propias capacidades. Su cariño fraterno y sus palabras oportunas han sido vitales en este proceso. A mi abuelito, Manuel Segarra gracias por sembrar en mí los valores que me han guiado en esta formación: la honestidad, la perseverancia, el respeto y el amor por la familia. Su sabiduría sigue viva en cada decisión que tomo.

A mis tías y primas, gracias por su apoyo incondicional, por su generosidad, por estar presentes siempre con cariño, ánimo y disposición para ayudar sin esperar nada a cambio. Su acompañamiento ha sido invaluable en mi proceso académico y personal.

A la familia Quevedo, mi profundo agradecimiento. A pesar de que no nos une un lazo de sangre, han estado conmigo como si fuéramos familia. En los momentos más duros de este camino, su apoyo fue fundamental. Gracias por su afecto, por su respaldo sincero, por abrirme las puertas de su hogar y de su corazón. Ustedes han sido un verdadero sostén y una extensión de mi propia familia. Jamás olvidaré lo mucho que han significado en mi vida como futuro médico y como persona.

A mi familia en general y a mis amigos más cercanos, gracias por su comprensión, por su paciencia cuando las exigencias académicas me alejaban, por celebrar cada paso, por estar ahí sin condiciones. Cada palabra de aliento, cada gesto de apoyo, cada abrazo oportuno me ha recordado que no camino solo. Ustedes han sido alegría en los días difíciles y fuerza en los momentos de flaqueza.

Este trabajo, más allá de su valor académico, representa un pedazo del corazón de todos ustedes. A cada persona que me ha acompañado en este camino, les debo más de lo que puedo expresar con palabras.

Gracias infinitas, con todo mi ser.

Dedicatoria.

A Dios, por ser mi guía y fortaleza en cada paso de este camino. A mi madre, Patricia Segarra, porque su vida entera ha sido una entrega silenciosa, una muestra de valentía diaria y un amor que no conoce límites. Cada página de este trabajo lleva impresa la huella de su esfuerzo, su fe y su lucha incansable por mi bienestar. Esta meta es reflejo de todo lo que usted ha sembrado en mí. A mi hermano, Israel Fajardo, cuya presencia ha sido un ancla serena en medio de la tempestad. Su apoyo, su paciencia y su lealtad inquebrantable han sido una parte esencial en la construcción de este sueño. A mis amigos y familiares cercanos, por su presencia, afecto y por creer en mí incluso cuando yo dudé.

Esta tesis es para todos ustedes, con amor y gratitud eterna.

Eficacia del tratamiento con biológicos antirreumáticos en el curso artritis
reumatoide. Revisión Sistemática

Liseth Paola García Segarra, Mariela Belén Novillo Arévalo

Universidad Católica de Cuenca, liseth.garcia@est.ucacue.edu.ec

Resumen

La artritis reumatoide una enfermedad inflamatoria crónica sistémica que afecta las articulaciones, causando dolor, rigidez, deformidad y disminución en la calidad de vida y funcionalidad en pacientes, produce daño articular irreversible y discapacidad progresiva si no se trata adecuadamente. Los fármacos biológicos antirreumáticos, certolizumab pegol, etanercept y tocilizumab, han revolucionado el manejo clínico, proporcionando una alternativa eficaz para controlar la actividad inflamatoria e inducir remisión clínica mejorando la calidad de vida de los pacientes. **Objetivo:** Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos en pacientes con artritis reumatoide. **Metodología:** El estudio, de enfoque cualitativo descriptivo retrospectivo, sigue el modelo PRISMA 2020 para revisión sistemática. Evaluación de la eficacia de antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos certolizumab pegol, etanercept, y tocilizumab en monoterapia o combinados con FARME convencionales o corticoides. Se seleccionaron 19 artículos según los criterios de inclusión. **Resultados:** certolizumab pegol, tocilizumab y etanercept demostraron eficacia en la remisión clínica y funcional, con tasas de remisión CDAI del 52.3%, 50% y 43%, mejoraron notablemente la calidad de vida medida por HAQ-DI, certolizumab pegol mostró menor incidencia de infecciones graves, mientras que tocilizumab presentó mayor riesgo de alteraciones hepáticas y hematológicas, y etanercept mayor frecuencia de infecciones respiratorias. **Conclusiones:** los biológicos

son eficaces y seguros para el manejo de la artritis reumatoide, con diferencias en eficacia y perfil de seguridad que guían la elección individualizada del tratamiento en combinación con fármacos convencionales potencia la respuesta clínica y funcional.

Palabras clave: artritis reumatoide, biológicos, tratamiento, eficacia

*Efficacy of Treatment with Biologic Antirheumatic Drugs in the Course of Rheumatoid
Arthritis: A Systematic Review*

Abstract

La Rheumatoid arthritis is a chronic systemic inflammatory disease that affects the joints, causing pain, stiffness, deformity, and decreased quality of life and functionality in patients, resulting in irreversible joint damage and progressive disability if not adequately treated. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)—certolizumab pegol, etanercept, and tocilizumab—have revolutionized clinical management by providing an effective alternative to control inflammatory activity and inducing clinical remission, thereby improving patients' quality of life. **Objective:** To conduct a systematic review of the literature on the efficacy of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. **Methodology:** The study, with a retrospective descriptive qualitative approach, follows the PRISMA 2020 model for systematic review. It evaluated the efficacy of biologic disease-modifying antirheumatic drugs—certolizumab pegol, etanercept, and tocilizumab—used as monotherapy or combined with conventional DMARDs or corticosteroids. Nineteen articles were selected based on inclusion criteria. **Results:** Certolizumab pegol, tocilizumab, and etanercept demonstrated efficacy in achieving clinical and functional remission, with Clinical Disease Activity Index (CDAI) remission rates of 52.3%, 50%, and 43%, respectively. They significantly improved quality of life as measured by the Health Assessment Questionnaire – disability Index (HAQ-DI). Certolizumab pegol showed a lower incidence of serious infections, tocilizumab presented a higher risk of hepatic and hematological abnormalities, and etanercept a higher frequency of respiratory infections. **Conclusions:** Biologics are effective and safe for the management of rheumatoid arthritis, with differences in efficacy and safety profile that guide the individualized choice of

treatment in combination with conventional drugs to enhance clinical and functional response.

Keywords: rheumatoid arthritis, biologics, treatment, efficacy

ÍNDICE

Introducción.....	1
Metodología.....	3
Diseño de estudio.....	3
Criterios de elegibilidad.....	3
Búsqueda de la información	6
Organización de la información.....	6
Resultados.....	7
Discusión	36
Conclusión.....	45
Referencias	48
Anexos.....	52
ANEXO 1: PROTOCOLO	52
1. DATOS GENERALES DEL PROYECTO DE TITULACIÓN.....	52
TÍTULO:.....	52
2. DESCRIPCIÓN DE LA PROPUESTA	53
2.1. RESUMEN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.....	53
2.2. PALABRAS CLAVE.....	53
2.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	53
2.4. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	55
2.5. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	74
2.6. OBJETIVOS.....	74
2.6.1. GENERAL.....	74
2.6.2. ESPECÍFICOS	74
2.7. DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA.....	74
Diseño	74
Estrategia de búsqueda	74
Criterios de inclusión y exclusión	75
Organización de la información	75
2.8. RESULTADOS ESPERADOS	76
3. PLANIFICACIÓN (CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES)	76
4. PRESUPUESTO	76
5. REFERENCIAS PROTOCOLO	77

INTRODUCCIÓN

El enfoque clínico de artritis reumatoide nace con el médico Alfred Baring a finales de la década de 1850. Nichols y Richardson entre el año 1905 y 1909 dieron una visión clínico-patológica y clasificaron en dos grupos a las enfermedades reumáticas; artritis y artrosis. La farmacoterapia ha tenido una gran evolución en los últimos 50 años; el avance significativo para el tratamiento de la artritis se da con el descubrimiento de la cortisona. Veinte años después se prueba la eficacia del metrotexato, sin embargo, una gran cantidad de pacientes no toleran los efectos adversos de estos fármacos. Esto llevo a buscar mejores opciones terapéuticas y así nacieron los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) en la década de 1999 (1-3).

La artritis reumatoide se caracteriza como una enfermedad autoinmune inflamatoria de naturaleza sistémica que impacta aproximadamente al 0,5-1% de la población en general, presentando una prevalencia significativamente más elevada, de 3 a 5 veces, en mujeres en comparación con los hombres. Este trastorno provoca una respuesta inmunológica desregulada que se manifiesta a nivel sistémico, dando lugar a la inflamación crónica de las articulaciones. Alrededor del 30 - 50% de los pacientes responden de manera inadecuada a los tratamientos tradicionales con FARME sistémicos; es por ello que se desarrolló el manejo con FARME biológicos para contribuir notablemente a la mejoría resolutive del tratamiento para la artritis reumatoide. Se verificó que no solamente se ve el progreso de la terapéutica con la aparición de nuevos fármacos sino de estrategias de tratamiento para poder sobrellevar los efectos de la artritis reumatoide, no obstante, aún existen necesidades insatisfechas que son motivo de debate hasta la actualidad (4).

La terapia con biológicos se implementó tras la aprobación de la Food and Drug Administration a finales de la década de 1990 y principios de 2000, lo que generó un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y redujo la incidencia de efectos secundarios. En 2010, se establecieron criterios de clasificación por parte de la "Liga Europea contra el Reumatismo" (EULAR) y el "American College of Rheumatology" (ACR) para la detección temprana de la enfermedad (3).

Con el tiempo se han llevado a cabo varias investigaciones para determinar la eficacia del uso de medicamentos biológicos en pacientes con artritis reumatoide. Estos estudios a menudo han evaluado la eficacia de varios medicamentos biológicos en contraste con los placebos o los tratamientos convencionales. La evidencia de estos estudios puede diferir de acuerdo al fármaco, la cantidad de pacientes y los criterios de evaluación empleados; sin embargo, en general, se ha visto en dichos estudios una disminución de los síntomas, una mejora en la calidad de vida, un retardo en la progresión de la enfermedad, una mayor tasa de remisión y ha disminuido la necesidad de cirugías ortopédicas (1,5).

El propósito principal de este estudio de investigación es evaluar la efectividad de la terapia con fármacos biológicos en pacientes que padecen artritis reumatoide. Se busca alinear esta evaluación con los objetivos de desarrollo sostenible establecidos por la Organización Mundial de la Salud, específicamente el tercer numeral, que se enfoca en asegurar una vida saludable y fomentar el bienestar para todas las edades. Asimismo, se vincula con el plan nacional de desarrollo de Ecuador, dentro del eje social, con la meta de garantizar el acceso al cuidado de la salud integral, de manera gratuita y de alta calidad. En concordancia con las directrices de investigación de la Universidad Católica de Cuenca, particularmente en el literal número doce orientado

a la salud y bienestar a lo largo de los ciclos de vida, haciendo hincapié en la sublínea 1 que aborda la promoción de la salud y la prevención de enfermedades (6).

Debido a la relevancia de reunir, examinar y comunicar de manera precisa la evidencia científica disponible, es importante realizar una revisión sistemática centrada en la eficacia de los tratamientos con medicamentos antirreumáticos biológicos para la artritis reumatoide. En tanto, esto promueve a la mejor toma de decisiones clínicas en la calidad de la atención al paciente. Este enfoque beneficia a una amplia gama de profesionales de la salud, desde médicos generales hasta especialistas en reumatología, lo que les permite prescribir el tratamiento más efectivo para los pacientes y proporcionar una atención de alta calidad con el propósito de ralentizar la progresión de la enfermedad y, en última instancia, mejorar la calidad de vida de los afectados (7).

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

La investigación tiene un enfoque cualitativo descriptivo retrospectivo de tipo teoría fundamentada y de clase revisión sistemática modelo PRISMA 2020 (“Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses”) (8).

Criterios de elegibilidad

La investigación se llevó a cabo empleando la pregunta PICO, que corresponde a los siguientes: P) individuos de edad mayor a los 18 años diagnosticados con artritis reumatoide, I) aplicación de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept, rituximab y tocilizumab) de manera individual o en conjunto con fármacos

antirreumáticos convencionales (metotrexato, hidroxicloroquina, cloroquina, leflunomida o sulfasalazina) o en combinación con corticoides administrados de forma simultánea, C) comparación entre diversos fármacos biológicos modificadores de la enfermedad en el tratamiento de la artritis reumatoide, y O) evaluación de la eficacia a través de mediciones de cambios en los resultados.

Los criterios de inclusión corresponden a ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en estudios a pacientes con artritis reumatoide de ambos sexos, siguiendo los criterios del “Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo” (ACR/EULAR 2010) tratados con biológicos modificadores de la enfermedad certolizumab pegol (CTZ), tocilizumab y etanercept en monoterapia o combinada con otros FARME, y resultados que evalúen la eficacia del tratamiento como remisión o mejora de la actividad de la enfermedad, medida mediante el puntaje de DAS28 (“reducción en la puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones”), la “Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología” (EULAR), el “índice de Actividad de la Enfermedad Clínica” (CDAI) o el “Índice de Actividad de la Enfermedad Simplificada” (SDAI), otros mediadores como ACR20, ACR50 o ACR70 (“Criterios preliminares del American College of Rheumatology de remisión clínica de la artritis reumatoide 20, 50 y 70”), así como mejoras en la calidad de vida valoradas a través de instrumentos como el cuestionario HAQ-DI (“Health Assessment Questionnaire”), además, podrían incluir la evaluación de marcadores serológicos relevantes como “proteína C reactiva” (PCR) o “velocidad de sedimentación glomerular” (VSG), otros como niveles de factor reumatoide. Estos medidores específicos garantizarían la coherencia en la evaluación de los resultados entre los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la revisión sistemática; durante el período 2019 a 2023; cuyo idioma debe ser español o inglés.

Por el contrario, los criterios de exclusión corresponden a los estudios diferentes a ensayos clínicos sin aleatorización, artículos que no informan las medidas de eficacia y no valoran la actividad de la enfermedad de los tratamientos pertinentes, mediante la escala DAS28, así como los mencionados anteriormente; restringir a los participantes con condiciones médicas diferentes a artritis reumatoide, pacientes menores de 18 años o que han sido tratados previamente con terapia antirreumática biológica. Estudios en idiomas distintos al español e inglés y estudios previos al año 2019. Estos criterios tienen como objetivo garantizar la validez y homogeneidad de los datos recompilados para una revisión sistémica exhaustiva.

Tabla 1: Estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos PUBMED, Scopus, Web of science.

	Estrategias de búsqueda	Resultados
PUBMED		
Paso 1°	Rheumatoid arthritis treatment	1.200
Paso 2°	Antirheumatic biological efficacy	792
Paso 3°	Response of biologics in rheumatoid arthritis	259
Paso 3°	1° AND 2°	209
Scopus		
Paso 1°	Rheumatoid arthritis treatment	19.302
Paso 2°	Antirheumatic biological efficacy	901
Paso 3°	1° AND 2°	291
Web of Science		
Paso 1°	Rheumatoid arthritis treatment	13,279
Paso 2°	Antirheumatic biological efficacy	215
Paso 3°	1° AND 2°	132

García, L. 2024

Búsqueda de la información

Se realizó mediante la búsqueda inicial de bibliografías digitales especializadas en ciencias de la salud como Pubmed (209), Scopus (291), Web of science (132); a través de la lectura de ensayos clínicos aleatorizados. Se usaron los conectores booleanos “AND” (Rheumatoid arthritis treatment AND Antirheumatic biological efficacy), (rheumatoid arthritis AND Response of biologics in rheumatoid arthritis). Se usaron los siguientes filtros, ensayos clínicos aleatorizados que abarquen los últimos 5 años entre el año 2019 hasta el año 2023, fueron excluidos los artículos de revisión, metaanálisis, tesis doctorales, libros, revisiones sistemáticas. La búsqueda abarcó los meses entre junio y diciembre del 2023. Se llevó a cabo la lectura de títulos y resúmenes para poder eliminar los artículos irrelevantes que no corresponden el tema a tratar y así posteriormente analizar si cada artículo cumplía con los criterios de inclusión. Las estrategias de búsquedas en cada base se describen en la tabla 1.

Organización de la información

Recolección de la información se realizó a través de la recopilación de artículos científicos de fuentes secundarias para obtener una gran variedad de información; se inició con la evaluación de los títulos y los resúmenes de cada artículo para excluir los informes con poca relevancia, posteriormente se realizó la lectura de todos los artículos y saber si cumplen con los criterios de elegibilidad. La organización de la información se realizó en forma sistemática a través de la matriz de estudio, categorizando la información recolectada en función de criterios clave, se incluyeron elementos de cada estudio (autor, título, volumen, número, año de publicación, lugar de publicación e idioma), los objetivos específicos del estudio y los resultados obtenidos.

Proporcionando un marco completo y detallado que facilita la comprensión y el análisis de cada investigación incorporada en la revisión sistemática.

La obtención de datos relativos a cada estudio incorporado se llevó a cabo a través de la extracción de diversas características, entre las que se incluyen los autores, año de publicación, tamaño de la muestra, duración del estudio, tipo de agente biológico administrado, tasa de respuesta de las medidas de eficacia, la eventual combinación con otro FARME, uso de corticoides durante el estudio, el recuento de efectos adversos, y la identificación de los efectos adversos considerados de importancia. Además, se recopilieron detalles acerca de las intervenciones aplicadas en cada estudio, las características planificadas de la población, y la información inicial de los pacientes incluidos, abarcando aspectos generales y específicos de la enfermedad, incluyendo los tratamientos farmacológicos previos y concurrentes.

RESULTADOS

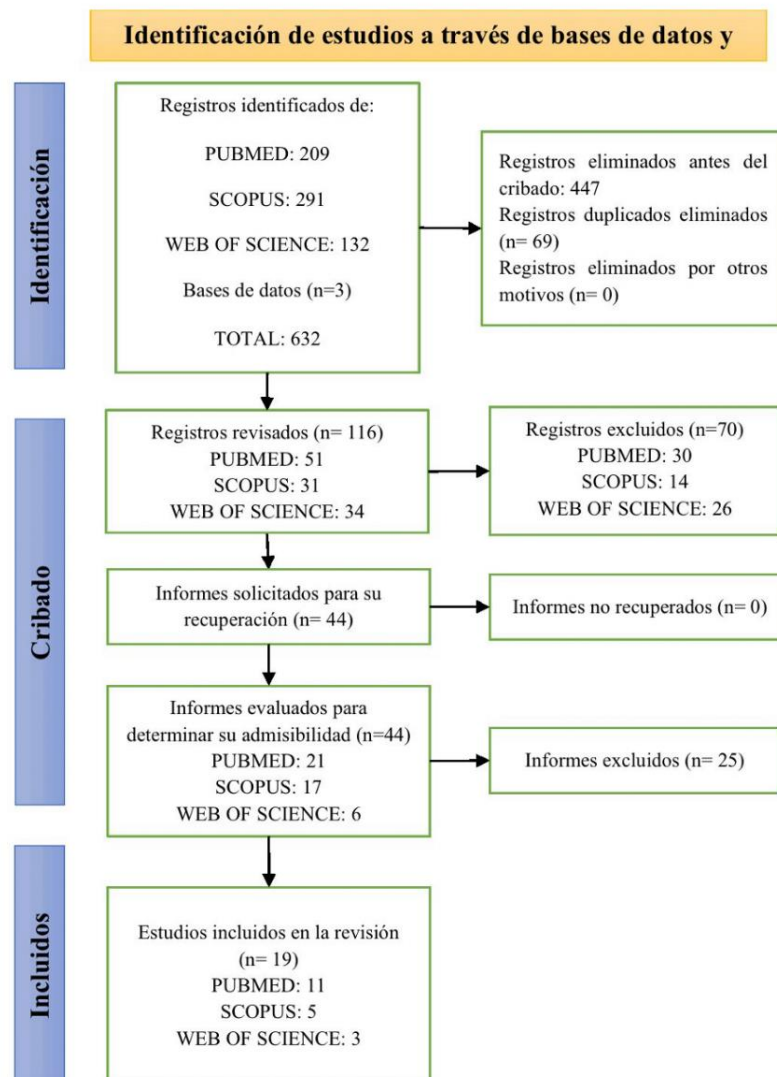
El total de los artículos seleccionados, tras los criterios de inclusión, se encontraron 632 artículos, 69 se encontraban duplicados, 447 se eliminaron tras la lectura de los títulos ya que no abordaban el tema a tratar, de los cuales 116 fueron registrados para revisión, de los mismos fueron excluidos 70 tras la lectura de resúmenes como se muestra en la tabla 2, ningún informe fue solicitado para su recuperación, los informes evaluados para su admisibilidad tras la lectura de resúmenes fueron 44, de los cuales se excluyeron 24; en su mayoría por no cumplir con los criterios de inclusión acordados, como la falta de cumplimiento con las medidas de eficacia predefinidas y con los criterios de remisión de la enfermedad. En estos casos particulares, los estudios no lograron demostrar de manera adecuada la eficacia del medicamento biológico en términos de los resultados establecidos, además, algunas investigaciones fueron

excluidas porque la metodología adoptada no se alineaba con los estándares establecidos para ensayos clínicos, ya que no eran comparativos, controlados o aleatorios. Y finalmente mediante los criterios de inclusión se escogieron 19 artículos.

Tabla 2: Lectura de resúmenes y títulos

	Total	Tras la lectura de títulos	Tras la lectura de resúmenes
PUBMED	209	51	21
Scopus	291	31	17
Web of Science	132	34	6

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA



Se observó que el 57,9% de las publicaciones corresponden a la base de datos PUBMED, 26,3% a Scopus y 15,8% a Web of science. Con un total de registros identificados, PUBMED 209, Scopus 291, Web of science 132; se realizó el cribado, y se eliminaron 447 estudios ya que no abordaban el tema a tratar y no correspondían a ensayos clínicos, además se eliminaron duplicados 69. Los registros revisados fueron 116 PUBMED 51, Scopus 30, Web of Science 34, que tras la lectura de títulos fueron excluidos 57 artículos

En total, después de aplicar los criterios de inclusión, se identificaron 44 publicaciones. De estas, una no estaba disponible de forma gratuita, cinco no trataron el tema propuesto y una era una revisión narrativa. En consecuencia, se excluyeron siete publicaciones, lo que resultó en 37 artículos para su revisión completa. De estos, 18 no cumplían con los objetivos específicos de este estudio, por ende, solo 19 fueron considerados para el examen integrador, según se muestra en la figura 1.

Tabla 3: caracterización de los artículos con su respectiva base de datos, año de publicación, autor, revista

N°	Base de Datos	Publicado en	Autores y año de la Publicación	Idioma	Título	Objetivos	Resultados	URL
1	PUBMED	British Medical Journal	Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A, Nordström D, Nurmohamed M, Gudbjornsson B, Lampa J, Hørslev-Petersen K, Uhlig T, Grondal G, Østergaard M, Heiberg MS, Twisk J, Lend K, Krabbe S, Hyldstrup LH, Lindqvist J,	Inglés	Tratamiento convencional activo y tres tratamientos biológicos diferentes en la artritis reumatoide temprana: ensayo clínico de fase IV iniciado por un investigador, aleatorizado y cegado por el observador	Evaluar y comparar los beneficios y daños de tres tratamientos biológicos con diferentes modos de acción versus el tratamiento convencional activo en pacientes con artritis reumatoide temprana.	Se llevaron a cabo la aleatorización de 812 participantes, con una edad promedio de 54,3 años (desviación estándar 14,7), de los cuales el 68,8% eran mujeres. La puntuación inicial de la actividad de la enfermedad en las 28 articulaciones fue de 5,0 (desviación estándar 1,1). A las 24 semanas, las tasas de remisión CDAI ajustadas fueron del 42,7% (intervalo de confianza del 95%: 36,1% a 49,3%) para el tratamiento convencional activo, 46,5% (39,9% a 53,1%) para certolizumab pegol, 52,0% (45,5% a 58,6%) para abatacept, y 42,1% (35,3% a 48,8%) para tocilizumab. Las diferencias absolutas correspondientes fueron del 3,9% (intervalo de confianza del 95%: -5,5% a 13,2%) para certolizumab pegol, 9,4% (0,1% a 18,7%) para	https://www.bmj.com/content/371/bmj.m432

Hultgård Ekwall AK, Grøn KL, Kapetanovic M, Faustini F, Tuompo R, Lorenzen T, Cagnotto G, Baecklund E, Hendricks O, Vedder D, Sokka-Isler T, Husmark T, Ljoså MA, Brodin E, Ellingsen T, Söderbergh A, Rizk M, Olsson ÅR, Larsson P, Uhrenholt L, Just SA, Stevens DJ, Laurberg TB, Bakland G, Olsen IC, van	abatacept y -0,6% (-10,1% a 8,9%) para tocilizumab. Los resultados secundarios clave no revelaron diferencias significativas entre los cuatro tratamientos. Las disparidades en las tasas de remisión del CDAI para el tratamiento convencional activo frente a certolizumab pegol y tocilizumab, aunque no para abatacept, se mantuvieron dentro del margen de no inferioridad predefinido del 15% (por población del protocolo). En cuanto a los eventos adversos graves, se registraron un total de 13 (porcentaje de pacientes con al menos un evento 5,6%) para el tratamiento convencional activo, 20 (8,4%) para certolizumab pegol, 10 (4,9%) para abatacept y 10 (4,9%) para tocilizumab. Fue notable que once pacientes que recibieron abatacept interrumpieron prematuramente el tratamiento en comparación con 20-23 pacientes en los otros grupos.
---	---

Vollenhoven
R. (2020)

2	Clinical and experimen tal rheumatol ogy	J.L. Pablos, F. Navarro, F.J. Blanco, J.A. Román- Ivorra, A. Alonso, E. Martín Mola, M. Cantalejo, L. Ercole, N. Rivero. (2019)	Inglés	Eficacia de la monoterapia con tocilizumab después de la respuesta a la combinación de tocilizumab y metotrexato en pacientes con artritis reumatoide: el estudio aleatorizado JUST-ACT	El objetivo del estudio JUST-ACT fue evaluar si el efecto complementario de tocilizumab (TCZ) al metotrexato (MTX) de base observado en pacientes con respuesta inadecuada a MTX con artritis reumatoide (AR) activa, se mantendría cuando se retirara el MTX.	261 pacientes completaron las primeras 16 semanas de tratamiento con TCZ+MTX y 165 fueron asignados al azar (83 a TCZ+MTX y 82 a TCZ+PBO). En relación con el criterio de valoración principal, se observó una diferencia de tratamiento ajustada de -0,06 (IC del 95%: -0,40 a 0,27) en el cambio medio de DAS28- ESR, lo que confirmó la no inferioridad al cambiar a TCZ en monoterapia en comparación con continuar con TCZ+MTX. En ambos grupos de tratamiento, se registró un porcentaje similar de pacientes en remisión clínica entre las semanas 16 y 28, así como mejoras comparables en la actividad de la enfermedad, la discapacidad funcional y la calidad de vida.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30299241/
3	Elsevier	Cátalin Codre anu, Claudiu C. Popescu ,	Inglés	Eficacia y seguridad del etanercept	El estudio tiene como objetivo comparar la eficacia	El estudio abarcó a 242 participantes con datos de eficacia y seguridad tras 6 meses de tratamiento, distribuidos en	https://www.sciencedirect.com

Corina Mogoşan, Luminiţa Enache, Sânziana Daia, Roxandra Ionescu, Daniela Opreş-Belinski. (2019)	(SB4) original y biosimilar en la artritis reumatoide activa: una comparación en una cohorte nacional del mundo real	y seguridad del biosimilar etanercept (SB4) con el etanercept original. (ETN) en una cohorte nacional de la vida real de artritis reumatoide.	123 (50,8%) tratados con ETN y 119 (49,2%) con SB4. Después de este periodo, no se observaron diferencias significativas en las puntuaciones compuestas de actividad de la AR entre los grupos de ETN y SB4 (por ejemplo, remisión DAS28: 18,7% en el grupo ETN y 17,6% en el grupo SB4, p=0,823; remisión booleana: 11,4% en el grupo ETN y 11,8% en el grupo SB4, p=0,926). Se registraron 11 eventos adversos (EA) en el subgrupo de ETN, con 3 EA graves (infección del tracto respiratorio inferior, enterocolitis y anafilaxia), y 12 EA en el subgrupo SB4, con 4 EA graves (infección del tracto respiratorio inferior, vasculitis, respiratorio inferior, anafilaxia y sarpullido).	com/science/article/pii/S1045105619301150
Paul Emery, Sarah Horton, Maya H Buch y, Elizabeth M A Hensor, Richard J Wakefield, Désirée van der Heijde,	Ensayo controlado aleatorio pragmático de etanercept y MTX muy temprano versus MTX con etanercept retardado en la	Intentamos confirmar en la artritis reumatoide (ERA) muy temprana una superioridad mucho mayor (30%) de etanercept + metotrexato de primera línea (ETN+MTX) sobre	Asignamos de manera aleatoria a 120 pacientes, distribuyendo 60 en cada grupo (con un 71 % de mujeres, 73 % positivos para RF/84 % para ACPA, duración mediana (IQR) de los síntomas de 20,3 (13,1, 30,8) semanas; media (SD) de DAS28 de 5,1 (1,1)). Las tasas de remisión con ETN+MTX y MTX-TT fueron del 38 % frente al 33 % en la semana 24, y del 52 % frente al 38 % en la semana 48 (OR	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147179/

4 PUBMED

Kamran Naraghi, Raluca Bianca Dumitru. (2020)	AR: el ensayo VEDERA	MTX de tratamiento al objetivo (MTX-TT) que lo informado anteriormente en ERA (14%); y explorar si ETN después de MTX inicial asegura una respuesta comparable a ETN + MTX de primera línea.	1,6, IC del 95 %: 0,8 a 3,5, p = 0,211). Se observó una mayor remisión sostenida de DAS28-ESR con ETN+MTX en comparación con MTX-TT (42% y 27%, respectivamente; p=0,035). En ambas ramas, se suprimió por completo la actividad de la enfermedad en más del 90 % para la semana 48. El análisis exploratorio planificado reveló un OR de 2,84 (IC del 95 %: 0,8 a 9,6) para lograr la remisión después de 24 semanas con ETN administrado en primera línea en comparación con la administración posterior a MTX.
William Rigby, Jane H. Buckner, S. Louis Bridges, Jr, Marleen Nys, Sheng Gao, Martin Polinsk y Vivian Bykerk y, Nee lanjana Ray. (2021)	Los alelos de riesgo HLA-DRB1 para la AR se asocian con una capacidad de respuesta clínica diferencial a abatacept y adalimumab: datos de un estudio directo, aleatorizado y simple ciego	Explorar prospectivamente, con mayor detalle, las características del perfil inmunológico de pacientes con AR temprana con autoanticuerpos positivos y respuesta inadecuada al MTX (MTX-IR). tratados con abatacept versus adalimumab, cada uno en combinación con MTX.	Cuarenta pacientes fueron asignados a cada uno de los grupos de tratamiento, ya sea abatacept (9 SE negativo, 30 SE positivo, uno desconocido) o adalimumab (9 SE negativo, 31 SE positivo). La edad media y la duración promedio de la enfermedad fueron de 46,0 años y 5,5 meses, respectivamente. Al llegar a la semana 24, se observó un mayor porcentaje de pacientes que recibieron abatacept y lograron una mejora del 50 % en los criterios ACR (ACR50) en comparación con aquellos tratados con adalimumab (73 % frente a 45 %, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8449494/)

<p>en AR temprana con autoanticuerpo s positivos</p>	<p>respectivamente), con una estimación de la diferencia de 28 (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 5-48). En los pacientes con SE positivo, la estimación de la diferencia en ACR50 (IC del 95 %) fue de 32 (7-55). Durante el período de tratamiento abierto, las respuestas se mantuvieron en el grupo que continuó con abatacept y mostraron tendencias hacia una mejora adicional en el grupo que cambió de adalimumab a abatacept en la semana 48, tanto en la subpoblación general como en la subpoblación SE positiva. No se identificaron nuevas señales de seguridad.</p>
<p>6 PUBMED</p>	<p>Z. Li, K. Harris, J. Shao, J. Dunkel, M. Boehnlein, X. Liu, L. Jiang, Y. Zheng, H. Canción, M. Zhang, Z. Zhang, C. Bao, H. Chen, H.</p>
<p>Clinical and experimental rheumatology</p>	<p>Eficacia y seguridad de certolizumab pegol en combinación con metotrexato en pacientes chinos con artritis reumatoide activa que no responden</p>
<p>6 PUBMED</p>	<p>Z. Li, K. Harris, J. Shao, J. Dunkel, M. Boehnlein, X. Liu, L. Jiang, Y. Zheng, H. Canción, M. Zhang, Z. Zhang, C. Bao, H. Chen, H.</p>
<p>6 PUBMED</p>	<p>Evaluar la eficacia y seguridad de certolizumab pegol (CZP) en combinación con metotrexato (MTX) en pacientes chinos con artritis reumatoide (AR) activa y una respuesta inadecuada a MTX.</p>
<p>6 PUBMED</p>	<p>En la semana 24, el 54,8 % de los pacientes con CZP+MTX y el 23,9 % de los pacientes con PBO+MTX alcanzaron ACR20 (odds ratio: 3,9, $p < 0,001$). Los pacientes con CZP+MTX también lograron mayores mejoras en HAQ-DI, mayores respuestas ACR50/70 y una mayor tasa de remisión DAS28(ESR) en la semana 24. El rápido inicio de la respuesta a CZP+MTX se observó ya en la semana 1 para la mayoría de los pacientes clínicos. Resultados</p>
<p>6 PUBMED</p>	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30183595/</p>

7	PUBMED	Bio med central	Juan Tesser, Shelley Kafka, Raphael J. De Horatius, Esteban Xu, Elizabeth C Hsia, Antonio Turkiewicz. (2019)	Eficacia y seguridad de golimumab intravenoso más metotrexato en pacientes con artritis reumatoide de < 65 años y aquellos ≥ 65 años	Evaluar la seguridad y eficacia de golimumab + metotrexato (MTX) intravenoso en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa de edad < 65 años y aquellos ≥ 65 años que estaban inscritos en	En GO-FURTHER, 592 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo (n = 197) o golimumab (n = 395), 515 tenían edades < 65 años y 77 tenían ≥ 65 años. En la semana 24, las tasas de respuesta ACR20 fueron mayores para los pacientes con golimumab + MTX en comparación con placebo + MTX para los pacientes < 65 años (61,6% vs 31,3%, p < 0,001) y los ≥ 65 años (69,5% vs 33,3%; p < 0.01). Las infecciones fueron el	funcionales, informados por los pacientes. La incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) fue similar entre los brazos de tratamiento. El 6,3% de los pacientes con CZP+MTX y el 2,7% de los pacientes con PBO+MTX notificaron EAAT graves. No se observaron nuevas señales de seguridad.
			Zhang, H. Wu, L. Dong, X. Zuo, Z. Li, Z. Nivel, D. Él, H. Liu, Z. Wu, Y. Liu, B. Zhou, Z. Zhang, G. Wang, J. Gu, W. Wei, X. Li, Y. Wang, Z. Jiang, H. Xu, L. Él, Y. Li. (2019)	adecuadamente al metotrexato: resultados de 24 semanas de un estudio de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo			

	<p>Los pacientes que experimentaron algún evento adverso (EA) fueron más frecuentes en el grupo de TCZ en comparación con el grupo de placebo. La mayoría de los EA fueron de intensidad leve o moderada, aunque la terapia con TCZ tuvo posibles EA, como infección grave, función hepática anormal y perfil lipídico aterogénico.</p>	<p>incluido el metotrexato (MTX)</p>
<p>9 PUBMED</p>	<p>Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology</p>	<p>Arnaud Constantin, Roberto Caporali, Christopher J. Edwards, João Eurico Fonseca, Floriano Iannone, Edward Keystone, Hendrik Schulze-Koops, Dae Hyun Yoo y Parque Gahee, Dong-Hyeon Kim, SangW</p>
<p>9</p>	<p>Eficacia del infliximab subcutáneo vs intravenoso en la artritis reumatoide: un análisis post-hoc de un ensayo aleatorizado de fase III</p>	<p>El criterio de valoración principal del estudio fundamental de fase III de infliximab (IFX) s.c. demostró la no inferioridad de s.c. a i.v. IFX, basado en la mejora de DAS-CRP (DAS28-CRP) de 28 articulaciones en la semana (W) 22 (NCT03147248). Este análisis post hoc investigó si las diferencias numéricas en los resultados de eficacia en S30/54</p>
<p>9</p>	<p>De 343 pacientes aleatorizados, se analizaron 165 (IFX s.c.) y 174 (IFX i.v.). En la S30, se identificaron resultados significativamente mejores con la administración s.c. vs i.v. IFX para puntuaciones DAS28-CRP/DAS28-ESR/Índice de actividad de la enfermedad clínica (CDAI)/Índice de actividad de la enfermedad simplificado (SDAI) (LOCF); respuestas ACR/buenas EULAR, DAS28-CRP/remisión booleana y baja actividad y remisión de la enfermedad DAS28-CRP/DAS28-ESR/CDAI/SDAI (LOCF y/o NRI); y una diferencia mínima clínicamente importante en la puntuación HAQ (LOCF y NRI). Después de cambiar a IFX s.c. de IFX</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10393429/</p>

10	PUBMED	Bio med central	ook Yoon , Seung min Kim, Taek Kwon. (2023)	eran estadísticamente significativas, utilizando métodos de imputación de conservadores.	i.v., se identificaron menos diferencias significativas entre grupos en la S54.
			Kay J, Jaworski J, Wojciechowski R, Wiland P, Dudek A, Krogulec M, Jeka S, Zielinska A, Trefler J, Bartnicka-Maslowska K, Krajewska-Wlodarczyk M, Klimiuk PA, Lee SJ, Bae YJ, Yang GE, Yoo JK, Furst DE, Keystone E. (2021)	Demostrar una eficacia equivalente del biosimilar CT-P17 de adalimumab sin citrato en alta concentración propuesto (100 mg/ml) al adalimumab (EU-adalimumab) aprobado por la Unión Europea en sujetos con artritis reumatoide (AR) activa.	Se aleatorizaron 648 sujetos (324 CT-P17; 324 EU-adalimumab). La tasa de respuesta ACR20 en la semana 24 fue del 82,7% (n = 268/324) en ambos grupos (población por intención de tratar). El IC del 95 % (- 5,94 a 5,94) y el IC del 90 % (- 4,98 a 4,98) estuvieron dentro de los márgenes de equivalencia predefinidos para ambos supuestos y se concluyó una eficacia equivalente. Los criterios de valoración adicionales y la seguridad general fueron comparables entre los grupos. Las concentraciones séricas mínimas medias de CT-P17 fueron ligeramente superiores a las de EU-adalimumab. La inmunogenicidad fue numéricamente ligeramente menor para el grupo CT-P17 que para el grupo EU-adalimumab.
				Eficacia y seguridad del biosimilar CT-P17 versus adalimumab de referencia en sujetos con artritis reumatoide: resultados de 24 semanas de un estudio aleatorizado	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7863328/

11	PUBMED	Reumatology (Oxford).	Behrens F, Koehm M, Rossmannith T, Alten R, Aringer M, Backhaus M, Burmester GR, Feist E, Herrmann E, Kellner H, Krueger K, Lehn A, Müller-Ladner U, Rubbert-Roth A, Tony HP, Wassenberg S, Burkhardt H. (2021)	Rituximab más leflunomida en la artritis reumatoide: ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo e iniciado por un investigador (estudio AMARA)	Inglés	Investigar la eficacia y seguridad de rituximab + LEF en pacientes con AR.	Entre el 13 de agosto de 2010 y el 28 de enero de 2015, 140 pacientes recibieron rituximab (n= 93) o placebo (n= 47) más LEF en curso. Rituximab + LEF dio lugar a un aumento en la tasa de respuesta ACR50 que fue significativo en la semana 16 (32 frente a 15 %; P= 0,020), pero no en la semana 24 (27 frente a 15 %; P= 0,081), el criterio de valoración principal. Se observaron diferencias significativas a favor del grupo de rituximab + LEF en algunos criterios de valoración secundarios, incluidas las tasas de ACR20 de las semanas 12 a 24. Los grupos de rituximab y placebo tuvieron tasas de EA similares (71 frente a 70%), pero el grupo de rituximab tuvo una tasa más alta de complicaciones graves. EA (EAG 20 frente a 2%), principalmente infecciones y trastornos musculoesqueléticos.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8566251/
12	Scopus	Reumatología	Thomas Frisell, Mats Dehlin, Daniela Di Giuseppe, Nilas Feltelius, Car	Eficacia comparativa de los productos biológicos abatacept, rituximab, tocilizumab y	Inglés	Comparar los resultados del tratamiento entre pacientes con AR tratados con cualquiera de los bDMARD	Los pacientes que comenzaron sin TNFi (frente a TNFi) como primer FAMEb tuvieron una mayor proporción que permanecieron con el medicamento y alcanzaron la mayoría de los resultados de respuesta como primer FAMEb (mejoría EULAR de	https://doi.org/10.1093/rheumatology/key433

I	Turesson, Joh an Askling, Grupo de estudio ARTIS. (2019)	TNFi en la AR: resultados scdel registro nacional sueco	disponibles, según la práctica clínica actual en Suecia durante los años más recientes.	buena respuesta/HAQ a 1 año: TNFi 24,9/25,4%, rituximab 28,6/37,2%, abatacept 31,9/33,7%, tocilizumab 50,9/43,1%). Después del cambio de un primer TNFi, rituximab y tocilizumab, pero no abatacept, se asociaron con medidas de respuesta significativamente mejores que el TNFi (mejoría EULAR de buena respuesta/HAQ a 1 año: TNFi 11,6/16,1%, rituximab 24,8/33,2%, abatacept 13,1/17,5%, tocilizumab 34,1/29,4%). Las diferencias siguieron siendo significativas después de ajustar por posibles factores de confusión.
13	Jumpei Temmoku, Masayuki Miyata, Eiji Suzuki, Yuya Sumichika, Kenji Saito, Shuhei Yoshida, Haruki Matsumoto, Yuya Fujita, Naoki Matsuoka, To	Comparación de la eficacia y seguridad de Abatacept y Tocilizumab en pacientes ancianos con artritis reumatoide	Comparar las tasas de retención de fármacos y la seguridad de abatacept (ABT) y tocilizumab (TCZ) en pacientes de edad avanzada con AR.	No hubo diferencias significativas en las características demográficas, excepto por el uso de glucocorticoides entre los grupos ABT y TCZ. No hubo diferencias significativas en la tasa de retención de drogas entre los grupos ABT y TCZ. Además, no hubo diferencias significativas en las tasas de interrupción debido a la falta de eficacia entre estos dos grupos. Las proporciones de pacientes que presentaron una baja actividad de la enfermedad a las 24 semanas no difirieron significativamente entre los https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0274775

<p>moyuki Asano, Shuzo Sato, Hiroshi Watanabe, Ki yoshi Migita. (2022)</p>	<p>dos grupos. Mientras que las tasas de interrupción debido a EA, incluida la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), parecieron más altas en el grupo TCZ que en el grupo ABT. En el grupo tratado con TCZ, el uso concomitante de metotrexato (MTX) aumentó significativamente la incidencia de EA que llevaron a la interrupción de TCZ. Mientras que no hubo un impacto significativo del uso concomitante de MTX en la incidencia de EA que llevaron a la interrupción en el grupo tratado con ABT.</p> <p>El herpes zoster y algunas anomalías de laboratorio fueron más frecuentes en el grupo TOF que en el grupo ABT. Las características de los pacientes no difirieron significativamente entre los grupos de tratamiento después de los ajustes con IPTW. El grupo TOF tuvo una proporción significativamente mayor de DAS en 28 articulaciones utilizando la remisión de ESR (DAS28-ESR) en la semana 52 que el grupo ABT. El DAS28-ESR en la semana 12 y posteriormente no se vio afectado por el número de copias de los alelos SE en el grupo TOF, pero disminuyó significativamente a</p>
<p>British society for rheumatology 14 Scopus</p>	<p>Comparamos la eficacia y seguridad a 52 semanas de tofacitinib (TOF) y abatacept (ABT) en pacientes con AR en un entorno del mundo real e investigamos el papel del epítipo compartido (SE) de los antígenos leucocitarios humanos (HLA)-DRB1 en la eficacia.</p> <p>Efectividad y seguridad en el mundo real de tofacitinib y abatacept en pacientes con artritis reumatoide</p> <p>Inglés</p> <p>Hirose Wataru, Masayoshi Harigai, Koichi Amano, Toshihiko Hidaka, Kenji Ito, Kazutoshi Aoki, Masahiro Nakashima, Hayato Nagasawa, Y</p>
<p>https://doi.org/10.1093/rp/rkac090</p>	<p></p>

	<p>medida que el número de copias aumentó en el grupo ABT. En pacientes con SE positivo, las tasas de remisión y retención de fármacos no difirieron significativamente entre los dos grupos de tratamiento. En pacientes SE negativos, el grupo TOF mostró tasas de remisión y retención de fármacos significativamente más altas que el grupo ABT.</p>	<p>ukiko Komano, Tos hihiro Nanki. (2022)</p>
<p>15 Scopus</p>	<p>Bio med central</p>	<p>Yusuke Miyazaki, Kazuhisa Nakano, Shingo Nakayamada, Satoshi Kubo, Shigeru Iwata, Kentaro Hanami, Shunsuke Fukuyo, Ippei Miyagawa, Ayako Yamaguchi, Akio Kawabe,</p>
	<p>Los niveles séricos de TNFα a las 24 h después de certolizumab pegol predicen la eficacia en la semana 12 en pacientes con artritis reumatoide del estudio TSUBAME</p>	<p>Estimar la relación entre los niveles séricos de TNFα, IL-6 y CZP en suero y la respuesta clínica al CZP en pacientes con AR en el estudio TSUBAME.</p>
	<p>La terapia CZP mejoró significativamente el DAS28(ESR) a las 12 semanas. Los niveles séricos de TNFα e IL-6 disminuyeron significativamente desde el inicio a las 24 h después de la primera administración de CZP. Los niveles séricos de TNFα al inicio del estudio no se relacionaron con los parámetros clínicos al inicio del estudio ni con la mejora en DAS28 (ESR) en la semana 12 de la terapia con CZP. Sin embargo, los niveles séricos de CZP a las 24 h se correlacionaron fuerte y negativamente con los niveles de TNFα a las 24 h, que se correlacionaron negativamente con una tasa mejorada en DAS28 (ESR) en la semana 12. Sólo los niveles séricos de TNFα, pero no IL-6, en 24 h</p>	<p>https://doi.org/10.1186/s13075-021-02547-2</p>

Kazuyoshi
Saito &
Yoshiya
Tanaka.
(2021)

tuvieron una correlación negativa con el logro de DAS28(ESR)<2,6 en la semana 12 según el análisis multivariado (odds ratio 0,01, intervalo de confianza del 95% 0,04e-2-0,22, p< /span>0,76 pg/ml) a las 24 h que aquellos con niveles más altos de TNF. $\leq < 0,01$). Se realizó un análisis de las características operativas del receptor para estimar el logro de DAS28 (ESR) <2,6 en la semana 12 después de la terapia CZP y se obtuvo un valor de corte de 0,76 pg/ml para los niveles séricos de TNF α a las 24 h (área bajo la curva = 0,75). DAS28(ESR)<2,6 se alcanzó en la semana 12, significativamente más pacientes con niveles séricos de TNF más bajos.

16	Scopus Journal of Rheumatol ogy	Kumar, Abhishek; Bhakuni, Darshan Singh; Shanmugana ndan, K; Hegde, Arun; Vasdev, Vivek; Arjun, Minnesota;	Eficacia clínica y seguridad de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide seropositiva en la India	Los 30 pacientes inscritos completaron el estudio. El DAS28- ESR inicial fue 5,03 (DE 0,39), que mejoró a 2,4 (-2,6; intervalo de confianza del 95 %: 2,30-3,04; P <	Los 30 pacientes inscritos completaron el estudio. El DAS28-ESR inicial fue 5,03 (DE 0,39), que mejoró a 2,4 (-2,6; intervalo de confianza del 95 %: 2,30-3,04; P < 0,005) después de 24 semanas. Un total de 19 (63,3%) pacientes lograron la remisión (DAS-28 ESR <2,6) a las 24 semanas, mientras que 25 (83,3%) pacientes mostraron una buena respuesta EULAR. No se observaron efectos	https://journals.lww.com/jrj/fulltext/2020/15040/clinical_efficacy_and_safety_of_tocilizumab_in
----	--	--	--	---	---	---

Kishore, Kunal. (2020)	adversos graves en ninguno de los pacientes.	<p>semanas. Un total de 19 (63,3%) pacientes lograron la remisión (DAS-28 ESR <2,6) a las 24 semanas, mientras que 25 (83,3%) pacientes mostraron una buena respuesta EULAR. No se observaron efectos adversos graves en ninguno de los pacientes.</p>	<p>n_the.7.a_spx</p>
Sei Muraoka, Zento Yamada ,Mai Kawazoe ,Wataru Hirose ,Hajime Kono ,Shinsuke Yasuda ,Yukiko Komano ,Hiroshi Kawano ,Toshihiko Hidaka Shusaku	Abatacept es eficaz en el tratamiento de pacientes mayores con artritis reumatoide resistente a csDMARD: un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional	<p>Comparar la eficacia de abatacept en pacientes mayores versus pacientes más jóvenes con AR, y la eficacia de abatacept con la de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (csDMARD) en ambos grupos de edad.</p>	<p>En total, se evaluaron 202 pacientes. En comparación con el grupo CO, más pacientes en el grupo AO lograron una respuesta EULAR buena o moderada (<0,0001). En comparación con el grupo CY, más pacientes en el grupo AY lograron una respuesta EULAR buena o moderada (<0,01). Proporciones similares de pacientes en los grupos AO y AY lograron una buena respuesta EULAR o una respuesta buena o moderada. Se informaron pocos eventos adversos.</p> <p>https://doi.org/10.1007/s40744-021-00356-2</p>
17	Web of science	Rheumatology and Therapy	Inglés

Nakashima
,Tsuyoshi
Kasama
,Tamio
Teramoto
,Toshihiro
Nanki yel
grupo de
estudio ABT-
ATS. (2021)

18	Web of science	RMD Open	Inglés	Concentración es séricas de etanercept en relación con la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento evaluadas mediante ecografía, biomarcadores y puntuaciones de actividad clínica de la enfermedad: resultados de un estudio observacional prospectivo de	Identificar el rango terapéutico de etanercept y evaluar la incidencia de formación de anticuerpos anti-tanercept.	Se incluyeron un total de 89 pacientes, de los cuales el 66% no habían recibido previamente fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) biológicos y el 91% utilizaban FAME sintéticos concomitantes. A los 3 meses, la mediana de la concentración de etanercept fue de 1,8 (RIC 1,1-2,5) mg/l. Se encontraron asociaciones longitudinales entre la concentración de etanercept y la actividad de la enfermedad evaluada mediante calprotectina plasmática, proteína C reactiva y DAS28, pero no entre la concentración de etanercept y la mejora en la actividad de la enfermedad según cualquiera de los parámetros a los 3, 6 o 12 meses de tratamiento. Las concentraciones de	https://rmdopen.bmj.com/content/7/3/e001985
-----------	----------------	-------------	--------	--	--	--	---

	pacientes con artritis reumatoide	etanercept no fueron significativamente diferentes entre los pacientes que lograron respuesta o remisión, en comparación con los que no respondieron o no remitieron. Por tanto, no se pudo identificar ningún rango terapéutico. Ninguno de los pacientes desarrolló anticuerpos anti-etanercept.
19	Web of science	John Isaacs, Abdelrazig Salih, Thomas Sheeran, Yusuf Patel, Karen Douglas, Neil D McKay, Barbara Naisbett-Groet, Ernesto Choy. (2019)
	Rheumatology Advances in Practice	Eficacia y seguridad del tocilizumab subcutáneo en la artritis reumatoide durante 1 año: un estudio abierto del mundo real en el Reino Unido
		El estudio ACT-MOVE evaluó la eficacia y seguridad en el mundo real de tocilizumab sc (TCZ-SC), administrado como monoterapia o en combinación con FAME sintéticos convencionales (csDMARD) durante 1 año, en pacientes con AR y una respuesta inadecuada al tratamiento con csDMARD. y/o primer inhibidor de TNF.
		De 161 pacientes que recibieron al menos una dosis de TCZ-SC, 21 (13,0%) recibieron TCZ-SC solo y 140 (87,0%) TCZ-SC con uno o más FAMEcs. Desde el inicio hasta la semana 52, hubo una disminución media en la puntuación DAS28-ESR entre todos los pacientes (-3,68) y dentro de los grupos de monoterapia (-3,75) y terapia combinada (-3,67). La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica DAS28 (DAS28-ESR <2,6) en la semana 52 fue del 75,4 % (IC del 95 %: 66,8; 82,8). Al mismo tiempo, ≥80% de los pacientes que permanecieron con TCZ-SC lograron la remisión clínica DAS28 o tuvieron una baja actividad de la enfermedad (DAS28-ESR ≥2,6 y ≤3,2). En general, el 6,2 % de los pacientes tuvo al menos un evento
		https://doi.org/10.1093/rap/rkz010

Tabla 4: Resultados ensayos clínicos

N.º	Artículo	Número de participantes	Duración del estudio	Biológico	Medidores de eficacia	Remisión	Combinado con otro FARM	Corticoides	Número de efectos adversos			Efectos adversos de importancia	
									EA	EA graves	Fallecidos		
1	Hetland ML, Haavards holm EA, Rudin A, et al. (2020)	903	48 semanas	Certolizumab pegol (n=203)	CDAI	52,3%	Metotrexato	Si	EA	20	1	Infecciones graves	4%
									Enfermedades cardiovasculares			3,5%	
									Síntomas gastrointestinales			29,7%	
									Elevación de enzimas hepáticas			1%	
									Neutropenia o leucopenia			1%	
				Abatacept (n=204)	CDAI	52,0%	Metotrexato	Si	Infecciones			34,3%	
									Enfermedades cardiovasculares			4,4%	
									Síntomas gastrointestinales			37,3%	
									Elevación de enzimas hepáticas			14,2%	
									Neutropenia o leucopenia			1,5%	
Tocilizumab (n=188)	CDAI	43,1%	Metotrexato	Si	Infecciones			3%					
					Enfermedades cardiovasculares			3,3%					
					Síntomas gastrointestinales			29,9%					
					Elevación de enzimas hepáticas			6,5%					
					Neutropenia o leucopenia			2%					
J.L. Pablos, F. Navarro, F.J.	28 semanas	165	28 semanas	Tocilizumab (n=165)	DAS28 CDAI	82,3% 42,7%	Metotrexato	Si	EA	18	0	Tejido musculoesquelético y conectivo	6,0%
									Hepatobiliar			10,8%	
									Metabolismo y nutrición			8,4%	
									Gastrointestinal			2,4%	

4	Paul Emery, Sarah Horton, Maya H Buch y. (2020)	120	48 semanas	Etanercept (n=60)	ACR20 ACR50 ACR70 DAS28ESR EULAR HAQ-DI	83% 69% 58% 52% 70% 63%	Metotrexato	Si	431	9	0	Diarrea	0,8%							
												Anafilaxia	0,8%							
												Gastrointestinal	10,4%							
												Infecciones respiratorias	35%							
												Musculosquelético	4,64%							
												Sistema nervioso	7,19%							
												Respiratorio	5,33%							
												Piel	8,12%							
												Otros (infección en el sitio de inyección)	18,3%							
												5	William Rigby, Jane H. Buckner, S. (2021)	80	24 semanas	Abatacept (n=40)	ACR20 ACR50 ACR70 DAS28PCR CDAI SCDAI	83% 73% 50% 55% 43% 43%	Metotrexato	Si
Adalimumab (n=40)	ACR20 ACR50 ACR70 DAS28PCR CDAI SCDAI	63% 45% 30% 30% 23% 23%	Metotrexato	Si	11	1	Infección del tracto respiratorio superior	35%												
							Infección por varicela	3%												
							Neumonía	0,6%												
							Infecciones tuberculosas	1,3%												
Certolizumab pegol (n=316)	ACR20 ACR50 ACR70 DAS28ESR	62% 37,1% 24% 35-52%	Metotrexato	Si	229	20	Trastornos hepatobiliares graves	0,6%												
							Trastornos hepáticos	0,3%												

7	Juan Tesser, Shelley Kafka, Raphael J. De Horatius. (2019)	592	52 semanas	Golimumab (n=395)	ACR20 ACR50 ACR70 DAS28ESR	66,7% 39,0% 18,2%	Metotrexato	Si	244	13	0	Infecciones	<65 42,1% ≥ 65 39,5%
8	Baek HJ, Lim MJ, Park W. (2019)	99	24 semanas	Tocilizumab (n=48)	ACR20 ACR50 ACR70 DAS28ESR	61,7% 29,8% 4,3% 42,5%	Metotrexato	Si	166	19	0	Infeción Neutropenia Nivel elevado de AST Nivel elevado de ALT	4% 3,8% 7% 5%
9	Arnaud Constantini, Roberto Caporali, Christopher J. (2023)	284	54 semanas	Infliximab (n=284)	ACR20 ACR50 ACR70 DAS28PCR DAS28ESR CDAI SCDAI	80% 65,5% 46,7% 56,4% 44,2% 60% 60%	Metotrexato	No	No se informaron efectos adversos				
10	Thomas Frisell, Mats Dehlin, Daniela Di. (2019)	9,333	1 año	Rituximab (n=938) Abatacept (n=376)	EULAR DAS28 HAQ CDAI EULAR DAS28 HAQ CDAI	28,6% 23,1% 37,2% 12,8% 31,9% 27,7% 33,7% 17,0%	No	No	No se informaron efectos adversos				

13	Amano. (2022) Yusuke Miyazaki, Kazuhisa Nakano, Shingo Nakayama. (2021)	100	12	Certolizumab pegol (n=100)	DAS28ESR HAQ-DI	39% 0,8 – 1 puntos	Metotrexato	Si	8	1	0	Tromboembolismo venoso	0,5%
14	Kumar, Abhishek; Bhakuni, Darshan Singh. (2020)	30	24	Tocilizumab (n=30)	DAS28ESR EULAR	63,3% 83,3%	Metotrexato	Si	25	0	0	Infeciones Elevado ALT Elevado AST Elevado LDL >130mg/dl	3,3% 8,2% 8,4% 23,3%
15	Sei Muraoka, Zento Yamada, Mai Kawazoe. (2021)	202	24	Abatacept (n=125)	EULAR	31,3%	Metotrexato	Si	19	7	0	Úlcera oral nasofaringitis Bronquitis Gastritis Erupción Depresión Bursitis Amigdalitis Foliculitis Cáncer de próstata Cáncer de vejiga Neumonía Erupción Artritis séptica	16% 11% 5% 5% 5% 5% 5% 5% 5% 5% 5% 5%

16	Johanna Elin Gehin, Silje Watterdal Syversen, David John Warren. (2021)	89	3 meses	Etanercept (n=89)	EULAR DAS28 SCDAI US ≥ 1	33% 36% 30% 80%	Metotrexato Sulfasalazina Leflunomida	No	6	0	0	Hipersensibilidad Infección pulmonar por complejo mycobacterium avium	5%
													5%
17	John Isaacs, Abdelrazig Salih, Thomas. (2019)	161	25 semanas	Tocilizumab (n=161)	DAS28ESR CDAI EULAR ACR20 ACR50 ACR70	75,4% 54,2% 63,4% 62,1% 50,3% 37,9%	Metotrexato cFARME	Si	157	10	1	Infección grave Desórdenes gastrointestinales Alanina aminotransferasa aumentada Neutrofilia Aumento de colesterol Musculoesqueléticos y del tejido conectivo Desórdenes generales Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Trastornos en piel y tejido subcutáneo Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procesales Sistema nervioso	4,3%
													47,8%
													8%
													8,1%
													5,0%
													43,5%
													39,8%
													39,8%
													36,6%
													29,8%
28%													

DISCUSIÓN

La evaluación exhaustiva de los antirreumáticos biológicos en esta investigación revela una diversidad notable en las tasas de remisión, lo que plantea cuestiones significativas sobre la eficacia relativa de estos tratamientos. Aunque se observaron resultados prometedores con ciertos fármacos, la variabilidad entre los pacientes sugiere la necesidad de enfoques personalizados en la elección de tratamientos. Estos hallazgos, en sintonía con la literatura previa, resaltan la complejidad inherente de tratar la artritis reumatoide y la importancia de considerar múltiples factores, incluida la duración del tratamiento y las características individuales del paciente.

Si bien esta revisión sistemática coincide en algunos aspectos con estudios previos, también se destacan peculiaridades específicas con respecto a la respuesta de los pacientes diagnosticados de artritis reumatoide a los antirreumáticos biológicos, estas diferencias son notables y necesitan ser exploradas más a fondo o estudiadas en mayor detalle. La identificación de patrones únicos señala la complejidad de la respuesta individual a estos tratamientos, es por ello que se plantean preguntas importantes sobre los mecanismos subyacentes y nace la necesidad continua de investigación futura para comprender completamente la variabilidad en la eficacia de dichos antirreumáticos.

A pesar de las contribuciones de esta investigación, se deben reconocer las limitaciones del estudio, como la falta de seguimiento a largo plazo y la ausencia de análisis genéticos detallados. Estas limitaciones subrayan la importancia de interpretar estos resultados con precaución y se sugiere áreas clave para investigaciones a futuro. Esta revisión proporciona una visión integral de la eficacia y los desafíos asociados con los antirreumáticos biológicos en el contexto de la artritis reumatoide, al comparar Certolizumab pegol, Abatacept, Tocilizumab, Etanercept, Infliximab, Rituximab y

Golimumab, donde se pudo identificar una variabilidad en las tasas de remisión, para así ofrecer una base sólida para estudios subsecuentes y la toma de decisiones clínicas informadas. Esta revisión integró y comparó la eficacia clínica, funcional y perfil de seguridad de certolizumab pegol, tocilizumab y etanercept en pacientes con artritis reumatoide, utilizando las escalas validadas CDAI, SDAI, DAS28, criterios ACR20/50/70, EULAR y HAQ-DI para evaluar la actividad inflamatoria, respuesta terapéutica y calidad de vida.

Según Hetland et al, (9) en un ensayo clínico con 903 participantes, de los cuales 203 fueron tratados con certolizumab pegol por vía subcutánea cada dos semanas junto con metotrexato y corticoides, se logró una remisión CDAI en el 52.3% de participantes después de 48 semanas de tratamiento. Sin embargo, la tasa de infecciones graves alcanzó un 4%, siendo los síntomas gastrointestinales (29.7%), la elevación de enzimas hepáticas (1%), y las enfermedades cardiovasculares (3.5%) también señaladas como limitantes para la eficacia y seguridad del tratamiento. Bi et al, (10) observaron en 430 participantes mayores de 18 años que la terapia con certolizumab pegol, concomitantemente a metotrexato y corticoides durante 48 semanas resultó en una remisión del 43,5% en DAS28ESR, con respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 del 62%, 37,1% y 24%, respectivamente. Aunque la tasa de infecciones fue relativamente baja, con la infección tuberculosa siendo la más frecuente (1.3%), seguida de la neumonía y trastornos hepáticos (0.6%), la seguridad del tratamiento aún se destaca como un aspecto crítico.

El estudio de Miyazaki et al, (11) certolizumab pegol se usó en combinación con metotrexato a 100 participantes mayores de 20 años, reveló una remisión DAS28ESR del 39%, en la que apenas un 1% mostró la presencia de infecciones y malestar general como efecto adverso. La evaluación funcional mediante HAQ-DI mostró mejoras significativas

0.8 – 1,0 puntos con certolizumab pegol. Estos resultados sugieren un perfil de seguridad más favorable en comparación con algunos otros tratamientos disponibles.

En lo que respecta a abatacept, Hetland et al, (9) encontraron que, de 903 participantes tratados con abatacept, el 52% logró una remisión CDAI cuando se administró subcutáneamente en combinación con metotrexato y corticoides. No obstante, los síntomas gastrointestinales (37.3%), infecciones (34.3%), y enfermedades cardiovasculares (4.4%) fueron reportados como efectos adversos. Rigby et al, (12) respaldan estos resultados, informando una remisión CDAI del 43% en un grupo de 80 participantes que recibieron abatacept, junto a metotrexato y corticoides, con una infección del tracto respiratorio superior del 8%. Aunque los efectos adversos fueron menos pronunciados, sigue siendo crucial considerar la seguridad a largo plazo de este fármaco.

Frisell et al, (13) intervinieron a una población de 9333 participantes que recibieron abatacept en monoterapia, observando una remisión DAS28 en el 27.7% de los pacientes. En este caso, no se informaron efectos adversos significativos, sugiriendo un perfil de seguridad favorable cuando se utiliza en monoterapia. Temmoku et al, (14) indican que, en un ensayo clínico de 125 pacientes mayores de 65 años a 47 pacientes tratados con abatacept en terapia combinada, a las 24 semanas se observó una remisión DAS28PCR en el 73,9% de la población y remisión CDAI en el 69,6%, sin embargo, se observaron efectos adversos, como infecciones en el 19.1%, malignidad, insuficiencia renal, hipotiroidismo en el 2.12% cada uno, y un trastorno hematológico en el 6.38%.

Hirose et al, (15) estudiaron a 370 participantes que recibieron abatacept en combinación con otros sFARME durante 52 semanas. La remisión DAS28PCR fue del 34.2%, y se observaron efectos adversos como infecciones graves en el 2.2%, herpes

zoster en el 2.7%, eventos cardiovasculares y tromboembolismo venoso en el 0.5% cada uno. Muraoka et al, (16) informaron que, durante 24 semanas, el tratamiento con abatacept y metotrexato resultó en una buena respuesta EULAR para el 31.3% de los pacientes, además, aparecieron efectos adversos como úlceras orales en el (16%), nasofaringitis (11%), bronquitis (5%), y gastritis (5%).

Hetland et al, (9) encontraron que, de 188 pacientes tratados con tocilizumab, el 43.1% logró una remisión CDAI en combinación con metotrexato y corticoides. Sin embargo, las infecciones graves fueron frecuentes, alcanzando el 3%, junto con síntomas gastrointestinales en el 29.9%, y elevación de enzimas hepáticas en el 6,5%, neutropenia y leucopenia e 2%. Pablo et al, (17) informaron una remisión DAS28 del 82.3%, CDAI 42,7% en su estudio de 165 personas tratadas con tocilizumab durante 28 semanas, aunque las tasas de infecciones fueron del 2,1% para la terapia combinada y del 2% para la monoterapia, y los trastornos hepatobiliares fueron del 10.8% para la terapia combinada y del 4,9% para la monoterapia, los efectos adversos gastrointestinales fueron del 2.4% y el 4,9%, respectivamente.

Baek et al, (18) realizaron un estudio con 99 participantes de 52 años aproximadamente, 48 de ellos recibieron tocilizumab en tratamiento concomitante con metotrexato y corticoides durante 24 semanas se vio reducción de la progresión de la enfermedad en 42,5% de la muestra para DAS28. La respuesta ACR20 fue buena en 61.7%, ACR50 29,8% y no tan buena para ACR70 4,3%, aunque las tasas de infección fueron preocupantes, afectando al 4% de los participantes. Además, se observaron elevaciones de AST y ALT en el 7% y el 5%, respectivamente y neutropenia 3,8%.

Frisell et al, (13) realizaron un estudio entre 9333 participantes de los cuales 317 recibieron tocilizumab en monoterapia durante un año, observando una remisión DAS28

en el 48.7% de los pacientes y una remisión CDAI en el 43,3%, con una buena respuesta EULAR en el 50.9% sin informes de efectos adversos y en una reducción promedio de 1.5 puntos en HAQ-DI 43,1%. Temmoku et al, (14) estudiaron a 125 participantes durante 24 semanas, 78 fueron tratados con tocilizumab donde el 80.55% logró una remisión DAS28PCR y el 66.7% remisión CDAI. Los efectos secundarios incluyeron infecciones (5%), enfermedad pulmonar intersticial (6.41%), disfunción hepática (2.56%), y reacción alérgica (2.56%).

Kumar et al, (19) llevaron a cabo un ensayo clínico con 30 pacientes tratados con tocilizumab durante 24 semanas en combinación con metotrexato, leflunomida y se permitió el uso de corticoides. Se observó una buena respuesta EULAR en el 83.3% y una remisión DAS28ESR en el 63.3%. Los efectos adversos incluyeron infecciones graves 3,3%, la elevación de las transaminasas AST (8,4%), ALT (8,2%), y elevación de LDL (23.3%).

Isaacs et al, (20) trataron a 161 pacientes con tocilizumab en combinación con otros csFARME y corticoides durante 25 semanas, en la cual los participantes lograron la remisión DAS28ESR en el 75.4%, remisión CDAI en el 54,2%, además el 63,4% obtuvo una buena respuesta EULAR, en cuanto a la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 fueron buenas en el 62.1%, 50.3% y 37.9%, respectivamente, presenta los siguientes efectos adversos, infecciones graves 4,3%, alanina aminotransferasa aumentada, neutrofilia 8,1%, neutropenia 2,7%.

Condreanu et al, (21) informaron resultados de un estudio con 242 participantes, donde 123 recibieron etanercept durante 6 meses. Las tasas de remisión DAS28ESR y fueron del 18.7%, una remisión del 43% de CDAI. En cuanto a la seguridad, se observaron 11 efectos adversos incluyendo infección del tracto urinario 1,6%, infecciones

del tracto respiratorio inferior 1,1%, enterocolitis, eczema, psoriasis, anemia, transaminitis, diarrea y anafilaxia, cada uno en el 0.8%.

Emery et al, (22) realizaron un estudio con 120 participantes, donde 60 fueron tratados con etanercept durante 48 semanas en combinación con metotrexato. Se observaron buenas respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en el 83%, 69% y 58%, respectivamente. Además, en el 52% se obtuvo remisión de la enfermedad DAS28ESR, y la remisión HAQ-DI (63%), con tasas de infección del 35%, efectos secundarios gastrointestinales en el 10.4%, en el sistema nervioso en el 7.19%, en el sistema respiratorio en el 5.33%, y en la piel en el 8.12%, otros (infección del sitio de inyección) 18,3%.

Gehin et al, (23) realizaron un estudio con 89 pacientes tratados con etanercept, con la aceptación del tratamiento concomitante con metotrexato, sulfasalazina y leflunomida durante 3 meses; las concentraciones de etanercept no fueron significativamente diferentes entre los pacientes que lograron una respuesta EULAR buena/moderada o una remisión ecográfica, no reporta efectos adversos.

Rigby et al, (12) informaron resultados de un ensayo clínico con 80 participantes durante 24 semanas, de ellos 40 que recibieron adalimumab en tratamiento concomitante con metotrexato y corticoides, el 63% tuvo una buena respuesta ACR20, ACR50 y ACR70, el 30% una remisión DAS20PCR, el 23% remisión CDAI y 23% remisión SCDAI; se observaron 11 efectos adversos, siendo la infección del tracto respiratorio superior la más frecuente en el 35%, junto con infección por varicela en el 3%.

En el estudio realizado por Kay et al, (24) se evaluó la eficacia de Adalimumab en pacientes con artritis reumatoide. Los resultados mostraron porcentajes favorables de mejoría, destacando la eficacia de Adalimumab en lograr respuestas clínicas

significativas, con un 82,7% para ACR20, 63,6% para ACR50 y 44,4% para ACR70. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el porcentaje de remisión varió según el indicador evaluado. Además, informaron que Adalimumab presentó algunos eventos adversos, siendo los más comunes la reacción en el lugar de la inyección (6,8%), nasofaringitis (6,2%), e infección del tracto respiratorio superior (6,2%).

Tesser et al, (25) llevaron a cabo un estudio con 592 pacientes tratados con golimumab por 24 semanas. Las tasas de buena respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 fueron del 66.7%, 39.0% y 18.2%, respectivamente. Se vieron efectos adversos en 244 pacientes, 13 de los cuales fueron graves, con tasas de infecciones durante el tratamiento del 42.1% en pacientes menores de 65 años y del 39.5% en pacientes mayores de 65 años.

Constantin et al, (26) realizaron un ensayo clínico con 284 participantes tratados con infliximab durante 54 semanas en combinación con metotrexato. Se observaron puntuaciones medias más bajas en DAS28-CRP (56,4%) y DAS28-ESR (44,2%), así como puntuaciones medias más bajas de CDAI (60%) y SDAI (60%), además buenas respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en el 80%, 65.5% y 46.7%, respectivamente, sin informes de efectos adversos.

Frisell et al, (13) efectuaron un estudio en 9333 participantes que recibieron rituximab en monoterapia durante un año. Se observó una remisión DAS28 en el 23.1%, remisión CDAI en el 12.8%, y una buena respuesta EULAR en el 28.6%, sin informes de efectos adversos. Por otro lado, Behrens et al, (27) ejecutaron un ensayo clínico sobre Rituximab en una población de 93 participantes en terapia combinada con leflunomida, los resultados revelaron porcentajes de remisión y buena respuesta al tratamiento, siendo del 51,6% para ACR20, 26,9% para ACR50 y 16,1% para ACR70, sin embargo, estuvo asociado con una variedad de efectos adversos, como infecciones (39,8%), trastornos

musculoesqueléticos y del tejido conectivo (21,5%), y trastornos vasculares (16,1%), entre otros.

En términos de eficacia, Certolizumab pegol (CTZ) ha demostrado una eficacia clínica significativa en el tratamiento de la artritis reumatoide activa. La tasa de remisión clínica medida por CDAI ≤ 2.8 a las 48 semanas con una media de 52.3%, lo que indica un control efectivo de la inflamación y actividad de la enfermedad. Además, CTZ mostró reducciones importantes en DAS28 con una media de 41,25% y SDAI, con respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 del 62%, 37,1% y 24% respectivamente desde las primeras semanas de tratamiento. En términos funcionales, la mejora evaluada con HAQ-DI fue de aproximadamente 0.8 a 1.0 puntos, reflejando una recuperación significativa en la capacidad para realizar actividades diarias. El perfil de seguridad de certolizumab pegol es favorable, con una baja incidencia de infecciones graves (<5%) y sin reportes significativos de alteraciones hepáticas o hematológicas, lo que lo convierte en una opción segura para pacientes con riesgo infeccioso o comorbilidades.

Tocilizumab, inhibidor del receptor de interleucina-6, mostró tasas de remisión clínica cercanas al 50% según CDAI y una media de 65,5% para DAS28 a las 24-48 semanas, según la escala EULAR se ha visto una buena respuesta con una media de 65,9%. La respuesta ACR20 con media de 61,9%, ACR50 40% y ACR70 de 21,1%, con mejoras funcionales destacadas reflejadas en una reducción promedio de 1.5 puntos en HAQ-DI (43,1%). Este biológico es especialmente eficaz en pacientes refractarios a inhibidores de TNF. En cuanto a seguridad, tocilizumab presenta una mayor incidencia de elevación de transaminasas (6.5%) y neutropenia (3.4%), aunque con menor riesgo de infecciones graves media de 3,6% en comparación con los anti-TNF, requiriendo monitoreo clínico y de laboratorio riguroso. Etanercept mostró tasas de remisión clínica entre de CDAI una media de 43% y 35,6% según DAS28 a los 3-12 meses, con respuestas

ACR20, ACR50 y ACR70 del 83%, 69% y 58%, respectivamente. La mejora funcional medida por HAQ-DI fue significativa, con reducciones promedio entre 0.8 y 1.2 puntos (63%). Sin embargo, presenta mayor frecuencia de infecciones respiratorias (hasta 23,4%), reacciones en el sitio de inyección (18,3%) y riesgo de reactivación tuberculosa, lo que requiere vigilancia estricta.

En última instancia, certolizumab pegol combinan eficacia y seguridad en el tratamiento de la artritis reumatoide, ofreciendo resultados alentadores con tasas relativamente bajas de efectos adversos. Estos hallazgos subrayan la importancia de un enfoque individualizado al seleccionar el tratamiento más adecuado, considerando no solo la eficacia clínica sino también la tolerabilidad y seguridad a largo plazo para optimizar los resultados en pacientes con artritis reumatoide.

CONCLUSIÓN

La evidencia científica actual confirma que los biológicos antirreumáticos Certolizumab pegol, etanercept y tocilizumab son tratamientos efectivos para inducir remisión clínica y funcional, los resultados indican que todos los biológicos estudiados son efectivos para inducir remisión y mejorar la funcionalidad en pacientes con AR activa. Certolizumab pegol alcanzó la mayor tasa de remisión clínica medida por CDAI ≤ 2.8 , con un 52.3% de pacientes en remisión a las 48 semanas, superando ligeramente a tocilizumab (50%) y a etanercept (43%). Esta superioridad se atribuye a su formulación pegilada que mejora la farmacocinética y biodisponibilidad, favoreciendo una acción más sostenida y eficaz. Tocilizumab mostró una respuesta robusta y sostenida, con reducciones significativas en DAS28 de 65,5%, ligeramente superior a la de certolizumab pegol (41,25%) y etanercept (35,6%). Además, tocilizumab se destacó en pacientes refractarios a inhibidores de TNF, lo que lo posiciona como una opción valiosa en escenarios clínicos complejos. Etanercept, aunque con una tasa de remisión clínica algo inferior, mostró una rápida respuesta inicial y una mejora funcional significativa, con reducciones en HAQ-DI entre 0.8 y 1.2 puntos, reflejando una recuperación funcional importante.

La mejora funcional evaluada mediante HAQ-DI fue significativa en los tres grupos, con tocilizumab mostrando la mayor reducción promedio (1.5 puntos), seguida por etanercept (1.2 puntos) y certolizumab pegol (0.8-1.0 puntos). Estas mejoras en la funcionalidad se traducen en una mayor autonomía para las actividades diarias y mejor calidad de vida, aspectos esenciales para la adherencia y el bienestar del paciente.

Con respecto a la seguridad, certolizumab pegol presentó el perfil más favorable, con tasas bajas de infecciones graves (<5%) y sin elevaciones hepáticas ni hematológicas

significativas, lo que lo convierte en una opción segura para pacientes con comorbilidades o riesgo infeccioso elevado. Tocilizumab mostró una mayor incidencia de elevación de transaminasas (6.5%) y neutropenia (3.4%), aunque con menor riesgo de infecciones graves en comparación con los inhibidores de TNF. La necesidad de monitoreo riguroso de parámetros hepáticos y hematológicos es una consideración clínica importante para su uso seguro. Etanercept presentó una mayor frecuencia de infecciones respiratorias (hasta 23,4%), reacciones en el sitio de inyección (18,3%) y riesgo de reactivación tuberculosa (0.3 casos por 100 pacientes-año), lo que requiere una evaluación y vigilancia estricta, especialmente en regiones con alta prevalencia de tuberculosis. Estos perfiles de seguridad deben ponderarse cuidadosamente en la selección del tratamiento, considerando el balance entre eficacia y riesgo individual, así como las características clínicas y epidemiológicas del paciente.

Los biológicos estudiados mejoran significativamente la calidad de vida de los pacientes con AR, reflejada en las reducciones del HAQ-DI y en reportes subjetivos de bienestar. La reducción en el uso de glucocorticoides, especialmente observada con certolizumab pegol, contribuye a disminuir los efectos secundarios asociados a estos fármacos, mejorando aún más la calidad de vida y reduciendo la carga terapéutica. No obstante, se identificaron barreras relacionadas con el acceso a los tratamientos biológicos, particularmente en países con recursos limitados, lo que puede afectar la adherencia y los resultados a largo plazo. La incorporación de biosimilares y el fortalecimiento de los sistemas de salud son estrategias recomendadas para mejorar la disponibilidad y seguimiento de estos tratamientos.

Certolizumab pegol, tocilizumab y etanercept son opciones terapéuticas eficaces y seguras para el control de la artritis reumatoide, con capacidad probada para inducir remisión clínica y funcional y mejorar la calidad de vida. La selección del biológico debe

ser personalizada, basada en una evaluación integral que incluya actividad de la enfermedad, perfil de seguridad, comorbilidades y preferencias del paciente, para maximizar los beneficios y minimizar riesgos.

La combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales sigue siendo un pilar fundamental para optimizar la respuesta y prevenir el daño articular irreversible. La investigación futura debe centrarse en identificar biomarcadores predictivos de respuesta y toxicidad, evaluar el impacto a largo plazo y mejorar la equidad en el acceso a estas terapias, garantizando así un manejo integral y efectivo de esta enfermedad crónica y discapacitante.

REFERENCIAS

1. Scott DL. La historia de la artritis reumatoide. En: Scott DL, Galloway J, Cope A, Pratt A, Strand V, editores. Oxford Textbook of Rheumatoid Arthritis [Internet]. Oxford University Press; 2020 [citado 26 de abril de 2023]. p. 0. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/med/9780198831433.003.0001>
2. Cajas LJ, Casallas A, Medina YF, Quintana G, Rondón F. Pannus and rheumatoid arthritis: Historic and pathophysiological evolution. Rev Colomb Reumatol. 1 de abril de 2019;26(2):118-28.
3. Pelechas E, Karagianni P, Pelechas E, Karagianni P. Rheumatoid arthritis: Treatment evolution over the years. Open Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics. 16 de mayo de 2020;5(1):024-6.
4. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Annals of internal medicine [Internet]. 2019 [citado 1 de mayo de 2023];170(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30596879/>
5. Garlaschi G, Silvestri E, Satragno L, Cimmino MA. History, Epidemiology and Clinical Evaluation of Rheumatoid Arthritis. En: Garlaschi G, Silvestri E, Satragno L, Cimmino MA, editores. The Rheumatoid Hand: Diagnostic Imaging [Internet]. Milano: Springer Milan; 2002 [citado 26 de abril de 2023]. p. 1-8. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-88-470-2266-9_1
6. Salud [Internet]. Desarrollo Sostenible. [citado 23 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>
7. Yu JC, Rashid M, Davila-Cervantes A, Hodgson CS. Difficulties with Learning Musculoskeletal Physical Examination Skills: Student Perspectives and General Lessons Learned for Curricular Design. Teaching and Learning in Medicine. 15 de marzo de 2022;34(2):123-34.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Revista Española de Cardiología. 1 de septiembre de 2021;74(9):790-9.

9. Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A, Nordström D, Nurmohamed M, Gudbjornsson B, et al. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ*. 2 de diciembre de 2020;371:m4328.
10. Bi L, Li Y, He L, Xu H, Jiang Z, Wang Y, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate in methotrexate-inadequate responder Chinese patients with active rheumatoid arthritis: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(2):227-34.
11. Miyazaki Y, Nakano K, Nakayamada S, Kubo S, Iwata S, Hanami K, et al. Serum TNF α levels at 24 h after certolizumab pegol predict effectiveness at week 12 in patients with rheumatoid arthritis from TSUBAME study. *Arthritis Research & Therapy*. 1 de junio de 2021;23(1):154.
12. Rigby W, Buckner JH, Louis Bridges S, Nys M, Gao S, Polinsky M, et al. HLA-DRB1 risk alleles for RA are associated with differential clinical responsiveness to abatacept and adalimumab: data from a head-to-head, randomized, single-blind study in autoantibody-positive early RA. *Arthritis Res Ther*. 2021;23:245.
13. Frisell T, Dehlin M, Di Giuseppe D, Feltelius N, Turesson C, Askling J, et al. Comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register. *Rheumatology*. 1 de agosto de 2019;58(8):1367-77.
14. Temmoku J, Miyata M, Suzuki E, Sumichika Y, Saito K, Yoshida S, et al. Comparing the effectiveness and safety of Abatacept and Tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis. *PLOS ONE*. 19 de septiembre de 2022;17(9):e0274775.
15. Hirose W, Harigai M, Amano K, Hidaka T, Itoh K, Aoki K, et al. Real-world effectiveness and safety of tofacitinib and abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Advances in Practice*. 6 de septiembre de 2022;6(3):rkac090.
16. Muraoka S, Yamada Z, Kawazoe M, Hirose W, Kono H, Yasuda S, et al. Abatacept is Efficacious in the Treatment of Older Patients with csDMARD-

- Refractory Rheumatoid Arthritis: A Prospective, Multicenter, Observational Study. *Rheumatol Ther.* 1 de diciembre de 2021;8(4):1585-601.
17. Pablos JL, Navarro F, Blanco FJ, Román-Ivorra JA, Alonso A, Martín Mola E, et al. Efficacy of tocilizumab monotherapy after response to combined tocilizumab and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: the randomised JUST-ACT study. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(3):437-44.
 18. Baek HJ, Lim MJ, Park W, Park SH, Shim SC, Yoo DH, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in Korean patients with active rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med.* julio de 2019;34(4):917-31.
 19. Kumar A, Bhakuni DS, Shanmuganandan K, Hegde A, Vasdev V, Arjun MN, et al. Clinical Efficacy and Safety Of Tocilizumab in the Treatment of Seropositive Rheumatoid Arthritis Patients in India. *Indian Journal of Rheumatology.* diciembre de 2020;15(4):286.
 20. Isaacs JD, Salih A, Sheeran T, Patel YI, Douglas K, McKay ND, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab in rheumatoid arthritis over 1 year: a UK real-world, open-label study. *Rheumatology Advances in Practice.* 1 de enero de 2019;3(1):rkz010.
 21. Codreanu C, Popescu CC, Mogoșan C, Enache L, Daia S, Ionescu R, et al. Efficacy and safety of original and biosimilar etanercept (SB4) in active rheumatoid arthritis – A comparison in a real-world national cohort. *Biologicals.* 1 de noviembre de 2019;62:27-32.
 22. Emery P, Horton S, Dumitru RB, Naraghi K, van der Heijde D, Wakefield RJ, et al. Pragmatic randomised controlled trial of very early etanercept and MTX versus MTX with delayed etanercept in RA: the VEDERA trial. *Ann Rheum Dis.* abril de 2020;79(4):464-71.
 23. Gehin JE, Syversen SW, Warren DJ, Goll GL, Sexton J, Bolstad N, et al. Serum etanercept concentrations in relation to disease activity and treatment response assessed by ultrasound, biomarkers and clinical disease activity scores: results from a prospective observational study of patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 1 de diciembre de 2021;7(3):e001985.

24. Kay J, Jaworski J, Wojciechowski R, Wiland P, Dudek A, Krogulec M, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P17 versus reference adalimumab in subjects with rheumatoid arthritis: 24-week results from a randomized study. *Arthritis Res Ther.* 2021;23:51.
25. Tesser J, Kafka S, DeHoratius RJ, Xu S, Hsia EC, Turkiewicz A. Efficacy and safety of intravenous golimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis aged < 65 years and those \geq 65 years of age. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:190.
26. Constantin A, Caporali R, Edwards CJ, Fonseca JE, Iannone F, Keystone E, et al. Efficacy of subcutaneous vs intravenous infliximab in rheumatoid arthritis: a post-hoc analysis of a randomized phase III trial. *Rheumatology (Oxford).* 19 de diciembre de 2022;62(8):2838-44.
27. Behrens F, Koehm M, Rossmannith T, Alten R, Aringer M, Backhaus M, et al. Rituximab plus leflunomide in rheumatoid arthritis: a randomized, placebo-controlled, investigator-initiated clinical trial (AMARA study). *Rheumatology (Oxford).* 5 de marzo de 2021;60(11):5318-28.

ANEXOS

ANEXO 1: PROTOCOLO

1. DATOS GENERALES DEL PROYECTO DE TITULACIÓN

TÍTULO:	
Eficacia del tratamiento con biológicos antirreumáticos en el curso artritis reumatoide. Revisión Sistemática	
UNIDAD ACADÉMICA:	
Salud y Bienestar	
CARRERA:	
Medicina	
RESPONSABLE(S) DEL PROYECTO:	
Liseth Paola García Segarra, Dra. Mariela Belén Novillo Arévalo	
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN DE LA CARRERA	
Línea de Investigación: Línea 12: Salud y Bienestar por ciclos de vida Sublínea 1: Promoción de la salud y prevención de las enfermedades.	
TIEMPO DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO	
Duración del proyecto en meses:	6 meses
FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO	
Monto total del financiamiento para ejecutar el PROYECTO en dólares de los Estados Unidos de Norteamérica (USD)	Monto en (USD) \$: 15

2. DESCRIPCIÓN DE LA PROPUESTA

2.1. RESUMEN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistema autoinmune de evolución crónica, cuyo órgano diana es la membrana sinovial articular. Afecta aproximadamente al 0,5-1% de la población general con una mayor en mujeres que en hombres. A lo largo de los años se ha implementado varias formas terapéuticas, sin embargo, todavía es deficiente la adherencia al tratamiento, así como los efectos adversos, es por ellos que surgen los fármacos modificadores de la enfermedad en el año de 1999. El objetivo de la investigación consiste en analizar la eficacia de la terapéutica con biológicos en pacientes con artritis reumatoidea mediante una revisión sistemática. La investigación se realizará a través de la lectura de artículos científicos, tesis de grado o de postgrado y capítulos de libros que serán extraídos de bases de datos científicas como Pubmed, Scopus, Web of science, Scielo, Taylor and Francis. Los resultados esperados en base a las variables se factores de riesgo, fármacos biológicos y eficacia de los mismos para ello, se necesitará realizar un análisis entre variables para poder obtener datos enfocados a identificar la eficacia de los fármacos biológicos en artritis reumatoide.

2.2. PALABRAS CLAVE

Artritis reumatoide, biológicos, enfermedades reumáticas, tratamiento

2.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El enfoque clínico de artritis reumatoide nace con el médico Alfred Baring a finales de la década de 1850. Nichols y Richardson entre el año 1905 y 1909 dieron una visión clínico-patológica y calificaron en dos grupos a las enfermedades reumáticas; artritis y artrosis. La farmacoterapia ha tenido una gran evolución en los últimos 50 años; el avance significativo para el tratamiento de la artritis se da con el descubrimiento de la cortisona. Veinte años después se prueba la eficacia del metrotexato, sin embargo, una gran cantidad de pacientes no toleran los efectos adversos de estos fármacos. Esto llevo a buscar mejores opciones terapéuticas y así nacieron los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) en la década de 1999 (1–3).

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica autoinmune inflamatoria que afecta aproximadamente al 0,5-1% de la población general con una prevalencia de 3-5 veces mayor en mujeres que en hombres. Alrededor del 30% al 50% de los pacientes responden

de manera inadecuada a los tratamientos tradicionales con FARME sistémicos; es por ello que se desarrolló el manejo con FARME biológicos para contribuir notablemente a la mejoría resolutive del tratamiento para la artritis reumatoide. Se verificó que no solamente se ve el progreso de la terapéutica con la aparición de nuevos fármacos sino de estrategias de tratamiento para poder sobrellevar los efectos de la artritis reumatoide, no obstante, aún existen necesidades insatisfechas que son motivo de debate hasta la actualidad (4).

Se introduce la terapia con biológicos desde que la Food and Drug Administration comenzó a aprobar estos medicamentos innovadores a fines de la década de 1990 y principios de la de 2000, que cambiaron significativamente la vida de los pacientes y con menos efectos secundarios. Ha habido una disminución evidente en las intervenciones quirúrgicas ortopédicas desde el advenimiento de los tratamientos biológicos. En el año 2010 surgen criterios de clasificación según la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y el American College of Rheumatology (ACR) para la detección precoz de la enfermedad (3).

La importancia de realizar una investigación enfocada a la eficacia de la terapéutica con medicamentos biológicos para las personas que padecen artritis reumatoide permitirá tener una vista más amplia de los beneficios en el abordaje con antirreumáticos biológicos, el mismo que significará un gran aporte académico en el conocimiento de médicos internista, médicos especialistas de la reumatología, entre otros profesionales de la salud; como fuente de consulta, en favor de las personas que padecen artritis reumatoide con el fin de enlentecer la progresión de la enfermedad; garantizando una mejor calidad de vida (3).

Considerando que la investigación tiene el propósito de cumplir los objetivos de desarrollo sostenible propuestos por la Organización Mundial de la Salud, con el numeral tres, que consiste en garantizar una vida sana y promover el bienestar de todos para todas las edades. Además, según el plan nacional de desarrollo del Ecuador, en el eje social con el objetivo de garantizar el derecho a la salud integral, gratuita y de calidad. De acuerdo a la Universidad Católica de Cuenca, acorde a los lineamientos de investigación el literal número doce encaminado a la salud y bienestar por ciclos de vida, exclusivamente la sublínea 1 que plantea la promoción de la salud y prevención de las enfermedades (3).

2.4. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

DEFINICIÓN

La artritis reumatoide AR es una enfermedad inflamatoria sistema autoinmune de evolución crónica, cuyo órgano diana de afectación es la membrana sinovial articular, a las vainas tendinosas y las bursas; provocando destrucción del cartílago, erosión del hueso subyacente, adelgazamiento del cartílago, deformidad articular e indusio osteopenia periarticular; imposibilitando al paciente, en las etapas iniciales el daño se produce en pocas articulaciones principalmente en manos y pies; sin embargo, a medida que avanza se expande a múltiples articulaciones (5–8).

ETIOLOGÍA

El origen de la artritis reumatoide es desconocido, durante los últimos años se ha demostrado que factores genéticos y epigenéticos son la base fundamental para el desarrollo de la enfermedad, sin embargo, el entorno ambiental corresponde a un papel importante como el tabaquismo, obesidad, exposición al polvo y el microbioma de manera más extrínseca. La genética significa el fenotipo clínico de la artritis reumatoide específicamente el gen del antígeno leucocitario humano (HLA) juegan un papel importante por la predisposición genética más fuerte a la patología, se relaciona con la herencia de haplotipos HLA caracterizada por alelos DR4 y DR1 que en conjunto con los factores ambientales significa el límite de la autotolerancia, en la que bajo la influencia de los linfocitos T con los linfocitos B genéticamente susceptibles además de eventos desencadenantes como infecciones bacterianas, virales o lesiones tisulares, proporcionan autoinmunidad sistémica mediante la presencia de autoanticuerpos como factor reumatoide FR y anticuerpos antiproteínas modificadas AMPA, esta activación repetitiva adicionándolo a varios factores más la autoinmunidad sistémica transitoria se vuelve permanente, no obstante puede presentarse de manera inactiva por años (9).

La presencia de anticuerpo antiproteínas modificadas citrulinadas ACPA en familiares de primer grado de pacientes con AR va en ascenso con la edad siendo mucho mayor en mujeres postmenopáusicas, además de relacionarse con la gravedad de la enfermedad y es un gran indicativo de la cronicidad de la enfermedad solo si se asocia a desencadenantes adicionales (9).

FACTORES DE RIESGO

La enfermedad tiene múltiples factores asociados el principal de ellos es el factor genético que abarca el 50% ya sea en AR seronegativa y seropositiva; a ello se suman otros factores ambientales; el tabaquismo con el 35% juega un papel importante en el desarrollo de la patología mucho mayor en la AR seropositiva, por la influencia de los componentes nocivos del tabaco sumado a la dosis por año y las personas que portan los alelos HLA-DRB1 aumenta el riesgo hasta 40 veces más, en el caso de los fumadores pasivos no se ha visto gran evidencia de que influya en el riesgo de desarrollar AR. La exposición al polvo de sílice en aquellas personas que se dedican a trabajos expuestos a la silicosis (10).

La el sobrepeso y la obesidad con un índice de masa corporal $>25\text{kg/m}^2$ y $>30\text{kg/m}^2$ respectivamente, predisponen un incremento del riesgo para AR independientemente que sean seropositivo o seronegativos; la prevalencia del sobrepeso es de 15% y de la obesidad de 21-31%. Las adipoquinas intervienen en la patogenia ya que además de ser sintetizadas en el tejido adiposo, también lo son por condrocitos, osteoblastos, osteoclastos y sinoviocitos, afecta la integridad de la matriz extracelular del cartílago, debilitamiento de la estructura ósea y metabolismo inmunitario. En la dieta y los hábitos alimenticios se ha visto una notable reducción del riesgo de AR en las dietas vegetarianas, bajas en consumo de carnes rojas y mayor consumo de frutas y vegetales; por otro lado, el café incrementa el riesgo de padecer la enfermedad (10).

FISIOPATOLOGÍA

La interacción de factores genéticos y ambientales produce la aparición de autoantígenos modificados como la inmunoglobulina G, colágeno tipo 2 y vimentina; que posteriormente se transforman en citrulina a través de la citrulinación. La hiperplasia sinovial o infecciones sinoviales provocan la liberación de citoquinas que provocan inflamación articular y autoantígenos modificados. A causa de la susceptibilidad de los genes se da una deficiencia del sistema inmunológico de reconocer las proteínas citrulinadas como propias del organismo. Los antígenos que se forman se atraen por células presentadoras de antígenos que se activan para comenzar la respuesta inmunitaria; es así como viaja todo este complejo hacia los ganglios linfáticos en el ocurrirá la activación de linfocitos TCD4, a este nivel los linfocitos B se activan conjuntamente existiendo la coestimulación (11).

Los linfocitos B hipermutan, se proliferan y diferencian en las células plasmáticas productoras de autoanticuerpos, que no son capaces de distinguir entre las estructuras propias de las ajenas; así se ven atacados los tejidos y órganos propios. El factor reumatoide es un anticuerpo IgM que se une a la porción fragmento cristalizable de la IgG y forma un complejo capaz de dirigirse hacia el líquido sinovial; por otro lado, la ACPA que a raíz de las interacciones de unión se transforman en complejos almacenados en el líquido sinovial (11).

Los desencadenantes de AR desconocen a pesar de ellos varios factores inmunológicos intervienen en la membrana y líquido sinovial. Los macrófagos secretan citocinas proinflamatorias el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 y 6 que son los principales mediadores inflamatorios y estimulan sinoviocitos semejantes a los fibroblastos que producen metaloproteinasas de la matriz sustancia que conduce a la degradación del cartílago el mismo que proteasas; además estimulan a los osteoclastos que posteriormente va a resultar en la erosión ósea. Los fibroblastos se trasladan hacia otras articulaciones estableciendo un patrón simétrico, también se encargan de estimular la expresión del receptor activador de logando kB del factor nuclear que ayuda a los linfocitos T a unir las proteínas a los osteoclastos que contribuye a la degradación ósea (5,11).

En el líquido sinovial los neutrófilos secretan proteasa y especies reactivas de oxígeno intervienen en la erosión ósea y destrucción del cartílago. La angiogénesis en la artritis reumatoide permite la migración de células inmunitarias hacia las articulaciones ya que aumenta la permeabilidad vascular, el factor de crecimiento endotelial vascular es proangiogénico y se sitúa en el sinovio interviene en la destrucción ósea promoviendo la formación de osteoclastos (5,11).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la artritis reumatoide es simétrica y poliarticular que afecta inicialmente a articulaciones pequeñas como las interfalángicas proximales y metacarpofalángicas que posteriormente llega a articulaciones grandes como la cadera, hombro o rodillas. Podría presentarse de una manera asimétrica y oligoarticular o monoarticular en raras ocasiones. Se caracteriza por artralgia que se exagera al reposo, inflamación de la articulación ya sea por derrame de líquido sinovial o hipertrofia

sinovial; la sinovitis articular se caracteriza por eritema articular, calor, hinchazón, y es sensible a la palpación, rigidez matutina que dura más de una hora debido a la presencia de exudado inflamatorio a nivel muscular y articular depende de la progresión de la enfermedad, debilidad muscular y atrofia secundario a la falta de uso de las articulaciones, deformidad articular se presenta en fases avanzadas como consecuencia de la afección ósea junto con las luxaciones y subluxaciones que están presentes (12,13).

ÓRGANOS Y SISTEMAS

OSTEOARTICULAR

Manos y muñecas: se centran en las articulaciones metacarpofalángicas se observan por la desaparición de los pliegues entre ellas e interfalángicas proximales que se pueden identificar mediante la palpación de la zona. Para valorar el movimiento en la muñeca se realiza mediante la flexión/extensión y pronación/supinación, para poder identificar la sinovitis en la muñeca se usa la técnica de dos pulgares sobre la articulación radiocarpiana (13,14).

La presencia de tenosinovitis no es rara en el que la muñeca resulta más afectada, el tendón afectado con más frecuencia es el extensor cubital del carpo, si la inflamación ocurre en los tendones flexores provoca el bloqueo de los dedos y significa un mal pronóstico; la tenosinovitis de las articulaciones metacarpianas a nivel del tendón extensor que se encuentra inflamado. Los tendones flexores de la articulación radiocarpiana se ven afectados ante la presencia de presión del nervio mediano secundario a tenosinovitis o derrames tenosinoviales que condicionan el síndrome del túnel carpiano (13).

Deformidades

En ocasiones el daño es irreversible y las manifestaciones evolucionan a deformidad articular las mismas que serán descritas (12).

Deformidad en ojal: se caracteriza por hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales e hiperflexión de las articulaciones interfalángicas distales secundario al daño provocado en el tendón extensor central que consecuentemente da paso al desplazamiento

dorsal articular que resulta en la movilización lateral de las bandas laterales del tendón extensor (12,13).

Deformidad en cuello de cisne: se caracteriza por hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales e hiperflexión de las articulaciones interfalángicas distales como consecuencia de la subluxación dorsal de las bandas laterales del tendón extensor central que conducen a la movilización de la articulación interfalángica proximal y desplazamiento dorsal de la articulación interfalángica distal (12,13).

Desviación cubital: se debe al debilitamiento del tendón extensor carpi ulnaris que cubre al proceso estiloides cubital, produce la subluxación hacia el lado cubital de los dedos que se ayuda de la gravedad (12,13).

Signo de la tecla de piano: desplazamiento del estiloides cubital a causa de la lesión del ligamento radiocubital que provoca su deformación se moviliza hacia abajo o hacia arriba cuando al producir presión (12,13).

Deformidad en Z o pulgar del auestopista: la aducción excesiva del primer metacarpiano sumado a la hiperextensión de a articulación interfalángica del dedo pulgar y flexión del metacarpiano se manifiesta un pulgar que pierde estabilidad incapaz de flexionar la articulación interfalángica de ese dedo (12,13).

Hombro: se ve comprometido en fases avanzadas de la enfermedad, se caracteriza por artralgia e inflamación que no es notable a simple vista; la sinovitis causa erosión articular genohumeral y acromioclavicular; de igual manera están comprometidos los tendones del maguito rotador y la bursa subacromiodeltoidea (13).

La osteoporosis aparece como consecuencia de la artritis ya que a largo plazo conduce a una erosión ósea y disminuciones la densidad del hueso, volviéndolo más frágil con mayor riesgo de fracturas, sobre todo es el resultado de la inflamación que se produce sistémicamente por la producción de anticuerpos más citoquinas proinflamatorias (15).

Nefropatía: Los efectos directos de la artritis reumatoide en el riñón son raros e incluyen una glomerulonefritis focal, generalmente del tipo mesangioproliferativo o membranoso sin progresión rápida de la disfunción renal, y vasculitis reumatoide. La toxicidad farmacológica que afecta al riñón es más común porque varios de los fármacos utilizados

en la AR, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la ciclosporina, pueden causar enfermedad renal. Hay informes raros de desarrollo de glomerulonefritis en pacientes tratados con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) (12).

Además, los pacientes con enfermedad inflamatoria prolongada pueden desarrollar amiloidosis AA (secundaria), aunque la amiloidosis secundaria ahora es relativamente rara en la AR debido a los medios más efectivos para controlar la inflamación. Entre los pacientes que desarrollan la enfermedad, el control del proceso inflamatorio con tratamiento médico puede llevar a la resolución tanto de la proteinuria como de los depósitos tisulares (12).

Enfermedad de Sjögren: la enfermedad de Sjögren tiene tanto una forma primaria, en la que aparentemente es la única enfermedad sistémica, como una forma secundaria, en la que se asocia con artritis reumatoide u otra enfermedad reumática. Los síntomas de sequedad ocular y oral son las características de este trastorno, aunque también pueden verse afectados otros sistemas. Las manifestaciones clínicas, los criterios de clasificación y el diagnóstico de la enfermedad de Sjögren se analizan en detalle por separado (12).

MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte en las personas con artritis reumatoide, debido a la liberación de citoquinas proinflamatorias entre ellas el TNF- α e IL-6 que provocan la inflamación sistémica y finalmente enfermedades cardiovasculares, los linfocitos B y T por medio de varios mecanismos alteran el sistema cardiovascular desde el miocardio hasta las válvulas cardiacas, el sistema de conducción y la vasculatura (12,15).

Pericarditis: se desconoce la patogenia específica que causa la pericarditis sin embargo es una de las manifestaciones cardiovasculares más frecuentes. Es un proceso inflamatorio en el que existe el incremento de líquido en el pericardio, se manifiesta con dolor torácico pleurítico agudo, roce pericárdico y puede complicarse hasta un taponamiento pericárdico. Con el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno el pronóstico será positivo (12,15).

Insuficiencia cardiaca: tiene una alta prevalencia siendo mayor en mujeres con respecto a los hombres, se ha demostrado que las personas con artritis reumatoide son más propensas a padecer de insuficiencia cardiaca debido a la inflamación sistémica que produce disfunción diastólica que aumenta con los valores elevados de la PCR, VSG, RF, ACPA y citoquinas (12,15).

Disfunción de las arterias coronarias: la inflamación sistémica acelerada de aterosclerosis más la disfunción endotelial se relaciona con la enfermedad de las arterias coronarias. La patogenia se relaciona con la respuesta a la inflamación crónica y especies reactivas de oxígeno, que produce un estado de estrés oxidativo por el desequilibrio entre los oxidantes y los antioxidantes (12,15).

RESPIRATORIO

La enfermedad pulmonar es una manifestación extraarticular frecuente de AR implica uno de los principales problemas de morbimortalidad en el curso de la enfermedad. Están implicados varios compartimentos pulmonares ya sea las vías respiratorias de pequeño y gran calibre, el parénquima pulmonar, la trama vascular incluyendo la pleura. En ocasiones los síntomas aparecen previo a los síntomas articulares, se presenta en diferentes patrones entre ellos la enfermedad pulmonar intersticial, derrame pleural, nódulos reumatoides, cricoaritenoiditis o bronquitis (12).

Enfermedad pulmonar intersticial: es una complicación habitual que se hace mayor con la progresión de la enfermedad; el patrón histopatológico más común son la neumonía intersticial habitual y la neumonía intersticial no específica (16).

Pleuresía y derrame pleural: es la complicación extraarticular respiratoria más frecuente tienen una alta prevalencia en los pacientes con artritis reumatoide, pero de ellos solo el 3-5% presentan sintomatología como la tos, disnea, fiebre o dolor torácico, es por ellos que es de difícil identificación ya que en su mayoría podrían tener enfermedad pleural y son asintomáticos. La patogenia se enfoca en la presencia de IgG e IgE anticuerpos capaces de crear inmunocomplejos que destruyen el endotelio capilar incrementando la permeabilidad capilar de la pleura (12,16).

Vías respiratorias comprometidas bronquiolitis, bronquiectasias se presentan entre el 39 y el 60% en la artritis reumatoide, comprometiendo a cualquier zona de las vías

respiratorias ya sean de pequeño o gran calibre. La bronquiolitis se produce por injuria en el epitelio de las vías respiratorias provocando obstrucción del flujo de aire mientras que las bronquiectasias son secundarias a procesos infecciosos inflamatorios crónicos (15).

ARTERIAL

La vasculitis es la lesión inflamatoria y estrechamiento de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre en artritis reumatoide de larga evolución mayor a 10-14 años se relaciona con nódulos articulares, se manifiesta de diferentes maneras, las principales zonas afectadas son la piel y el sistema nervioso periférico. A nivel cutáneo las lesiones bywaters son características de AR por arteritis oclusiva y proliferación de la capa íntima de vasos pequeñas, sin pequeñas púrpuras indoloras y pápulas transitorias que parecen en la parte distal de los dedos o en el borde la de la uña generalmente pasan desapercibidas las más comunes son las digitales (12,17).

Síndrome del Felty

Es una manifestación extraarticular poco frecuente y de alta gravedad que se presenta en los pacientes con artritis reumatoide de larga data mayor a 10 años con artritis seropositiva, sin embargo, no descarta su presencia en pacientes con síntomas atípicos o de corta evolución se caracteriza por la triada clásica de esplenomegalia, artritis y leucopenia. La patogenia se enfoca en la insuficiencia venosa secundaria a la vasculitis, las manifestaciones cutáneas corresponden a nódulos reumatoides, úlceras profundas de las piernas e hiperpigmentación provocada por la extravasación de glóbulos rojos (15).

ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS

Las enfermedades psiquiátricas no son raras en pacientes que padecen artritis reumatoide, se ha visto que la depresión se presenta con frecuencia, se desarrolla tras los episodios de exceso dolor, discapacidad y fatiga que afectan al paciente. No se conoce del todo si la aparición de la depresión se debe al desarrollo de pensamientos negativos, conductas o procesos controlados por el sistema inmunitario (18).

La actividad de la enfermedad, salud mental y física se enlazan por medio de vías neuroendocrinas centrales y las vías dopaminérgicas modificadas, por ellos no se puede

percibir de una manera correcta el dolor, afecto negativo, y varias medidas de afrontar la situación mal adaptadas; por lo tanto, se desarrollará momentos de angustia psicosocial y física (18).

DIAGNÓSTICO

La clave indispensable en el diagnóstico es la sintomatología en especial la presencia de tumefacción, rigidez articular matutina de al menos 30 minutos de duración, inflamación, calor local; es importante saber cuántas articulaciones se encuentran afectadas y que tipo de articulaciones. El examen físico exhaustivo se basa en identificar la sinovitis, mediante la valoración articular y la distribución de la inflamación, sensibilidad y dificultad de movimientos. Además, las manifestaciones extraarticulares también se ven presentes en algunos casos ya sean solas o conjuntamente con las manifestaciones articulares (5,11).

Las pruebas de laboratorio útiles para el diagnóstico de AR son el factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptidos citrulinado (ACPA) y se observan cuando existe la sospecha de artritis reumatoide, en caso de ser positivos cualquiera de ellos incrementa la sensibilidad en el diagnóstico, mientras que la especificidad de los resultados es más elevada cuando ambas pruebas dan positivo, sin embargo, en más del 50% de los casos son negativas. La clínica es evidente en la mayoría de pacientes, si a pesar de ello el diagnóstico no es del todo cierto, se evalúan nuevamente el FR y el ACPA a los 6 o 12 meses después de la primera evaluación. Estos marcadores biológicos y otros como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), han sido de gran apoyo para el pronóstico y evolución de la actividad de la enfermedad (5,11).

Marcadores biológicos

Factor Reumatoideo

Valores elevados de FR guardan relación con el diagnóstico de AR, es predictor de la evolución de la enfermedad, en ocasiones puede ayudar a confirmar el diagnóstico o estratificar la gravedad de la misma. Ayuda a determinar el pronóstico de la enfermedad, la gravedad de las manifestaciones y si existen erosiones articulares. No es específico de AR, se altera en otras situaciones ya sea durante las inmunizaciones, reacciones infecciosas ya que contribuye en la eliminación de los patógenos (19).

En las enfermedades reumáticas el factor reumatoideo sérico es identificable en varios de ellas, ya que muchas de sus manifestaciones son similares como las poliartritis o síntomas sistémicos, los trastornos reumáticos son artritis reumatoide, enfermedad de Sjögren o enfermedad de tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia mixta tipo II y III, dermatomiositis y polimiositis (19).

En las enfermedades no reumáticas o pacientes sanos también podría existir positividad del factor reumatoideo. En los trastornos no reumáticos que son estimulados por antígenos crónicos como linfocitos B policlonales o inmunocomplejos circulantes; entre ellos infección crónica, endocarditis infecciosa, hepatitis B en especial hepatitis C donde el FR se incrementa en un 70% de casos aproximadamente; el FR se estabiliza una vez manejada la infección; por otra parte, entre las enfermedades pulmonares fibrosantes o inflamatorias esta la sarcoidosis, otras como neoplasias, colangitis biliar primaria, etc (19).

En pacientes sanos se ha visto positividad del RF alrededor de un 5% aproximadamente en adultos jóvenes sanos. Esto se debe generalmente a mayor incidencia de enfermedades crónicas en adultos mayores en relación a pacientes sanos de avanzada edad. El tabaquismo produce positividad del factor reumatoide e influencia en la AR seropositiva (19).

Reactantes de fase aguda

La proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación glomerular suelen verse elevadas, a causa de la inflamación, sin embargo, estos reactantes son inespecíficos debido a que, de igual manera se elevan en otras situaciones como infecciones, embarazo, malignidad, trastornos reumatoideos, enfermedades crónicas renal, hepática o pulmonar. Solo en un 60% de los casos la PCR y VSG están elevados, y pueden ser útiles para el diagnóstico, pero tiene un bajo valor predictivo negativo y positivo. La PCR es importante para el seguimiento de la progresión de la enfermedad y el pronóstico del daño articular (20).

Anticuerpos antiproteínas citrulinadas

Las proteínas citrulinadas se identifican en el líquido sinovial en la AR, la especificidad del diagnóstico es mayor en ACPA que el FR y pueden identificarse en al menos un tercio de los pacientes con AR, en cuanto a la sensibilidad presentan caso la misma sensibilidad

que el FR sérico. En lagunas bibliografías identifican que gran parte de los ACPA en el suero de pacientes con AR que enlazan a las cadenas laterales de citrulina no tienen un rol funcional. Los ACPA son útiles para la estratificación y determinar el pronóstico de la AR (19).

Criterios de clasificación

Los criterios de clasificación para la AR del American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) de 2010 evalúan un conjunto de variables, como factores de riesgo, número y tipo de articulaciones afectadas y duración de los síntomas, para determinar el enfoque en el diagnóstico precoz de la AR (18).

Criterios de clasificación para la AR del American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) de 2010	
1 articulación grande	0
2–10 articulaciones grandes	1
1–3 articulaciones pequeñas (±articulaciones grandes)	2
4–10 articulaciones pequeñas (±articulaciones grandes)	3
>10 articulaciones (≥1 articulación pequeña + cualquier otra)	5
Serología	
RF negativo y ACPA negativo correspondiente a 0	0
RF positivo bajo y/o ACPA ≤3 × límite superior de lo normal para el ensayo de laboratorio local	2
RF positivo alto y/o ACPA >3 × límite superior de la normalidad	3
Reactantes de fase aguda	
PCR normal y VSG normal	0
VSG anormal y PCR anormal.	1
Duración de los síntomas	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

Aquellos pacientes con una puntuación mayor o igual a 6 son diagnosticados de AR. Para que el paciente se apto a ser sometido a una nueva serie de pruebas, debe cumplir con las siguientes pautas. La necesidad de evidencia de sinovitis, con inflamación de al menos

una articulación revisada por un especialista, la segunda pauta es que no presente otro diagnóstico de sinovitis; la categoría de articulaciones grandes incluye tobillos, caderas, codos, hombros y rodillas, mientras que la categoría de articulaciones pequeñas consta de articulaciones interfalángicas proximales, muñecas y articulaciones metatarsofalángicas segunda a quinta (18).

TRATAMIENTO

Tratamiento Farmacológico

El objetivo del tratamiento es controlar la sinovitis y prevenir las lesiones articulares. El propósito de empezar con dosis agresivas es el daño articular, dependiendo la gravedad y si producen discapacidad, es por ello que mientras más temprano se inicie con la terapia el beneficio es mayor para el paciente; ya que mientras mayor sea el tiempo en el que se mantenga activa la enfermedad es mucho más perjudicial con menor probabilidad de que responda mejor al tratamiento (18).

La terapéutica sigue varios principios generales iniciando con la evaluación constante y atención del reumatólogo, mediante un buen control de la actividad de la enfermedad, para que minimice y evitar las remisiones, sin perjudicar la seguridad del paciente, el tratamiento de primera línea de todos los pacientes diagnosticados con artritis reumatoide son los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, además es fundamental identificar, manejar y prevenir las comorbilidades que pueden empeorar el cuadro (18).

Durante los últimos años han existido avances en los procedimientos y técnicas para el desarrollo de fármacos que ha significado un gran avance en la terapia farmacológica para el manejo de artritis reumatoide. Las nuevas estrategias terapéuticas prometen reducir los síntomas, disminuir la progresión y evitar complicaciones. Las opciones de tratamiento de acuerdo a la ACR y EULAR se debe tratar la AR desde dos puntos: tratamiento sintomático antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con glucocorticoides y tratamiento modificador de la enfermedad (21).

Tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)

Se recomienda el inicio temprano de la terapia farmacológica con FARME en todos los pacientes que ya hayan sido diagnosticados de artritis reumatoide, tratar de comenzar lo antes posible sin retrasos, ya que se ha visto gran evidencia con resultados más prometedores en la terapia temprana con respecto a la tardía (11).

Se dividen en diferentes grupos, en FARME sintéticos que se subdividen en convencionales dentro de este grupo los principales son el metrotexato, hidrocloroquina y sulfadiazina; FARME dirigidos a los que corresponden el pan-JAK- y JAK1/2-inhibidores y finalmente FARME biológicos entre los cuales están inhibidores de IL-6, inhibidores de IL-6R, TNF- inhibidores de α , inhibidores de TNF-receptor, anticuerpos que agotan las células B y los inhibidores de moléculas coestimuladoras (11).

FARME sintéticos convencionales

El metrotexato es la opción de primera línea para reducir la sintomatología de la AR, así como prevenir la erosión de las articulaciones y disminución del espacio articular, es por ello que la terapia se debe iniciar lo más pronto posible, evitar el retraso en el tratamiento previniendo la disfunción física y lesiones articulares. La dosis en escala se inicia en 7,5-10 mg por semana, incrementando la dosis progresivamente hasta los 20 a 25 mg entre 4 y 8 semanas, se recomienda dosis elevadas en caso de no haber alcanzado el objetivo ya que se ha visto que tiene mejor eficacia que con dosis mínimas. El metrotexato es el único FARME que se evidencia mediante estudios que han comprobado que retrasa la progresión de la enfermedad indiferenciada a artritis reumatoide. El tratamiento debe ser a largo plazo (22).

Entre las reacciones adversas más frecuentes están la hemotoxicidad, se manifiesta mediante una gran depresión de la médula ósea con neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia; la anemia es muy común que se pueda presentar. Los efectos secundarios se compensan mediante la administración de ácido fólico 5mg cada semana, previene el desarrollo de patología cardiovascular por el déficit de homocisteína. La hepatotoxicidad se ve reflejada por la elevación de las transaminasas, que pueden evolucionar a cirrosis hepáticas o fibrosis hepática, la elevación aguda de las enzimas hepáticas puede no llegar a ser fatal como desarrollar fibrosis o cirrosis (22).

Sulfasalazina ha demostrado un buen beneficio en la rigidez matutina, el dolor, además disminuye el número de articulaciones con inflamación. Sus efectos secundarios corresponden a fatiga, náuseas, dolor estomacal secundario a dispepsia, diarrea, hipersensibilidad, y algunas reacciones en el sistema nervioso central (23).

Hidroxicloroquina tiene funciones antiinflamatorias y propiedades inmunomoduladoras, tiene efectos limitados en el daño articular estructuralmente. Puede ser una alternativa de monoterapia para aquellos pacientes que no han recibido tratamiento previamente con otro FARME y que tiene una actividad mínima de la enfermedad o en otro caso se puede usar como combinación con otra clase de FARME no biológicos en pacientes con estadios graves o moderados de la enfermedad que no han logrado cumplir con los objetivos del tratamiento, la dosis es de 200 a 400 mg cada día, sin embargo existe el riesgo de retinopatía que se caracteriza por una maculopatía de ambas retinas; es por ello que los pacientes no deberían exceder los 5mg/kg/día o más de 400mg al día (23).

FARME sintéticos dirigidos

Este tipo de fármacos actúan sobre la cadena inflamatoria que es mediada por las citoquinas, en la vía JAK-STAT. El tofacitinib es un inhibidor pan-JAK que se encarga de evitar el reclutamiento y la activación de los Janus quinasa (JAK) 1, 2 y 3 con mayor predominancia en los dos primeros; también está el baricitinib que es específico del JAK 1 y 2 (23).

Los efectos adversos que causan son mayor posibilidad de infecciones en especial de herpes zoster, coagulopatías, elevación del colesterol en sangre, pancitopenia y efectos gastrointestinales. Pueden administrarse en monoterapia o combinados con metotrexato de acuerdo a la respuesta del paciente (23).

FARME biológicos

Inhibidores de Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-ai)

Se usan como alternativa al metotrexato en pacientes que no ha logrado alcanzar los objetivos del tratamiento que ya han cumplido las dosis máximas toleradas del metotrexato; en pacientes con artritis reumatoide de actividad moderada a grave, que no

han sido tratados anteriormente con ningún otro fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (24).

Efectos adversos

Dermatológico: se han reportado múltiples erupciones cutáneas entre ellas las más comunes son la erupción psoriásica, eccema, pústulas, líquenes, angeítis secundaria a hipersensibilidad, hidradenitis supurativa y síndrome similar al lupus (24).

Desorden inmunitario: producción de autoanticuerpos con el uso de inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa, los más frecuentes son anticuerpos antinucleares y anti-ADN bicatenario; existe el riesgo de desarrollar el síndrome similar al lupus debido a la respuesta inadecuada al tratamiento, con presencia de síntomas como artralgia, erupción cutánea, mialgia, fiebre, astenia, lesión renal, etc (24).

Enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central y periférico: el síndrome de Guillain barré, esclerosis múltiple, polineuropatía desmielinizante crónica, mielitis transversa aguda pueden aparecer como consecuencia de la administración de TNF-ai, estos efectos pueden desaparecer potencialmente ya sea parcial o por completo al suspender el tratamiento (24).

Hepatotoxicidad: elevación de transaminasas séricas dos o tres veces sobre el límite normal sumado a toxicidad hepática, se ha visto la aparición de hepatitis colestásica, virus de la hepatitis B reactivado y hepatitis autoinmune; el mecanismo por el cual se produce este fenómeno se desconoce, sin embargo, algunas teorías resaltan que se debería a la producción de autoanticuerpos (24).

Cardiovascular: insuficiencia cardíaca o empeoramiento de la misma con TNF-ai, sabiendo que la misma artritis reumatoide es un factor predisponente para el desarrollo de insuficiencia cardíaca, pese a ello no se encuentra bien establecido el mecanismo de aparición. Se debe tener especial atención con enfermedades como insuficiencia cardíaca y función ventricular izquierda deficiente (24).

Hematológico: son frecuentes las citopenias, patologías hematológicas como la anemia aplásica, agranulocitosis, paraproteinemia, policitemia; además se relaciona con procesos

oncológicos entre los cuales están el cáncer de mama, pulmonar, urogenital y gastrointestinal (24).

Infecciones: los pacientes tratados con TNF-ai tienen mayor predisposición de adquirir infecciones graves, el riesgo se incrementa cuando siguen un tratamiento complementario ya sea con glucocorticoides o metrotexato y pueden desarrollar una infección generalizada. El tratamiento debe suspenderse en caso de sepsis o infección grave (24).

Anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad: es posible que el organismo de los pacientes desarrolle hipersensibilidad al fármaco o incluso una reacción alérgica grave, en ese caso se debe suspender de inmediato el tratamiento (24).

Tuberculosis: se han reportado casos de tuberculosis en fase activa ya sea diseminada o extrapulmonar o reactivación de la infección de tuberculosis en fase durante el tratamiento con TNF-ai, para prevenir este riesgo se comprueba mediante la prueba de tuberculina, de ser positiva se debe tratar la infección previo al inicio del tratamiento con TNF-ai, por el contrario si la prueba es negativa se debe realizar seguimiento constante a los pacientes por el riesgo de presentar una infección de tuberculosis (24).

Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF-alfa completamente humano. Actúa inhibiendo el progreso del daño en la estructura articular y mejorando la funcionalidad de las articulaciones. La dosis de uso es de 40 mg subcutánea en el lapso de 2 semanas como dosis inicial para aquellos que no cumplan los objetivos, se plantea un esquema incrementando la dosis a 40 mg cada semana o 80 mg cada 2 semanas (10).

Certolizumab pegol

Fragmento de unión a un antígeno (Fab) de un anticuerpo monoclonal anti factor de necrosis tumoral alfa acoplado al polietilenglicol. Se recomienda como opción alterna al metrotexato o como tratamiento complementario en el caso de que no se haya cumplido con el objetivo terapéutico establecido con metrotexato en dosis máximas (25).

La dosis por vía subcutánea es de 200 mg cada 15 días o una dosis de 400 mg cada 4 semanas, para aquellos pacientes que no han usado fármacos antirreumáticos

modificadores de la enfermedad y se encuentran en una fase moderada a grave de la enfermedad como opción alternativa del metrotexato con una dosis de inicio de 400 mg y se administra nuevamente a las 2 o 4 semanas, con dosis de mantenimiento de 200 mg cada 15 días o una dosis de 400 mg mensualmente (25).

Etanercept

Es una proteína de fusión del receptor p75 TNF-alfa bivalente y soluble. La dosis por vía subcutánea de 25 mg 2 veces a la semana, la otra opción es de 50 mg cada semana ya sea que lleve un tratamiento combinado con metrotexato o dosis de monoterapia (25).

Golimumab

Es un anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF-alfa humano. Dosis por vía subcutánea de 50 mg cada mes, o por vía endovenosa 2 mg por kilo de peso en la semana de inicio, a la cuarta semana y luego cada ocho semanas, en terapia combinada con metrotexato. No se recomienda el uso combinado con otros FARME biológicos o con inhibidores de la Janus quinasa (JAK) (25).

Infliximab

Anticuerpo monoclonal quimérico conformado por una parte constante humana de inmunoglobulina G1 enlazada a fragmentos inconstantes de anti-TNF-alfa de ratón (25).

Dosis intravenosa, dosis de inicio es de 3 mg/kg a la semana de inicio, luego una dosis de mantenimiento a los 15 días y posteriormente a la semana 6; o se puede continuar con una dosis de mantenimiento de 3 mg/kg a la semana de inicio y a la segunda semana. La dosis de mantenimiento de 3 mg/kg cada ocho semanas si el paciente no responde bien al tratamiento o de manera inadecuada se puede incrementar la dosis hasta 10 mg/kg cada ocho semanas. Subcutánea la dosis de inicio es 120 mg a la primera semana y las 4 semanas siguientes, posteriormente se inicia con una dosis de mantenimiento de 120 mg cada 15 días (25).

Moduladores selectivos de la coestimulación de linfocitos T

Abatacept

Es una proteína soluble de fusión que contiene el antígeno 4 que enlaza a los linfocitos T citotóxicos y a la porción de Fc de la IgG1, gracias a su alta afinidad por los antígenos CD80 y CD86 previene la transmisión a CD28. Se usa como opción alternativa del metrotexato para aquellos pacientes que no han cumplido los objetivos terapéuticos y que no han sido tratados previamente con ningún otro FARME (26).

La dosis intravenosa depende del peso del paciente, mensualmente es de 500 mg en pacientes con un peso menor a 60 kg, en aquellos que pesan entre 60 y 100 kg la dosis incrementa en 750 mg, y en las personas que pesan más de 100 kg la dosis debe ser de 1g. Además, se puede usar la dosis subcutánea de 125 mg por semana (26).

Efectos adversos

Hipersensibilidad: se han reportado algunos casos de anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad incluso hasta reportes de muerte tras la administración del abatacept, la aparición de los síntomas como angioedema, hipotensión, disnea, urticaria, pueden ser de inmediato, dentro de las primeras 24 horas o pueden tener un inicio tardío. Si progresa anafilaxia o reacciones alérgicas graves se indica la suspensión inmediata del medicamento (26).

Infecciones: existen casos en los que se ha reportado infecciones graves como sepsis o tuberculosis, en especial a personas que llevan un tratamiento complementario con inmunosupresores; cuando se lleva la terapia combinada con un TNF-ai se tiene mayor probabilidad de desarrollar infecciones graves (26).

Entre otras reacciones adversas están hipertensión, hipomagnesemia, síntomas gastrointestinales, anemia, citomegalovirus, influenza, cefalea, fiebre, erupción cutánea, lesión renal aguda, infección de las vías urinarias, etc (26).

Inhibidores del receptor de interleuquina 6 (IL-6)

Tocilizumab

Anticuerpo IgG1 humano, se puede administrar combinado con metrotexato o en monoterapia. La dosis se administra por vía endovenosa de 8 mg por kilogramo de peso mensualmente, si se da alteración de las transaminasas hepáticas, la dosis debe disminuir

a 4 mg por kilo de peso cada mes, en caso de elevación de las enzimas de 3 a 5 veces más el valor normal se debe suspender el tratamiento, o se puede presentar neutrofilia leve menos de $1 \text{ célula} \times 10^9/\text{L}$ o trombofilia $100 \text{ plaquetas} \times 10^9/\text{L}$. La vía subcutánea depende del peso del paciente si es menor a 100 kg se administra 162 mg cada 15 días o cada semana de acuerdo a la respuesta del paciente; si es mayor o igual a 100 kg se da 162 mg cada semana (27).

Efectos adversos

Perforación intestinal se han visto algunos casos, frecuentemente como consecuencia de diverticulitis, el mecanismo es desconocido. La neutropenia y trombocitopenia también se pueden manifestar, en ocasiones es indispensable la suspensión del tratamiento. El incremento de las enzimas hepáticas con frecuencia suele ser transitorio, se puede modificar la dosis para prevenir estos efectos; las lesiones hepáticas se clasifican en leves que se resuelven en 6 semanas y graves que podrían tardar de 2 a 3 meses (27).

Anticuerpos monoclonales inhibidores de CD20

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, su uso es en aquellas ocasiones que se ha tratado con metotrexato en dosis máximas toleradas y no se ha logrado cumplir con los objetivos terapéuticos o si se presente una mala respuesta a los inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa. Se administra en combinación con otro FARME o en monoterapia. La dosis se administra por vía intravenosa con 1g al inicio del tratamiento y posterior a las 2 semanas, si se requiere una reinfusión del medicamento debe ser previo a la semana 16 (28).

Efectos adversos

Virus de la hepatitis B: en pacientes que son portadores del VHB el rituximab podría empeorar el cuadro y causar hepatitis fulminante, insuficiencia hepática e incluso la muerte; en personas con antígeno de superficie positivo puede reactivar el virus (28).

Hipogammaglobulinemia e infecciones: predisposición a desarrollar infecciones bacterianas, virales (Citomegalovirus, herpes simple, varicela Zoster) o fúngicas graves (28).

2.5. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia de la terapéutica con biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en el curso de la artritis reumatoide?

2.6. OBJETIVOS

2.6.1. GENERAL

Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos en pacientes con artritis reumatoide.

2.6.2. ESPECÍFICOS

- Identificar la incidencia de remisión clínica y funcional en pacientes tratados con certolizumab pegol (CTZ), tocilizumab y etanercept biológicos antirreumáticos que han sido diagnosticados de artritis reumatoidea.
- Determinar cuál de estos biológicos antirreumáticos presenta más efectos adversos durante el tratamiento en pacientes con artritis reumatoide.
- Evaluar el impacto de los fármacos biológicos en la calidad de vida de los pacientes, utilizando herramientas de medición como HAQ (Health Assessment Questionnaire).

2.7. DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA

Diseño

Estrategia de búsqueda

Se realizó mediante la búsqueda inicial de bibliografías digitales especializadas en ciencias de la salud como Pubmed (209), Scopus (291), Web of science (132); a través de la lectura de ensayos clínicos aleatorizados. Se usaron los conectores booleanos “AND” (Rheumatoid arthritis treatment AND Antirheumatic biological efficacy), (rheumatoid

arthritis AND Response of biologics in rheumatoid arthritis). Se usaron los siguientes filtros, ensayos clínicos aleatorizados que abarquen los últimos 5 años entre el año 2019 hasta el año 2023, fueron excluidos los artículos de revisión, metaanálisis, tesis doctorales, libros, revisiones sistemáticas.

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión

- Temporalidad 2019-2023
- Estudios metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados tanto controlados como no controlados, estudios observacionales casos y controles.
- Tipos de publicación: artículos científicos, tesis de grado y postgrado, capítulos de libros.
- Idioma español e inglés
- Población: estudios realizados en adultos >18 años

Exclusión

- Temporalidad antes del año 2019
- Todos los idiomas diferentes al español e inglés
- Estudios revisiones sistemáticas
- Población: estudios realizados en <18 años

Organización de la información

Recolección de la información se realizará a través de la recopilación de artículos científicos y libros de fuentes secundarias para obtener una gran variedad de información; para lo cual se necesitará de referencia datos de las herramientas a usar por medio del registro del nombre del autor, título, revista, volumen, número, año, lugar de publicación, lugar de la investigación, número de páginas, resumen, palabras clave, base de datos, técnicas abordadas y la idea central de cada uno de ellos; sabiendo que para los libros es importante conocer la ciudad, país y editorial, se excluyen los datos que engorran a las revistas; además para cumplir los objetivos es fundamental evaluar las siguientes variables, fármacos, la eficacia de los mismos y factores de riesgo como genética, sexo, grupo etario, tabaquismo, obesidad.

Análisis de la información

Para el análisis de la información se identificará mediante las variables de investigación propuestas, la eficacia de los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos se podrá analizar como influyen en el tratamiento y cuáles son los fármacos óptimos para el tratamiento de la artritis reumatoide.

2.8. RESULTADOS ESPERADOS

Al realizar esta revisión sistemática, anhelo obtener información acerca de la eficacia de los fármacos antirreumáticos biológicos en la artritis reumatoide y poder identificar que fármacos serían los más aptos en el tratamiento y que tanta evidencia existe en ello.

3. PLANIFICACIÓN (CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES)

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES PARA TRABAJOS DE TITULACIÓN												
ACTIVIDADES	MESES											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Elaboración del protocolo de trabajo de titulación	x	x	x	x								
Aprobación del protocolo de trabajo de titulación					x							
Certificados del CEISH						x						
Desarrollo de la investigación del trabajo de titulación							x					
Recolección de datos								x	x			
Análisis de datos									x	x		
Presentación de resultados										x		
Redacción del informe final											x	
Aprobación del informe final del trabajo de titulación												x

4. PRESUPUESTO

Indicar costos de la investigación de acuerdo a necesidades, ejemplo:

Fuentes	Discriminación detallada de Recursos	Unidades que se Requieren	Valor de cada Unidad (USD)	Costo (USD)	Total
Autofinanciado	Ej.: Computadora	1	500	500	

Autofinanciado	Ej: Hoja A4	100	0,10	10
Autofinanciado	Ej: Impresiones	10	1	10
Autofinanciado	Ej: Internet (horas)	1	50	50
Autofinanciado	Ej: Esferográficos	1	0,50	0,50
TOTAL	--	--	USD	570,50

5. REFERENCIAS PROTOCOLO

1. Scott DL. La historia de la artritis reumatoide. En: Scott DL, Galloway J, Cope A, Pratt A, Strand V, editores. Oxford Textbook of Rheumatoid Arthritis [Internet]. Oxford University Press; 2020 [citado 26 de abril de 2023]. p. 0. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/med/9780198831433.003.0001>
2. Cajas LJ, Casallas A, Medina YF, Quintana G, Rondón F. Pannus and rheumatoid arthritis: Historic and pathophysiological evolution. Rev Colomb Reumatol. 1 de abril de 2019;26(2):118-28.
3. Pelechas E, Karagianni P, Pelechas E, Karagianni P. Rheumatoid arthritis: Treatment evolution over the years. Open Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics. 16 de mayo de 2020;5(1):024-6.
4. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Annals of internal medicine [Internet]. 2019 [citado 1 de mayo de 2023];170(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30596879/>
5. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. Cells. 3 de abril de 2020;9(4):880.

6. Allard-Chamard H, Boire G. Serologic Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Clinics in Laboratory Medicine*. 1 de diciembre de 2019;39(4):525-37.
7. Mueller AL, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SMH, Zakeri A, Bahrami AA, et al. Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies. *Cells* [Internet]. noviembre de 2021 [citado 12 de junio de 2023];10(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8616543/>
8. Huang J, Fu X, Chen X, Li Z, Huang Y, Liang C. Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 [citado 12 de junio de 2023];12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8299711/>
9. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*. 1 de junio de 2020;110:102400.
10. Petrovská N, Prajzlerová K, Vencovský J, Šenolt L, Filková M. The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 1 de mayo de 2021;20(5):102797.
11. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 23 de octubre de 2021;10(11):2857.
12. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 1 de febrero de 2021;20(2):102735.
13. Islas PM. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA Manual SER de enfermedades reumáticas 6ª EDICIÓN. [citado 16 de junio de 2023]; Disponible en: https://www.academia.edu/44186067/SOCIEDAD_ESPA%C3%91OLA_DE_REUMATOLOG%C3%8DA_Manual_SER_de_enfermedades_reum%C3%A1ticas_6a_EDICI%C3%93N
14. Mohammed RH, Bhutta BS. Hand and Wrist Rheumatoid Arthritis. En: *StatPearls* [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [citado 16 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560890/>

15. Wu D, Luo Y, Li T, Zhao X, Lv T, Fang G, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. *Front Immunol.* 22 de diciembre de 2022;13:1051082.
16. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev.* 24 de junio de 2021;30(160):210011.
17. Lokineni S, Amr M, Boppana LKT, Garg M. Rheumatoid Vasculitis as an Initial Presentation of Rheumatoid Arthritis. *Eur J Case Rep Intern Med.* 29 de abril de 2021;8(4):002561.
18. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* septiembre de 2010;69(9):1580-8.
19. Cush JJ. Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment. *Medical Clinics of North America.* 1 de marzo de 2021;105(2):355-65.
20. Allard-Chamard H, Boire G. Serologic Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Clinics in Laboratory Medicine.* 1 de diciembre de 2019;39(4):525-37.
21. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 23 de octubre de 2021;10(11):2857.
22. Prasad P, Verma S, Surbhi, Ganguly NK, Chaturvedi V, Mittal SA. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies. *Mol Cell Biochem.* 1 de enero de 2023;478(1):69-88.
23. Artritis reumatoide: Tratamiento. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 1 de abril de 2021;13(30):1681-93.
24. Smolen JS. Insights into the treatment of rheumatoid arthritis: A paradigm in medicine. *J Autoimmun.* junio de 2020;110:102425.

25. Greenblatt HK, Kim HA, Bettner LF, Deane KD. Preclinical rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis prevention. *Current Opinion in Rheumatology*. mayo de 2020;32(3):289.
26. Fagni F, Simon D. Long-term treatment in rheumatoid arthritis: do biological and targeted-synthetic DMARDs increase the risk of malignancy? *Rheumatology (Oxford)*. 5 de mayo de 2022;61(5):1758-9.
27. Tan Y, Buch MH. «Difficult to treat» rheumatoid arthritis: current position and considerations for next steps. *RMD Open*. julio de 2022;8(2):e002387.
28. Fiehn C. [Treatment of rheumatoid arthritis and spondylarthritis with biologics]. *Internist (Berl)*. febrero de 2022;63(2):135-42.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

LISSETH PAOLA GARCÍA SEGARRA portadora de la cédula de ciudadanía N° **0302391743**. En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Eficacia del tratamiento con biológicos antirreumáticos en el curso artritis reumatoide. Revisión Sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **27 de mayo de 2025**

**LISSETH
PAOLA GARCIA
SEGARRA**

Firmado digitalmente
por LISSETH PAOLA
GARCIA SEGARRA
Fecha: 2025.05.29
09:08:30 -05'00'

F:

LISSETH PAOLA GARCÍA SEGARRA

C.I. 0302391743