



## REVISIÓN SISTEMÁTICA

# Current pharmacological therapy for rheumatoid arthritis, factors for its effectiveness and associated complications: systematic review

## Terapéutica farmacológica actual para artritis reumatoide, factores para su eficacia y complicaciones asociadas: revisión sistemática

Jonathan Rocha<sup>1</sup>  

<sup>1</sup>Universidad Regional Autónoma de los Andes Uniandes, Facultad de Ciencias Médicas. Ambato, Ecuador.

**Citar como:** Rocha J. Current pharmacological therapy for rheumatoid arthritis, factors for its effectiveness and associated complications: systematic review. *Interdisciplinary Rehabilitation / Rehabilitacion Interdisciplinaria*. 2024;4:76. <https://doi.org/10.56294/ri202476>

Enviado: 08-10-2023

Revisado: 01-12-2023

Aceptado: 14-01-2024

Publicado: 15-01-2024

Editor: Prof. Dr. Carlos Oscar Lepez 

### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune, and systemic inflammatory disease that mainly affects diarthrodial joints. Its global prevalence is 0,5-1 % in adults, increasing to 5 % in women over 55 years old. RA reduces the quality of life and life expectancy by 3-10 years, mainly due to associated cardiovascular diseases. Current treatment is based on initiating early disease-modifying therapy with the goal of suppressing inflammation, inducing remission, preventing joint damage, and improving functionality. Antirheumatic medications include non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, non-biological immunosuppressants like methotrexate, and biological immunomodulators such as anti-TNF or anti-interleukins, which have shown high clinical effectiveness. However, there is individual variability in therapeutic response, adverse effects, and loss of efficacy over time. This study conducted a systematic literature review following the PRISMA methodology. The search was performed on PubMed, Scopus, and Web of Science, using MESH terms and keywords related to rheumatoid arthritis, treatments, effectiveness, and prognostic factors. Studies published between 2015-2022 were included, ultimately selecting 30 articles that met eligibility criteria. The objective of this review was to compile and synthesize available evidence on currently used medications and therapies for rheumatoid arthritis, factors associated with therapeutic success, and the most frequently reported complications or adverse effects. The results contribute to enhancing treatment strategies, considering a personalized approach based on each patient's needs.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis; Clinical Effectiveness; Methotrexate; Biological Therapies; Immunosuppression.

### RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune y sistémica que afecta principalmente las articulaciones diartrodiales. Su prevalencia global es de 0,5-1 % en adultos, incrementándose hasta 5 % en mujeres mayores de 55 años. La AR reduce la calidad de vida y la esperanza de vida entre 3-10 años, principalmente por enfermedades cardiovasculares asociadas. El tratamiento actual se basa en iniciar terapia modificadora de la enfermedad de forma temprana con el objetivo de suprimir la inflamación, inducir remisión, prevenir el daño articular y mejorar la funcionalidad. Los medicamentos antirreumáticos incluyen antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, inmunosupresores no biológicos como el metotrexato, e inmunomoduladores biológicos anti-TNF o anti-interleucinas, que han demostrado alta efectividad clínica. Sin embargo, existe variabilidad individual en la respuesta terapéutica, efectos adversos y pérdida de eficacia en el tiempo. El presente estudio realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo la metodología PRISMA. La búsqueda se llevó a cabo en PubMed, Scopus y Web of Science. Se utilizaron términos MESH y keywords relacionados con artritis reumatoide, tratamientos, efectividad

y factores pronósticos. Se incluyeron estudios publicados entre 2015-2022, seleccionando finalmente 30 artículos que cumplieron criterios de elegibilidad. El objetivo de esta revisión fue recopilar y sintetizar la evidencia disponible sobre los medicamentos y terapias utilizados actualmente para la artritis reumatoide, los factores asociados al éxito terapéutico y las complicaciones o efectos adversos más frecuentemente reportados. Los resultados permiten mejorar las estrategias de tratamiento, considerando una aproximación personalizada según las necesidades de cada paciente.

**Palabras clave:** Artritis Reumatoide; Efectividad Clínica; Metotrexato; Terapias Biológicas; Inmunosupresión.

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune y sistémica que afecta principalmente las articulaciones diartrodiales, siendo más prevalente en mujeres.<sup>(1)</sup> La prevalencia global se estima entre el 0,5 % y el 1 %, pudiendo llegar al 5 % en mujeres mayores de 55 años.<sup>(2,3)</sup> La AR provoca inflamación, rigidez y daño articular, reduciendo la esperanza de vida entre 3 a 10 años, principalmente debido a comorbilidades cardiovasculares.<sup>(4,5,6,7)</sup>

Aunque su etiología es multifactorial, factores genéticos como alelos HLA-DR4 y otros elementos como el tabaquismo y las infecciones periodontales se han vinculado con su desarrollo.<sup>(8,9,10)</sup> El tratamiento actual busca suprimir la inflamación y prevenir el daño articular mediante terapias modificadoras de la enfermedad, como antiinflamatorios, glucocorticoides, inmunosupresores no biológicos y biológicos dirigidos contra el TNF o interleucinas.<sup>(11,12,13)</sup> Sin embargo, la heterogeneidad en la respuesta y la pérdida de eficacia a lo largo del tiempo destacan la importancia de estudiar los factores que influyen en los resultados a largo plazo.

Este artículo aborda la carencia de información sobre la efectividad y los factores pronósticos en la terapia de la artritis reumatoide, señalando un problema científico que limita la optimización del tratamiento. La investigación busca llenar este vacío mediante una revisión sistemática que recopile y sintetice la evidencia disponible sobre terapias actuales, factores pronósticos y complicaciones. La contribución de este estudio busca mejorar la práctica clínica y proporcionar pautas para una atención de salud más efectiva y personalizada en pacientes con artritis reumatoide.

Principio del formulario

## MÉTODOS

### Diseño

Un análisis exhaustivo de la literatura proporciona un fundamento robusto y una síntesis consolidada de los trabajos publicados en una determinada área de investigación. Sus metas fundamentales incluyen establecer definiciones para conceptos relevantes, recopilar y evaluar pruebas, identificar las metodologías previamente utilizadas, y señalar posibles lagunas en la investigación de la temática específica.<sup>(14)</sup>

### Preguntas de investigación

El presente estudio se fundamenta en una revisión sistemática de literatura siguiendo la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).<sup>(15)</sup> Planteándose las siguientes preguntas de investigación, para orientar la búsqueda de información: P1. ¿Cuáles son los principales medicamentos y terapias utilizados actualmente para tratar la artritis reumatoide?, P2. ¿Qué factores se han asociado a una mayor o menor efectividad de los tratamientos a largo plazo?, P3. ¿Cuáles son las complicaciones o efectos adversos más frecuentemente reportados con los diferentes tipos de tratamientos? (tabla 1).

Tabla 1. Preguntas de investigación

N°	Pregunta	Motivación
P1	¿Cuáles son los principales medicamentos y terapias utilizados actualmente para tratar la artritis reumatoide?	Identificar los tratamientos de primera y segunda línea recomendados en las guías actuales de práctica clínica.
P2	¿Qué factores se han asociado a una mayor o menor efectividad de los tratamientos a largo plazo?	Reconocer variables predictoras de respuesta terapéutica que permitan seleccionar mejor el tratamiento según características del paciente.
P3	¿Cuáles son las complicaciones o efectos adversos más frecuentemente reportados con los diferentes tipos de tratamientos?	Evaluar la seguridad de los tratamientos a largo plazo y el perfil de efectos colaterales de cada tipo de fármaco o terapia.

Estas preguntas se orientan a cubrir los objetivos de analizar los tratamientos disponibles para la artritis reumatoide y los factores que predicen su éxito terapéutico en el control de la enfermedad a largo plazo.

### Sistematización de la búsqueda y recolección de datos

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Scopus y Web of Science utilizando términos MESH y palabras clave relacionadas con la artritis reumatoide, tratamientos, efectividad y factores pronósticos. Se incluyeron metaanálisis, ensayos clínicos controlados, estudios observacionales y revisiones sistemáticas publicados en inglés y disponibles en texto completo entre 2015 y 2023. Los criterios de inclusión se centraron en estudios humanos en inglés, abarcando diversos diseños, excluyendo estudios en modelos animales, reportes de casos, trabajos en otros idiomas y resúmenes de congresos. Estos criterios aseguran pertinencia, accesibilidad y consistencia en la revisión.

### Selección de la información

La obtención de información científica de calidad es esencial para llevar a cabo una revisión sistemática que permita responder a preguntas de investigación específicas. En este contexto, la presente investigación llevó a cabo un riguroso proceso de selección de estudios, guiado por el protocolo PRISMA (figura 1).

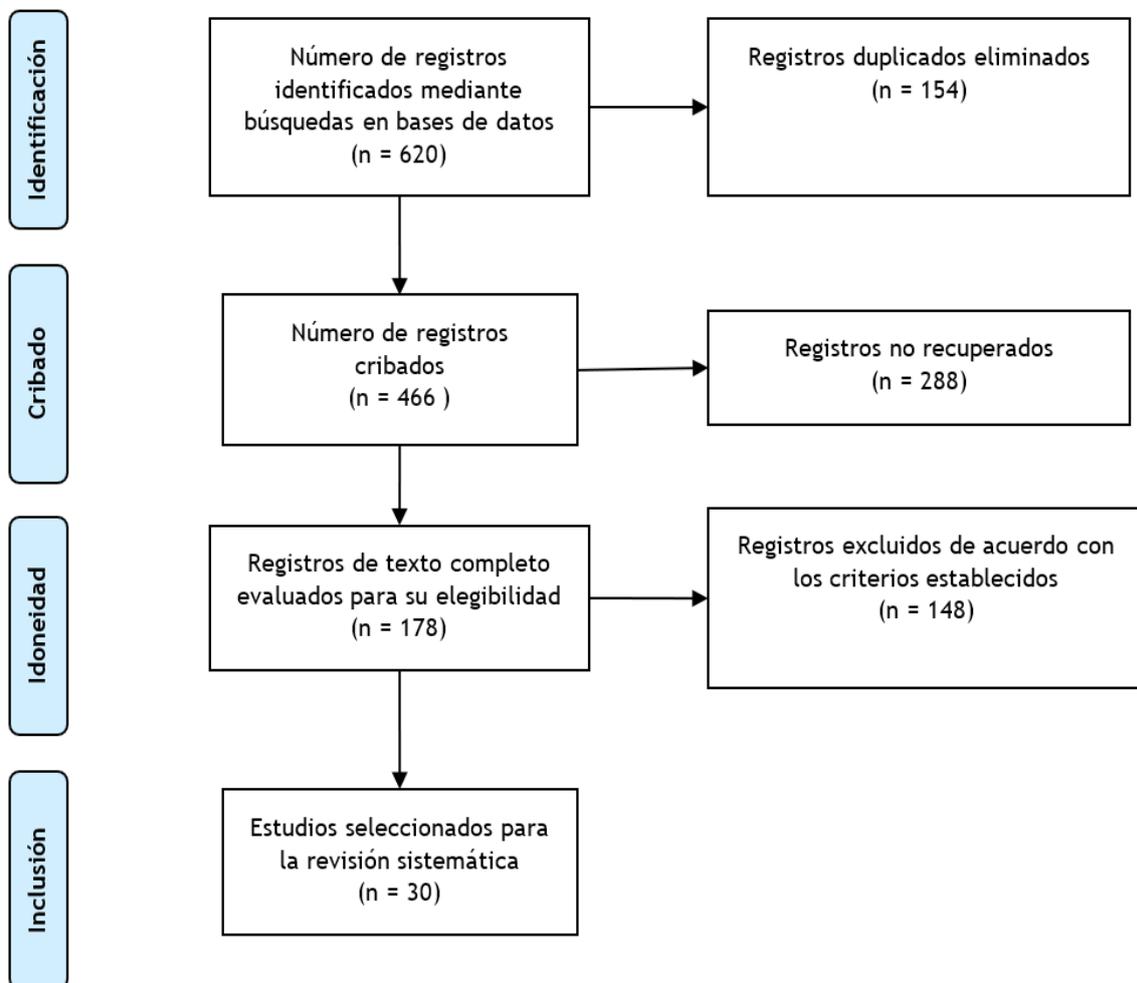


Figura 1. Diagrama de flujo de cuatro niveles - PRISMA

## RESULTADOS

La tabla 2 exhibe los 30 artículos seleccionados tras la revisión sistemática. Cada estudio proporciona información pertinente para abordar las preguntas de investigación. Los datos recopilados incluyen detalles sobre autor, año de publicación, diseño del estudio, tamaño de la muestra, intervención o exposición evaluada, variables de resultado principales, factores asociados a la efectividad del tratamiento y efectos adversos reportados. Se presenta un resumen de los documentos revisados en cada fase siguiendo las directrices PRISMA.

(14)

Tabla 2. Artículos seleccionados

N°	Título	Autor/es	País	Objetivo/Caso	Hallazgos	N. citas
1	Effectiveness and Targets of Early Treatment in Rheumatoid Arthritis <sup>(16)</sup>	Hartmann et al. (2021)	Países Bajos	Analiza la efectividad de iniciar tratamiento temprano con FARMES en AR	Los resultados se evaluarán a través de varios parámetros, incluyendo la actividad de la enfermedad, la salud auto informada, el estado de ánimo, el estrés, la calidad de vida, el comportamiento dietético, la composición corporal, los cambios en el microbioma intestinal, los parámetros metabólicos y citométricos. Los resultados se evaluarán al inicio y al día 7, después de 6 semanas, 12 semanas y después de 6 meses.	15
2	2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis <sup>(17)</sup>	Singh et al. (2016)	EE.UU.	Presenta guía de práctica clínica sobre tratamientos recomendados para AR	Esta guía aborda seis temas principales: uso de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), DMARD biológicos y tofacitinib, incluyendo la reducción y discontinuación de medicamentos, y un enfoque de tratamiento dirigido	565
3	Clinical Practice Guidelines for Management of Rheumatoid Arthritis <sup>(18)</sup>	Agarwal et al. (2020)	India	Presenta guía de práctica clínica sobre tratamientos recomendados para AR	Reduce la necesidad de procedimientos ortopédicos gracias a medicamentos modificadores de la enfermedad. Sin embargo, algunos pacientes, cuyo tratamiento farmacológico falla, requieren intervención quirúrgica, con posibles complicaciones, incluyendo mayor riesgo de infecciones por el uso de inmunosupresores	249
4	EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update <sup>(12)</sup>	Smolen et al. (2022)	Países Bajos	Presenta guía de práctica clínica sobre tratamientos recomendados para AR	El artículo proporciona una actualización de las recomendaciones de manejo de la AR de EULAR, abordando los desarrollos más recientes en el campo	281
5	Subcutaneous Abatacept versus Adalimumab on Background Methotrexate in Rheumatoid Arthritis <sup>(19)</sup>	Fleischmann et al. (2019)	Global	Compara eficacia y seguridad de abatacept vs adalimumab	En el estudio SELECCIONAR-COMPARAR, upadacitinib 15 mg demostró superioridad sobre placebo y adalimumab en el tratamiento de la artritis reumatoide, inhibiendo la progresión radiográfica a las 26 semanas. A las 48 semanas, upadacitinib+MTX mostró respuestas clínicas y funcionales superiores frente a adalimumab+MTX, manteniendo la inhibición del daño estructural con placebo+MTX.	324
6	Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis <sup>(20)</sup>	Taylor et al. (2017)	Global	Compara eficacia y seguridad de baricitinib vs placebo y adalimumab	El estudio de 52 semanas sobre baricitinib, un inhibidor oral de JAK1 y JAK2, en artritis reumatoide, revela resultados significativos. A la semana 12, más pacientes lograron respuesta ACR20 con baricitinib que con placebo (70 % vs. 40 %, P<0,001). Todos los objetivos secundarios principales, incluida la inhibición radiográfica a la semana 24, se cumplieron con baricitinib versus placebo (cambio medio mTSS, 0,41 vs 0,90; P<0,001). La respuesta ACR20 a la semana 12 fue superior con baricitinib frente a adalimumab (70 % vs. 61 %, P=0,014).	807
7	Predictors of abatacept retention over 2 years in patients with rheumatoid arthritis: results from the real-world ACTION study <sup>(21)</sup>	Alten et al. (2019)	Reino Unido	Evalúa factores predictores de respuesta a rituximab	Destaca que la tasa de retención a los 2 años fue del 47,9%. Iniciar abatacept tempranamente en comparación con tardíamente puede resultar en tasas de retención más altas a los 2 años. La doble positividad para el factor reumatoide y el anti-CCP en contraste con la negatividad puede predecir una mayor retención de abatacept, independientemente de la línea de tratamiento.	30

8	Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treatment-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis <sup>(22)</sup>	Yu et al. (2019)	China	Evalúa factores predictores de remisión con metotrexato	Esta revisión sistemática y meta-análisis de pacientes con artritis reumatoide (AR) en entornos del mundo real reveló tasas acumuladas de remisión (usando criterios DAS28) del 17,2 %, 16,3 %, 21,5 %, y 23,5 % a los 3, 6, 12, y 24 meses, respectivamente. Para aquellos con respuesta inadecuada a inhibidores del TNF, el 11,7 % y 13,8 % lograron remisión a los 6 y 12 meses con biológicos no TNFi. Los predictores positivos de remisión incluyen ser hombre, educación superior y menor actividad al inicio, mientras que el uso inicial de corticosteroides fue negativo.	72
9	Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial <sup>(23)</sup>	Strand et al. (2016)	Global	Compara eficacia y seguridad de tofacitinib vs metotrexato	Los pacientes con AR que recibieron tofacitinib 5 y 10 mg dos veces al día como monoterapia frente a MTX informaron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas en múltiples resultados informados por el paciente durante 24 meses	64
10	Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: New treatment strategies <sup>(24)</sup>	(Mueller et al. (2021)	EE.UU.	Revisa avances en comprensión de AR y nuevas terapias	Esta revisión destaca los últimos hallazgos de investigación en la patogénesis de la AR y presenta estrategias de tratamiento, a enfoques opuestos convencionales y nuevas investigaciones.	54
11	Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases <sup>(25)</sup>	Souto et al. (2016)	España	Evalúa tasa de discontinuación y supervivencia de fármacos biológicos en AR	Las tasas de discontinuación generales de los inhibidores del factor de necrosis tumoral a los 0,5, 1, 2, 3 y 4 años fueron del 21, 27, 37, 44 y 52 %, respectivamente	191
12	EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update <sup>(11)</sup>	Smolen et al. (2020)	EE.UU.	Presenta guía de práctica clínica sobre tratamientos recomendados para AR	El artículo incluye cinco principios generales y doce recomendaciones sobre el uso de diversos medicamentos, como antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) convencionales sintéticos y biológicos, glucocorticoides y FAME sintéticos dirigidos. Se enfoca en estrategias de tratamiento, como la monoterapia y la terapia combinada, y destaca la importancia de tratar para alcanzar el objetivo y reducir gradualmente en la remisión sostenida.	2426
13	Risk of Serious Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Biologic Versus Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs <sup>(26)</sup>	(Ozen et al. (2019)	Polonia	Compara riesgo de infecciones graves con terapias biológicas vs no biológicas	Analiza el riesgo de infecciones graves (IS) vinculadas a medicamentos antirreumáticos modificados de la enfermedad biológica (bFAME) en comparación con los sintéticos convencionales (csFAME) en pacientes con artritis reumatoide (AR). En 11 623 pacientes durante 27 552 años-paciente, se identifica 694 (5,9 %) primeras SI. Las tasas de incidencia fueron 22,4 para csDMARDs, 26,9 para TNFis y 23,3 para bDMARDs no TNFi por 1000 años-paciente. Los riesgos ajustados para SI fueron 1,33 para TNFis y 1,48 para bDMARDs no TNFi en comparación con csDMARDs. El riesgo de SI con bFAME no TNFi versus TNFi fue similar.	46
14	Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: Results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR) <sup>(27)</sup>	Kalb et al. (2015)	EE.UU.	Compara seguridad de terapias biológicas en AR	Este estudio analiza el riesgo de infecciones graves en pacientes con psoriasis tratados con medicamentos antirreumáticos modificados de la enfermedad biológica (bFAME) en comparación con los sintéticos convencionales (csDMARD). Se incluyeron 11,466 pacientes, encontrando diferencias entre las cohortes de tratamiento. La tasa de incidencia acumulada de infecciones graves fue de 1,45 por 100 años-paciente. Las tasas variaron entre los diferentes bFAME, siendo más altas para adalimumab e infliximab.	370

15	Clinical predictors of response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a machine learning approach using clinical trial data <sup>(28)</sup>	Duong et al. (2022)	China	Evalúa predictores de respuesta a metotrexato en AR	Este estudio utiliza métodos de aprendizaje automático para analizar predictores clínicos de respuesta al metotrexato en pacientes con artritis reumatoide (AR). Se identifican dos clases de pacientes: "buenos respondedores" y "respondedores pobres". Se desarrolla y valida un modelo de predicción externa para la respuesta al metotrexato en pacientes naïve con FAME, proporcionando características clínicas ponderadas y umbrales definidos para decisiones clínicas.	11
16	Severe infections remain common in a real-world rheumatoid arthritis cohort: A simple clinical model to predict infection risk <sup>(29)</sup>	Wang et al. (2021)	Canadá	Reporta prevalencia de infecciones graves en cohorte de mundo real con AR	Este estudio examina la incidencia de infecciones graves en pacientes con artritis reumatoide (AR) y propone una herramienta de detección de riesgo. Entre 263 pacientes, el 13 % experimentó 45 episodios confirmados de infecciones graves. El modelo resultante tuvo un área bajo la curva ROC de 0,82. Las tasas de infecciones graves fueron altas, y la herramienta, basada en parámetros clínicos y biológicos fácilmente evaluables, mostró un excelente potencial predictivo. Puede desarrollarse como una herramienta para detectar rápidamente pacientes de alto riesgo, informando decisiones clínicas personalizadas.	5
17	Rheumatoid arthritis research in the 21st century: Limitations of traditional models, new technologies, and opportunities for a human biology-based approach <sup>(7)</sup>	Cassotta et al. (2020)	España	Discute limitaciones de modelos tradicionales y nuevas terapias para AR	Esta revisión destaca la necesidad de cambiar de modelos tradicionales a sistemas basados en biología humana para comprender mejor la fisiopatología y desarrollar terapias personalizadas. El objetivo es estimular la discusión sobre la exploración de nuevas vías en la investigación de la AR y respaldar un cambio de paradigma hacia sistemas basados en la biología humana para el desarrollo de terapias más efectivas y personalizadas.	22
18	Factors contributing to medication adherence in patients with a chronic condition: A scoping review of qualitative research <sup>(30)</sup>	Kvarnström et al. (2021)	Suecia	Revisa factores asociados a adherencia a tratamientos en AR	Explorar nuevas vías en la investigación de la AR y de apoyar un cambio de paradigma de los sistemas basados en animales hacia los sistemas basados en la biología humana para entender mejor la fisiopatología humana y desarrollar terapias dirigidas más efectivas para el tratamiento y la prevención personalizadas.	111
19	Defining the optimal strategies for achieving drug-free remission in rheumatoid arthritis: A narrative review <sup>(31)</sup>	Gul et al. (2021)	EE. UU	Explora estrategias para lograr remisión libre de fármacos en AR	Se identificó asociaciones/predictores inmunológicos, de imagen y clínicos de DFR, incluyendo la presencia de autoanticuerpos, ausencia de señal de Power Doppler (PD) en ultrasonido (US), menor actividad de la enfermedad según las puntuaciones compuestas de actividad de la enfermedad y menores puntuaciones de resultados reportados por el paciente (PROs) al cese del tratamiento. La DFR en AR puede ser un objetivo alcanzable en ciertos pacientes.	5
20	Benefits of methotrexate use on cardiovascular disease risk among rheumatoid arthritis patients initiating biologic disease-modifying antirheumatic drugs <sup>(32)</sup>	Xie et al. (2021)	China	Evalúa efecto protector de metotrexato sobre riesgo cardiovascular en AR	Este estudio analiza el riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD) en pacientes con artritis reumatoide (AR) tratados con metotrexato (MTX) y medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológica (bFAME). Con 88 255 iniciaciones de bDMARD y 1861 eventos de CVD, las tasas de incidencia brutas para CVD fueron 17,9 y 12,1 por 1000 años-paciente entre no expuestos y expuestos a MTX, respectivamente. El riesgo ajustado multivariable para eventos de CVD asociados con MTX fue 0,76, indicando un 24 % menos de riesgo de eventos de CVD en pacientes con AR que reciben biológicos y MTX de manera concomitante.	12
21	Using the immunophenotype to predict response to biologic drugs in rheumatoid arthritis <sup>(33)</sup>	Mulhearn et al. (2019)	Reino Unido	Explora utilidad de inmunofenotipo para predecir respuesta a terapias biológicas	El factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ desencadena la inflamación en la artritis reumatoide, llevando al éxito de terapias anti-TNF. Aunque se han desarrollado más medicamentos biológicos, la falta de respuesta uniforme plantea desafíos. Avances en tecnología de células individuales permiten caracterizar subconjuntos de leucocitos, y el análisis del inmunofenotipo sanguíneo puede definir perfiles de biomarcadores relevantes para la	16

					enfermedad y el resultado del tratamiento. Esta revisión resume la comprensión actual sobre cómo los biomarcadores inmunológicos pueden prever la respuesta a tratamientos con medicamentos biológicos.	
22	Management of rheumatoid arthritis <sup>(34)</sup>	Garner et al. (2021)	Reino Unido	Discute manejo de AR, incluyendo nuevas terapias disponibles	Se recomienda la combinación temprana de FARME como tratamiento de primera línea para AR activa recién diagnosticada. Aunque los corticosteroides se usan en la fase inicial, no son una estrategia a largo plazo para la mayoría. El enfoque multidisciplinario y la educación del paciente son esenciales. Aunque los inhibidores del factor de necrosis tumoral- $\alpha$ y otros biológicos han transformado el manejo de AR.	43
23	Effects of biological therapies on molecular features of rheumatoid arthritis <sup>(35)</sup>	Lopez et al. (2020)	España	Revisa efectos de terapias biológicas sobre características moleculares de AR	La revisión detallada de los fundamentos moleculares de la AR y cómo los bFAME corrigen articulaciones, vinculada a autoanticuerpos dirigidos a autoepítomos modificados, subrayando la importancia de entender estos procesos para un tratamiento efectivo de este trastorno autoinmune complejo.	21
24	Infectious complications of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis during targeted and biological therapies: A viewpoint in 2020 <sup>(36)</sup>	Lortholary et al. (2020)	Francia	Compara seguridad de terapias biológicas en AR y artritis psoriásica	Las terapias biológicas han mejorado resultados en trastornos inflamatorios, autoinmunes y neoplásicos, pero están asociadas con infecciones cuya diversidad depende del objetivo inmunológico. Expertos en artritis reumatoide y psoriásica resumen las bases inmunológicas y epidemiología de las infecciones durante terapias biológicas, ofreciendo pautas para su manejo y prevención.	25
25	Incidence of infections in patients with psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis treated with biological or targeted disease-modifying agents: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, open-label studies and observational studies <sup>(37)</sup>	Aureal et al. (2023)	Canadá	Evalúa incidencia de infecciones con terapias biológicas en espondiloartritis	El estudio analiza la incidencia de infecciones en pacientes con artritis psoriásica (PsA) o espondiloartritis axial (axSpA) tratados con diversos inhibidores. Se incluyen más de 23 000 pacientes, con tasas de incidencia similares en PsA y EspAax. Los ensayos controlados aleatorios (RCT) mostraron tasas más bajas que los estudios observacionales. Los inhibidores de IL-12/23 tuvieron la tasa más baja en PsA. Se observaron infecciones graves como eventos raros en RCT y en la vida real, mientras que las infecciones no graves fueron comunes, especialmente en RCT.	5
26	EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis <sup>(38)</sup>	Nagy et al. (2021)	Reino Unido	P r e s e n t a recomendaciones de EULAR para manejo de AR difícil de tratar	Se establecieron Puntos a Considerar (PtCs) basados en evidencia por la Alianza Europea de Asociaciones para la Reumatología (EULAR) para el manejo de la artritis reumatoide difícil de tratar (D2T RA). El Grupo de Trabajo EULAR formuló 11 PtC abordando aspectos como diagnóstico, evaluación de la actividad de la enfermedad, intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, adherencia al tratamiento, discapacidad funcional, dolor, fatiga, fijación de objetivos, autoeficacia e impacto de comorbilidades.	56
27	African League Against Rheumatism (AFLAR) preliminary recommendations on the management of rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic <sup>(39)</sup>	Akintayo et al. (2021)	Global	P r e s e n t a recomendaciones preliminares de AFLAR para manejo de enfermedades reumáticas durante pandemia COVID-19	Se tomaron 22 recomendaciones preliminares de que guiarán la práctica clínica de la reumatología en África, considerando prácticas cambiantes e incertidumbres asociadas con la era de COVID-19. Se destaca la escasez de hidroxiclороquina y la importancia de continuar la lactancia materna, y se reconoce la necesidad de actualizaciones adicionales a medida que se acumula más evidencia.	11

28	Managing inadequate response to initial anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: optimising treatment outcomes <sup>(40)</sup>	Taylor et al. (2022)	EE.UU.	Revisa estrategias para optimizar respuesta cuando terapia anti-TNF inicial es inadecuada	Los anti-factores de necrosis tumoral (anti-TNF) son la primera línea de terapia biológica para la artritis reumatoide (AR), pero hasta el 40% de los pacientes pueden tener una respuesta inadecuada. Tras una respuesta inadecuada al tratamiento anti-TNF, los médicos pueden considerar cambiar a otro anti-TNF o a una clase de medicamento diferente. Las recomendaciones de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) de 2020 no proporcionan pautas claras para estas opciones, sugiriendo que las estrategias de ciclismo e intercambio son igualmente valiosas, y el médico debe considerar las características individuales del paciente al tomar decisiones clínicas.	7
29	Autoantibodies to protein-arginine deiminase (PAD) 4 in rheumatoid arthritis: immunological and clinical significance, and potential for precision medicine: Anti-PAD4 antibodies in RA <sup>(41)</sup>	Martinez et al. (2019)	Reino Unido	Explora significado inmunológico y clínico de autoanticuerpos anti-PAD4 en AR	Los anticuerpos anti-PAD4, dirigidos contra la enzima proteína-arginina deiminasa 4, desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la artritis reumatoide (AR) y están asociados con características clínicas específicas. Aunque no se utilizan actualmente en la práctica clínica para el manejo de la AR, hay una creciente evidencia de su relevancia, sugiriendo su utilidad potencial en el diagnóstico, estratificación de pacientes y pronóstico.	24
30	Sustained Remission and Outcomes with Abatacept plus Methotrexate Following Stepwise Dose De-escalation in Patients with Early Rheumatoid Arthritis <sup>(42)</sup>	Emery et al. (2023)	Global	Evalúa eficacia y seguridad de abatacept + metotrexato con desescalada de dosis en AR temprana	En pacientes con artritis reumatoide que lograron la remisión con etanercept más metotrexato, la continuación de la terapia combinada a dosis reducida mostró un mejor control de la enfermedad en comparación con cambiar a metotrexato solo o placebo. Aunque no hubo diferencias significativas en la progresión radiográfica entre los grupos, el mantenimiento de la terapia combinada fue más beneficioso para el control a largo plazo de la enfermedad.	3

## DISCUSIÓN

Se destaca el metotrexato como medicamento principal para la artritis reumatoide, respaldado por su eficacia y seguridad según guías internacionales. Las terapias biológicas, especialmente los inhibidores del TNF- $\alpha$ , son consideradas como alternativa. Se mencionan resultados de ensayos clínicos, enfocándose en combinaciones beneficiosas como abatacept y metotrexato. Factores demográficos, actividad inflamatoria y marcadores serológicos se identifican como predictores claves de éxito terapéutico. Las infecciones, principalmente en el primer año de tratamiento, se presentan como complicaciones frecuentes, enfatizando la necesidad de vigilancia constante. La revisión de 30 artículos subraya la importancia de una aproximación personalizada para optimizar el tratamiento en la artritis reumatoide.

## CONCLUSIONES

El estudio revisó 30 documentos que destacan la investigación enfocada en mejorar la terapia para la artritis reumatoide. Las directrices de EULAR, ACR y AFLAR favorecen un enfoque escalonado, con metotrexato como primera opción y los inhibidores de TNF- $\alpha$  como alternativa de segunda línea. Ensayos clínicos sugieren beneficios al combinar fármacos, como abatacept y metotrexato. Factores como duración de la enfermedad, daño articular y seropositividad afectan la respuesta terapéutica. Las infecciones son la complicación más frecuente, especialmente en el primer año, junto con posibles alteraciones hematológicas, hepáticas y renales. Ante respuestas inadecuadas, se recomienda ajustar dosis, cambiar fármacos o considerar procedimientos quirúrgicos. La remisión temprana es clave, subrayando la necesidad de más investigación centrada en predictores de éxito terapéutico y estrategias personalizadas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(13):1360-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
2. Jafarzadeh SR, Felson DT. Updated Estimates Suggest a Much Higher Prevalence of Arthritis in United States Adults Than Previous Ones. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(2):185-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/art.40355>
3. Almutairi KB, Nossent JC, Preen DB, Keen HI, Inderjeeth CA. The prevalence of rheumatoid arthritis: A systematic review of population-based studies. *J Rheumatol.* 2021;48(5):669-76. Disponible en: <https://doi.org/10.3899/jrheum.200367>
4. McInnes I, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity.* 2022;55(12):2255-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.11.009>
5. Mariani FM, Martelli I, Pistone F, Chericoni E, Puxeddu I, Alunno A. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(9):1725-34. Disponible en: <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/sgjk6e>
6. Avina J, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman A, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1524-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200726>
7. Cassotta M, Pistollato F, Battino M. Rheumatoid arthritis research in the 21st century: Limitations of traditional models, new technologies, and opportunities for a human biology-based approach. *ALTEX.* 2020;37(2):223-42. Disponible en: <https://doi.org/10.14573/altex.1910011>
8. Ramirez M, Lara J, Torres J, Arana V. Capítulo 8 Inmunopatogénesis de la Artritis Reumatoide Diagnóstico y estrategias terapéuticas Víctor Ermilo Arana Argáez , Julio Cesar Torres Romero , [Internet]. 2016. 1-36 p. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/312605286\\_Inmunopatogenesis\\_de\\_la\\_Artritis\\_ReumatoideDiagnostico\\_y\\_estrategias\\_terapeuticas](https://www.researchgate.net/publication/312605286_Inmunopatogenesis_de_la_Artritis_ReumatoideDiagnostico_y_estrategias_terapeuticas).
9. Viatte S, Barton A. Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):395-408. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0630-4>
10. Marcos T, Tarraga Marcos A, Juan Tarraga López REVISIÓN P, Jesús Davia Cantos M, Tarraga Marcos L, Juan Tarraga López P, et al. Patología Orgánica Asociada Al Tabaquismo Organic Pathology Associated With Smoking. 2022;10:385-408. Disponible en: <https://doi.org/10.19230/jonnpr.4801>

11. Smolen J, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):S685-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
12. Smolen J, Landewé R, Bergstra S, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2022;82(1):3-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>
13. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martin-Mola E, Buch MH, et al. Sustained Remission with Etanercept Tapering in Early Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1781-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1316133>
14. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.n16>
15. Sarkis R, Catalá F, Aromataris E, Lockwood C. How to properly use the PRISMA Statement. *Syst Rev [Internet]*. 2021 Dec 19;10(1):117. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-021-01671-z>. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01671-z>
16. Hartmann A, Dell'oro M, Kessler C, Schumann D, Steckhan N, Jeitler M, et al. Efficacy of therapeutic fasting and plant-based diet in patients with rheumatoid arthritis (NutriFast): Study protocol for a randomised controlled clinical trial. *BMJ Open*. 2021;11(8):1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047758>
17. Singh J, Saag K, Bridges L, Akl E, Bannuru R, Sullivan M, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/acr.22783>
18. Agarwal N, Kamaraj A, McDonnell S, Khan W. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis undergoing orthopaedic surgery. *J Perioper Pract*. 2020;30(9):265-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1750458919886186>
19. Fleischmann R, Genovese M, Enejosa J, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1454-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215764>
20. Taylor P, Keystone E, van der Heijde D, Weinblatt M, Morales L, Reyes J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1608345>
21. Alten R, Mariette X, Lorenz H, Nüßlein H, Galeazzi M, Navarro F, et al. Predictors of abatacept retention over 2 years in patients with rheumatoid arthritis: results from the real-world ACTION study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1413-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04449-w>
22. Yu C, Jin S, Wang Y, Jiang N, Wu C, Wang Q, et al. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(3):727-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4340-7>
23. Strand V, Lee E, Fleischmann R, Alten R, Koncz T, Zwillich S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: Patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. *RMD Open*. 2016;2(2):1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000308>
24. Mueller A, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak S, Zakeri A, Bahrami A, et al. Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: New treatment strategies. *Cells*. 2021;10(11):1-38. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells10113017>
25. Souto A, Maneiro J, Gómez J. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid

arthritis: A systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55(3):523-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev374>

26. Ozen G, Pedro S, England B, Mehta B, Wolfe F, Michaud K. Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Versus Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1(7):424-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/acr2.11064>

27. Kalb R, Fiorentino D, Lebwohl M, Toole J, Poulin Y, Cohen A, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: Results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *JAMA Dermatology*. 2015;151(9):961-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0718>

28. Duong S, Crowson C, Athreya A, Atkinson E, Davis J, Warrington K, et al. Clinical predictors of response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a machine learning approach using clinical trial data. *Arthritis Res Ther [Internet]*. 2022;24(1):1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02851-5>.

29. Wang D, Yeo AL, Dendle C, Morton S, Morand E, Leech M. Severe infections remain common in a real-world rheumatoid arthritis cohort: A simple clinical model to predict infection risk. *Eur J Rheumatol*. 2021;8(3):133-8. Disponible en: <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2020.20172>

30. Kvarnström K, Westerholm A, Airaksinen M, Liira H. Factors contributing to medication adherence in patients with a chronic condition: A scoping review of qualitative research. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):1-41. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071100>

31. Gul H, Harnden K, Saleem B. Defining the optimal strategies for achieving drug-free remission in rheumatoid arthritis: A narrative review. *Healthc*. 2021;9(12). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/healthcare9121726>

32. Xie F, Chen L, Yun H, Levitan E, Curtis J. Benefits of methotrexate use on cardiovascular disease risk among rheumatoid arthritis patients initiating biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2021;48(6):804-12. Disponible en: <https://doi.org/10.3899/jrheum.191326>

33. Mulhearn B, Barton A, Viatte S. Using the immunophenotype to predict response to biologic drugs in rheumatoid arthritis. *J Pers Med*. 2019;9(4):1-15. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells10113017>

34. Garner R, Ding T, Deighton C. Management of rheumatoid arthritis. *Med (United Kingdom)*. 2021;42(5):237-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.02.004>

35. Lopez C, Barbarroja N, Patiño A, Luque M, Collantes E, Escudero A, et al. Effects of biological therapies on molecular features of rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):1-30. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21239067>

36. Lortholary O, Fernandez M, Baddley J, Manuel O, Mariette X, Winthrop K. Infectious complications of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis during targeted and biological therapies: A viewpoint in 2020. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1532-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217092>

37. Aural M, Seauve M, Laplane S, Lega JC, Cabrera N, Coury F. Incidence of infections in patients with psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis treated with biological or targeted disease-modifying agents: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, open-label studies and observatio. *RMD Open*. 2023;9(3):1-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003064>

38. Nagy G, Roodenrijs N, Welsing P, Kedves M, Hamar A, Van der Goes M, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;81(1):20-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220973>

39. Akintayo R, Bahiri R, El Miedany Y, Olaosebikan H, Kalla AA, Adebajo A, et al. African League Against Rheumatism (AFLAR) preliminary recommendations on the management of rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic. *Clin Rheumatol*. 2021;40(9):3445-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05355-2>

40. Taylor P, Matucci M, Alten R, Avouac J, Westhovens R. Managing inadequate response to initial anti-TNF

therapy in rheumatoid arthritis: optimising treatment outcomes. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1759720X221114101>

41. Martinez L, Palterer B, Vitiello G, Parronchi P, Robinson W, Mahler M. Autoantibodies to protein-arginine deiminase (PAD) 4 in rheumatoid arthritis: immunological and clinical significance, and potential for precision medicine: Anti-PAD4 antibodies in RA. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(10):1073-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1668778>

42. Emery P, Tanaka Y, Bykerk V, Huizinga T, Citera G, Bingham C, et al. Sustained Remission and Outcomes with Abatacept plus Methotrexate Following Stepwise Dose De-escalation in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther [Internet]*. 2023;10(3):707-27 Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40744-022-00519-9>

### **FINANCIACIÓN**

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

### **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

*Conceptualización:* Jonathan Rocha.

*Curación de datos:* Jonathan Rocha.

*Análisis formal:* Jonathan Rocha.

*Adquisición de fondos:* Jonathan Rocha.

*Investigación:* Jonathan Rocha.

*Metodología:* Jonathan Rocha.

*Administración del proyecto:* Jonathan Rocha.

*Recursos:* Jonathan Rocha.

*Software:* Jonathan Rocha.

*Supervisión:* Jonathan Rocha.

*Validación:* Jonathan Rocha.

*Visualización:* Jonathan Rocha.

*Redacción - borrador original:* Jonathan Rocha.

*Redacción - revisión y edición:* Jonathan Rocha.