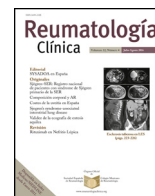




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Documento de consenso

Actualización de las guías del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología 2018[☆]

Mario H. Cardiel^a, Sandra Carrillo^b, Marcela Pérez^c, Lilia Andrade^d, César Pacheco Tena^e, Luis H. Silveira^f, Leonardo Limón^g, Sergio Cerpa^h, Sergio Gutiérrez Ureña^{h,i}, Sergio Durán^{i,j}, Fedra Irazoque Palazuelos^d, Sandra Muñoz López^d, Sandra Araceli Sicsik Ayala^k, Leonor Barile^l, María Azucena Ramos Sánchez^m, Daniel Grajeda Portes^m, Margarita Portelaⁿ, Alina Hernández Bedollaⁿ, José Luis García-Figueroa^o, Mauricio Montero^p, Carlos Abud-Mendoza^q, Marco Ulises Martínez Martínez^q, David Herrera van Ostdam^q, Virginia Pascual-Ramos^r, Javier Merayo-Chalico^r, Istar Guzmán-Sánchez^s, María Esther Pérez-Bastidas^t, Jorge Enrique Aguilar Arreola^u, Alejandra López Rodríguez^v, Greta Reyes-Cordero^w, Humberto Alfredo Ricardez^x, María Fernanda Hernández Cabrera^y, Guadalupe Olvera-Soto^z y Daniel Xibillé Friedmann^{aa,*}

^a Centro de Investigación Clínica de Morelia, Morelia, Mich, México

^b Hospital regional 1ro de Octubre, Ciudad de México, México

^c Coordinación de Investigación, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

^d Servicio de Reumatología, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

^e Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua, México

^f Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

^g Jefatura de Enseñanza e Investigación Hospital Central Norte PEMEX, Ciudad de México, México

^h Servicio de Reumatología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México

ⁱ Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^j Clínica de Investigación en Reumatología y Obesidad, Guadalajara, Jalisco, México

^k Hospital de Especialidades No 71, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Torreón, Coahuila, México

^l Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México, México

^m Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, Hospital de Especialidades IMSS, Monterrey, Nuevo León, México

ⁿ Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

^o Colegio Mexicano de Reumatología AC, Ciudad de México, México

^p Hospital Ángeles, Hospital Regional ISSSTE, Puebla, Puebla, México

^q Unidad de Investigaciones Reumatológicas, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P., México

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

^s Centro Médico Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, Estado de México, México

^t Colegio Jalisciense de Reumatología, Guadalajara, Jalisco, México

^u Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México

^v Dermatológico Country, Centro de Investigación de Enfermedades Autoinmunes, Guadalajara, Jalisco, México

^w Hospital Ángeles Chihuahua, Chihuahua, México

^x Centro de Especialidades Médicas del Instituto de Seguridad Social del Estado de Tabasco. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud, Villahermosa, Tabasco, México

^y Hospital General Regional 220 IMSS, Toluca, Estado de México, México

^z Comisión Nacional de Protección Social en Salud, Ciudad de México, México

^{aa} Departamento de Investigación y Capacitación, Servicios de Salud de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de enero de 2019

Aceptado el 4 de abril de 2019

On-line el xxx

R E S U M E N

Los avances terapéuticos en la artritis reumatoide obligan a una revisión periódica de las guías de tratamiento. **Objetivo:** Actualizar las guías del Colegio Mexicano de Reumatología del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide.

[☆] Los constantes avances terapéuticos en la artritis reumatoide (AR) obligan a revisar periódicamente las guías de tratamiento para ofrecer al médico tratante recomendaciones actualizadas, basadas en la evidencia y adaptadas a la realidad de la práctica clínica.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: daniel.xibille@uaem.mx (D. Xibillé Friedmann).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.04.002>

1699-258X/© 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Cardiel MH, et al. Actualización de las guías del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología 2018. Reumatol Clin. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.04.002>

Palabras clave:
Artritis reumatoide
Recomendaciones
Tratamiento
Estrategia terapéutica y vacunación

Método: Participaron reumatólogos certificados de diferentes instituciones de salud y regiones del país. Se conformaron equipos de trabajo que revisaron las guías previas, elaboraron nuevas preguntas, revisaron la literatura y calificaron la evidencia, que fue presentada y discutida en sesión plenaria. Las conclusiones se comentaron con infectólogos, ginecobstetras y pacientes. Se emiten recomendaciones basadas en niveles de evidencia de acuerdo con la metodología GRADE.

Resultados: Se presentan recomendaciones actualizadas para el empleo de los medicamentos disponibles en México hasta 2017 para el tratamiento de la artritis reumatoide. Se enfatiza la importancia del control adecuado y sostenido de la enfermedad y se describen aspectos relevantes de seguridad. Se incluyen conflictos bioéticos y se invita a la acción gubernamental para fortalecer el tratamiento adecuado de la enfermedad.

Conclusiones: La actualización de las recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide integra la mejor información disponible para ser utilizada en el sistema de salud de México.

© 2019 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Update of the Mexican College of Rheumatology Guidelines for the Pharmacological Treatment of Rheumatoid Arthritis, 2018

A B S T R A C T

Keywords:
Rheumatoid arthritis
Recommendations
Treatment
Therapeutic strategy and vaccination

Therapeutic advances in rheumatoid arthritis require periodic review of treatment guidelines.

Objective: To update the Mexican College of Rheumatology guidelines on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis.

Method: Board certified rheumatologists from different health institutions and regions of the country participated. Work teams were formed that reviewed the previous guidelines, elaborated new questions, reviewed the literature, and scored the evidence that was presented and discussed in plenary session. The conclusions were presented to infectologists, gynaecologists and patients. Recommendations were based on levels of evidence according to GRADE methodology.

Results: Updated recommendations on the use of available medications for rheumatoid arthritis treatment in Mexico up to 2017 are presented. The importance of adequate and sustained control of the disease is emphasized and relevant safety aspects are described. Bioethical conflicts are included, and government action is invited to strengthen correct treatment of the disease.

Conclusions: The updated recommendations of the Mexican College of Rheumatology on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis incorporate the best available information to be used in the Mexican health care system.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Metodología

En agosto de 2017 se reunió un comité de expertos del Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) para la actualización de sus guías de tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide (AR). Participaron reumatólogos y asesores metodológicos de diversas instituciones de salud. Se asignaron coordinadores si el tema no representaba un conflicto de interés. Se definió el marco analítico con la revisión de la versión anterior¹, algunas preguntas se eliminaron, otras se mantuvieron o se reestructuraron y se agregaron otras en virtud de la disponibilidad de nuevos tratamientos. Se identificaron las palabras MeSH (*Medical Subject Heading*); cuando estas no existían, se incluyeron las palabras clave para la búsqueda bajo el término «*All fields*». En la búsqueda se utilizó la metodología PICO, que identifica la población (P), la intervención (I), el comparador (C) y el desenlace (O: *Outcomes*). Se consideraron ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis en el periodo comprendido entre enero de 2012 y septiembre de 2017, publicados en inglés o español, en población adulta. En caso de falta de evidencia se incluyeron estudios observacionales u otras guías de práctica clínica como fuente de información. La búsqueda se realizó en PubMed, Biblioteca Cochrane y sitios web.

Los artículos fueron tamizados por título, resumen y finalmente por texto completo. Se capacitó a los participantes en la

metodología GRADE para la estandarización de la calificación de la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación². En abril de 2018 se realizó una reunión presencial para discutir las recomendaciones hasta alcanzar consenso. Las secciones pertinentes se comentaron con infectólogos, ginecobstetras y pacientes. La nueva versión estuvo expuesta electrónicamente en la página del CMR por 10 días para comentarios. Se integró la versión final y se actualizó el algoritmo de tratamiento. La calidad de la evidencia por GRADE se clasificó como muy baja, baja, moderada o alta. La opinión de expertos fue clasificada de muy baja calidad³. La fuerza de las recomendaciones se clasificó como fuerte o débil. Las recomendaciones que fueron consideradas importantes pero no pudieron ser calificadas en cuanto a calidad de evidencia ni fuerza de la recomendación, fueron clasificadas como «buenas prácticas clínicas»⁴.

Resultados

¿Cuáles son los principios generales del tratamiento de la artritis reumatoide?

- Diagnosticar en fases iniciales.
- Tratar oportunamente.
- Manejo preferentemente por reumatólogo.

- Buscar alcanzar y mantener la remisión o un bajo nivel de actividad clínica.
- Individualizar tratamiento.
- Vigilar de manera periódica.
- Atender la comorbilidad.
- Adaptar el manejo a la práctica clínica.
- Tomar decisiones en conjunto con el paciente.

¿Cuáles son los principales objetivos del tratamiento?

El principal objetivo del tratamiento en AR es lograr y mantener la remisión de la enfermedad o al menos un bajo nivel de actividad clínica tomando en consideración la perspectiva del paciente⁵⁻¹⁸.

¿Cuál es la eficacia de los glucocorticoides para reducir el dolor y la progresión radiográfica?

Se revisaron 20 artículos y se incluyeron siete: 1) glucocorticoides agregados a la terapia con fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) sintético convencional (FARMEsc) en AR temprana¹⁹; 2) comparación de terapia triple con FARMEsc vs metotrexato en monoterapia y con dosis bajas de glucocorticoides²⁰; 3) comparación de dexametasona vs metilprednisolona en pulsos para el control de las recaídas²¹; 4) seguimiento radiográfico a 2 años de pacientes con AR temprana tratados con glucocorticoides en decremento vs incremento de dosis seguido de control estricto²²; 5) respuesta a glucocorticoides a las 2 semanas como predictor de efectividad de terapia de inducción con FARMEsc a 3 meses²³; 6) glucocorticoides intraarticulares y FARMEsc en tratamiento por objetivos en AR temprana²⁴, y 7) utilidad de los glucocorticoides para disminuir la progresión radiográfica en AR²⁵.

Los glucocorticoides pueden ser usados en diferentes dosis y vías de administración en AR^{22,23}. Se prefiere usar las dosis más bajas por el menor tiempo posible.

Los glucocorticoides en combinación con FARMEsc se pueden utilizar como terapia «puente» para alcanzar la remisión rápida¹⁹.

En los pacientes que no se alcance la remisión completa con FARMEsc se puede considerar el uso de glucocorticoides intraarticulares, sobre todo en caso de monoartritis persistente²⁴.

Deben vigilarse las reacciones adversas potenciales a largo plazo²⁵.

Recomendaciones

- Se recomienda el uso de prednisona ≤ 10 mg/día o equivalente como terapia «puente» con FARMEsc en pacientes con diagnóstico de AR. Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
- En AR temprana (menos de 6 meses de evolución) con factores de mal pronóstico (seropositividad, alta actividad clínica, erosiones) se recomiendan dosis bajas de glucocorticoides (prednisona ≤ 10 mg/día o equivalente) para disminuir la actividad clínica y la progresión radiográfica. Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
- Se recomienda el uso de dosis altas (pulsos de metilprednisolona) de glucocorticoides por vía intravenosa (i.v.), solamente en pacientes con manifestaciones extraarticulares graves (monoartritis múltiple, vasculitis reumatoide). Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.

¿Cuándo se debe iniciar tratamiento con FARMEsc para obtener remisión, baja actividad de la enfermedad y detención del daño radiográfico?

La evidencia para esta recomendación proviene de estudios en AR temprana cuyos objetivos fueron alcanzar la remisión o baja

actividad de la AR y frenar la progresión radiográfica con el uso de FARMEsc.

Los resultados de uno de los estudios muestran que entre el 8,7 y el 22,5% de los participantes alcanzaron remisión y entre el 35,5 y el 42,7% baja actividad a 3 y 6 meses, respectivamente, con FARMEsc²⁶. Se observó remisión a la semana 17 en el 77% de los participantes²⁷. Otro estudio mostró que en el grupo con FARMEsc se alcanzó remisión en el 49%, en comparación con el 21% en el grupo sin tratamiento²⁸. Otra publicación²⁹ reportó que, en AR temprana, el empleo de metotrexato en combinación con otro FARMEsc no fue superior al metotrexato en monoterapia para obtener remisión, si al mismo tiempo se empleaban glucocorticoides. La remisión temprana predice remisión clínica sostenida en pacientes con AR de reciente inicio (OR = 1,95; IC 95%: 1,02-3,74)^{30,31}.

Recomendación

- Recomendamos el empleo de FARMEsc tan pronto como sea posible. Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.

¿Qué FARMEsc y vía de administración deben ser considerados como de primera elección?

El metotrexato sigue siendo considerado la piedra angular del tratamiento de la AR. Las recomendaciones realizadas se basan en un metaanálisis de ensayos clínicos en el que se incluyeron 1.432 usuarios de leflunomida, 922 de metotrexato, 133 de sulfasalazina y 312 de placebo³². La recomendación acerca de la vía de administración del metotrexato se basa en una revisión sistemática que incluyó estudios con diferentes diseños en los que se comparó la vía oral contra la parenteral³³. La eficacia y la toxicidad del metotrexato están relacionadas principalmente con la dosis absorbida y no con la vía de administración. La biodisponibilidad es mayor con metotrexato parenteral que con la vía oral³³.

Consideraciones adicionales

Se prefiere administrar metotrexato por vía oral sobre la vía parenteral por su facilidad de administración.

Recomendaciones

- Se recomienda el uso de metotrexato como primera línea de tratamiento; en caso de contraindicación a metotrexato recomendamos leflunomida. Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
- Se sugiere el inicio de metotrexato por vía oral debido a la facilidad de administración. En caso de requerir dosis > 15 mg/semana debe considerarse el uso de metotrexato parenteral. Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.

¿Cuándo debe usarse monoterapia y cuándo terapia combinada con FARMEsc?

Un metaanálisis reportó mayor probabilidad de lograr ACR 50 con la terapia combinada (56-67%) vs metotrexato como monoterapia (41%); adicionalmente, los pacientes que no habían recibido metotrexato y que fueron tratados con terapia combinada tuvieron menor progresión radiográfica, y la triple terapia (metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloquinina) tuvo una probabilidad de lograr ACR 50 del 61% vs metotrexato y biológicos, que tuvieron respuestas entre el 24 y el 64%³⁴. Hubo mayor tasa de eventos adversos (EA) en los grupos de terapia combinada³⁴.

Consideraciones adicionales

En pacientes con AR que no responden a FARMEsc en monoterapia se obtienen resultados similares con el empleo de la

triple terapia de FARMEsc (metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloroquina) o de la terapia combinada con metotrexato y FARME biológico (FARMEbo). En nuestro medio, la triple terapia debería ser la primera opción de terapia combinada³⁵.

Recomendación

- Recomendamos el uso de monoterapia con FARMEsc en pacientes con AR activa sin exposición previa a FARME. Calidad de la evidencia moderada. Recomendación fuerte.
- Sugerimos el uso de terapia combinada con FARMEsc en pacientes con AR activa con factores de mal pronóstico o con falla previa a algún FARMEsc. Calidad de la evidencia baja. Recomendación débil.

¿Cuándo está indicado iniciar FARME biológico o inhibidores de JAK?

Los FARME biológicos (FARMEbo) y los inhibidores de JAK disponibles en México son los medicamentos innovadores anti-TNF como etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab; anti-receptor de IL6 (tocilizumab); abatacept, que es inhibidor de co-estimulación, y rituximab (anti-células B). También se encuentran disponibles biosimilares de etanercept e infliximab. Los inhibidores de JAK son el tofacitinib y el baricitinib.

Se consideraron los datos de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos de FARMEbo o inhibidores de JAK en los diferentes escenarios clínicos en AR. Se tomó en cuenta la AR temprana o establecida, sin tratamiento previo o con respuesta inadecuada a FARMEsc o a terapia biológica, su empleo en monoterapia o en combinación con FARMEsc. Ya que las indicaciones y sus precauciones son similares, se describen de manera general y se mencionan de forma independiente las consideraciones especiales con alguno de ellos. La presunción de que la eficacia de las diferentes terapias biológicas y los inhibidores de JAK es similar proviene no solo de comparaciones indirectas de los ensayos clínicos realizados³⁶⁻³⁹, sino de estudios de comparación directa: ADACTA, AMPLE, EXXELERATE, ACTION, ORAL STRATEGY, RA-BEAM⁴⁰⁻⁴⁵.

El uso de FARMEbo o de inhibidores de JAK en pacientes con AR establecida, con actividad clínica de moderada a intensa, que han tenido respuesta insuficiente a FARMEsc ha demostrado ser eficaz. Se reportan porcentajes similares en respuestas ACR20, 50 y 70, con respuestas promedio del 70, del 40 y del 25%³⁶, respectivamente, a las 24 semanas de tratamiento, y reducción de la actividad por DAS28 $\geq 1,2$ hasta en 70% a 2 años^{38,39}. Las tasas de respuesta ACR20, 50 y 70 son ligeramente menores: 60, 30 y 15%, respectivamente, cuando la población tiene historia de falta de respuesta a la terapia biológica. En pacientes con AR temprana las respuestas clínicas son mejores, lográndose baja actividad hasta en el 40% de los pacientes y remisión en el 25%, que se mantiene hasta por 5 años³⁶. Asimismo, los ensayos clínicos controlados y de extensión han demostrado que la terapia biológica o con inhibidores de JAK, combinada en ambos casos con FARMEsc (en general metotrexato), es superior a la monoterapia para la detención del daño estructural³⁶⁻³⁹. En general, las mejores respuestas clínicas se logran al administrar estos tratamientos combinados con metotrexato, en especial en el caso de los anti-TNF⁴⁶⁻⁴⁹.

Algunos estudios con tocilizumab e inhibidores de JAK han demostrado que el tratamiento con monoterapia es superior a metotrexato y equivalente a la terapia combinada con metotrexato^{50,51}.

Las instituciones de salud en México tienen una disponibilidad no equitativa de estas opciones terapéuticas, ya que en la Secretaría de Salud y el Seguro Popular es limitada. Es deseable que todas las instituciones tengan algunos de estos medicamentos, con diferente mecanismo de acción y vía de administración, para los

pacientes con actividad clínica de moderada a alta, sin respuesta al tratamiento con FARMEsc a dosis adecuada por el tiempo suficiente.

Consideraciones adicionales

Ningún FARMEbo tiene ventaja terapéutica evidente sobre otro.

Recomendaciones

- Recomendamos el uso de FARMEbo o inhibidores de JAK en pacientes con AR con actividad de moderada a alta con respuesta inadecuada a tratamiento con FARMEsc. Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
- En pacientes con falla al primer anti-TNF puede utilizarse un segundo anti-TNF o puede cambiarse a un FARMEbo con diferente mecanismo de acción. Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
- Recomendamos cambio de mecanismo de acción en pacientes con AR con actividad moderada o grave con respuesta inadecuada a FARMEbo o inhibidores de JAK. Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
- Recomendamos el uso de tocilizumab o inhibidores de JAK en pacientes con AR con actividad de moderada a grave en los que se decida monoterapia. Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
- En pacientes que requieran tratamiento biológico, la decisión sobre la terapéutica con los productos biológicos aprobados (innovador o biocomparable) debe estar dictada por una evaluación individual del riesgo/beneficio y no basarse únicamente en aspectos económicos. Buena práctica clínica⁵².

¿Cuáles son los aspectos de seguridad a tomar en cuenta con el empleo de FARMEbo o inhibidores de JAK?

Anti-TNF

Infecciones. En pacientes con AR que reciben anti-TNF se ha descrito mayor riesgo de infecciones, y algunas de ellas fueron graves⁵³. El riesgo ajustado de cualquier infección grave, comparado con el uso de FARMEsc, oscila entre 1,1 y 1,8^{54,55}, que parece mayor durante el primer año⁵⁶. Los registros británico y japonés muestran que el etanercept puede tener menor riesgo de infecciones graves que los anticuerpos monoclonales^{38,57,58}. La evidencia indica que los pacientes que usan anti-TNF deben ser vigilados en forma estrecha ante el riesgo de infecciones, que deben ser tratados en forma temprana cuando adquieren alguna infección y que estos medicamentos deben suspenderse mientras la infección esté activa.

Tuberculosis (Tb). El riesgo ajustado de Tb en pacientes con AR que emplean anti-TNF oscila entre 2,7 y 12,5⁵⁴. Todos los pacientes deben ser sometidos a escrutinio para Tb, y aquellos con diagnóstico de la enfermedad latente o activa deben recibir tratamiento adecuado. Estudios retrospectivos han mostrado que es seguro reiniciar el anti-TNF en pacientes que reciben tratamiento adecuado para Tb latente o activa^{59,60} (tabla 1).

Gérmenes oportunistas. En cuanto a otras infecciones específicas, estudios recientes no demuestran mayor riesgo de infección por virus del herpes zoster^{54,64}, y una revisión sistemática encuentra mayor riesgo de infecciones oportunistas⁶⁴.

Reacciones a la aplicación. Ocurren entre el 5,8 y el 53,8%; la mayoría son leves o moderadas y en muy pocos casos obligan a suspender el medicamento⁶⁵.

Cáncer. Diversos metaanálisis recientes han concluido que no existe mayor riesgo de cáncer asociado al uso de fármacos anti-TNF en pacientes con AR⁵⁴⁻⁶⁸. Un metaanálisis de 2012 encontró ligero incremento en el cáncer de piel no melanoma, que no ha sido confirmado en otros metaanálisis y estudios poblacionales más recientes^{55,58,66,67,69}. En cuanto al melanoma, existen evidencias de incremento leve en el riesgo (aHR 1,5)⁵⁴.

Tabla 1
Escrutinio y manejo de la tuberculosis

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
<i>Escrutinio de tuberculosis (Tb)</i>		
• Se recomienda el escrutinio para Tb por medio de la realización de historia clínica donde se interroge la historia de convivencia con personas con Tb activa, exploración física, prueba de la tuberculina (o IGRA) y radiografía de tórax, en todos los pacientes con AR que vayan a ser protocolizados para el uso de FARMEbo o inhibidores de JAK	Muy baja	Buena práctica clínica
• Se sugiere repetir el escrutinio anualmente en pacientes que se encuentren en tratamiento con FARMEbo e inhibidores de JAK ante el riesgo de reactivación de Tb latente o infección de novo	Muy baja	Buena práctica clínica
• Se recomienda iniciar terapia profiláctica para Tb en todos los pacientes que presenten PPD positivo ≥ 5 mm o IGRA positivo, independientemente de haber sido vacunados o no con BCG, y en aquellos pacientes COMBE positivo con radiografía de tórax y datos sugerentes de Tb antes de iniciar terapia con FARMEbo (sobre todo con fármacos de tipo anti-TNF) ^{51,62} o inhibidores de JAK	Muy baja	Buena práctica clínica
<i>Inicio del tratamiento con FARMEbo o inhibidores de JAK en pacientes que están recibiendo profilaxis o tratamiento para Tb establecida</i>		
• En pacientes con Tb latente se recomienda iniciar o reiniciar el tratamiento con FARMEbo o inhibidores de JAK después de un mes de tratamiento con fármacos antituberculosos ^{62,63}	Muy baja	Buena práctica clínica
• En pacientes con Tb activa se recomienda el inicio o reinicio con FARMEbo/bs o inhibidores de JAK al completar el tratamiento antituberculoso	Muy baja	Buena práctica clínica
• Los pacientes con Tb latente con resultados positivos de tuberculina o IGRA requieren seguimiento clínico para diagnóstico oportuno en caso de reactivación, ya que las pruebas repetidas no ayudan en el diagnóstico de Tb recurrente	Muy baja	Buena práctica clínica

El uso de adalimumab o certolizumab durante el embarazo parece ser seguro; estudios recientes muestran que el uso de estos medicamentos no se asocia con mayor riesgo de teratogenicidad, abortos o muertes fetales comparado a lo esperado para la población general⁷⁰⁻⁷².

Rituximab

Los aspectos de seguridad más relevantes con el uso de rituximab se asocian a su efecto terapéutico y a su vía de administración. El estudio de seguridad a largo plazo de rituximab con seguimiento a más de 11 años resume la información derivada de 8 ensayos clínicos controlados, 2 estudios de extensión a largo plazo y un estudio observacional prospectivo con experiencia en 14.816 pacientes-año. La mayor parte de las suspensiones de rituximab se presentaron en los dos primeros ciclos de infusión; el motivo principal de discontinuación no estuvo relacionado con la seguridad del medicamento (22%) y solo un 7% discontinuó por la presencia de eventos adversos (EA). La mayor parte de estos EA se presentaron en los primeros 6 meses y la frecuencia y naturaleza de los eventos no cambió a lo largo del seguimiento. Se presentaron 78 muertes (0,53 pacientes-año) en el grupo de rituximab y 7 en el grupo placebo (0,63 pacientes-año). Las infecciones más frecuentes son respiratorias y similares al resto de los FARMEbo⁵⁸. La frecuencia de infecciones no se incrementó con el tiempo de seguimiento ni con el número de aplicaciones. La infección grave más frecuente fue la neumonía (2%). La incidencia de infecciones graves por microorganismos oportunistas fue infrecuente (0,05 eventos/100 pacientes-año). Se reportaron dos casos de Tb pulmonar no complicada y un caso nuevo de hepatitis B. El infarto al miocardio tuvo una tasa de 0,39 eventos/100 pacientes-año, lo cual es similar a lo descrito en pacientes con AR. No se encontró evidencia de un riesgo incrementado para el desarrollo de neoplasias. El tumor sólido más frecuente fue el cáncer de mama, y su frecuencia no representa un incremento con respecto a la población con AR de referencia⁷³.

Debido a la inhibición de los linfocitos B (CD20) y la disminución secundaria de inmunoglobulinas, se recomienda la medición de IgG, IgM e IgA previamente a la administración de cada ciclo de rituximab. Las guías europeas sobre el uso de rituximab recomiendan vigilar los niveles de inmunoglobulinas, con seguimiento cercano por la posibilidad de infección en los pacientes con niveles bajos de IgG⁷⁴.

El rituximab aumenta el riesgo de reactivación de hepatitis B (OR: 7,2; IC95%: 5,3-9,9), por lo que debe vigilarse su

administración en dichos pacientes y evitar su empleo en casos de infección activa⁷⁵.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva se ha asociado con la administración de rituximab en 9 casos de ≈ 351.396 pacientes con AR tratados con rituximab hasta el año 2015. De esos casos se considera que la tasa de incidencia de leucoencefalopatía en pacientes con AR que reciben rituximab es de 2,56 por cada 100.000 pacientes.

Consideración especial: el rituximab se puede utilizar como biológico de primera opción en los pacientes con antecedente de cáncer.

Abatacept

Aunque el abatacept ha demostrado tener un mejor perfil de seguridad que otros biológicos en el tratamiento de la AR, el caso de la infección por virus de la hepatitis B (VHB) merece especial mención. Esto se ha analizado en diversos estudios; en uno de ellos, 72 pacientes recibieron abatacept; 47 eran portadores inactivos, 21 ocultos y 4 activos crónicos de VHB, todos con pruebas de función hepática normales basales y niveles bajos o indetectables de ADN del VHB, excepto en aquellos con hepatitis crónica activa; 13 pacientes recibieron profilaxis con lamivudina y 4 con adefovir o tenofovir, y posterior a 316 visitas de seguimiento ningún paciente experimentó reactivación de la hepatitis B y no hubo EA relacionados de interés⁷⁶.

Un estudio mostró asociación de mayor edad del paciente con mayor tasa de interrupción por EA por 100 pacientes-año, especialmente infecciones graves (1,73 en muy jóvenes, 4,65 en edad media, 5,90 en ancianos y 10,38 en muy ancianos, $p < 0,001$)⁷⁷. En 219 pacientes con abatacept combinado con metotrexato en estudio de extensión a largo plazo, 114 (52,1%) completaron 7 años, y la seguridad fue consistente con los períodos iniciales del estudio. Otro estudio de extensión a largo plazo llevado a cabo en pacientes con AR no respondedores a metotrexato, recibiendo abatacept subcutáneo (s.c.), identificó a 1.385 pacientes que completaron la etapa de doble ciego; 1.372 entraron al análisis de la extensión a largo plazo y 945 (68,8%) completaron ≥ 5 años de tratamiento. Durante el estudio de extensión, 97 (7,1%) pacientes discontinuaron el tratamiento debido a un EA. La tasa de incidencia (evento/100 pacientes-año de exposición) para EA de interés fueron: EA serios 7,73 (IC95%: 6,96-8,58), infección 38,60 (IC95%: 36,24-41,12), infecciones graves 1,68 (IC95%: 1,35-2,07), malignidad 1,09 (IC95%: 0,84-1,42), y enfermedad autoinmune 1,33 (IC95%: 1,05-1,69), manteniéndose estable a lo largo del tiempo. No se observó asociación entre

inmunogenicidad y un empeoramiento de la seguridad de abatacept o pérdida de la eficacia. Este estudio a 5 años estableció la seguridad de abatacept s.c. (125 mg/semana), mostrando un perfil de seguridad consistente y una eficacia duradera en el tratamiento a largo plazo de pacientes con AR y respuesta inadecuada a FARMEsc⁷⁸. Aunque se ha demostrado la presencia de anticuerpos antidroga asociados a abatacept, estos no son neutralizantes y no se asocian a pérdida de la eficacia, como se ha visto con otros fármacos biológicos⁷⁹. Con base a lo anterior, consideramos que el abatacept mantiene seguridad constante, además de eficacia sostenida durante 7 años en pacientes con AR establecida y respuesta inadecuada a metotrexato⁸⁰, con menos interrupciones por EA (3,8% frente a 9,5%), EA graves (1,6% frente a 4,9%) e infecciones graves (0/12 frente a 9/19 pacientes) que en el grupo de comparación⁴².

El empleo de abatacept no se ha asociado con enfermedad pulmonar intersticial⁸¹.

Tocilizumab

Tocilizumab i.v. y s.c. como monoterapia o en combinación con otros FARMEsc ha sido generalmente bien tolerado en los ensayos clínicos y en la práctica clínica después de 9 años de experiencia en el tratamiento.

Los EA más comunes (>10%) fueron infecciones respiratorias e hipercolesterolemia⁸². En ensayos clínicos a 6 meses la tasa de infecciones con tocilizumab i.v. (8 mg/kg) más FARMEsc fue de 127 eventos/100 pacientes/año, siendo la tasa de infecciones graves de 5,3 eventos/100 pacientes/año. En la exposición a largo plazo la tasa general de infecciones con tocilizumab fue de 108 eventos/100 pacientes/año y la de infecciones graves, de 4,7 eventos/100 pacientes/año⁸².

Los EA más comunes fueron «infecciones e infestaciones» con una frecuencia del 7 al 43% en el grupo de monoterapia y del 6 al 42% en el grupo de tratamiento combinado, siendo la más frecuente la nasofaringitis. Se suspendió el medicamento por EA en un 6,2% de los pacientes, 9% en monoterapia y 5,5% en combinación con FARMEsc. Las causas de suspensión del tratamiento fueron trastornos cutáneos y subcutáneos con monoterapia (1,4%) y anomalías de laboratorio en el combinado con FARMEsc (1,1%). En 29 pacientes (1,6%) se retiró el fármaco por falta de eficacia. Adicionalmente se ha reportado cefalea (7%) e hipertensión arterial (6%)^{82,83}.

Se han reportado casos de perforación diverticular. Los ensayos clínicos a 6 meses muestran tasas de 0,26/100 personas/año y la exposición a largo plazo muestra tasas similares, de 0,28/100 personas/año⁸².

En estudios con análisis *post hoc* y en estudios a largo plazo el tratamiento con tocilizumab i.v. (promedio de 3,7 años de seguimiento) se asoció a una tasa de evento cardiovascular de 3,4 eventos/100 personas/año, con un tiempo promedio para el primer evento de 680 días. En análisis multivariado se encontró que los factores predictores de ECV fueron: edad avanzada (HR: 1,07), historia de enfermedad cardíaca (HR: 2,32), DAS28 elevado (HR: 1,36) y una elevación en la relación colesterol total/colesterol HDL (HR: 1,33)⁸².

Los EA graves que ocurrieron entre el 3 y 5% del total de la población estudiada fueron neumonía, herpes zoster, aumento de las aminotransferasas, hipersensibilidad y eritema en el sitio de punción⁸³. Adicionalmente se han reportado dislipidemia/hipercolesterolemia y trastornos gastrointestinales: dolor, distensión y hemorragia intestinal y foliculitis⁸⁴.

Los EA hepáticos tuvieron una tasa de 0,78 eventos/100 pacientes/año. El 2,5% de los pacientes tuvieron que suspender el fármaco por elevación de las aminotransferasas⁸⁵.

El tocilizumab no debe utilizarse durante el embarazo. Existe el riesgo de abortos espontáneos y de muerte fetal con la exposición a altas dosis en animales, sin conocer con certeza el riesgo para los humanos. De los casos prospectivos y retrospectivos, el 21,7 y el

28,7% resultaron en abortos espontáneos, respectivamente. Se han reportado malformaciones en el 4,5% y nacimientos prematuros en el 31,2%⁸².

Inhibidores de JAK

Tofacitinib y baricitinib comparten aspectos de seguridad que es importante vigilar.

Debido a que este grupo de medicamentos es de uso reciente en nuestro medio, muchas recomendaciones aquí expuestas están basadas en recomendación de experto y no necesariamente en información de estudios pivotaes. El clínico debe familiarizarse con las siguientes recomendaciones generales sobre inhibidores de JAK:

Infecciones. Son los EA más frecuentemente reportados. La mayoría suelen ser leves o moderadas, siendo las principales las de vías respiratorias altas (14-17%), tracto urinario (3,4-11%) y bronquitis (hasta el 11%)⁸⁶⁻⁸⁸. El herpes zoster se ha reportado en el 3,9% de los pacientes tratados con baricitinib y en el 4,39% de los tratados con tofacitinib en el programa global y el 3,39% en América Latina^{86,89}. La frecuencia de infecciones graves oscila del 1,1 al 3,1%^{40,89}. Si bien las infecciones oportunistas (específicamente la Tb) se han reportado en pacientes tratados con inhibidores de JAK, la frecuencia suele ser la misma que para FARMEsc no anti-TNF. En general, se han descrito los siguientes factores de riesgo para infecciones: edad >65 años, comorbilidades como diabetes mellitus, obesidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como el uso de prednisona >7,5 mg/día^{88,90}. Se sugiere detener la administración de estos medicamentos en caso de sospecha o confirmación de infección moderada o grave y reanudarlos una vez resuelta.

Linfopenia. La linfopenia ≤ 500 células/ml³ puede conferir un mayor riesgo de infecciones graves. Se sugiere suspender temporal o definitivamente el tratamiento con inhibidores de JAK si se alcanza dicha cifra^{40,90}.

Alteraciones en pruebas de función hepática. Se ha observado elevación de ALT y/o AST con inhibidores de JAK, pero las elevaciones ≥ 3 veces por encima de límite superior ocurren con poca frecuencia (1,4%), siendo por lo general asintomáticas y transitorias. Son más frecuentes en terapia combinada con metotrexato. Se recomienda vigilancia periódica^{86,88,91-93}.

Perfil de lípidos y seguridad cardiovascular. Se ha descrito elevación de colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL, sin cambios en la relación colesterol total/HDL, hasta en el 49% de los pacientes tratados con inhibidores de JAK, siendo más frecuente durante los primeros 3 meses de tratamiento⁹⁴. Estas alteraciones por lo general revierten con estatinas⁹⁵. Se desconoce la relevancia clínica del riesgo cardiovascular a largo plazo.

- **Trombosis.** Existe un evento de especial interés en el perfil de seguridad de baricitinib, debido a un aumento de trombosis venosas profundas y/o tromboembolia pulmonar. Se recomienda especial precaución con el uso de baricitinib en pacientes con factores de riesgo para trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar. En caso de presentarse alguno de estos eventos, se debe interrumpir baricitinib, evaluar con prontitud e instituir un tratamiento apropiado. En México contamos con aprobación de las presentaciones de 2 y 4 mg cada 24 h⁹⁶. Sin embargo, la *Food and Drug Administration* (FDA) en los Estados Unidos de Norteamérica solamente aprobó la presentación de 2 mg, considerando los eventos de trombosis⁹⁷.
- **Otras alteraciones de laboratorio.** Se han descrito con ambos medicamentos y con muy baja frecuencia pueden provocar anemia, neutropenia, elevación no significativa de creatinina^{86,92,93} y elevaciones transitorias de CPK. Hasta el 2% de los pacientes que reciben baricitinib presentan trombocitosis.
- **Neoplasias.** Hasta el momento los inhibidores de JAK no han demostrado un incremento en el riesgo de neoplasias. Sin

Tabla 2
Embarazo y lactancia y fertilidad

Suspensión de FARME en embarazo planeado				
Fármaco y referencias	Tiempo de suspensión previo a la concepción	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	
Metotrexato ¹²⁹⁻¹³³	Al menos 3 meses	Alta	Fuerte	
Leflunomida ^{131,132,134,135}	Al menos 2 años o lavado con colestiramina	Alta	Fuerte	
Rituximab ^{136,137}	12 meses	Alta	Fuerte	
Tocilizumab ^{133,136,138,139}	3 meses (5 vidas medias)	Baja	Débil	
Abatacept ^{132,140,141}	10 semanas	Baja	Débil	
Anti-TNF ^{132,142-146}	Pueden continuar	Baja	Débil	
Tofacitinib ^{132,136,145}	2 meses	Baja	Débil	
Control de la actividad clínica en el embarazo				
Fármaco y referencias	Se recomienda, sugiere o contraindica	Etapas gestacionales en las que se puede utilizar	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Prednisona ^{132-134,147-149}	Recomendado	Todo el embarazo	Alta	Fuerte
Antimaláricos ¹⁵⁰	Recomendado	Todo el embarazo	Alta	Fuerte
Sulfasalazina ≤ 2 g/día + 5 mg/d de ácido fólico ¹⁵¹	Recomendado	Todo el embarazo	Alta	Fuerte
Azatioprina ^{132,134}	Recomendado	Todo el embarazo	Alta	Fuerte
Certolizumab pegol ^{a,152}	Sugerido	Todo el embarazo	Alta	Débil
Infliximab	Sugerido	Primeras 20 semanas	Baja	Débil
Adalimumab ⁷²	Sugerido	Todo el embarazo	Moderada	Débil
Etanercept	Sugerido	Hasta la semana 30	Baja	Débil
Golimumab	Contraindicado	Toda la gestación	Muy baja	Debil
Anti-TNF biocomparable	Contraindicado	Toda la gestación	Muy baja	Debil
Tratamiento durante la lactancia en pacientes con AR activa				
Fármaco y referencias	Consideraciones adicionales	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	
Prednisona ^{130,149}	Dosis 7,5-10 mg	Alta	Fuerte	
AINE ¹³³	Preferir los de vida media corta como ibuprofeno y paracetamol y administrarlos después de cada amamantamiento	Moderada	Débil	
Antimaláricos ^{130,133}	Hidroxicloroquina y cloroquina	Alta	Fuerte	
Sulfasalazina ^{130,132,133}	Precaución con lactantes prematuros, con deficiencia de la G6PD o hiperbilirrubinemia	Moderada	Débil	
Azatioprina	Precaución en pacientes con deficiencia de la tiopurina metiltransferasa	Moderada	Débil	
Certolizumab pegol ^{a,153,154}	Bajo responsabilidad del médico	Moderada	Débil	
Metotrexato y leflunomida ¹³⁰⁻¹³³	Están contraindicados	Moderada	Fuerte	
Fertilidad				
Recomendación y referencias	Calidad de la evidencia		Fuerza de la recomendación	
• Evaluar desde el diagnóstico de AR, y regularmente, el deseo gestacional	Baja		Buena práctica clínica	
• Brindar consejo preconcepcional sobre la fertilidad, la actitud ante un embarazo no previsto y la planificación preconcepcional con fármacos no teratogénicos ¹⁵⁵⁻¹⁵⁷	Baja		Buena práctica clínica	
• Recomendar el control de la enfermedad previo a la concepción	Baja		Buena práctica clínica	
• Evitar el uso de AINE	Baja		Buena práctica clínica	

^a En pacientes embarazadas con actividad de moderada a alta a pesar de tratamiento y en casos de lactancia, el panel discutió y concluyó que es necesaria la precaución con la administración de certolizumab pegol, que los estudios que muestran poca biodisponibilidad en el producto y en la leche no garantizan la ausencia de toxicidad, que se debe considerar el riesgo beneficio y vigilar cuidadosamente la posibilidad de infecciones.

embargo, se recomienda, como en el resto de los medicamentos, un seguimiento a largo plazo con registros internacionales y la vigilancia estrecha ante la sospecha elevada^{98,99}.

Recomendaciones

- Recomendamos en pacientes con AR que reciben FARMEbo o inhibidores de JAK vigilancia estrecha para un diagnóstico y tratamiento oportuno de infecciones. Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.

- No se recomienda el uso de FARMEbo o inhibidores de JAK en pacientes con infección activa. Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
- Recomendamos considerar otras opciones de tratamiento en pacientes con alto riesgo de infecciones recurrentes. Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
- Recomendamos la vigilancia de EA relacionados con el perfil de seguridad y mecanismo de acción de cada FARMEbo o inhibidor de JAK. Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
- Recomendamos escrutinio y vigilancia para la detección de cáncer de piel en pacientes con AR en tratamiento con FARMEbo. Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.

¿Cuándo se debe considerar la disminución o suspensión de los FARMEsc y/ o FARMEBo en pacientes con artritis reumatoide (optimización)?

De manera consistente, la información revisada muestra una mayor tasa de recaída en los pacientes con AR en quienes se disminuye o suspende el tratamiento con FARMEsc o FARMEBo¹⁰⁰⁻¹⁰⁵. La incidencia de recaída es menor con la disminución de la dosis que con la suspensión del FARMEBo. La incidencia de recaída en pacientes con disminución de FARMEsc fue del 41% y de FARMEBo del 37%¹⁰⁰.

Factores de riesgo de recaída

Los siguientes se consideran predictores de recaída: la positividad de anticuerpos anti-PCC o del factor reumatoide, mayor duración de la enfermedad y el inicio tardío del tratamiento. Otro predictor de recaída es el grado de remisión, confirmando un menor riesgo el tener remisión intensa con DAS28 < 1,98; también se han propuesto marcadores serológicos, como los niveles de interleucina 6 y de metaloproteinasa-3 de la matriz, así como la detección de sinovitis con doppler poder por ultrasonido musculoesquelético^{102,104,106-111}.

Recomendaciones

- Sugerimos optimizar el tratamiento en pacientes en remisión clínica sostenida (al menos 6 meses). La optimización debe ser individualizada y consensuada. Debe tomar en cuenta la logística del centro hospitalario^{1,6,106,112,113}. Calidad de la evidencia moderada. Recomendación débil.
- Sugerimos la reducción secuencial del tratamiento bajo la consideración de iniciar con los fármacos que generan un mayor riesgo de EA a corto o largo plazo y un incremento en los costos^{100,101,106,113}. Es deseable iniciar con la disminución y suspensión del glucocorticoide. Calidad de la evidencia moderada. Recomendación débil.
- Sugerimos la reducción de la dosis del 20 al 50% de los FARMEsc o los FARMEBo, o incremento en el intervalo de tiempo de aplicación, en pacientes que se hayan mantenido en remisión (DAS28 < 2,6 o equivalente) por al menos 6 meses^{5,104,112-116}. Calidad de la evidencia moderada. Recomendación débil.

Tabla 3
Vacunación en pacientes con AR

Vacuna	Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Todas	Cuando sea posible, administrarse en la fase estable de la enfermedad o previo a terapia farmacológica	Baja	Débil
Influenza ^{24,158} (anual en temporada especificada)	Se recomienda su aplicación antes de la estación. Se prefiere la aplicación tetravalente sobre la trivalente. La vacuna de virus vivos (por inhalación) esta contraindicada. En el caso de uso de metotrexato se recomienda la suspensión 2 semanas antes de su aplicación. En el caso de rituximab se recomienda un intervalo entre la vacuna y el biológico de al menos 6 meses.	Baja	Débil
Neumococo ¹⁵⁸	Vacuna de alta dosis (<i>high dose vaccine</i>) para mayores de 65 años PCV 13 (pocos estudios aún). Aplicar dosis única preferentemente antes del inicio del tratamiento inmunosupresor, seguido por PPV23 una dosis 8 semanas después de la dosis inicial de PCV13, y una dosis más de PPV23 5 años después de la primera dosis de PPV23 ¹⁶¹	Baja	Débil
Herpes zoster ^{75,159-163} (virus vivos atenuados)	Aplicar antes de la terapia con FARME sintético. Se sugiere aplicar 2 semanas antes del inicio de la terapia biológica y 4 semanas antes de los inhibidores de JAK	Baja	Débil
VPH	Se sugiere su administración en mujeres menores de 26 años y hombres menores de 21 años	Baja	Débil
Hepatitis B	Se sugiere su aplicación en pacientes con AR con antígeno de superficie negativo y en aquellos con factores de riesgo para adquirirlo	Baja	Débil
TDAP (tétanos, difteria, tosferina)	Dosis única a mayores de 19 años que no la hayan recibido	Baja	Débil

- Sugerimos la suspensión de los FARMEBo en pacientes con AR temprana o establecida si el paciente se encuentra en remisión, preferentemente intensiva (DAS28 < 1,98) por al menos 6 meses, si reciben la dosis mínima de FARMEBo y cuando no hay evidencia de progresión por imagen^{114,116-119}. Calidad de la evidencia moderada. Recomendación débil.
- Recomendamos vigilancia estrecha para detectar recaída, al menos cada 12-16 semanas, y medición de la actividad mediante escalas estandarizadas^{6,102,113,114}. Calidad de la evidencia moderada. Recomendación débil.
- Recomendamos, en caso de recaída, ajustar la dosis o el intervalo de los FARME, con el objetivo de alcanzar nuevamente la remisión^{113,114,116}. Calidad de la evidencia moderada. Recomendación débil.

¿Cuál es el papel del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide en el embarazo, la lactancia y la fertilidad?

El tratamiento de la AR en el embarazo debe ser un manejo de equipo en el que la paciente, el ginecobstetra y el reumatólogo mantengan una comunicación adecuada antes, durante y después del mismo. Deben evaluarse con cuidado en consulta preconcepcional la actividad de la enfermedad, las modificaciones terapéuticas, las opciones de tratamiento en caso de actividad de la AR durante la gestación, el puerperio y la lactancia. Se debe priorizar el control de la enfermedad y considerar los riesgos potenciales para la madre y el feto tanto por el uso como por la suspensión de algún fármaco. La **tabla 2** resume las recomendaciones sobre embarazo, lactancia y fertilidad.

¿Cuáles son las recomendaciones de vacunación en los pacientes con artritis reumatoide?

Una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con AR son las infecciones, y algunas pueden prevenirse con vacunación. Se estima que la cobertura de vacunación en el paciente con AR es subóptima y se enfatiza el papel del reumatólogo como promotor de esta, preferentemente antes del inicio de una terapia inmunosupresora¹²⁰. La **tabla 3** describe las principales recomendaciones sobre vacunación en pacientes con AR.

¿Cuáles son las recomendaciones de escrutinio y tratamiento de tuberculosis latente en pacientes con artritis reumatoide en manejo con FARMEBo e inhibidores de JAK?

Las recomendaciones de buena práctica clínica sobre el escrutinio para Tb se basan en el estudio TBNET¹²¹, que se limita a la positividad de la intradermorreacción o del *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA) en pacientes con AR; sin embargo, no se buscó Tb en los casos positivos. Se recomendó el uso del *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) y del *Enzyme-Linked Immunosorbent Spot* (ELISPOT) ante una supuesta mayor sensibilidad y especificidad frente a la tuberculina en pacientes que han recibido previamente la BCG¹²².

El IGRA no se encuentra fácilmente disponible en México, y además tiene un costo alto como prueba de escrutinio. La sensibilidad para Tb latente en general es similar para PPD y para IGRA. En caso de Tb activa se recomienda el uso del IGRA¹²³.

En caso de positividad de PPD (≥ 5 mm) o IGRA, se recomienda el uso de terapia profiláctica con isoniazida por 9 meses⁶², aunque un estudio reciente mostró que el uso de rifampicina por 4 meses no fue inferior en eficacia al uso de isoniazida por 9 meses⁶³.

Consideraciones adicionales

Por la prevalencia de Tb en México y la baja disponibilidad del IGRA como prueba de escrutinio, se recomienda el inicio de

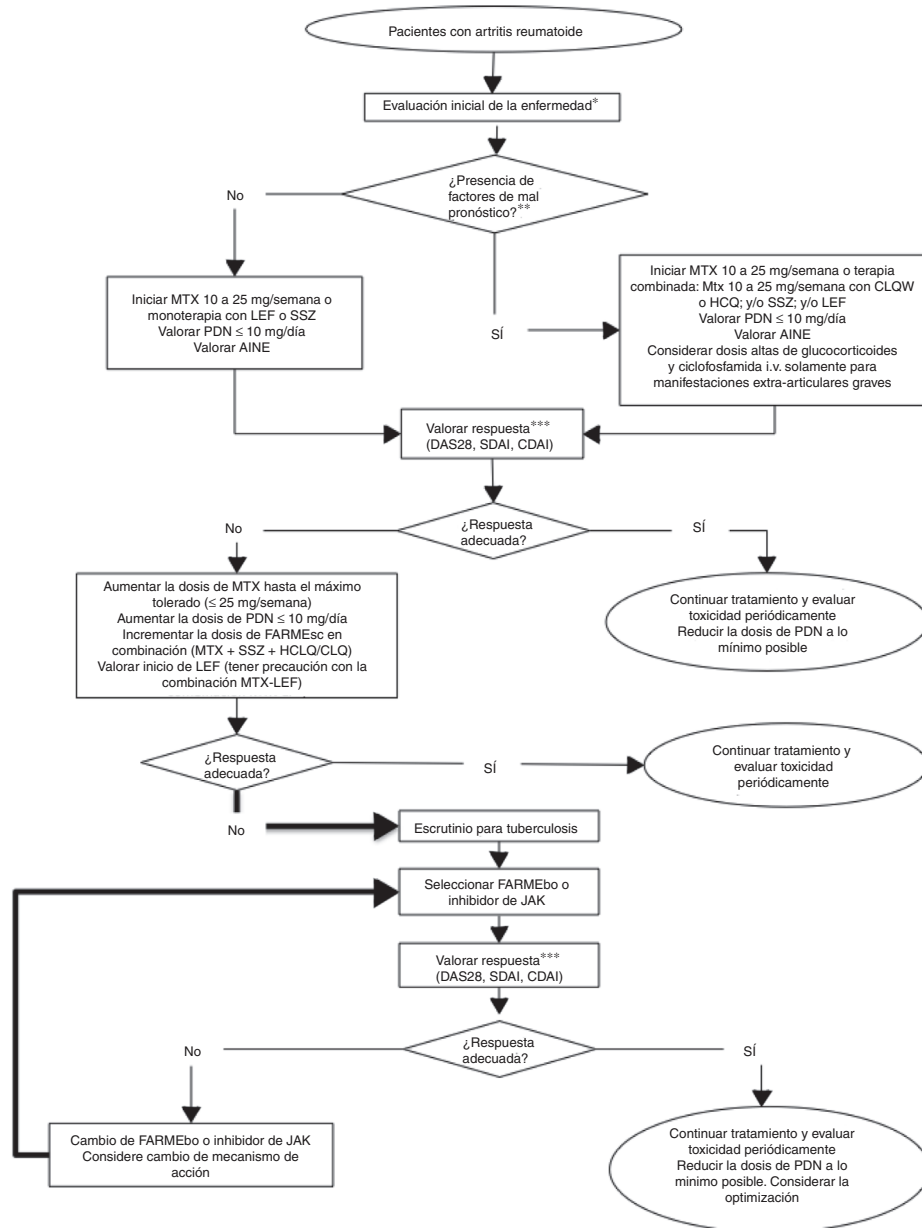


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la artritis reumatoide.

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; CDAI: *Clinical Disease Activity Index*; CQL: Cloroquina; DAS28: *Disease Activity Score 28*; FARMEsc: fármaco modificador de enfermedad sintético convencional; FARMEBo: fármaco modificador de la enfermedad biológico; HCQ: hidroxicloroquina; LEF: leflunomida; MTX: metotrexato; PDN: prednisona; SDAI: *Simplified Disease Activity Index*; SSZ: sulfasalazina.

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

** Factores de mal pronóstico: seropositividad, enfermedad erosiva, alto nivel de actividad clínica y manifestaciones extraarticulares.

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

profilaxis para Tb latente en pacientes con AR tratados con FARMEBo o inhibidores de JAK con PPD positivo.

Aspectos bioéticos

En las recomendaciones emitidas, las necesidades y preferencias individuales de cada paciente tienen un espacio prioritario, privilegiando el principio de autonomía¹²⁴. En el contexto de enfermedades crónicas como la AR el paciente no solamente autoriza, sino que, junto con el equipo médico, se vuelve parte fundamental en la ejecución del plan de tratamiento (autonomía de decisión)¹²⁵.

Por otra parte, es necesario reconocer el impacto de las disparidades en salud en los desenlaces de los pacientes con AR. En particular nos referimos a la ausencia de justicia distributiva^{125,126}, y una de las dimensiones de dicho problema es el acceso inexistente o limitado a medicamentos de alto costo como los FARMEBo y los inhibidores de JAK. La reflexión bioética al respecto debe retomar dos aspectos. El primer aspecto es la decisión (o no) de solo incluir en las actuales guías de tratamiento escenarios clínicos ideales (si bien irreales) en los cuales se asume una cobertura total en salud, con la finalidad de señalar a las autoridades pertinentes el camino a seguir. No obstante, no debemos dejar de lado que la bioética también debe dar respuestas concretas a situaciones reales y no limitarse a una ética de máximos inalcanzables¹²⁷; en este sentido, los reumatólogos hemos aprendido que la identificación temprana de los pacientes con AR y el tratamiento con FARMEBo modifica favorablemente los desenlaces de los pacientes; implica mayor esfuerzo y dedicación, pero su implementación es factible, necesaria y éticamente justificada, ya que en muchos contextos clínicos puede incluso solventar la falta de medicamentos de alto costo. El segundo aspecto, ligado al anterior, tiene que ver con el esfuerzo que debemos hacer para sensibilizar a las autoridades correspondientes e incluir a la AR como una enfermedad con gastos catastróficos¹²⁸.

Por último, en la planeación y el desarrollo de este documento no han pasado inadvertidos los posibles conflictos de interés (<https://es.unesco.org/>). Muchos de los autores han sido seleccionados con base en su experiencia en el tema asignado, lo cual implica eventualmente participación y autoría con algunas de las opciones terapéuticas evaluadas o con ciertos trabajos revisados. Consideramos que esa experiencia es valiosa, pero tiene un potencial conflicto de intereses que se declara en este artículo.

Conclusiones

Aunque existen diferentes guías terapéuticas actualizadas para el tratamiento de la AR, es muy importante que las recomendaciones que se emitan consideren el sistema de salud al cual van dirigidas. El CMR ha actualizado sus recomendaciones de tratamiento en AR, así como el algoritmo de tratamiento (fig. 1). Las principales aportaciones de esta actualización son las siguientes: se unificaron las recomendaciones de FARMEBo e inhibidores de JAK en una misma línea de tratamiento, se incluye en el texto la información sobre embarazo, lactancia, fertilidad, vacunación y se actualizó el algoritmo de manejo. Esta actualización se ha elaborado con fines aspiracionales y puntualiza la importancia de contar con al menos algunos de estos medicamentos de alto costo en los diferentes subsistemas de salud.

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

Financiación

Este proyecto fue financiado por el Colegio Mexicano de Reumatología AC. El Colegio Mexicano de Reumatología agradece a Lilly, Roche, Sanofi y UCP por el apoyo financiero a través de un fondo educativo irrestricto.

Conflicto de intereses

Mario H. Cardiel declara haber sido investigador principal, asesor y conferencista para Abbvie, Astellas, Eli-Lilly, Janssen, Gilead, Pfizer, Roche.

Sandra M. Carrillo-Vázquez declara haber sido conferencista con Roche, Eli Lilly, Pfizer, Janssen, Novartis, Abbvie, Bristol. Ha recibido patrocinio para acudir a congresos en los últimos 3 años por Roche, Pfizer, Novartis, Asofarma, UCB, y ha colaborado en protocolos de investigación con Genentech, GSK, Pfizer, SunPharma, Mallinkrodt ARD, Anthera Pharmaceuticals, Celgene.

Leonardo Limón-Camacho declara haber colaborado con Pfizer, Lilly, BMS, Roche, Janssen, UCB, Abbvie, Amgen y Novartis. Sergio R. Gutiérrez Ureña declara haber sido asesor, conferencista o patrocinado para eventos académicos por Pfizer, Lilly, Abbvie, Amgen, Takeda. Sergio Duran-Barragán declara haber colaborado con: AMGEN, BMS, Eli Lilly, Glaxo, Merck, Pfizer, Mallinckrodt, Amylin, R-Pharm Speaker: BMS, Roche, Eli Lilly.

Lilia Andrade Ortega declara haber sido patrocinada por Bristol Myers Squibb, Celgene, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche y UCB.

Sandra Araceli Sicsik Ayala declara haber sido conferencista para Roche, UCB, Pfizer, Bristol, Novartis, Abbvie y Probiomed. Como investigadora ha recibido patrocinio por Abbvie, Eli Lilly y GlaxoSmithKline.

Leonor Barile Fabris declara ser conferencista y asesora para UCB, Pfizer, Abbvie, Roche, Celgene.

María Azucena Ramos Sánchez declara haber sido patrocinada por Abbvie farmacéutica, Novartis, Pfizer, Roche y UCB.

Daniel Octavio Grageda Portes declara ser conferencista de Roche.

Margarita Portela Hernández declara haber recibido patrocinio de Roche, Pfizer, Bristol, UCB, Abbvie, Janssen y Lilly.

José Luis García-Figueroa declara haber sido patrocinado por Expanscience y por Bristol Myers Squibb.

Cesar Pacheco-Tena declara haber colaborado con Abbvie, Roche, Bristol-Myers-Squibb, UCB, Merck-Serono, Astra-Zeneca, Novartis, Eli-Lilly, R-Pharm, Actelion, Sanofi, Janssen, Pfizer y San-doz.

Mauricio Montero Luna declara haber sido patrocinado para asesorías, eventos académicos y conferencias organizadas por Novartis, Bristol-Myers-Squibb, Roche, Pfizer, UCB, Abbvie, Janssen, Expanscience y MSD.

Fedra Consuelo Irazoque Palazuelos declara haber sido patrocinada por Roche, Novartis, Celgene, Takeda, Pfizer, Lilly, Janssen, Expanscience, Sanofi y Abbvie.

Carlos Abud-Mendoza declara haber participado como asesor y conferencista de Pfizer BMS, UCB, Lilly y Roche.

Virginia Pascual Ramos declara haber sido investigadora en proyectos de Pfizer y con UCB.

Sergio Cerpa Cruz declara haber participado como investigador para Sanofi, Astra Zeneca y Neovacs.

Jorge Enrique Aguilar Arreola declara haber participado como conferencista para Roche y Pfizer y haber recibido apoyo para asistir a congresos de Pfizer, Roche, Lilly, Abbvie y Asofarma.

Alina Hernández-Bedolla declara haber recibido beca para congresos por Bristol y ABBVIE, también ser conferencista para conferencias para Roche.

Luis H. Silveira declara haber recibido beca de Novartis para asistir a los dos últimos congresos mexicanos de Reumatología.

Alejandra López Rodríguez declara haber participado como conferencista para Roche, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, BMS y en investigación clínica con Pfizer, Novartis, Eli Lilly, Glaxo; también asesora con: Roche, Novartis, UCB, Eli Lilly.

Greta Reyes-Cordero declara conflicto de intereses con Pfizer, UCB, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Roche.

Humberto Alfredo Ricardez Puente declara conflicto de intereses con Bristol-Myers Squibb como subinvestigador y para asistencia a congresos y/o actualizaciones por Abbvie, Pfizer, Janssen, Lilly.

María Fernanda Hernández Cabrera declara conflicto de intereses con Roche y Abbvie.

Javier Merayo-Chalico fue conferencista de Pfizer y recibió patrocinio para acudir a dos eventos académicos.

Daniel Xibillé Friedmann declara haber sido investigador principal, asesor o conferencista para Abbvie, BMS, Eli-Lilly, Janssen, Pfizer, Roche.

Sandra Muñoz López, Istar Guzmán Sánchez, María Esther Pérez-Bastidas, Marco Ulises Martínez Martínez, David Herrera van Ostdam, Guadalupe Olvera-Soto y Marcela Pérez declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

El Colegio Mexicano de Reumatología agradece las valiosas aportaciones y sugerencias de Concepción Cazariego de AMEPAR, Dra. Cecilia Guerrero Almeida, Dra. Polita del Rocío Cruz Cruz, Dra. Sara Morales Hernández y Dr. Alejandro E. Macías, quienes en su papel de paciente, infectólogos y ginecobstetras mejoraron el contenido de nuestras guías.

Bibliografía

- Cardiel MH, Díaz-Borjón A, Vázquez del Mercado Espinosa M, Gámez-Nava JI, Barile Fabris LA, Pacheco Tena C, et al. Update of the Mexican College of Rheumatology guidelines for the pharmacologic treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2014;10:227-40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.10.006>.
- Mendoza Pinto C, García Carrasco M. GRADE system, systematic and transparent evaluation. *Reumatol Clin.* 2018;14:65-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.010>.
- Guyatt G, Vist G, Falck-Ytter Y, Kunz R, Magrini N, Schunemann H. An emerging consensus on grading recommendations? *ACP J Club.* 2006;144:A8-9.
- Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol.* 2015;68:597-600, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.12.011>.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:1-25, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22783>.
- Abud-Mendoza C. Grupo Mexicano de Estudio de Manejo Integral de la Artritis Reumatoide. Consideraciones a las recomendaciones terapéuticas para la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2015;11:193-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.05.002>.
- Bergstra SA, Allaart CF. What is the optimal target for treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30:282-7, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000484>.
- Bykerk V, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al., Canadian Rheumatology Association. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the pharmacological management of RA. *J Rheumatol.* 2012;39:1559-82, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110207>.
- Bombardier C, Hazlewood GS, Akhavan P, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al., Canadian Rheumatology Association. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: Part II. Safety. *J Rheumatol.* 2012;39:1583-602, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.120165>.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Clinical Guidelines Development Methods.* London: NICE; 2012 [consultado 5 Jun 2018].

Disponible en: <http://publications.nice.org.uk/the-guidelines-manual-pmg6/the-guideline-development-group>.

- Ventura-Ríos L, Bañuelos-Ramírez D, Hernández-Quiroz MC, Robles-SanRomán M, Irazoque-Palazuelos F, Goycochea-Robles MV. Patient survival and safety with biologic therapy. Results of the Mexican National Registry Biobadamex 1.0. *Reumatol Clin.* 2012;8:189-94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.02.010>.
- Bogas M, Leandro MJ. Biologic therapy and pregnancy. A systematic literature review. *Acta Reumatol Port.* 2011;36:219-32.
- Massardo L, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Cardiel MH, Galarza Maldonado CM, Sacnun MP, et al. Early rheumatoid arthritis in Latin America. Low socioeconomic status relates to high disease activity at baseline. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1135-43, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21680>.
- Álvarez-Hernández E, Peláez-Ballestas I, Boonen A, Vázquez-Mellado J, Hernández-Garduño A, Rivera FC, et al. Catastrophic health expenses and impoverishment of households of patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2012;8:168-73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.05.002>.
- Burgos-Vargas R, Catoggio LJ, Galarza-Maldonado C, Ostojich K, Cardiel MH. Current therapies in rheumatoid arthritis: A Latin American perspective. *Reumatol Clin.* 2013;9:106-12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.09.001>.
- Cardiel MH. Treat to target strategy in rheumatoid arthritis: Real benefits. *Reumatol Clin.* 2013;9:101-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.04.004>.
- Cardiel MH, Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR); Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:ii7-22.
- Mueller RB, Reshiti N, Kaegi T, Finckh A, Haile SR, Schulze-Koops H, et al. Does addition of glucocorticoids to the initial therapy influence the later course of the disease in patients with early RA? Results from the Swiss prospective observational registry (SCQM). *Clin Rheumatol.* 2017;36:59-66, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3468-6>.
- De Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy: 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1331-9, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204788>.
- Sadra V, Khabbazi A, Kolahi S, Hajjaliloo M, Ghojzadeh M. Randomized double-blind study of the effect of dexamethasone and methylprednisolone pulse in the control of rheumatoid arthritis flare-up: A preliminary study. *Int J Rheum Dis.* 2014;17:389-93, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12278>.
- De Cock D, Vanderschueren G, Meyfroidt S, Joly J, Westhovens R, Verschuere P. Two-year clinical and radiologic follow-up of early RA patients treated with initial step up monotherapy or initial step down therapy with glucocorticoids, followed by a tight control approach: Lessons from a cohort study in daily practice. *Clin Rheumatol.* 2014;33:125-30.
- De Jong PHP, Quax RA, Huisman M, Gerards AH, Feelders RA, de Sonnaville PB, et al. Response to glucocorticoids at 2 weeks predicts the effectiveness of DMARD induction therapy at 3 months: Post hoc analyses from the tREACH study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1659-63, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202152>.
- Hetland ML, Hørslev-Petersen K. The CIMESTRA study: Intra-articular glucocorticosteroids and synthetic DMARDs in a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:S44-9.
- Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2007;1:CD006356.
- Uhlir T, Lie E, Norvang V, Lexberg AS, Rødevand E, Krøll F, et al. Achievement of remission and low disease activity definitions in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice: Results from the NOR-DMARD study. *J Rheumatol.* 2016;43:716-23, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.151132>.
- Steunebrink LM, Vonkeman HE, ten Klooster PM, Hoekstra M, van Riel PL, van de Laar MA. Recently diagnosed rheumatoid arthritis patients benefit from a treat-to-target strategy: Results from the DREAM registry. *Clin Rheumatol.* 2016;35:609-15, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3191-3>.
- Heimans L, Akdemir G, Boer KV, Goekoop-Ruiterman YP, Molenaar ET, van Groenendael JH, et al. Two-year results of disease activity score (DAS)-remission-steered treatment strategies aiming at drug-free remission in early arthritis patients (the IMPROVED-study). *Arthritis Res Ther.* 2016;18:23, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0912-y>.
- Verschuere P, de Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: The CareRA trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:27-34, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205489>.
- Kuriya B, Xiong J, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, Pope J, et al., CATCH Investigators. Earlier time to remission predicts sustained clinical remission in early rheumatoid arthritis - results from the Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH). *J Rheumatol.* 2014;41:2161-6, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.140137>.
- Darawankul B, Chaiamnuay S, Pakchotanon R, Asavatnabodee P, Narongroeknawin P. The good EULAR response at the first year is strongly predictive of clinical remission in rheumatoid arthritis: Results from the TARAC cohort. *Clin Rheumatol.* 2015;34:43-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-014-2749-1>.

32. Golicick D, Newada M, Lis J, Pol K, Hermanowski T, Thustochowicz M. Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: Meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122:22-32.
33. Goodman SM, Cronstein MD, Bykerk VP. Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:272-8.
34. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;8:CD010227, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010227>.
35. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: The treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2824-35, <http://dx.doi.org/10.1002/art.34498>.
36. Singh JA, Hossain A, Mudano AS, Tanjong Ghogomu E, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: A systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD012657, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012657>.
37. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: A systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012591, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012591>.
38. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012;7:e30275, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0030275>.
39. Baji P, Péntek M, Czirájk L, Szekanez Z, Nagy G, Gulácsi L, et al. Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: A mixed treatment comparison. *Eur J Health Econ.* 2014;15:553-64, <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-014-0594-4>.
40. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Morales LC, Reyes Gonzalez J, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376:652-62, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1608345>.
41. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al., ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381:1541-50, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0).
42. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:86-94, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203843>.
43. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al., ORAL Strategy investigators. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): A phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390:457-68, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31618-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31618-5).
44. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet.* 2016;388:2763-74, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31651-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31651-8).
45. Choy EH, Bernasconi C, Aassi M, Molina JF, Epis OM. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-tumor necrosis factor or tocilizumab therapy as first biologic agent in a global comparative observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69:1484-94, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23303>.
46. Hamann P, Holland R, Hyrich K, Pauling JD, Shaddick G, Nightingale A, et al. Factors associated with sustained remission in rheumatoid arthritis in patients treated with anti-tumor necrosis factor. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69:783-93, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23016>.
47. Costa JO, Lemos LL, Machado MA, Almeida AM, Kakehasi AM, Araújo VE, et al. Infliximab, methotrexate and their combination for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55:146-58, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.10.009>.
48. Machado MA, Maciel AA, de Lemos LL, Costa JO, Kakehasi AM, Andrade EI, et al. Adalimumab in rheumatoid arthritis treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53:419-30.
49. Chen M, Peng D, Zhang Z, Zuo G, Zhao G. Efficacy of etanercept for treating the active rheumatoid arthritis: An updated meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2016;19:1132-42, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12724>.
50. Emery P, Pope JE, Kruger K, Lippe R, DeMasi R, Lula S, et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Adv Ther.* 2018;35:1535-63, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-018-0757-2>.
51. Migliore A, Bizzi E, Egan CG, Bernardi M, Petrella L. Efficacy of biological agents administered as monotherapy in rheumatoid arthritis: A Bayesian mixed-treatment comparison analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1325-35, <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S89678>.
52. Xibille D, Carrillo S, Huerta-Sil G, Hernández R, Limón L, Olvera-Soto G, et al. Current state of biosimilars in Mexico: The position of the Mexican College of Rheumatology, 2016. *Reumatol Clin.* 2018;14:127-36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.002>.
53. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, Pecoraro V, González-Lorenzo M, Bastiampilaij AJ, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:11-34.
54. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1101-36, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210708>.
55. Michaud TL, Rho YH, Shamlilyan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: A meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med.* 2014;127:1208-32.
56. Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nagasawa H, et al. Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of tumor necrosis factor antagonists over three years in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1125-34.
57. Morgan CL, Emery P, Porter D, Reynolds A, Young A, Boyd H, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept with reference to disease-modifying anti-rheumatic drugs: Long-term safety and survival using prospective, observational data. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:186-94, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket333>.
58. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, Sokka T, Aronen P, Relas H, et al. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *J Rheumatol.* 2015;42:372-8, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.140853>.
59. Jo KW, Hong Y, Jung YJ, Yoo B, Lee CK, Kim YG, et al. Incidence of tuberculosis among anti-tumor necrosis factor users in patients with a previous history of tuberculosis. *Respir Med.* 2013;107:1797-802, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.011>.
60. Kim YJ, Kim YG, Shim TS, Koo BS, Hong S, Lee CK, et al. Safety of resuming tumour necrosis factor inhibitors in patients who developed tuberculosis as a complication of previous TNF inhibitors. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1477-81, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu041>.
61. Hazlewood GS, Naimark D, Gardam M, Bykerk V, Bombardier C. Prophylaxis for latent tuberculosis infection prior to anti-tumor necrosis factor therapy in low-risk elderly patients with rheumatoid arthritis: A decision analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:1722-31.
62. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al., BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1766-72.
63. Menzies D, Adjibimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med.* 2018;379:440-53, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1714283>.
64. Nanau RM, Neuman MG. Safety of anti-tumor necrosis factor therapies in arthritis patients. *J Pharm Pharm Sci.* 2014;17:324-61.
65. Bartoli F, Bruni C, Cometi L, Blagojevic J, Fiori G, Tofani L, et al. Premedication prevents infusion reactions and improves retention rate during infliximab treatment. *Clin Rheumatol.* 2016;35:2841-5.
66. Bonovas S, Minozzi S, Lytras T, González-Lorenzo M, Pecoraro V, Colombo S, et al. Risk of malignancies using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:35-54.
67. Liu Y, Fan W, Chen H, Yu M. Risk of breast cancer and total malignancies in rheumatoid arthritis patients undergoing TNF- α antagonist therapy: A meta-analysis of randomized control trials. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:3403-10.
68. Moulis G, Sommet A, Béné J, Montastruc F, Sailler L, Montastruc JL, et al. Cancer risk of anti-TNF- α at recommended doses in adult rheumatoid arthritis: A meta-analysis with intention to treat and per protocol analyses. *PLoS One.* 2012;7:e48991, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0048991>.
69. Mercer LK, Lunt M, Low ALS, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, et al., BSRBR Control Centre Consortium. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1087-93, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204851>.
70. Friedman AW, Burmester GR, Landewé R, Genovese MC, Varothai NA, Lacerda AP, et al. Adalimumab long-term safety: Infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;76:414-7.
71. Chambers C, Kimball AB, Afzali A, Cooney M, Cush JJ, Clowse MEB, et al. Pregnancy outcomes after exposure to certolizumab pegol. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1399-407.
72. Kawai Y, Tsuchiya T, Aoki S. Pregnancy outcomes of patients exposed to adalimumab in Japan. *Dig Dis.* 2019;37:123-30, <http://dx.doi.org/10.1159/000493462>.
73. Van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm safety of rituximab: Final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J Rheumatol.* 2015;42:1761-6, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.150051>.
74. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Rituximab Consensus Expert Committee. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:909-20.

75. Oshima Y, Tsukamoto H, Tojo A. Association of hepatitis B with antirheumatic drugs: A case-control study. *Mod Rheumatol*. 2013;23:694-704.
76. Padovan M, Filippini M, Tincani A, Lanciano E, Bruschi E, Epis O, et al. Safety of abatacept in rheumatoid arthritis with serologic evidence of past or present hepatitis B virus infection. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:738-43. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22786>.
77. Lahaye C, Soubrier M, Mulliez A, Bardin T, Cantagrel A, Combe B, et al. Effectiveness and safety of abatacept in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in the French Society of Rheumatology's ORA registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:874-82. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev437>.
78. Genovese MC, Pacheco-Tena C, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous abatacept in patients with rheumatoid arthritis: 5-year results from a phase IIIb trial. *J Rheumatol*. 2018;45:1085-92. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.17044>.
79. Strand V, Balsa A, al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: A systematic review. *BioDrugs*. 2017;31:299-316. <http://dx.doi.org/10.1007/s40259-017-0231-8>.
80. Westhovens R, Kremer JM, Emery P, Russell AS, Alten R, Barré E, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: A 7-year extended study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:553-62.
81. Mera-Varela A, Perez-Pampin E. Abatacept therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *J Clin Rheumatol*. 2014;20:445-6.
82. Scott LJ. Tocilizumab: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017;77:1865-79.
83. Choy E, Caporali R, Xavier R, Fautrel B, Sanmarti R, Bao M, et al. Subcutaneous tocilizumab in rheumatoid arthritis: Findings from the common-framework phase 4 study programme TOZURA conducted in 22 countries. *Rheumatology*. 2018;57:499-507. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex443>.
84. Montoya F, Moreno JLC, Casado GC, Citera G, Velasco Zamora BJ, Quinteros A. Grupo de investigadores del estudio ML 28142. Estudio multicéntrico no intervencional en pacientes con artritis reumatoidea tratados con tocilizumab. *Rev Argent Reumatol*. 2017;28:23-8.
85. Genovese MC, Kremer JM, Vollenhoven RF, van Alten R, Scali JJ, Kelman A, et al. Transaminase levels and hepatic events during tocilizumab treatment: Pooled analysis of long-term clinical trial safety data in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1751-61. <http://dx.doi.org/10.1002/art.40176>.
86. Kunwar S, Collins CE, Constantinescu F. Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2018;37:2611-20. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-018-4199-7>.
87. Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: A meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:332. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-14-332>.
88. He Y, Wong AYS, Chan EW, Lau WCY, Man KKC, Chui CSL, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:298. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-14-298>.
89. Castañeda OM, Romero FJ, Salinas A, Citera G, Mysler E, Rillo O, et al. Safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis in Latin America compared with the rest of the world population. *J Clin Rheumatol*. 2017;23:193-9. <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000000498>.
90. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: Integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1253-62. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210457>.
91. Song GG, Bae S-C, Lee YH. Efficacy and safety of tofacitinib for active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate or disease-modifying antirheumatic drugs: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean J Intern Med*. 2014;29:656-63. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2014.29.5.656>.
92. Isaacs JD, Zuckerman A, Krishnaswami S, Nduaka C, Lan S, Hutmacher MM, et al. Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: Results from clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R158. <http://dx.doi.org/10.1186/ar4673>.
93. Kremer JM, Kivitz AJ, Simon-Campos JA, Nasonov EL, Tony HP, Lee SK, et al. Evaluation of the effect of tofacitinib on measured glomerular filtration rate in patients with active rheumatoid arthritis: Results from a randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:95. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0612-7>.
94. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:117-27. <http://dx.doi.org/10.1002/art.38894>.
95. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, Boy M, Zuckerman A, Soma K, et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:261-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.05.014>.
96. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios [consultado 25 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/326787/Alop.ticos.2017.pdf>.
97. Drug Administration [consultado 25 Mar 2019]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207924Orig1s000Appov.pdf.
98. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, Zerbinì CAF, Soma K, Kwok K, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1293-301. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207178>.
99. Curtis JR, Lee EB, Martin G, Mariette X, Terry KK, Chen Y, et al. Analysis of non-melanoma skin cancer across the tofacitinib rheumatoid arthritis clinical programme. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:614-22.
100. Kuijper TM, Luime JJ, de Jong PH, Gerards AH, van Zeben D, Tchvetverikov I, et al. Tapering conventional synthetic DMARDs in patients with early arthritis in sustained remission: 2-year follow-up of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:2119-23. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209272>.
101. Van der Maas A, Kievit W, van den Bemt BJ, van den Hoogen FH, van Riel PL, den Broeder AA. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: An observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1849-54. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200945>.
102. Van Herwaarden N, Herfkens-Hol S, van der Maas A, van den Bemt BJ, van Vollenhoven RF, Bijlsma JW, et al. Dose reduction of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:390-4.
103. Fautrel B, Pham T, Alfaïate T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: Results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:59-67. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206696>.
104. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, Manger G, Kleyer A, Reiser M, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: Interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:45-51. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206439>.
105. El Miedany Y, el Gaafary M, Youssef S, Ahmed I, Bahlas S, Hegazi M, et al. Optimizing therapy in inflammatory arthritis: Prediction of relapse after tapering or stopping treatment for rheumatoid arthritis patients achieving clinical and radiological remission. *Clin Rheumatol*. 2016;35:2915-23.
106. Schett G, Emery P, Tanaka Y, Burmester G, Pisetsky DS, Naredo E, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: Current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1428-37. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209201>.
107. Hirata S, Saito K, Kubo S, Fukuyo S, Mizuno Y, Iwata S, et al. Discontinuation of adalimumab after attaining disease activity score 28-erythrocyte sedimentation rate remission in patients with rheumatoid arthritis (HONOR study): An observational study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R135. <http://dx.doi.org/10.1186/ar4315>.
108. Liu D, Yuan N, Yu G, Song G, Chen Y. Can rheumatoid arthritis ever cease to exist: A review of various therapeutic modalities to maintain drug-free remission? *Am J Transl Res*. 2017;9:3758-75.
109. Bosch G, García Salinas RN, Martire MV, Arturi P, Magri SJ, Giacomone D, et al. Optimizing biologic therapy in rheumatology: Frequency and characteristics from an Argentine referral centre. *Int J Clin Rheumatol*. 2016;11:108-12.
110. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, et al. Drug free REMission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014;24:17-25. <http://dx.doi.org/10.3109/14397595.2013.854079>.
111. Maneiro JR, Perez-Pampin E, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Observational study of optimization of biologic therapies in rheumatoid arthritis: A single-centre experience. *Rheumatol Int*. 2014;34:1059-63. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-013-2839-4>.
112. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960-77. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>.
113. Fautrel B, den Broeder AA. De-intensifying treatment in established rheumatoid arthritis (RA): Why, how, when and in whom can DMARDs be tapered? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29:550-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2015.09.006>.
114. González-Álvarez I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1200-9. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu461>.
115. Van Vollenhoven RF, Østergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:52-8. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205726>.
116. Tanaka Y, Hirata S. Intensive intervention can lead to a treatment holiday from biological DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2014;74:2129-39. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-014-0323-4>.
117. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (Remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1286-91. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.121491>.
118. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Güler-Yüksel M, Zwiderman AH, Kerstens PJ, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients

- with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:914–21, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.092254>.
119. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, van Groenendael JH, Han KH, Kerstens PJ, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: Exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:315–9, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.136556>.
120. Baker DW, Brown T, Lee JY, Ozanich A, Liss DT, Sandler DS, et al. A multifaceted intervention to improve influenza pneumococcal, and herpes zoster vaccination among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2016;43:1030–7, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.150984>.
121. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, Bumbacea D, Cirillo DM, Dilektaşlı AG, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1168–76, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201405-0967OC>.
122. McMullen SE, Pegues DA, Shofer FS, Sheller AC, Wiener EB. Performance of QuantiFERON-TB Gold and tuberculin skin test relative to subjects' risk of exposure to tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1260–6, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu119>.
123. Kahwati LC, Feltner C, Halpern M, Woodell CL, Boland E, Amick HR. Primary care screening and treatment for latent tuberculosis infection in adults: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016;316:970–83, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.10357>.
124. Beauchamp T, Childress R, James F. *Principles of Biomedical Ethics*. 6th ed. New York: Oxford University Press; 2009.
125. Rom M, Fins J, Mackenzie R. Articulating a justice ethic for rheumatology: A critical analysis of disparities in rheumatic Diseases. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1343–5.
126. Jordan JM, Lawrence R, Kingon R, Fraser P, Karlson E, Lorig K, et al. Ethnic health disparities in arthritis and musculoskeletal diseases. Report of a scientific conference. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2280–6.
127. Jordan JM, Baker R, Ferraz O, Hawkes S, Krubiner C, Littlejohns P, et al. Universal health coverage, priority setting, and the human right to health. *Lancet.* 2017;390:712–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30931-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30931-5).
128. Xu K, Evans DB, Kawabata K, Zeramdini R, Klavus J, Murray CJ. Household catastrophic health expenditure: A multicountry analysis. *Lancet.* 2003;362:111–7.
129. Hyoun SC, Običan SG, Scialli AR. Teratogen update: Methotrexate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94:187–207, <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.23003>.
130. Ngian GS, Briggs AM, Ackerman IN, van Doornum S. Safety of anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis in pregnancy and lactation. *Int J Rheum Dis.* 2016;19:834–43, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12860>.
131. Bermas BL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:334–40, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000054>.
132. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:795–810, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208840>.
133. Ince-Askan H, Dolhain RJ. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29:580–96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2015.07.001>.
134. Gerosa M, Schioppo T, Meroni PL. Challenges and treatment options for rheumatoid arthritis during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17:1539–47, <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2016.1197204>.
135. Bérard A, Zhao JP, Shui I, Colilla S. Leflunomide use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:500–9, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212078>.
136. Förger F, Villiger PM. Treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy: Present and future. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:937–44, <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2016.1184973>.
137. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011;117:1499–506, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-07-295444>.
138. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, Gotestam Skorpen C, Berber E, Schaefer C, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:238–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.05.004>.
139. Kaneko K, Sugitani M, Goto M, Murahima A. Tocilizumab and pregnancy: Four cases of pregnancy in young women with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics with exposure to tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2016;26:672–5, <http://dx.doi.org/10.3109/14397595.2016.1140256>.
140. Kumar M, Ray L, Vemuri S, Simon TA. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:351–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.016>.
141. Ojeda-Urbe M, Affif N, Dahah E, Sparsa L, Haby C, Sibilia J, et al. Exposure to abatacept or rituximab in the first trimester of pregnancy in three women with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2013;32:695–700, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-012-2156-4>.
142. Kalari S, Granath F, Guo CY, Harrison D, Broms G, Geldhof A, et al. FR10274 pregnancy outcomes in women with rheumatologic conditions exposed to infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:482–3.
143. Nielsen OH, Loftus EV Jr, Jess T. Safety of TNF-alpha inhibitors during IBD pregnancy: A systematic review. *BMC Med.* 2013;11:174, <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-174>.
144. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N, network of French pharmacovigilance centres. Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: A prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80:727–39, <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12642>.
145. Clowse ME, Wolf DC, Förger F, Cush J, Golembesky A, Shaughnessy L, et al. Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol. *J Rheumatol.* 2015;42:2270–8, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.140189>.
146. Förger F, Zbinden A, Villiger PM. Certolizumab treatment during late pregnancy in patients with rheumatic diseases: Low drug levels in cord blood but possible risk for maternal infections. A case series of 13 patients. *Joint Bone Spine.* 2016;83:341–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.07.004>.
147. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: A key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46:161–6.
148. Saavedra Salinas MA, Barrera Cruz A, Cabral Castañeda AR, Jara Quezada LJ, Arce-Salinas CA, Álvarez Nemejy J, et al. Clinical practice guidelines for the management of pregnancy in women with autoimmune rheumatic diseases of the Mexican College of Rheumatology. Part II. *Reumatol Clin.* 2015;11:305–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.12.004>.
149. Levi S, Liberman M, Levi AJ, Bjarnason I. Reversible congenital neutropenia associated with maternal sulphasalazine therapy. *Eur J Pediatr.* 1988;148:174–5.
150. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, Le TH, Wechsler B, Vauthier D, et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1123–4.
151. Bay Bjørn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sørensen HT, Nørgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther.* 2014;21:73–80, <http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0b013e3182491e02>.
152. Kubota A, Nakamura T, Miyazaki Y, Sekiguchi M, Suguro T. Perioperative complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. *Mod Rheumatol.* 2012;22:844–8.
153. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:228–33, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212196>.
154. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: Results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1890–6, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211384>.
155. Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, Dolhain RJ. Fertility in women with rheumatoid arthritis: Influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:228–33, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205383>.
156. Brouwer J, Fleurbaaij R, Hazes JMW, Dolhain RJEM, Laven JSE. Subfertility in women with rheumatoid arthritis and the outcome of fertility assessments. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69:1142–9, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23124>.
157. Provost M, Eaton JL, Clowse ME. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:308–14, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000058>.
158. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, Fichtner A, de Longueville M, Chartash EK. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: Results from a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol.* 2014;41:648–57, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.130945>.
159. Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, et al. Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:103–8, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a5>.
160. Centers for Disease Control, Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:816–9.
161. Zhang J, Delzell E, Xie F, Baddley JW, Spettell C, McMahan RM, et al. The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R174, <https://doi.org/10.1186/ar3497>.
162. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA.* 2012;308:43–9, <https://doi.org/10.1001/jama.2012.7304>.
163. Burton MJ, Curtis JR, Yang S, Chen L, Singh JA, Mikuls TR, et al. Safety of biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drug therapy in veterans with rheumatoid arthritis and hepatitis B virus infection: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:136, <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0628-z>.