



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
FACULTAD DE MEDICINA

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA Y NO  
FARMACOLÓGICA DE ARTRITIS REUMATOIDE: UNA REVISIÓN DE  
REVISIONES SISTEMÁTICAS

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

**ERICK GABRIEL SÁNCHEZ VÁZQUEZ**

TUTORA PRINCIPAL

DRA. LUCÍA MÉNDEZ SÁNCHEZ

Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

DRA. MARÍA LUISA PERALTA PEDRERO

Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua".

DRA. PATRICIA ELENA CLARK PERALTA

Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. NOVIEMBRE 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# RESUMEN

## Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica, autoinmune y crónica caracterizada por la inflamación de la capa sinovial de las articulaciones, tendones y estructuras periarticulares. Es el resultado de una interacción compleja entre genes y ambiente, patogénicamente existe desregulación de la tolerancia inmune que afecta articulaciones, tejido conectivo, músculos, tendones, entre otros. Se asocia con discapacidad progresiva, complicaciones sistémicas, muerte prematura y costos socioeconómicos tanto para el paciente como a nivel institucional.

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) y las terapias no farmacológicas han demostrado ser muy efectivos en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), sin embargo, existe escasez de comparaciones directas e indirectas entre revisiones sistemáticas.

## Objetivo

Comparar la eficacia y seguridad de FARMEs sintéticos y biológicos así como de terapias no farmacológicas en pacientes con Artritis reumatoide (AR).

## Materiales y métodos

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) que cumplieron con los criterios de selección: los desenlaces de eficacia estudiados fueron ACR, EULAR, DAS28. Se evaluó la superposición de los estudios primarios incluidos, así como el riesgo de sesgo de las RS incluidas mediante la herramienta ROBIS.

## Resultados

Esta revisión de revisiones sistemáticas se elaboró siguiendo los lineamientos del manual Cochrane 2019. Se incluyeron 61 revisiones sistemáticas relacionadas. Se encontró una superposición del 0.61% (leve). La evaluación del riesgo global indicó un 45% de predominancia para el bajo riesgo de sesgo.

Se encontraron 61 comparaciones de intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas con medidas de efecto que alcanzaron la significancia estadística. Para los FARME biológicos (FARMEb), destacó la intervención con infliximab entre todos los del grupo anti-TNF para los desenlaces ACR20, 50 y 70, con una eficacia OR (IC 95%) de 6.93 (3.52 a 13.66) para ACR50. Para los FARMEb no anti-TNF, las medidas de efecto más altas fueron para tocilizumab OR 7.22 (4.52 a 11.53) para ACR70. Para los FARME convencionales destacan metotrexate OR (IC95%) 4.54 (2.51-6.61) y tofacitinib RR 3.87 (2.44-6.668). Para la terapia todas ellas reportan medidas de efecto estadísticamente significativas para los desenlaces de eficacia DAS28 y ACR20: Para ejercicio el porcentaje de cambio fue de 34.6% con  $p=0.01$ , para la terapia psicológica de atención plena la diferencia de medias fue de  $-0.29$   $p<0.00001$ , y para la suplementación con tripterygium  $=R$  3.81 (1.79-8.09).

## Conclusiones

De todas las comparaciones destacables, las que tienen mayor relevancia clínica son las intervenciones farmacológicas, y de ellas las terapias con FARME biológicos, sobre todo las anti-TNF ya que sus comparaciones son contra otros FARME y no contra placebo en su mayoría, reportando las medidas de efecto más altas entre todas.

## ÍNDICE

<b>Sección</b>	<b>Página</b>
<a href="#">Resumen</a>	2
<a href="#">Abreviaturas</a>	4
<a href="#">Marco Teórico</a>	5
<a href="#">Antecedentes</a>	14
<a href="#">Planteamiento del Problema</a>	17
<a href="#">Justificación</a>	17
<a href="#">Pregunta de Investigación</a>	18
<a href="#">Objetivos</a>	18
<a href="#">Métodos</a>	18
<a href="#">Resultados</a>	21
<a href="#">Discusión</a>	33
<a href="#">Conclusiones</a>	37
<a href="#">Declaración de No Conflicto de Intereses</a>	38
<a href="#">Agradecimientos</a>	38
<a href="#">Referencias</a>	38
<a href="#">Apéndices</a>	47

## ABREVIATURAS

AR	Artritis reumatoide
ACPA	Anti-citrullinated protein antibody, Anticuerpo antiproteína citrulinada
ACR	American College of Rheumatology, Colegio Americano de Reumatología
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
AME	Actividad mínima de enfermedad
APC	Células presentadoras de antígenos
AZA	Azatiopina
CDAI	Índice de actividad de la enfermedad clínica
CMC	Carpometacarpiana
COPCORD	Programa Orientado a la comunidad para el control de enfermedades Reumáticas
MHC	Complejo histocompatibilidad mayor
MHC II	Complejo de histocompatibilidad mayor II
DME	Desordenes Musculoesqueléticos (MSK)
DMO	Densidad mineral ósea
DAS	Disease Activity Score, Puntaje de actividad de la enfermedad
DAS28	Disease Activity Score 28, Puntaje de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones
DALY	Años perdidos ajustados por discapacidad
EAI	Enfermedades autoinmunes
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
ESR	Tasa de sedimentación eritrocitaria, sinonimia de VSG
EULAR	European League Against Rheumatism, Liga Europea contra el Reumatismo
EVA	Escala visual análoga
FARME	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
FARMEb	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos
FARMEoe	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad objetivo específico

FARMEsc	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales
FLS	Fibroblastos similares a sinoviocitos
HAQ	Cuestionario de evaluación de salud
HCQ	Hidroxicloroquina
HLA	Antígeno leucocitario humano
IFD	Interfalángicas distales
ILAR	Liga Internacional de asociaciones de reumatología
LEF	Leflunamida
MSK	Desordenes Musculoesqueléticos
MTF	Metatarsofalángicas
MTX	Metotrexate
NK	Células asesinas naturales
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Proteína C reactiva
RANK	Receptor activador del factor kappa-B
RANKL	Ligando para el Receptor activador del factor kappa-B
RF	Rheumatoid Factor, Factor Reumatoide
SDAI	Índice simplificado de actividad de la enfermedad
SSZ	Sulfasalazina
Th1	Linfocito auxiliar tipo 1
TRPV	Transportador de calcio miembro de la familia vaniloide del receptor transitorio
TSH	Hormona estimulante de tiroides
VSG	Velocidad de sedimentación globular
YLD	Años perdidos por discapacidad

# MARCO TEÓRICO

## ARTRITIS REUMATOIDE

### Definición

Enfermedad inflamatoria sistémica autoinmune y crónica, que se caracteriza principalmente por manifestarse como una artritis poliarticular periférica simétrica crónica, que a su vez afecta principalmente a las pequeñas articulaciones diartrodiales de las manos y los pies, aunque también puede afectar grandes articulaciones como hombros, codos y cadera; dado su carácter sistémico posee manifestaciones extra-articulares como síntomas constitucionales, afectación de órganos como piel, ojos, pulmones, corazón, sistema nervioso, entre otros. También son relevantes la presencia de autoanticuerpos, como el factor reumatoide (RF, por sus siglas en inglés) y el anticuerpo antiproteína citrulinada (ACPA, por sus siglas en inglés), que es medida como péptido citrulinado anticíclico. <sup>(1-4)</sup>

El estándar de oro para el diagnóstico de la artritis reumatoide (AR), son criterios de clasificación, éstos han sido creados con fines de investigación y brindan un enfoque unificado que se puede utilizar en la comparabilidad entre estudios y centros de investigación. Los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) en asociación con la Liga Europea contra el reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés) fueron publicados en 2010 son de uso internacional. <sup>(5)</sup>

### Epidemiología

El riesgo de desarrollar artritis reumatoide implica una compleja interacción entre el genotipo y determinantes ambientales que incluyen, pero no se limitan, al estilo de vida, estado socioeconómico, agentes infecciosos, contaminantes ambientales y los niveles de vitamina D. La prevalencia de artritis reumatoide en adultos parece ser relativamente uniforme en varias regiones del mundo, sin embargo, hay excepciones como Australia y Jamaica donde la prevalencia es alta, y África Sub-Sahariana donde la enfermedad es rara. <sup>(6)</sup>

La AR tiende a manifestarse durante los años más productivos de la edad adulta, entre el rango de 20 a 40 años. A nivel mundial su prevalencia varía entre 0.3% y 1%, siendo más común en mujeres, la mayoría de los reportes provienen de países desarrollados. En los primeros 10 años de inicio de la enfermedad, al menos 50% de los pacientes, en los países desarrollados, no pueden mantener un trabajo de tiempo completo, lo que deriva en un decremento tanto de la calidad de vida como en el aspecto socioeconómico. <sup>(7)</sup>

En 2011 Peláez-Ballestas y colaboradores realizaron un estudio transversal en comunidad para determinar la prevalencia de desórdenes musculoesqueléticos (DME o MSK, por sus siglas en inglés), para describir las variables asociadas con enfermedades reumáticas, lo llevaron a cabo en 5 regiones de México, utilizaron la guía propuesta por el programa orientado a la comunidad para el control de enfermedades reumáticas (COPCORD, por sus siglas en inglés), en su versión mexicana adaptada. Las cinco regiones estudiadas fueron los estados de Chihuahua, Nuevo León, Sinaloa, Yucatán y Ciudad de México, incluyeron a 19,213 individuos de los cuales 11,602 (68.8%) eran mujeres con una edad media de 42.4

(DE 17.9). La prevalencia de DME fue de 25.5%, particularmente la prevalencia de artritis reumatoide fue de 1.6% en total. Yucatán alcanzó la prevalencia específica más alta con 2.8%. La enfermedad predominó en el sexo femenino. <sup>(8)</sup>

A nivel mundial la AR se clasifica en el lugar número 42 de 291 enfermedades estudiadas como contribuyente de discapacidad global medido en años perdidos por discapacidad (YLD, por sus siglas en inglés), se encuentra entre la malaria y la deficiencia de yodo. En cuanto a años perdidos ajustados por discapacidad (DALY, por sus siglas en inglés), la AR ocupa el puesto 74 de 291 a nivel mundial. <sup>(9)</sup>

## **Etiología**

Se acepta que la AR es una enfermedad en cuya génesis subyacen mecanismos de autoinmunidad, pero aún se desconoce la etiología específica. Se piensa que su origen es multifactorial, entre los factores involucrados en la patogenia de la AR incluyen: factores genéticos, sexo femenino y factores ambientales principalmente. <sup>(2)</sup>

Entre los factores ambientales se han propuesto gran cantidad de ellos, pero entre los más sobresalientes se perfilan el tabaquismo, exposición a agentes infecciosos, inhalación crónica de polvo de sílice, deficiencia de vitamina D, obesidad, disbiosis, entre otros. <sup>(2)</sup>

**Factores Genéticos:** La concordancia de AR en gemelos monocigotos es de 12 a 15% y en gemelos dicigóticos es de 2 a 3%, comparado con la prevalencia en la población, que como se ha mencionado en la sección anterior, es de 1%. Se ha establecido que el complejo de mayor histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) codifica para ciertos HLA-DR, los alelos que contienen un motivo de aminoácidos común en la región hipervariable, especialmente en los aminoácidos 70 a 74 (QKRAA) de HLA-DRB1, conocido como epítipo compartido, confieren una susceptibilidad particular. El epítipo compartido ha sido encontrado en HLA-DR4. Sin embargo, la presencia de HLA-DR4 positivo se presenta en el 20 a 30% de la población, la mayoría de los cuales no desarrollará AR. Por lo tanto, otros factores deben estar presentes para que la enfermedad se desarrolle. <sup>(2,10)</sup>

**Agentes Infecciosos:** Se ha propuesto la participación de diversas especies tanto de virus y bacterias, así como sus respectivos productos como contribuyentes del riesgo de desarrollo de AR. El mecanismo patogénico descrito más común ha sido el de mimetismo molecular que induce la activación del sistema inmunológico. <sup>(9)</sup>

**Sexo:** Las diferencias en la prevalencia de AR entre hombres y mujeres son evidentes, se ha propuesto que las hormonas sexuales ejercen diferentes efectos en el sistema inmune haciéndolo diferente según el sexo, estas diferencias explicarían la mayor susceptibilidad de las mujeres a desarrollar enfermedades reumáticas autoinmunes en general y AR en particular. Las mujeres tienen de dos a tres veces más probabilidad de desarrollar AR que los hombres. Los cambios fisiológicos que supone el embarazo sobre el sistema inmunológico son de capital importancia ya que se ha observado que aumenta la remisión de AR durante el curso de éste. <sup>(9,5)</sup>

**Ambientales:** De los estímulos ambientales que contribuyen, el mejor caracterizado es el tabaquismo, la asociación entre el tabaco la RA es más fuerte en individuos con factores genéticos predisponentes. En general duplica el riesgo en fumadores con índice tabáquico de 20 paquetes por año comparado con no fumadores. <sup>(2,11)</sup>

## Patogénesis

En la génesis de la AR ocurren una serie de eventos inmunopatogénicos fuera de las articulaciones, en superficies mucosas y tejidos linfoides primarios, así como en el sinovio de las articulaciones. El sinovio desempeña un papel primordial, en condiciones normales éste tiene dos funciones principales que consisten en producir lubricante para permitir que las superficies de la articulación rocen entre ellas con baja fricción, y proveer nutrientes a las superficies cartilaginosas, ya que ellas carecen de aporte sanguíneo directo. <sup>(2)</sup>

### Sinovio Normal

La membrana sinovial encapsula las articulaciones y proporciona soporte estructural, lubrica la superficie articular y proporciona nutrientes al cartílago. La membrana sinovial está dividida en dos compartimentos anatomofuncionales: la capa íntima superficial (compuesta de uno a cuatro estratos de sinoviocitos fibroblásticos y macrófagos) y una capa profunda. El revestimiento articular es una estructura muy delicada que en términos generales está compuesta de una capa de macrófagos similares a sinoviocitos (células de tipo B) así como de fibroblastos similares a sinoviocitos (células de tipo A) (por sus siglas en inglés FLS), es una asociación de células sueltas como adipocitos y diversas células inmunes en un lecho de matriz extracelular intercaladas con fibras de colágeno y proteínas de matriz. El revestimiento sinovial carece de células epiteliales, de membrana basal y de uniones estrechas o desmosomas, debido a ello existe un tráfico relativamente libre de células y proteínas hacia el líquido sinovial. <sup>(2, 12-14)</sup>

### Sinovio en la artritis reumatoide

La desregulación del sistema inmune media una marcada inflamación del revestimiento de las articulaciones diartrodiales, es decir de la membrana sinovial, lo que conlleva a la destrucción de cartílago, hueso, tendones, entre otros. El sinovio pasa de ser una estructura quiescente y relativamente acelular a un tejido hiperplásico invasivo repleto de células inflamatorias, lo que se ha llamado pannus. <sup>(12, 14)</sup>

### Sistema inmune innato en la artritis reumatoide

En la membrana sinovial se encuentran células de la inmunidad innata como macrófagos, mastocitos y células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), los neutrófilos residen principalmente en el líquido sinovial. En la AR los macrófagos juegan un papel central en la sinovitis. En general la activación de las células efectoras de la inmunidad innata contribuye a la expresión y liberación de mediadores inflamatorios como las citocinas pro-inflamatorias, entre las que perfilan el TNF-alfa y las interleucinas 1,6,12,15,18 y 23; también hay especies reactivas de oxígeno y de nitrógenos; metaloproteinasas, entre otros. <sup>(10)</sup>

### Sistema inmune adaptativo en la artritis reumatoide

La activación de la inmunidad innata probablemente es el proceso más temprano en la AR, el nexo a la activación de la inmunidad adaptativa lo constituye la citrulinación o carbamilación de péptidos que son fagocitados y procesados por células presentadoras de antígenos (por sus siglas en inglés APC), las APC migran a tejidos linfoides secundarios donde le pueden presentar el antígeno a células T específicas circulantes, que luego pueden



activar a las células B y/o migrar de regreso a la membrana sinovial. La AR se considera una enfermedad mediada por autoinmunidad celular, especialmente el perfil activado de célula T denominada linfocito T auxiliar tipo 1 (Th1, por siglas en inglés), esto no significa que otros tipos de células de origen linfoide no estén involucradas. El brazo humoral de la inmunidad adaptativa también es parte integral de la AR, las células B sinoviales se activan por los neoepítomos que les son presentados, posteriormente se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos que están dirigidos a estructuras articulares por mecanismos de mimetismo molecular, las células B también producen citocinas proinflamatorias que sinergizan con los mediadores inflamatorios liberados por otras estirpes celulares involucradas, constituyendo una red compleja de citocinas. <sup>(2, 10)</sup>

## **Diagnóstico**

Debido a que la AR es una enfermedad en extremo heterogénea tanto intraindividualmente como interindividualmente, no existen, así como en otras enfermedades reumáticas, criterios diagnósticos, sin embargo, se utilizan criterios de clasificación que incluyen manifestaciones clínicas y ensayos serológicos que apoyan en el dictamen del diagnóstico clínico.

Los criterios de clasificación que se utilizan actualmente fueron elaborados por el Colegio Americano de Reumatología y por la Liga Europea Contra el Reumatismo). <sup>(15)</sup>

Los criterios de clasificación fueron desarrollados para ayudar a identificar a pacientes con características similares para su posterior investigación clínica en busca de AR y estratificarlos en aquellos con y sin AR, su objetivo es estandarizar el reclutamiento de estos pacientes clasificados en ensayos clínicos y también para identificar AR en etapa temprana, pacientes con alta probabilidad de desarrollar AR persistente y/o erosiva. Su aplicabilidad aún sin contexto clínico los distingue de los criterios diagnósticos. Esto es así debido también a las graves consecuencias potenciales de un diagnóstico erróneo. Los criterios de clasificación se deben utilizar en una población con características específicas, máxime cuando se usan para apoyar la práctica clínica. <sup>(15,16)</sup>

### Determinando la elegibilidad del paciente.

La población objetivo para los criterios ACR/EULAR 2010 son pacientes o individuos sanos que presentan evidencia de al menos una articulación inflamada, inflamación que no se puede explicar claramente por otra enfermedad, es decir, es una enfermedad de descarte. Para este propósito se puede realizar un recuento articular completo con la salvedad de excluir a las articulaciones interfalángicas distales (IFD), la primera articulación metatarsfalángica (MTF) y la primera articulación carpometacarpiana (CMC), ya que suelen estar involucradas en osteoartritis. <sup>(15,16)</sup>

### Aplicando los criterios de clasificación.

Una vez determinado que un individuo es elegible se le pueden aplicar los criterios de clasificación con el objetivo de determinar a aquellos con AR definida. El punto de corte para AR utilizando estos criterios, se estableció en 6 (mediana 6.61; rango 6-7) de un puntaje posible de 10. Para clasificar a un paciente con o sin RA definida se deben obtener su historia clínica con énfasis en la duración de los síntomas, exploración física evaluando exhaustivamente las articulaciones, estudios de laboratorio donde se solicitará al menos una prueba serológica (RF o ACPA) y una medición de respuesta de fase aguda (velocidad de sedimentación globular (VSG) o proteína C-reactiva (PCR). De esta forma se consigue un

enfoque estandarizado para discriminar, de una población de individuos que presentan sinovitis indiferenciada, el subgrupo con la mayor probabilidad de AR persistente o erosiva. Otras formas de determinar AR definida son pacientes con erosiones características de la enfermedad, enfermedad de larga data, activa o inactiva, que, con base en datos retrospectivos satisfaga los criterios de clasificación; y enfermedad temprana en tratamiento.<sup>(16)</sup>

**Tabla 1. Criterios de Clasificación ACR/EULAR 2010**

<b>Afectación Articular</b>	<b>Puntos</b>
• 1 articulación grande afectada	0
• 2-10 articulaciones grandes afectadas	1
• 1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
• 4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
• > 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<b>Serología</b>	
• FR y ACPA negativos	0
• FR y/o ACPA positivos bajos	2
• FR y/o ACPA positivos altos	3
<b>Reactantes de fase aguda</b>	
• VSG Y PCR normales	0
• VSG y/o PCR elevadas	1
<b>Duración</b>	
• Menos de 6 semanas	0
• Más de 6 semanas	1

### **Evaluación de la actividad de la enfermedad**

La artritis reumatoide, como ya se ha mencionado anteriormente, es una enfermedad con una patogenia y fisiopatología compleja. No es como otras enfermedades en las que determinados parámetros de laboratorio reflejen fielmente la gravedad de la enfermedad, ni tampoco puede ser monitorizada con dispositivos de gabinete. Actualmente la enfermedad es evaluada monitorizada mediante una combinación de variables clínicas para determinar la actividad clínica.<sup>(2)</sup>

Unos de los aspectos más importantes en la evaluación de la enfermedad es la capacidad de discriminar entre alta y baja actividad. Se han desarrollaron diversos índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y esto permitió definir puntos de corte que intentaban

representar la remisión, entre los índices más destacados perfilan el puntaje de actividad de la enfermedad (DAS, por sus siglas en inglés), y su versión modificada, el puntaje de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones (DAS28, por sus siglas en inglés), pero los puntos de corte continuaron siendo controvertidos. <sup>(19-21)</sup>

En 1995 el ACR realizó el primer intento unificar criterios de mejoría para su utilización en investigación, de esta forma propuso una definición preliminar de mejoría en artritis reumatoide que fue un 20% de mejoría en el recuento de articulaciones inflamadas y sensibles y 20% de mejoría en 3 de las 5 medidas restantes del conjunto básico central de ACR que consiste en la evaluación global de paciente y médico, dolor, discapacidad y un reactante de fase aguda; denominado como ACR20 en lo consecutivo. <sup>(19-21)</sup>

Hoy en día los avances en el tratamiento permiten ambicionar mejorías más exigentes como el ACR50 y mayores, lo que ha derivado en definiciones nuevas de actividad mínima de enfermedad (AME) que es útil en la investigación para comparar diferentes estrategias terapéuticas, AME está planteado como una línea entre la baja actividad de la enfermedad y la remisión. <sup>(19-21)</sup>

Se han propuesto dos conjuntos de medidas de resultados utilizadas como criterio de valoración principal en ensayos clínicos de AR: el conjunto basado en DAS28 y uno basado en el cumplimiento de los puntos de corte en 5 de las 7 medidas del conjunto básico de la OMS/Liga Internacional de asociaciones de reumatología (ILAR, por sus siglas en inglés), (sébase: (1) Dolor (0-10)  $\leq 2$ ; (2) Recuento de articulaciones inflamadas (0-28)  $\leq 1$ ; (3) Conteo de articulaciones (0-28)  $\leq 1$ ; (4) Cuestionario de evaluación de salud (HAQ, por sus siglas en inglés), (0-3)  $\leq 0.5$ ; (5) Evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad (0-10)  $\leq 1.5$ ; (6) Evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad (0-10)  $\leq 2$ ; (7) Tasa de sedimentación eritrocitaria (ESR, por sus siglas en inglés)  $\leq 20$ ). Los investigadores que han de aplicar estas definiciones primero deben considerar los objetivos de su investigación ya que cada definición selecciona una población similar pero no siempre a los mismos pacientes. <sup>(19-21)</sup>

En 2011 la ACR y EULAR formaron un comité que por consenso decidió las características de la definición estricta para remisión, la definición es útil porque predice buenos resultados funcionales, y ausencia de progresión del daño radiográfico, también predice la estabilidad de esta. La remisión clínica se define como la ausencia de signos y síntomas de actividad significativa de la enfermedad inflamatoria, en este sentido, se propusieron que debiese haber un enfoque booleano y una definición basada en índices. La definición booleana corresponde a que se puede considerarse como remisión de AR a una de las dos siguientes definiciones: Cuando los puntajes en el conteo de articulaciones sensibles, inflamadas, PCR y en la evaluación global del paciente fueran todos  $\leq 1$  en una escala de 10 puntos. La definición del índice corresponde al puntaje en el Índice simplificado de actividad de la enfermedad (ISAE) (SDAI, por sus siglas en inglés) fuera  $\leq 3.3$ . Se acordó que para la aplicación clínica de estas definiciones no se requiere de un reactante de fase aguda, esto no altera el rendimiento de la herramienta. Así se tiene que la definición booleana carecerá de este elemento, el índice de actividad de la enfermedad clínica (CDAI, por sus siglas en inglés) es similar en todo al SDAI, excepto en que no incluye PCR, su punto de corte es  $\leq 2.8$ . <sup>(17,22)</sup>

En cuanto a la utilidad de DAS28 con punto de corte  $<2.6$ , en la actualización de las recomendación del tratamiento basado en el objetivo del 2010 de la ACR/EULAR se concluye que los índices CDA, DAS, DAS28 y SDAI deberían usarse para evaluar la actividad de la enfermedad, sin embargo con la llegada de la definición preliminar de remisión ACR/EULAR que se acaba de comentar más arriba, se puso en discusión la interpretación tanto de DAS como DAS28 así como sus puntos de corte para definir remisión mediante su uso. Todo esto con base en que existe actividad residual de la enfermedad en presencia de puntajes DAS28  $<2.6$ , que está asociada con la progresión del daño articular y deterioro funcional, en comparación con aquellos que cumplen criterios de remisión ACR/EULAR (en sus dos definiciones). Ahora se sabe que una puntuación DAS28  $<2.6$  correlaciona mejor con una actividad baja de la enfermedad, en este sentido sigue siendo útil ya que un objetivo alternativo del tratamiento de la artritis reumatoide es alcanzar actividad baja de la AR, especialmente para AR establecida, ya que para AR temprana se sigue buscando la remisión franca. <sup>(21, 23)</sup>

## Tratamiento

El objetivo del tratamiento farmacológico es maximizar la calidad de vida mediante la remisión (o al menos una actividad baja) a largo plazo, previniendo de esta forma el daño estructural, normalizando la función y la participación del paciente en actividades sociales y laborales. Las pautas de tratamiento cambian dependiendo de si los pacientes padecen artritis reumatoide temprana (duración de la enfermedad  $< 6$  meses) o artritis reumatoide establecida (duración de la enfermedad  $\geq 6$  meses o que cumpla con los criterios de clasificación ACR AR de 1987), y de sus comorbilidades. En las últimas décadas se han mejorado las estrategias farmacológicas, el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (DMARD, por sus siglas en inglés) ha mejorado el curso clínico de los pacientes con esta enfermedad. <sup>(17,18)</sup> En los últimos años se han hecho muchos avances en las estrategias de tratamiento de la AR, entre ellos es destacable el arsenal de medicamentos biológicos en los que la industria farmacéutica, médicos y pacientes tienen gran interés. <sup>(17,18)</sup>

Los FARME se pueden clasificar en FARME sintéticos convencionales (FARMEsc) y en agentes biológicos (FARMEb). Los FARMEsc incluyen metotrexato (MTX), sulfasalazina (SSZ), leflunamida (LEF), hidroxiclороquina (HCQ), ciclosporina, sales de oro, D-penicilamina y azatioprina (AZA). El MTX es la piedra angular de las diversas pautas de tratamiento y es ampliamente utilizado. Mientras que los FARMEb, generalmente dirigidos a citocinas o sus receptores, está conformado por anticuerpos monoclonales, estos FARMEb se agrupan según su objetivo. Ejemplos de estos últimos son: Las terapias anticitocinas, como los cinco inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) (Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab), y las terapias antagonistas del receptor como las del IL-6R (tocilizumab y sarilumab), así como el inhibidor de IL-1 (anakinra). También existen las que inhiben la coestimulación de célula T (abatacept para CTLA4-Ig), y el anticuerpo monoclonal anti-CD20 que agota las células B (rituximab). <sup>(18, 27)</sup>

FARME sintéticos dirigidos (FARMEsd), estos últimos incluyen varios inhibidores de la vía JAK (Janus cinasas) como tofacitinib, baricitinib y upadacitinib. Comúnmente se dirigen a ellos como FARME de molécula pequeña. <sup>(17)</sup>

Además de los FARME el arsenal terapéutico para el tratamiento de la artritis reumatoide está conformado por glucocorticoides y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los fármacos de estas dos últimas familias tienen efectos en la mejora de los signos y síntomas de la enfermedad, pero no tienen actividad como modificadores del curso de esta, es decir, no interfieren con los mecanismos que conducen al daño articular, solo ayudan a mejorar el dolor y la inflamación. <sup>(2)</sup>

#### Elección de la terapia

La elección de una opción de tratamiento es multifactorial, incluye: nivel de actividad de la enfermedad, presencia de comorbilidades, etapa de la terapia (terapia inicial contra terapia en pacientes con resistencia a un determinado fármaco, por ejemplo), presencia de signos de mal pronóstico, restricciones del sistema de salud, y preferencias del paciente (frecuencia y vía de administración, costos, planificación de fertilidad). <sup>(17)</sup>

En pacientes con AR activa, se inicia con terapia antiinflamatoria con un fármaco AINE o glucocorticoide, según el grado de actividad, usualmente el FARME de primera elección es MTX. Los AINE y glucocorticoides sistémicos actúan rápidamente en comparación con los FARMEsc que pueden tardar semanas o meses en lograr efectos óptimos. <sup>(17)</sup>

Existen pacientes que no pueden tomar MTX, y ellos requieren un agente alternativo. <sup>(17)</sup>

En pacientes que han demostrado resistencia a la terapia inicial (MTX, en la mayoría de los casos), se instala una terapia combinada de FARME (MTX mas otros FARMEsc o MTX mas un TNFi), mientras que se continua con AINE y/o glucocorticoides. <sup>(17)</sup>

En pacientes resistentes a la terapia combinada inicial (incluido fármaco inhibidor JAK) o aquella instalada en pacientes que no respondieron a MTX, se cambia a un FARMeb. <sup>(17)</sup>

#### Tratamiento no farmacológico

A pesar de los avances en la terapia farmacológica para la artritis reumatoide, muchos pacientes continúan experimentando algún grado de actividad de la enfermedad con el riesgo de desarrollar discapacidad. <sup>(2)</sup>

Un programa de tratamiento integral para la AR incluye la educación del paciente, intervenciones psicosociales, apropiado descanso, fisioterapia, así como asesoramiento nutricional. También deben existir intervenciones para reducir los riesgos de enfermedad cardiovascular y osteoporosis; así como inmunización para disminuir el riesgo de complicaciones infecciosas de las terapias inmunosupresoras. <sup>(2)</sup>

#### Educación y asesoramiento del paciente.

La educación y el asesoramiento son importantes en el tratamiento de la AR, ya que es un trastorno que requiere terapias continuas, utiliza modalidades combinadas para maximizar eficacia y reducir riesgo de efectos secundarios. <sup>(29)</sup> Muchos pacientes tienen conceptos erróneos sobre la naturaleza de la artritis y su causa, corregirlos puede ayudar a establecer una buena relación a largo plazo médico-paciente. Se debe desarrollar un plan longitudinal con cada paciente que aborde el pronóstico y las opciones de tratamiento. <sup>(30)</sup> Las discusiones informadas y comprensivas sobre terapias alternativas, controvertidas y no probadas también son elementos importantes de la educación del paciente. <sup>(30)</sup>

Algunas intervenciones psicológicas pueden beneficiar los pacientes con AR. Una revisión sistemática y un meta-análisis de 13 ensayos, en los que participaron 1579 pacientes, documentó que las intervenciones psicológicas pueden reducir modestamente síntomas como la fatiga.<sup>(31)</sup> Las terapias cognitivo-conductuales también pueden reducir significativamente el dolor, las discapacidades funcionales, la afectación articular, la actividad de la enfermedad y los sentimientos de baja autoestima.<sup>(32)</sup>

La intervención de conciencia plena (mindfulness) es una especie de método de ajuste psicológico, que combina prácticas de filosofía oriental con evidencia científica. Fue fundada por el profesor Kabat-Zinn del Instituto de Massachusetts en 1970. Esta intervención puede mejorar la capacidad de autorregulación, a fin de aliviar eficazmente la presión psicológica de los pacientes, la respuesta al dolor y mejorar la calidad de vida. Una ventaja del mindfulness es que no es invasivo, es indoloro, de costo relativamente bajo, y prácticamente sin reacciones adversas.<sup>(43)</sup>

Dado que la AR produce fatiga, la realización de muchas tareas normales puede resultar difícil. Por lo tanto, los pacientes se pueden beneficiar de descansar las articulaciones inflamadas y en general todo el cuerpo. Los periodos de descansos pueden alternarse con ejercicio.<sup>(31)</sup>

El dolor y la rigidez son las principales causas de que los pacientes eviten usar las articulaciones afectadas. La falta de uso puede resultar en disminución o incluso en la pérdida de movimiento articular, contracturas y atrofia muscular; por lo tanto, disminuyendo la estabilidad articular, esto crea un círculo vicioso ya que produce un mayor aumento de fatiga y músculos más débiles. Por todo esto, es importante que los pacientes tengan un programa de ejercicios con el fin de prevenir y revertir estos problemas potencialmente incapacitantes.<sup>(31)</sup>

Caminar, nadar, andar en bicicleta, y en general el ejercicio aeróbico regular mejoran la función muscular, la estabilidad articular, capacidad aeróbica y el rendimiento físico, en el contexto de AR puede ayudar en el control general del dolor y la calidad de vida, sin aumentar la actividad de la enfermedad.<sup>(33)</sup>

Los programas de ejercicio deben ser rectados por un fisioterapeuta y adaptados a la gravedad de la enfermedad, constitución corporal, entre otros factores del paciente.<sup>(33)</sup>

El Tai Chi, también conocido como Tai Chi Chuan, es una antigua forma de arte marcial chino que busca promover la salud y que ha sido reconocida en China como una terapia eficaz para la artritis durante siglos. El Tai Chi combina la respiración profunda y la relajación con movimientos lentos y suaves. En las personas mayores, se ha demostrado que disminuye el estrés, aumenta la fuerza muscular en la parte inferior del cuerpo y mejora el equilibrio, la postura y la capacidad de movimiento.<sup>(41)</sup>

La AR activa puede estar asociada con alteraciones dietéticas que se inclinan hacia la ingesta deficiente. En un intento de superar estas dificultades la orientación nutricional por un profesional de este campo debe formar parte del tratamiento de la enfermedad.<sup>(35)</sup>

Diversos estudios han señalado hacia la relación del estado de la microbiota intestinal y las enfermedades inflamatorias. Se piensa que los pacientes con artritis reumatoide tienen mayor permeabilidad intestinal, lo que permite que entren más bacterias en el torrente sanguíneo, luego estos antígenos desencadenarían una respuesta inmunitaria y, en consecuencia, participan en la patogenia de esta enfermedad. <sup>(39)</sup>

Los probióticos, administrados en microbiota viva, no solo se utilizan para equilibrar los microbios intestinales, sino que también se ha sugerido que son útiles para controlar varios trastornos. Entre todas las ventajas reportadas, la regulación de la función del sistema inmunológico sigue siendo la función más beneficiosa de las bacterias probióticas. Este efecto sobre el sistema inmunológico es diferente según la cepa de bacteria probiótica. Algunos inhiben y otros regulan negativamente la respuesta inmunitaria. Los probióticos tienen un gran margen de seguridad con complicaciones mínimas como estreñimiento, náuseas y sed. <sup>(39)</sup>

*Tripterygium wilfordii* Hook F (TwHF), es una planta medicinal que se ha utilizado ampliamente en la medicina tradicional china, ha demostrado su eficacia para tratar la AR pero su eficacia clínica y seguridad aún no han sido totalmente dilucidadas como en los FARMES. Tres de los más de 350 metabolitos extraídos a partir del TwHF, han mostrado actividad antiinflamatoria e inmunosupresora en ensayos clínicos aleatorizados, controlados doble ciego; ellos son el triptólido, triptidólido y el triptínido. <sup>(57)</sup>

## **A N T E C E D E N T E S**

Las recomendaciones para el tratamiento de pacientes con AR han sido desarrolladas por importantes organizaciones a nivel mundial, incluido el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR). <sup>(17, 27,28)</sup>

Además, un grupo de trabajo internacional ha desarrollado recomendaciones para tratar la AR a objetivos específicos. <sup>(24-26)</sup>

Las recomendaciones EULAR para el manejo de la AR representan un consenso europeo sobre el manejo de la AR con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y glucocorticoides; y sobre las estrategias para alcanzar resultados óptimos basados en evidencia y opiniones de expertos. <sup>(27)</sup>

Las recomendaciones de 2013 incluyen tres principios generales para la atención de pacientes con AR y un conjunto de catorce recomendaciones que cubren problemas importantes en el manejo de la enfermedad. <sup>(27)</sup>

Las recomendaciones cubren aspectos generales, como el logro de la remisión o la baja de la actividad de la enfermedad utilizando un enfoque de tratamiento a objetivo, y la necesidad de una toma de decisiones compartida entre reumatólogos y pacientes. Los ítems más específicos se relacionan con el inicio de la terapia con FARMES utilizando una estrategia convencional de FARMESc en combinación con glucocorticoides, seguida de la adición de un FARMESb u otra estrategia FARMESc (después de la estratificación por presencia o ausencia de factores adversos), sí el objetivo del tratamiento no es alcanzado dentro de los 6 meses (o mejoría no vista a los 3 meses). Los fármacos inhibidores de factor de necrosis tumoral (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab) abatacept, tocilizumab y, bajo ciertas circunstancias, rituximab se consideran de eficacia y seguridad similares. Sí la primera estrategia de FARMESb falla, se puede utilizar cualquier otro FARMESb. <sup>(27)</sup>

A la luz de estas recomendaciones queda claro que las pautas del tratamiento para la AR estan muy bien descritas y fundamentadas. Tanto la guía de EULAR 2013<sup>(27)</sup> como la guía ACR 2015<sup>(28)</sup> abordan evidencia y recomendaciones sobre el abordaje de la artritis reumatoide, y ambas son referentes internacionales en el tema. En ellas se justifica la utilización de los diversos fármacos que se han mencionado, y son estos para los que se realiza esta revisión de revisiones sistemáticas.

**Tabla 2. Evidencia de efectividad y seguridad terapéutica**

Nombre	Objetivo	Población	Intervención	Desenlaces
2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis  Autor: Singh and cols.	Desarrollar una nueva guía de tratamiento farmacológico basada en evidencia para la AR.	Adultos $\geq 18$ años, que cumplen con los criterios de clasificación ACR RA de 1987 o 2010.	Tratamiento farmacológico con FARME biológicos, y convencionales.	Seguridad y eficacia

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces	GRADE
A.3 Pacientes con AR temprana con baja actividad de la enfermedad quien son naive a FARME	Terapia triple con FARME	Monoterapia con FARME	ACR50 RR 1.41 (1.18 a 1.69)	⊕⊕⊕⊖ Baja
A.7 Pacientes con AR temprana con moderada o alta actividad de la enfermedad a pesar de la monoterapia FARME	iTNF (infliximab) + MTX	Terapia triple	ACR20 RR 1.2 (1.18 a 1.69)	⊕⊕⊕⊖ Baja
			ACR50 RR 1.38 (0.09 a 2.1)	⊕⊕⊕⊖ Baja
			ACR70 RR 1.18 (0.66 a 2.12)	⊕⊕⊕⊖ Baja
			Infecciones RR 8.12 (1.03 a 64.03)	⊕⊕⊕⊖ Baja
A.8 Pacientes con AR temprana con baja actividad de la enfermedad quien son naive a FARME	Tofacitinib	iTNF (ADA)	ACR20 RR 1.65 (1.08 a 2.53)	⊕⊕⊕⊖ Baja
			ACR50 RR 1.95 (1 a 3.8)	⊕⊕⊕⊖ Baja
B2. Pacientes con AR establecida con baja actividad de la enfermedad quienes son naive a FARME	Terapia iTNF	Monoterapia FARMEc	ACR20 RR 1.04 (0.84 a 1.3)	⊕⊕⊕⊖ Baja
			ACR50 RR 1.11 (0.8 a 1.55)	⊕⊕⊕⊖ Baja
			ACR70 RR 0.89 (0.52 a 1.59)	⊕⊕⊕⊖ Baja
			Progresión radiográfica La media en el grupo de intervención fue 0.53 menor	⊕⊕⊕⊖ Baja



			Eventos adversos RR 0.46 IC: 0.16 a 1.3	⊕⊕⊕⊖ Baja
b.3 Pacientes con AR establecida con moderada o alta y naive a MTX	Tofacitinib	MTX	DAS28<2.6 RR 1.92 (1.1 a 3.37 )	⊕⊕⊕⊕ Alta
			ACR50 RR 1.76 (1.35 a 2.29)	⊕⊕⊕⊕ Alta
			EULAR good RR 1.3 (1.15 a 1.48)	⊕⊕⊕⊕ Alta
b.5 Pacientes con AR establecida con moderada o alta a pesar de mono FARME	iTNF (ADA)	No iTNF (TOC)	ACR50 RR 0.59 (0.44 a 0.79 )	⊕⊕⊕⊕ Alta
b.5 Pacientes con AR establecida con moderada o alta a pesar de mono FARME	iTNF (IFX o ADA)	No iTNF (ABA)+ MTX	ACR50 RR 0.93 (0.72 a 1.21)	⊕⊕⊕⊕ Alta
			Reaccion en sitio de infusion RR 3.08 (1.98 a 4.79)	⊕⊕⊕⊕ Alta
b.6 Pacientes con AR establecida con moderada o alta a pesar de terapia iTNF, sin terapia FARMEsc concurrente	iTNF + terapia mono o doble FARMEsc	iTNF mono	ACR50 RR 1.28 (1.09 a 1.5)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Singh y colaboradores en 2015 relizaron revisiones sistemáticas para sintetizar la evidencia existente sobre los beneficios y potenciales daños de varias opciones de tratamiento. Utilizaron la metodología “Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation” (GRADE) para calificar la calidad de la evidencia.

Su guía abarca el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales, biológicos, específicos y glucocorticoides en AR temprana y establecida. Además proporciona recomendaciones sobre el uso de un enfoque de tratamiento basado en objetivos, la disminución y la interrupción de los medicamentos, entre otras cuestiones. Los desenlaces de eficacia que toman en cuenta son diversos y obedecen a su reporte en los estudios primarios.

En términos generales, la guía de practica clinica de la ACR del 2015 es un documento clínico muy valioso, con recomendación útiles y que funcionan en la practica diaria, sin embargo la evidencia que contiene, en su mayoría es de calidad baja a moderada. Las medidas de efecto pocas veces son estadísticamente significativas, y la descripción de las intervenciones y comparadores son poco específicas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La prevalencia de la artritis reumatoide es aproximadamente del 1% a nivel global. Actualmente se cuenta con un gran arsenal de fármacos para hacer frente a esta enfermedad crónica-degenerativa. Los fármacos disponibles han demostrado su eficacia y seguridad, con la cual los pacientes pueden alcanzar una baja actividad de la enfermedad o incluso la remisión. En este sentido también se cuenta con terapias no farmacológicas que también han demostrado, en estudios primarios, su efectividad, sobre todo de la mano con la terapia farmacológica, que es la de primera línea. Sin embargo, dado el gran número de familias de fármacos disponibles, las combinaciones que se pueden llegar a hacer son afectadas por diversos factores como la diversidad de la población que padece la enfermedad, grado de actividad de la enfermedad, tiempo de inicio, no respuesta/intolerancia farmacológica, entre otras. En concordancia con la revisión de la literatura que se ha realizado, existe un amplio campo de oportunidad para profundizar en la comparación detallada de los fármacos antirreumáticos entre sí. Para las intervenciones no farmacológicas el área de oportunidad es mayor aún.

## **JUSTIFICACIÓN**

Resumir la eficacia y seguridad de las distintas opciones farmacológicas y no farmacológicas para el tratamiento de AR en todo su espectro clínico y para los diversos escenarios que se pueden presentar en la práctica clínica permitirá aportar una herramienta de útil para el uso racional de estas terapias en beneficio de la población que vive con AR. A pesar de que existe una guía de práctica clínica que aborda el manejo farmacológico de pacientes con AR, nuestro estudio incluye y enfatiza la importancia del tratamiento no farmacológico como coadyuvante en la modificación del curso natural de la enfermedad. La última actualización de la GPC del ACR es del año 2015, y gran parte de la evidencia que en ella se expone está calificada con un GRADE bajo a moderado, esto quiere decir que, en ese tiempo, consideraron necesaria más investigación al respecto, realizamos este estudio seis años después con la esperanza de que hayan surgido nuevas investigaciones con mayor calidad. Adicionalmente, con la información resumida será posible reconocer lagunas en las que aún la evidencia científica es débil o de mala calidad y alentar líneas de investigación al respecto, en este sentido también desalentar la investigación en líneas cuya información es robusta o de calidad metodológica alta.

## **PREGUNTA DE REVISIÓN DE REVISIONES**

¿Cuál es el perfil de eficacia y seguridad de las distintas alternativas de tratamiento farmacológico y no farmacológico en el curso clínico de pacientes adultos que padecen artritis reumatoide?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Realizar una revisión general e integral de las revisiones sistemáticas y los metanálisis relacionados con el tratamiento de la artritis reumatoide, incluido el tratamiento no farmacológico para resumir la evidencia sobre la eficacia y seguridad de éstos sobre la enfermedad.

### **Objetivos Específicos**

Determinar la superposición (overlapping) en las revisiones sistemáticas incluidas

Determinar la calidad de los estudios secundarios sobre el tratamiento de artritis reumatoide

Identificar la eficacia de los distintos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos

Determinar el grado de calidad de la evidencia de los desenlaces de interés en los estudios secundarios incluidos

Identificar el perfil de seguridad de los distintos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos

## **MÉTODOS**

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **Criterios de Inclusión**

#### **Tipos de revisiones**

Para esta revisión, se incluirán revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que hayan estudiado la eficacia de terapias farmacológicas y no farmacológicas para AR.

El artículo debería estar identificado como un metanálisis o una revisión sistemática en el título o en el resumen.

El objetivo de las revisiones deberá haber sido la evaluación de la eficacia de los tratamientos en el curso clínico de pacientes que padecen artritis reumatoide.

### **Tipos de intervenciones**

Se incluirán revisiones sistemáticas que estudien el efecto de terapias farmacológicas y no farmacológicas en el curso clínico de la AR.

Para el tratamiento farmacológico, cualquier fármaco cuyo mecanismo de acción modifique el curso clínico de la AR y que se incluya en los grupos de FARMES sintéticos convencionales, inhibidores de TNF y biológicos. Se tomarán en cuenta RS que evalúen AINEs y glucocorticoides.

La intervención deberá haber tenido una duración mínima de 3 meses

Para el tratamiento no farmacológico, revisiones sistemáticas que evalúen terapias con plausibilidad biológica para el tratamiento de AR y que tengan respaldo científico.

### **Tipos de comparadores**

Se tomarán en cuenta RS que incluyan estudios primarios que hayan estudiado cualquier fármaco que se utilice para el tratamiento de la AR o placebo. Para la terapia no farmacológica podrá ser cualquier otra terapia de este grupo o la no intervención

### **Tipos de desenlaces**

Desenlaces primarios

- 1.- Criterios de respuesta como ACR (20/50/70/n), EULAR, SDAI y CDAI
- 2.- Remisión
- 3.- Reacciones adversas

### **Tipos de participantes**

Se incluirán revisiones sistemáticas que hayan estudiado pacientes adultos con diagnóstico de AR. El diagnóstico de la enfermedad deberá haber sido elaborado a partir de los criterios ACR 1987 o 2010. Que incluyan pacientes con enfermedad temprana o tardía, de cualquier nivel de actividad de la enfermedad. También se incluirán pacientes que hayan sido naïve a tratamiento con FARME, aquellos con cualquier tipo de “No respuesta” a tratamiento (falla, intolerancia).

### **Criterios de exclusión**

Revisiones que incluyan estudios primarios basados en modelos animales o población pediátrica.

Que estudien diversas enfermedades reumatoideas simultáneamente

Esten basados únicamente en estudios primarios observacionales

Estudios que evalúen desenlaces intermedios o subrogados únicamente.

No se excluirán revisiones por idioma ni por fecha de publicación.

## **IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

Se realizará una búsqueda sistemática pareada e independiente de revisiones sistemáticas en bibliotecas electrónicas como PUBMED, en la biblioteca Cochrane (CENTRAL), y Health Evidencie, sin restricción por fecha de publicación ni idioma. Los términos de búsqueda serán “treatment arthritis rheumatoid”, “DMARD and rheumatoid arthritis”, “biological DMARD and rheumatoid arthritis” y “conventional DMARD and rheumatoid arthritis”. Se usará el filtro para revisiones sistemáticas cuando estuvo disponible, posterior a una búsqueda general sin utilizar este filtro. La estrategia de búsqueda completa y sus adecuaciones a en las diferentes bibliotecas se hallará en el apéndice. Adicionalmente se realizará una búsqueda manual, en la lista de referencia de las revisiones halladas en la búsqueda primaria.

Dos revisores evaluarán los estudios secundarios encontrados. Primero por título y resumen para excluir artículos que claramente no eran revisiones sistemáticas ni metanálisis relacionados con el objetivo de la revisión. Posteriormente se revisaran a texto completo.

Los criterios de selección expuestos anteriormente serán aplicados independientemente por ambos revisores mientras analizan el texto completo. Los conflictos serán resueltos a través de un tercer revisor.

## **EVALUACIÓN DE LA SUPERPOSICIÓN**

Se construirá una matriz de citas con los estudios primarios de las revisiones sistemáticas incluidas, posteriormente se calculara cuantitativamente la superposición con el teorema de “Área cubierta corregida” propuesto por Pieper y colaboradores.<sup>(97)</sup>

## **RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se extraeran los datos de cada revisión incluida en una hoja de cálculo de Microsoft Excel®, de un formulario previamente definido. Un autor de la revisión extraerá los datos y un segundo autor de la revisión verificará la exactitud y la integridad de los datos resumidos.

De cada una de las revisiones incluidas se extraerá información en cuanto a: objetivo, población (tipos de estudios primarios), intervención, comparador, desenlace, participantes (tipo de pacientes en los estudios primarios). En cuanto a metodología: descripción de la búsqueda, selección y extracción de datos; técnica de evaluación de riesgo de sesgo de los estudios primarios.

Dado que esta es una descripción general de las revisiones, se planea basarse en los datos presentados en las revisiones y no repetir una revisión de los ensayos originales (como marca el manual de bolsillo Cochrane para revisiones sistemáticas)<sup>(98)</sup>.

También se extraeran las evaluaciones de calidad y riesgo de sesgo de los ensayos incluidos dentro de las revisiones incluidas, es decir, no se volverá a evaluar la calidad de los ensayos individuales.

## **EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA**

Dos autores evaluarán de manera independiente la calidad metodológica de las revisiones incluidas utilizando la herramienta “Evaluación de riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas” (ROBIS, por sus siglas en inglés).

## **ESTRATEGÍA DE SÍNTESIS**

Debido a que muy probablemente los datos sean muy heterogeneos entre sí, optamos por realizar una síntesis cualitativa.

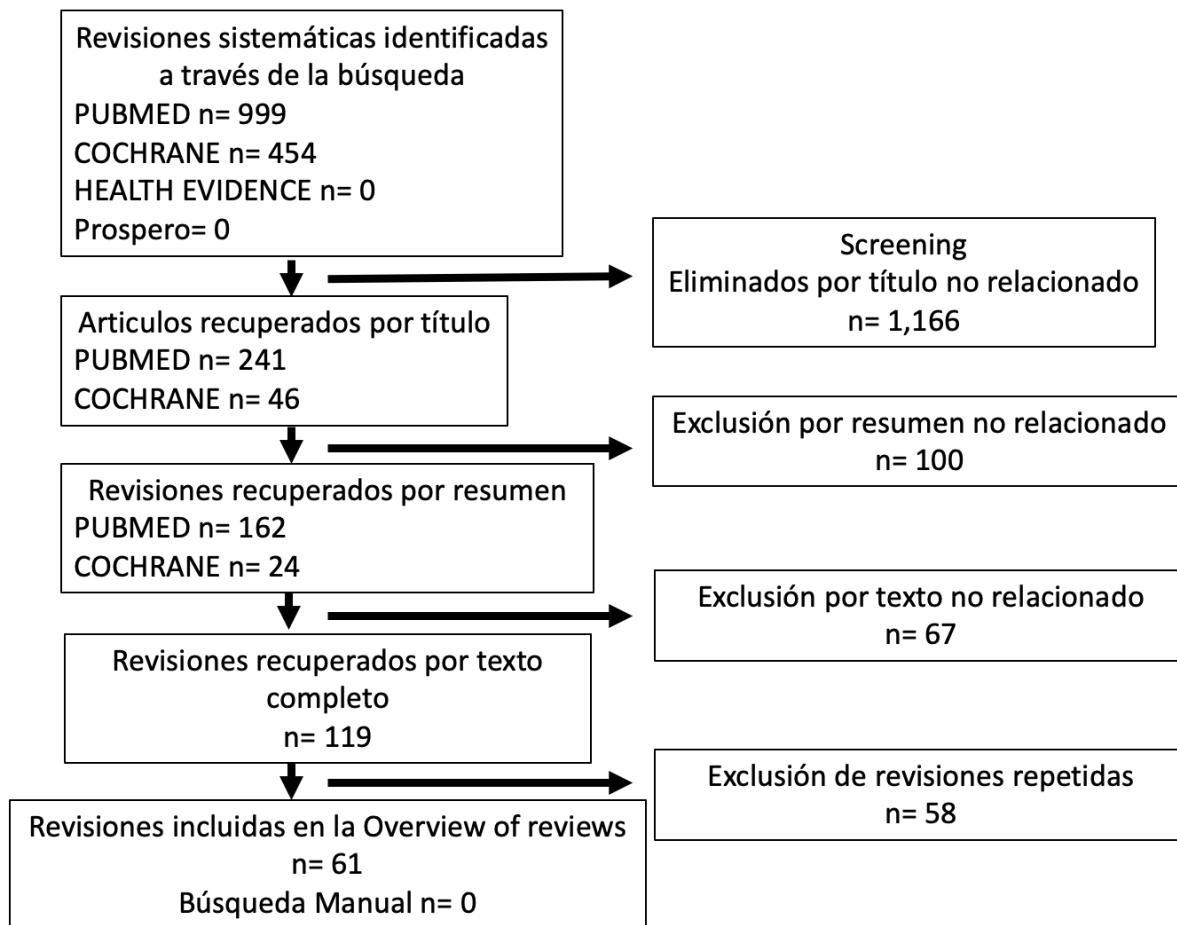
## **R E S U L T A D O S**

La búsqueda realizada en las bibliotecas digitales PubMed, Cochrane (CENTRAL) y HealthEvidence, por parte de dos autores de esta revisión, de forma independiente; hasta Marzo de 2020 se diseñó, en primer lugar comprobando la existencia de términos MeSH para los conceptos de “arthritis rheumatoid”, “conventional DMARD”, “biological DMARD”, “treatment” y “Non pharmacological”. Estos conceptos parten de nuestra pregunta de revisión de revisiones de intervención.

Se hallaron términos MeSH para "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh], cuando se busco “conventional DMARD” se encontraron los términos MeSH "Antirheumatic Agents" [Pharmacological Action] que parecio adecuada para representar los conceptos tanto “conventional” como “biological”, incluimos "Physical Therapy Modalities"[Mesh] ya que en la búsqueda piloto la mayoría de los articulos hallados incluia alguna modalidad de fisioterapia, asi como "diet therapy" [Subheading] para cubrir casi integralmente los pilares del tratamiento de la artritis reumatoide. (Apéndice 1)

La búsqueda arrojó un total de 1,453 revisiones sistemáticas, de las cuales 999 fueron en PubMed, 454 en la biblioteca Cochrane y 0 resultados en Health Evidence. Se hallaron 287 revisiones sistemáticas relacionadas por título. Al analizar por resumen, se excluyeron 100. Un total de 186 revisiones sistemáticas resultaron de potencial interes según los criterios de selección preestablecidos, luego fueron analizadas por lectura de texto completo. Despues de la lectura a texto completo se incluyeron 61 revisiones sistemáticas en esta revisión de revisiones. Se excluyeron 125 porque no cumplieron con los criterios de selección una vez que se realizó la lectura en extenso por parte de ambos autores o porque estaban repetidas. Cualquier discrepancia fue resuelta por un tercer revisor. Este proceso se ilustra en el diagrama PRISMA (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de identificación y selección de revisiones sistemáticas



## DESCRIPCIÓN DE LAS REVISIONES INCLUIDAS

Las sesenta y una revisiones tuvieron como objetivo eficacia, y cuarenta y dos de seguridad. Todas las revisiones estudiaron ECAs de ellas veinticinco intervinieron con FARMEb, trece con FARMEsc, El desenlace más frecuentemente evaluado fue la respuesta ACR con cincuenta y cuatro revisiones sistemáticas que lo tomaron en cuenta como desenlace primario, once revisiones consideraron DAS28, seis reportan con DAS, seis la respuesta EULAR y una a CDAI. El tiempo de seguimiento más común es de 6 meses. Las 62 revisiones estudian pacientes adultos con AR.

**Tabla 3. Revisiones Sistemáticas incluidas**

No	Autor	Año	Intervención	Comparador	Desenlace
1	Blumenauer	2002	INF	MTX, INF, PBO	ACR, EULAR
2	Navarro-Sarabia	2006	ADA	PBO o FARME	ACR, EULAR
3	Gartlehner	2006	ADA, ETA, ANR	ETA, INF, ADA	ACR
4	Zintzaras	2008	INF	MTX	ACR20, ACR50, ACR70
5	Wiens 2009a ADA	2009	ADA, ADA+MTX	PBO, PBO+MTX	ACR
6	Wiens 2009b INF	2009	INF I.V. INF+MTX	PBO, PBO+MTX	ACR
7	Wiens 2009c	2009	ETA	MTX/Placebo	ACR2
8	Mertens	2009	ANK	PBO u otros FARME o biológicos	ACR
9	Maxwell	2009	ABA	PBO u otro FARME o biológico	ACR50
10	Singh	2010	TOC	PBO u otro FARME o biológicos	ACR
11	Singh 2010	2010	GOL	MTX + PBO	ACR, EULAR, DAS
12	Katchamart	2010	MTX	MTX solo o MTX+PBO	ACR, DAS, DAS28, EULAR
13	Osiri	2010	LEF	PBO o FARME	ACR, EULAR, DAS28, DAS28=<2.6, DAS28<3.2
14	Wiens2010d	2010	ADA, ETA, INF	PBO (con o sin MTX)	ACR
15	Nam	2010	INF, ETA, ADA, CZP, GOL, ANK, ABA, RTX, TOC	MTX/SSZ/Placebo	ACR
16	Guyot	2011	Combinaciones de tratamiento de MTX, ABA, INF, CZP, ETA, GOL, ADA, CER, RTX o TOC	Biologicos o PBO +MTX	ACR, DAS28 <2.6
17	Hernández-Cruz	2011	RTX	PBO	ACR, DAS28, EULAR
18	Singh	2011	TOC	PBO y/o FARME y/o biológicos	ACR, DAS
19	Lee	2011	RTX+ TMX	MTX + PBO	ACR
20	Launois	2011	Biológicos	PBO	ACR
21	Aaltonen	2012	Bloqueadores TNF	PBO o PBO+MTX	ACR
22	Li	2013	Iguratimod	PBO u otros FARMES	ACR
23	Hochberg	2013	ABA	TNFi	ACR, DAS 28
24	Pierreisnard	2013	ADA, ETA, INF, CZP, GOL, ABA , TCZ, RTX	PBO + MTX	ACR



25	He	2013	TOF	ADA/PBO	ACR
26	Lethaby	2013	ETA o ETA+MTX	PBO o FARME (MTX o SSZ)	ACR
27	Kawalec	2013	TOF	PBO/ADA	ACR
28	González-Vacarezza	2014	RTX, TOC	ADA/ETN/IFX	ACR
29	Kim	2014	Biológicos iTNF-alfa (ADA, CZP, ETA, INF y GOL) y no iTNF-alfa (ABA, RTX, TOC)	PBO	ACR
30	Navarro	2014	TOC	MTX/PBO	ACR
31	Lopez-Olivo	2014	MTX	PBO	ACR, DAS, DAS28
32	Baji	2014	ADA, CZP, ETA, GOL, INF, RTX, TOC, INF-biosimilar (CT-P13)	PBO	ACR
33	Zhang	2014	TOF	ADA/MTX/PBO	ACR, DAS28
34	Song	2014	TOF	PBO	ACR
35	Buckley	2015	aTNF, TOF, TCZ, ABA, MTX, ANA, Placebo	TOF, TCZ, ABT, MTX, ANA, PBO	ACR
36	Lopez-Olivo	2015	RTX	PBO u otro FARME	ACR
37	Costa	2015	ADA, ETA, INF, RTX	MTX	ACR
38	Wang	2016	Tripterygium	MTX/SSZ/LEF/CsA/FK506/MINO/PBO	ACR
39	Li	2016	MTX SC	MTX	ACR
40	Kunwar	2016	Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab	PBO	ACR
41	Ruiz Garcia	2016	CZP	PBO u FARME biológico	ACR, DAS
42	Peres D.	2017	Combinación de Actividad física y crioterapia.	Actividad física y crioterapia	DAS 28
43	Singh	2017	ABA, ADA, ANK, CZP, ETA, GOL, INF, RTX, TOC y TOF	PBO o MTX/ otro FARME	ACR, DAS
44	Mohammed	2017	Probióticos	PBO	DAS
45	Alfonso-Cristancho	2017	FARME Biológicos	FARME Biológicos	ACR
46	Tarp	2017	FARME monoterapia	FARME o PBO	ACR
47	Abushouk	2017	Ocrelizumab+MTX	PBO+MTX	ACR, DAS28
48	Fidahic	2017	Celecoxib	Ninguna intervencion/PBO/AINES	ACR
49	Hughes	2018	TNFi, biológicos no TNF (TOC, ABAt y RTX), y JAKi.	FARME biológicos	Remisión
50	Kunwar	2018	BAR	PBO	ACR
51	Song G	2019	TOF y upadacitinib	TOF o upadacitinib + FARME incluyendo tanto MTX y placebo + FARME y MTX solo	ACR
52	Mudano	2019	Tai-Chi	No Tai-Chi (No ejercicio)	DAS28-ESR, ACR
53	Zrubka	2019	INF	(PBO/FARMEsc y/o esteroides) con o sin MTX	DAS 28
54	Tarp	2019	FARMEb + MTX.	FARME biológicos monoterapia (ABA; ADA, ANK, CZPETN, GOL, INF, RTX, TOC)	ACR

55	Bae	2019	TOF y Baricitinib	PBO+FARME	ACR
56	Wu	2019	Anti IL-17	PBO	ACR
57	Huang	2019	Secukinumab	PBO	ACR
58	Zhou	2020	Atención Plena (Mindfulness)	Cuidados rutinarios de enfermería	DAS28
59	Rempenault	2020	HCQ		
60	Janke	2020	Biológicos	Biológicos	CDAI <=2.8 y CDAI<=10
61	Wang	2020	RTX + MTX	MTX	ACR

En cuanto al tratamiento farmacológico, un total de cuarenta y dos revisiones sistemáticas con intervenciones biológicas fueron incluidas, de las cuales diecisiete incluyen intervenciones biológicas variadas, once incluyen intervenciones con fármacos anti-TNF y catorce para biológicos que no son anti-TNF. Para la intervención con FARME sintéticos convencionales, se incluyeron cinco revisiones, una incluye como intervención hidroxicloroquina, tres con metotrexato y una con leflunomida. Para la intervención con FARME sintéticos dirigidos se incluyeron ocho, una con baricitinib, seis con tofacitinib y una con iguratimod. Una más incluyó un AINE como intervención.

En cuanto a la terapia no farmacológica, cinco revisiones fueron incluidas, dos para ejercicio, una para probióticos, una para conciencia plena (mindfulness) y una para el suplemento tripterygium.

Los desenlaces en las revisiones fueron muy similares. Los desenlaces de eficacia en todas las revisiones incluyeron mejoría en los criterios ACR, junto con DAS, DAS, EULAR. Los desenlaces de seguridad incluyeron, principalmente, abandono debido a reacciones adversas.

**Tabla 4. Intervenciones dentro de las revisiones incluidas**

Terapia Farmacológica 56 [91.8 %]					Terapia no Farmacológica 5 [0.82%]
FARME sintéticos 13[23.21%]		FARME biológicos 25 [44.64%]		AINE 1 [1.78%]	
Convencionales (5)	Dirigidos( 8)	Anti-TNF (11)	No Anti-TNF (14)	Inhibidores COX-2	Ejercicio 2 [40%]
Metotrexato (3)	Tofacitinib (6)	Etanercept (2)	Anakinra (1)	Celecoxib (1)	Probióticos 1 [20%]
Leflunomida (1)	Baricitinib (1)	Infliximab (5)	Tocilizumab (4)		Mindfulness 1[20%]
Hidroxicloroquina (1)	Iguratinod (1)	Adalimumab (2)	Secukinumab (1)		Tripterygium 1 [20%]
		Golimumab (1)	Rituximab (4)		
		Certolizumab-pegol (1)	Abatacept (3)		
			Ocrelizumab (1)		

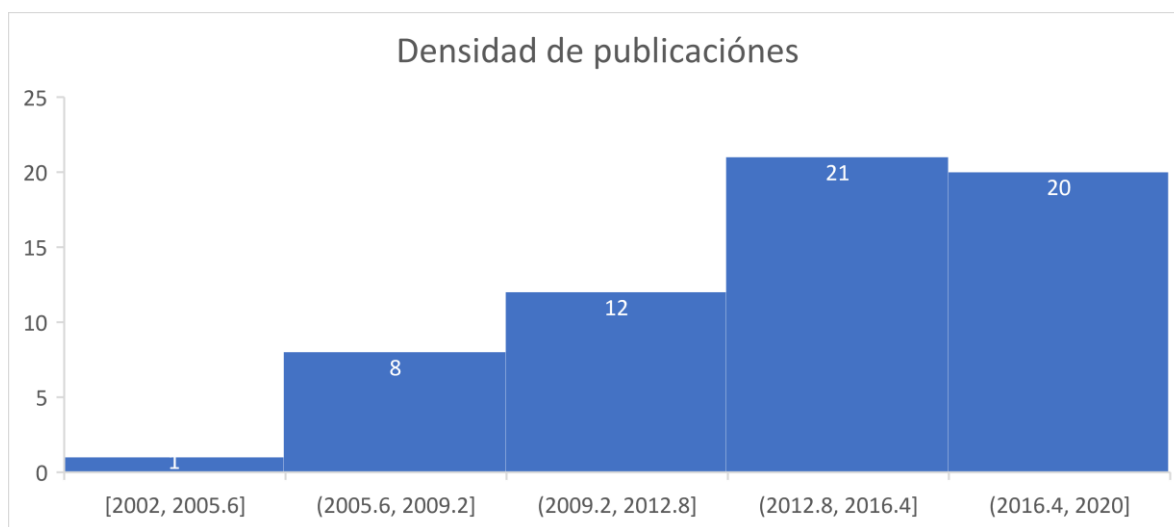
Número de revisiones [%]

La revisión incluye un total de 56 revisiones cuya intervención fue de tipo farmacológico, lo que representa más del 90% de los estudios incluidos, y 5 cuya intervención fue de tipo no farmacológico. De las de tipo farmacológico 13 intervienen con FARME sintéticos, 35 con FARME biológicos y una con AINEs.

Para las revisiones de tipo no farmacológico hay 2 que estudian el ejercicio, una con probióticos, una con la terapia de conciencia plena y una con el suplemento Tripterygium.

En la figura 2 se presentan la distribución de las revisiones sistemáticas incluidas en esta revisión ordenadas por año de publicación. Se puede observar que la mayor densidad se encuentra entre los años 2012 a 2016, mientras que conforme se observan años cada vez más antiguos, la frecuencia de publicación disminuye en comparación con la época más reciente.

**Figura 2. Densidad de publicaciones por año**



## **EVALUACIÓN DE LA SUPERPOSICIÓN**

En la presente revisión de revisiones se incluyen tanto revisiones sistemáticas Cochrane como no Cochrane, y con la finalidad de no incluir datos del mismo estudio primario varias veces se realiza la evaluación de superposición de revisiones sistemáticas (Overlapping).

En 2014 Pieper<sup>(97)</sup> y colaboradores propusieron un teorema para calcular la superposición de estudios primarios al realizar una revisión de revisiones sistemáticas denominada área cubierta (AC). Debido a que el AC estaba influida por el número de publicaciones primarias en cada revisión incluida, y que el numerador nunca podía ser cero sobre estimaba la superposición; por ello desarrollaron la fórmula corregida.

En el área cubierta corregida (ACC) el numerador constituye la superposición real ya que solo cuenta las publicaciones principales, aunque estén incluidas en más de una revisión,

con ello disminuye el impacto de revisiones grandes, además el denominador se reduce al multiplicarlo por las filas, es decir, al ajustarlo por el número de revisiones.

$$ACC = \frac{\text{Publicaciones totales} - PI}{(\text{Revisiones incluidas} * PI) - PI}$$

Construimos una matriz de citas para identificar el número de publicaciones totales y publicaciones índice (Apéndice 3). En este sentido, obtuvimos que en las 61 revisiones incluidas hay un total de 468 publicaciones totales y 342 publicaciones índice; con esta información calculamos el ACC de la siguiente manera:

$$ACC = \frac{468 - 342}{20,862 - 342} = 0.0061$$

De acuerdo con Pieper y la clasificación de superposición propuesta (Tabla 5), concluimos que la superposición de nuestra revisión de revisiones corresponde al grado de leve.

**Tabla 5. Calificación de la superposición**

AAC	Superposición
0-5	Leve
6-10	Moderada
11-15	Alta
Mas de 15	Muy alta

La evaluación de la superposición es necesaria toda vez existe una alta probabilidad de que una superposición de alto grado refleje una duplicación innecesaria de revisiones.

### **CALIDAD METODOLÓGICA DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS INLCUIDAS**

En cuanto a la evaluación de la calidad metodológica en revisiones sistemáticas se han realizado investigaciones limitadas, y no se ha recomendado ningún instrumento específico para este fin. Sin embargo, el manual Cochrane de 2019<sup>(98)</sup> menciona a la herramienta de evaluación de revisiones sistemáticas múltiples en su segunda versión<sup>(99)</sup> (AMSTAR2 , por sus siglas en inglés), y a la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas (ROBIS, por sus siglas en inglés).

Para la evaluación de la calidad metodológica se utilizó la herramienta ROBIS. Dos revisores evaluaron de forma independiente la calidad metodológica de las revisiones incluidas en cada una de las tres herramientas previamente mencionadas, las diferencias en los juicios se resolvieron mediante un tercer revisor.

## Evaluación ROBIS

La herramienta de riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas<sup>(100)</sup> (ROBIS, por sus siglas en inglés). Se trata de una herramienta para evaluar el riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas, al igual que las dos presentadas anteriormente. Fue desarrollada principalmente para uso en entornos sanitarios y para revisiones de intervención, diagnóstico, pronóstico y etiología. Esta dirigida a desarrolladores de guías, autores de revisiones de revisiones sistemáticas, y para autores de revisiones sistemáticas que deseen evaluar o evitar el riesgo de sesgo en sus investigaciones.

La herramienta consta de tres fases:

- 1.- Evaluar la relevancia
- 2.- Identificar preocupaciones en el proceso de la revisión
- 3.- Juzgar el riesgo de sesgo

La fase dos se subdivide en cuatro dominios:

- 1.- Criterios de elegibilidad
- 2.- Identificación y selección
- 3.- Recopilación de datos y evaluación de estudios
- 4.- Síntesis y hallazgos

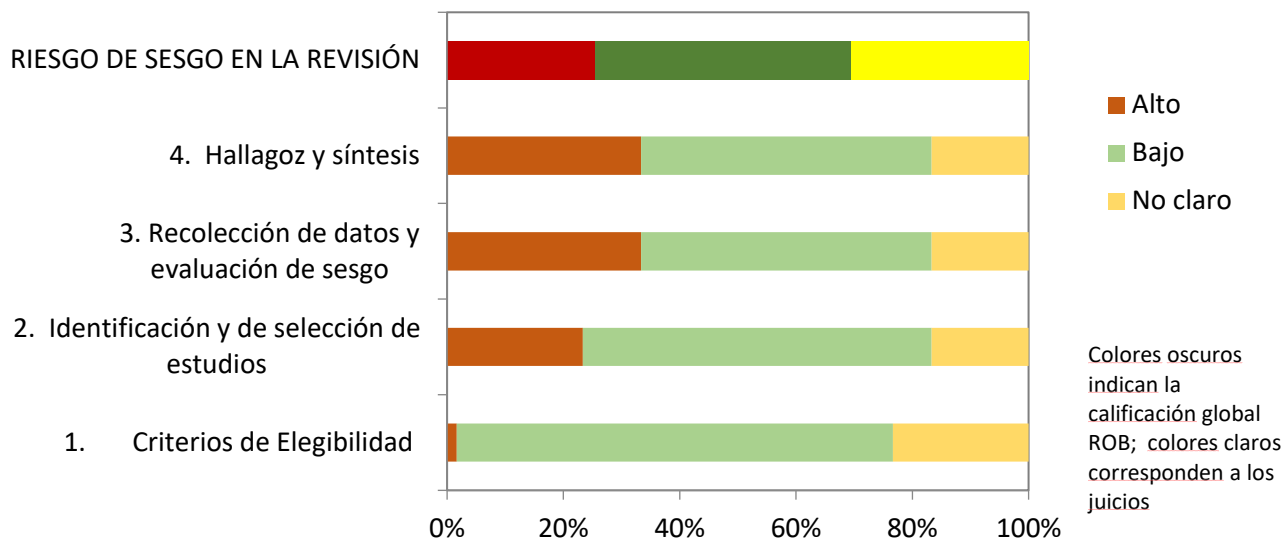
Y a su vez, cada dominio consta de tres secciones:

- 1.- Información utilizada para respaldar el juicio
- 2.- Preguntas de señalización
- 3.- Juicio acerca de la preocupación sobre el riesgo de sesgo

Cada dominio contiene entre 4 a 6 preguntas de señalización que pueden ser contestadas con “Sí”, “No”, “Probablemente Sí”, “Probablemente No”, y “Sin información”. Cada una de estas respuestas debe estar debidamente sostenida con información que respalde el juicio. Al final de cada dominio se emitira un juicio para este, las opciones son “Bajo”, “Alto” y “No claro”, esto depende de la valoración en conjunto de cada respuesta de para las preguntas de señalización del dominio que se esta evaluando.

Una vez evaluados los cuatro dominios se procede a la fase 3 para determinar el riesgo de sesgo para la revisión sistemática. La estructura de esta fase es similar a las otras dos, con preguntas de seañización y un juicio general del riesgo de sesgo.

**Figura 3. Evaluación ROBIS de riesgo de sesgo**



En la evaluación de las 61 revisiones incluidas mediante la herramienta ROBIS se encontró un alto riesgo global de sesgo para las revisiones sistemáticas incluidas de 25%, 45% para bajo riesgo de sesgo, y 30% para riesgo no claro.

Los dominios tres y cuatro son los que contribuyen mayormente al riesgo de sesgo global con aproximadamente 35% de alto riesgo para las revisiones incluidas cada uno. El dominio con menor riesgo de sesgo es el primero, con aproximadamente un 2% alto riesgo de sesgo. (Apéndice 4)

**Tabla 6. Densidad de medidas de actividad de la enfermedad reportadas de las revisiones incluidas**

De las 61 revisiones sistemáticas incluidas, 55 reportan en términos de ACR, 12 con DAS28, 6 con DAS, seis con EULAR y una con CDAI.

Independientemente del cómo se reporta la actividad de la enfermedad, las revisiones sistemáticas que estudian FARMES biológicos son las predominantes en cada grupo.

ACR (55)	DAS28 (12)	DAS (6)	EULAR (6)	CDAI
Wang 2020 <sup>(88)</sup> , Huang 2019 <sup>(84)</sup> , Wu 2019 <sup>(78)</sup> , Bae 2019 <sup>(71)</sup> , Tarp 2019 <sup>(47)</sup> , Zrubka 2019 <sup>(42)</sup> , Mudano 2019 <sup>(41)</sup> , Song 2019 <sup>(38)</sup> , Kunwar 2018 <sup>(65)</sup> , Fidahic 2017 <sup>(95)</sup> , Abushouk 2017 <sup>(64)</sup> , Tarp 2017 <sup>(49)</sup> , Cristancho 2017 <sup>(40)</sup> , Singh 2017 <sup>(37)</sup> , Ruíz 2016 <sup>(89)</sup> , Kunwar 2016 <sup>(67)</sup> , Li 2016 <sup>(51)</sup> , Wang 2016 <sup>(57)</sup> , Costa 2015 <sup>(72)</sup> , López 2015 <sup>(68)</sup> , Buckley 2015 <sup>(60)</sup> , Song 2014 <sup>(96)</sup> , Zhang 2014 <sup>(87)</sup> , Baji 2014 <sup>(85)</sup> , López 2014 <sup>(82)</sup> , Navarro 2014 <sup>(75)</sup> , Kim 2014 <sup>(61)</sup> , González 2014 <sup>(50)</sup> , Kawalec 2013 <sup>(93)</sup> , Lethaby 2013 <sup>(90)</sup> , He 2013 <sup>(81)</sup> , Pierreisnard 2013 <sup>(58)</sup> , Hochberg 2013 <sup>(53)</sup> , Li 2013 <sup>(51)</sup> , Aaltonen 2012 <sup>(91)</sup> , Launois 2011 <sup>(86)</sup> , Lee 2011 <sup>(77)</sup> , Singh 2011 <sup>(74)</sup> , Hernández 2011 <sup>(73)</sup> , Guyot 2011 <sup>(63)</sup> , Nam 2010 <sup>(80)</sup> , Wiens 2010 <sup>(92)</sup> , Osiri 2010 <sup>(70)</sup> , Katchamart 2010 <sup>(76)</sup> , Singh 2010 <sup>(54)</sup> , Singh 2010 <sup>(83)</sup> , Maxwell 2009 <sup>(48)</sup> , Mertens 2009 <sup>(46)</sup> , Wiens	Rempenault 2020 <sup>(44)</sup> , Zhou 2020 <sup>(43)</sup> , Mudano 2019 <sup>(41)</sup> , Abushouk 2017 <sup>(64)</sup> , Peres 2017 <sup>(36)</sup> , López 2014 <sup>(82)</sup> , Hochberg 2013 <sup>(53)</sup> , Hernández 2011 <sup>(73)</sup> , Guyot 2011 <sup>(63)</sup> , Maxwell 2009 <sup>(48)</sup> , Hughes 2018 <sup>(45)</sup> , Osiri 2010 <sup>(70)</sup>	Mohammed 2017 <sup>(39)</sup> , Singh 2017 <sup>(37)</sup> , Ruíz 2016 <sup>(89)</sup> , López 2014 <sup>(82)</sup> , Singh 2011 <sup>(74)</sup>	Hernández 2001 <sup>(73)</sup> , Osiri 2010 <sup>(70)</sup> , Katchamart 2010 <sup>(76)</sup> , Singh 2010 <sup>(54)</sup> , Navarro 2006 <sup>(52)</sup>	Janke 2020 <sup>(69)</sup>

2009c <sup>(79)</sup> , Wiens 2009b <sup>(56)</sup> , Wiens 2009a <sup>(55)</sup> , Zintzaras 2008 <sup>(94)</sup> , Gartlehner 2006 <sup>(59)</sup> , Navarro 2006 <sup>(52)</sup> , Blumenauer 2002 <sup>(66)</sup> .		Katchamart 2010 <sup>(76)</sup>	Blumenauer 2002 <sup>(66)</sup>	
FARMEs: Katchamart 2010 <sup>(76)</sup> , Osiri 2010 <sup>(70)</sup> , López 2014 <sup>(82)</sup> , Li 2013 <sup>(51)</sup>  FARMEb: Blumenauer 2002 <sup>(66)</sup> , Navarro 2006 <sup>(52)</sup> , Gartlehner 2006 <sup>(59)</sup> , Zintzaras 2008 <sup>(94)</sup> , Wiens 2009a <sup>(55)</sup> , Wiens 2009b <sup>(56)</sup> , Wiens 2009c <sup>(79)</sup> , Mertens 2009 <sup>(46)</sup> , Maxwell 2009 <sup>(48)</sup> , Singh 2010 <sup>(83)</sup> , Singh 2010 <sup>(54)</sup> , Wiens 2010d <sup>(92)</sup> , Nam 2010 <sup>(80)</sup> , Guyot 2011 <sup>(63)</sup> , Hernández 2011 <sup>(73)</sup> , Singh 2011 <sup>(74)</sup> , Lee 2011 <sup>(77)</sup> , Launois 2011 <sup>(86)</sup> , Aaltonen 2012 <sup>(91)</sup> , Li 2013 <sup>(51)</sup> , Hochberg 2013 <sup>(53)</sup> , Pierreisnard 2013 <sup>(58)</sup> , He 2013 <sup>(81)</sup> , Lethaby 2013 <sup>(90)</sup> , Kawalec 2013 <sup>(93)</sup> , González 2014 <sup>(50)</sup> , Kim 2014 <sup>(61)</sup> , Navarro 2014 <sup>(75)</sup> , Baji 2014 <sup>(85)</sup> , Zhang 2014 <sup>(87)</sup> , Song 2014 <sup>(96)</sup> , Buckley 2015 <sup>(60)</sup> , López 2015 <sup>(68)</sup> , Costa 2015 <sup>(72)</sup> , Kunwar 2016 <sup>(67)</sup> , Ruíz 2016 <sup>(89)</sup> , Singh 2017 <sup>(37)</sup> , Crisancho 2017 <sup>(40)</sup> , Tarp 2017 <sup>(49)</sup> , Abushouk 2017 <sup>(64)</sup> , Kunwar 2018 <sup>(65)</sup> , Song 2019 <sup>(38)</sup> , Tarp 2019 <sup>(47)</sup> , Bae 2019 <sup>(71)</sup> , Wu 2019 <sup>(78)</sup> , Huang 2019 <sup>(84)</sup> , Wang 2020 <sup>(88)</sup> , Zrubka 2019 <sup>(42)</sup> <small>SON 48</small>  Otros: Tripterygium: Wang 2016 <sup>(57)</sup> , Celecoxib: Fidahic 2017 <sup>(95)</sup> , Tai-Chi Mudano 2019 <sup>(41)</sup>	FARMEs: Rempenault 2020 <sup>(44)</sup> , López 2014 <sup>(82)</sup> , Osiri 2010 <sup>(70)</sup>  FARMEb: Abushouk 2017 <sup>(64)</sup> , Hochberg 2013 <sup>(53)</sup> , Hernández 2011 <sup>(73)</sup> , Guyot 2011 <sup>(63)</sup> , Maxwell 2009 <sup>(48)</sup> , Hughes 2018 <sup>(45)</sup>  Otros: Mindfulness: Zhou 2020 <sup>(43)</sup> , Tai-Chi: Mudano 2019 <sup>(41)</sup> , Actividad física+crioterapia: Peres 2017 <sup>(36)</sup>	FARMEs: Katchamart 2010 <sup>(76)</sup> , López 2014 <sup>(82)</sup>  FARMEb: Singh 2011 <sup>(74)</sup> , Ruíz 2016 <sup>(89)</sup> , Singh 2017 <sup>(37)</sup>  Otros: Probioticos: Mohammed 2017 <sup>(39)</sup>	FARMEs: Katchamart 2010 <sup>(76)</sup> , Osiri 2010 <sup>(70)</sup>  FARMEb: Blumenauer 2002 <sup>(66)</sup> , Navarro 2006 <sup>(52)</sup> , Singh 2010 <sup>(54)</sup> , Hernández 2001 <sup>(73)</sup>	FARME: Janke 2020 <sup>(69)</sup>

## EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA FÁRMACOLÓGICA

**Tabla 7. Medidas de efecto mas relevantes por desenlace**

Desenlace	Intervención	Control	Medida de efecto (IC95%)	Autor
ACR 20	Infliximab + MTX	MTX	OR 6.29 (3.75 a 10.56)	Zintzaras 2008 <sup>(94)</sup>
	Tocilizumab	PBO	RR 4.08 (2.52 a 6.61)	Singh 2011 <sup>(74)</sup>
	Tofacitinib	PBO + MTX	RR 3.87 (2.44 a 6.68)	Song 2019 <sup>(38)</sup>
	Tripterygium wilfordii Hook F	SSZ	OR 3.81 (1.79 a 8.09)	Wang 2016 <sup>(57)</sup>
ACR50	Infliximab + MTX	MTX	OR 6.93 (3.52 a 13.66)	Zintzaras 2008 <sup>(94)</sup>
	Tocilizumab	PBO	RR 6.07 (2.70 a 13.64)	Singh 2011 <sup>(74)</sup>
	Tofacitinib 10 mg	PBO	RR 4.73 (2.76 a 8.09)	He 2013 <sup>(81)</sup>
	MTX	Terapia doble	OR 4.54 (2.51 a 8.2)	Karcharmart 2010 <sup>(76)</sup>
ACR 70	Rituximab	PBO	OR 13.6 (3.2 a 13.9)	Hernandez 2011 <sup>(73)</sup>
	Tocilizumab	PBO + FARME	OR 7.22 (4.52 a 11.53)	Navarro 2014 <sup>(75)</sup>
	Rituximab	MTX	RR 5.7 (2.8 a 11.6)	Lee 2011 <sup>(77)</sup>
	Infliximab +MTX	MTX	OR 5.09 (3.01 a 8.63)	Zintzaras 2008 <sup>(94)</sup>
DAS28	Tocilizumab	MTX + PBO	RR 8.74 (6.26 a 11.8)	Singh 2011 <sup>(74)</sup>
	Abatacept + MTX	MTX + PBO	RR 4.47 (1.60 a 15.78)	Guyot 2011 <sup>(63)</sup>
	Mindfullnes	Control	-0.29 (0.38 a -0.19) p=<0.00001	Zhou 2020 <sup>(43)</sup>
DAS	Golimumab + MTX	MTX + PBO	RR 5.12 (1.67 a 15.66)	Singh 2010 <sup>(54)</sup>
	CZP	PBO	RR 2.94 (1.64 a 5.28)	Ruiz-García 2016 <sup>(89)</sup>
EULAR good	Rituximab	PBO	OR 5.2 (3.2 a 8.7)	Hernandez 2011 <sup>(73)</sup>
SDAI	Baricitinib	PBO	RR 4.56 (2.43 a 8.549)	Kunwar 2018 <sup>(65)</sup>

Hubo 16 medidas de efecto con significancia estadística para ACR20. De estos 16 resultados, la mayoría son de terapia farmacológica biológica, uno de celecoxib y otro acerca de la suplementación con Tripterygium. Dentro de las intervenciones que destacan para alcanzar un ACR20 con mayor eficacia están infliximab 10 mg/kg más MTX durante cuatro semanas, que logró alcanzar el ACR20 52.9% (3.75 a 10.56) más que el grupo control. También el fármaco tocilizumab tuvo un OR de 4.08 (2.52 a 6.61) para este desenlace comparado contra placebo. Por último el fármaco tofacitinib 10 mg más MTX que se comparó contra placebo más MTX obtuvo un RR de 3.87 (2.44 a 6.68). Para la intervención con celecoxib 400 mg/día comparado contra placebo, se obtuvo un RR de 1.62 (1.26 a 2.08). Para la intervención con tripterygium wilfordii Hook F, obtuvo un OR de 3.81 (1.79 a 8.09) cuando se comparó contra sulfasalazina.

El desenlace ACR50 lo alcanzaron la intervención infliximab 10 mg más MTX, tocilizumab, MTX monoterapia y tofacitinib 10 mg, estas intervenciones tuvieron OR de 6.93 (3.52 a 13.66), RR 6.07 (2.70 a 13.64), OR 4.54 (2.51 a 8.2) y un RR 4.73 (2.76 a 8.09); respectivamente.

En el caso del desenlace ACR70, la terapia con infliximab 10 mg/kg más MTX por cuatro semanas obtuvo un OR de 5.0 (3.01 a 8.63) cuando se comparó contra MTX. Rituximab 1g obtuvo un RR de 5.702 (2.802 a 11.60) comparado con MTX. Otro esquema de rituximab obtuvo un OR de 13.6 (3.2 a 13.9) cuando se comparó contra placebo. Por último Tocilizumab 8 mg/kg más FARME obtuvo un OR de 7.22 (4.52 a 11.53) cuando se comparó contra placebo FARME.

Se hallaron 11 resultados reportados en términos de DAS28. Entre las intervenciones más destacables se encuentra la de tocilizumab 8mg/kg FARME/MTX con un RR de 8.74 (6.26 a 11.8) cuando se comparó contra placebo más MTX para alcanzar la remisión a las 16 a 24 semanas. También es destacable el efecto del abatacept más MTX que cuando se comparó contra placebo más MTX, se obtuvo un RR de 4.47 (1.60 a 15.78) para alcanzar la remisión a las 48 a 54 semanas.

Cuando se comparó el ejercicio más crioterapia contra placebo, se obtuvo un porcentaje de cambio de 34.6%  $p=0.01$ . Para la intervención de conciencia plena (mindfulness) obtuvo una diferencia de medias de -0.29 (-0.38 a -0.19)  $p<0.00001$  en la respuesta DAS28 respecto a su control.

Para la remisión DAS, se encontraron dos resultados. Golimumab más MTX en pacientes con falla previa a MTX comparado contra MTX más placebo obtuvo un RR de 5.12 (1.67 a 15.66). Certolizumab 200 mg contra placebo, obtuvo un efecto de RR 2.94 (1.64)

Tanto rituximab como ocrelizumab más MTX obtuvieron medidas de efecto estadísticamente significativas para alcanzar una respuesta EULAR buena cuando se compararon contra placebo y placebo más MTX respectivamente. Las medidas de efecto fueron OR 5.2 (3.2 a 8.7) y RR 1.98 (1.70 a 2.32).



Para la remisión SDAI ( $\leq 3.3$ ) solo se halló estadísticamente significativa la medida de efecto para baricitinib 2 mg cuando se comparo contra placebo, con un RR de 4.56 (2.43 a 8.54).

En cuestión de seguridad, se identificaron 6 resultados estadísticamente significativos para abandono debido a efectos adversos de la intervención y presentación de efectos adversos de cualquier tipo. Infliximab presento el doble de abandonos que el grupo de MTX con el que lo compararon; a su vez MTX obtuvo el doble de abandonos por efectos adversos que el grupo control. (Tabla 8)

**Tabla 8. Medidas de efecto mas relevantes sobre seguridad**

<b>Desenlace</b>	<b>Intervención</b>	<b>Control</b>	<b>Medida de efecto (IC95%)</b>	<b>Autor</b>
Abandono debido a eventos adversos	Infliximab 10mg/Kg + MTX por 4 semanas	MTX	RR 2.05 (1.33 a 3.16)	Weins 2009 <sup>(55)</sup>
	MTX semanal (dosis entre 5 y 25 mg)	Control	RR 2.1 (0.08 a 0.83)	López 2014 <sup>(68)</sup>
	MTX	Terapia combina (MTX)	RR 1.59 (1.2 a 2.12)	Karcharmart 2010 <sup>(76)</sup>
	Adalimumab	Control	RR 1.56 (1.04 a 2.35)	Weins 2009 <sup>(55)</sup>
	CZP 200 mg	PBO	RR 1.45 (1.09 a 1.94)	Ruíz 2016 <sup>(89)</sup>
Efectos adversos	Rituximab/2x500 mg) +MTX	MTX	RR 1.15 (1.77 a 3.43)	López 2014 <sup>(68)</sup>

# DISCUSIÓN

## Resumen de resultados principales

En este trabajo sobre las diferentes terapias disponibles para disminuir la actividad de la AR que abarcó tanto terapia farmacológica como no farmacológica, fue patente la predominancia del grupo de las terapias farmacológicas sobre las no farmacológicas, tanto en el número de revisiones que lo estudiaron como en el número de comparaciones con significancia estadística que sobresalieron al final. El desenlace clínico reportado con mayor frecuencia tanto para la terapia farmacológica como no farmacológica fue el ACR, que fue reportado en el 90% de las revisiones incluidas, esto era esperado ya que este es el desenlace que se suele utilizar en los ensayos clínicos, a diferencia de la escala DAS-28 que se utiliza a menudo en entornos clínicos, por lo que predomina en los estudios de tipo observacional.

De todas las comparaciones destacables, las que tienen mayor relevancia clínica son las intervenciones de tipo farmacológico, sobre todo las que incluyen fármacos anti-TNF como infliximab<sup>(94)</sup>, tocilizumab<sup>(74,75)</sup>, rituximab<sup>(73)</sup> y golimumab<sup>(54)</sup>, seguidos por los FARME sintéticos específicos como tofacitinib<sup>(38,81)</sup> y baracitinib<sup>(65)</sup>.

Para la terapia no farmacológica las comparaciones que sobresalieron fueron Tripterygium wilfordii Hook F<sup>(57)</sup> y la terapia de conciencia plena o mindfulness<sup>(43)</sup>.

En cuanto al perfil de seguridad destacó que los FARME biológicos predominan con las medidas estadísticamente significativas, encabezando la lista el inhibidor de TNF Infliximab<sup>(55)</sup>, aunque también el metotrexato<sup>(76,68)</sup> tuvo dos menciones importantes para abandonos por efectos adversos.

Se encontró que la intervención infliximab más metotrexate lidera en términos de eficacia sobre todos los demás FARME tanto sintéticos como biológicos estudiados en las revisiones sistemáticas incluidas. Esta predominancia se hace notar en los desenlaces ACR20 y ACR50 pero no para el ACR70, desenlace para el que no figura en ningún puesto. Otro fármaco destacable fue tocilizumab, un antagonista de la IL-16 que se posicionó en segundo lugar, después del infliximab+MTX, para los desenlaces ACR20, ACR50, ACR70, y en primer puesto para DAS28. Otros fármacos que destacaron fueron el anti-CD20 rituximab, el inmunomodulador abatacept que actúa interviniendo en la coestimulación (CD80,CD86), el bloqueador de la vía JAK cinasas tofacitinib; otro iTNF, golimumab, así como el metotrexate.

## Integridad y aplicabilidad general de las pruebas

Se diseñó metodicamente una estrategia de búsqueda con el fin de alcanzar el máximo rendimiento en las bibliotecas digitales. (Apéndice 1)

La búsqueda sistemática en PUBMED, COCHRANE, HEALTH EVIDENCE y en PROSPERO, arrojó un total de 1453 revisiones sistemáticas relacionadas, después de un proceso de selección pareado e independiente, 61 de ellas se incluyeron en esta revisión de revisiones sistemáticas. Se realizó una búsqueda manual en las referencias de las revisiones incluidas para eficientizar la captación de revisiones sistemáticas relevantes.

Mediante la evaluación de la superposición se concluyó que existe 0.61% de superposición entre los estudios incluidos. Ello significa que hay muy poca probabilidad de tomar en cuenta los mismos datos en más de una ocasión.

En extracción de los datos, que también se realizó de forma independiente y pareada, se procuró tomar en cuenta elementos que permitieran evaluar el contenido y la metodología de cada revisión sistemática, y que fueran relevantes para la revisión de revisiones sistemáticas. (Apéndice 2)

Estos elementos fueron pre-especificados desde el protocolo registrado en PROSPERO. (Apéndice 6)

### **Certeza de la evidencia**

La calidad de la evidencia refleja el grado con el cual nosotros confiamos en que los efectos estimados son correctos. El riesgo de sesgo en esta revisión de revisiones se evaluó de forma pareada e independiente para las 61 revisiones sistemáticas incluidas mediante la herramienta ROBIS. Se obtuvo que el 19.6% de las revisiones incluidas tuvieron un riesgo alto, el 25.9% riesgo no claro, y el 54.4% bajo riesgo de sesgo. Por lo que la mayor parte de los resultados incluidos provienen de investigaciones con buena calidad metodológica para revisiones sistemáticas. (Apéndice 4)

Los desenlaces evaluados en esta revisión de revisiones sistemáticas estuvieron basados en las medidas de desenlace de en reumatología (OMECRAT, por sus siglas en inglés). La información de desenlaces como HAQ y la progresión radiográfica no fue reportada en la mayoría de las revisiones sistemáticas. Se optó por enfocarse en los desenlaces que se reportaron con más frecuencia y que estuvieran relacionados directamente con la evaluación de la actividad de la enfermedad. Dado que el desenlace ACR es el predominante, y que este se basa en otras medidas importantes pero que no se reportaron individualmente, se consideró que es suficiente como para ser la principal medición en este trabajo.

### **Potenciales sesgos en el proceso de la revisión de revisiones**

Nuestra revisión tiene varias limitaciones. Una de ellas es la naturaleza de nuestra pregunta de investigación que dio pie a la heterogeneidad en las características de las revisiones sistemáticas incluidas, ya en el tipo de pacientes que estudiaban; pacientes con AR temprana, establecida. Ya por su tipo de respuesta al tratamiento, pacientes ingenuos a metotrexate, con falta de respuesta, con intolerancia, ingenuos a biológicos, etc. Ya por su

nivel de actividad de la enfermedad, baja, moderada o alta. También por las dosis de los FÁRME en esas poblaciones y el tipo de comparadores que se presentaron. Desde el principio fuimos conscientes de estas potenciales limitaciones y la repercusión en el alcance de los resultados que surgieron de la investigación, aun así consideramos que cumplimos con nuestro objetivo general y con los objetivos específicos ya que ahora poseemos la información sobre la eficacia basal de las diversas terapias disponibles para el tratamiento de la AR, evidencia que surgió de una búsqueda sistemática, una selección de estudios pareada e independiente, así como la extracción de los datos también de manera pareada e independiente; procesos que le proporcionan objetividad y validez a nuestros resultados. La alta heterogeneidad de los estudios incluidos también se hizo patente en la baja superposición de los estudios índice dentro de las revisiones sistemáticas incluidas, siendo de menos de 1%. Esto solo significa que la probabilidad de que tomáramos en cuenta dos o más veces los datos de los ensayos clínicos es muy baja.

Cabe mencionar que no todas las revisiones reportaron la totalidad de los elementos que deseábamos obtener de ellas, por lo que la capacidad de compararlas y ordenarlas también mermó. Adicionalmente, dado que los estudios de los que se nutren las revisiones sistemáticas de intervención incluidas son todos ensayos clínicos, y que estos no son el diseño ideal para estudiar efectos adversos, los desenlaces de seguridad fueron muy limitados y con poca relevancia clínica.

Estas limitaciones acortaron nuestra capacidad para analizar la información y comparar las distintas intervenciones de manera más fluida. Aun así esta revisión provee un buen resumen de la evidencia para las terapias farmacológicas y sobre todo para las terapias no farmacológicas, que pocas veces son reportadas en las guías y declaraciones sobre el manejo de la AR a nivel mundial.

### **Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones**

Nuestros resultados coinciden con algunos análisis que se han realizado. Sin embargo, dado que nuestra revisión tiene muchos más estudios incluidos que los que han incluido aquellos, pueden diferir algunos resultados. Adicionalmente, nuestra revisión incluye también tratamiento no farmacológico, no hallamos ningún precedente en la literatura, sobre todo para investigación de estudios terciarios.

La guía para el tratamiento de la AR de la ACR 2015<sup>(28)</sup> elaborada por Singh y colaboradores, es la principal referencia como antecedente en cuanto a tratamiento para la artritis reumatoide. Su guía abarca el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales, biológicos, específicos y glucocorticoides en AR temprana y establecida. Además proporciona recomendaciones sobre el uso de un enfoque de tratamiento basado en objetivos, la disminución y la interrupción de los medicamentos, entre otras cuestiones. Reportan que inhibidores de TNF como infliximab más metotrexate para pacientes con AR temprana con actividad moderada a alta de la enfermedad comparado contra terapia triple (MTX, SSZ, HCQ) obtuvo resultados estadísticamente

significativos y/o clínicamente significativos para el desenlace ACR, siendo para ACR20 el riesgo relativo de 1.2 (1.18 a 1.69), para ACR50 1.38 (0.09 a 2.21) y para el ACR50 1.18 (0.66 a 2.12). Nuestros datos para esta misma intervención si alcanzaron la significancia estadística tanto para ACR50 OR 6.93 (3.52 a 13.66)<sup>(9)</sup> como para ACR70 OR 5.09 (3.01 a 8.63)<sup>(9)</sup>. En cuanto al fármaco tofacitinib cuya intervención comparada contra iTNF (ADA) reportaron un riesgo relativo de 1.65 (1.08 a 2.53) para ACR 20, nuestros resultados para tofacitinib fueron similares, aunque la comparación fue contra MTX mas placebo RR 3.87 (2.44 a 6.68)<sup>(11)</sup>.

Por otra parte hemos tenido resultados sobre otros FARME que no habian sido mencionados en la guía o que en su momento no alcanzaron la significancia estadística. Ejemplo de ello fue tocilizumab, que resalto en los desenlaces ACR20/50/70 y DAS-28. Tambien Rituximab para los desenlaces ACR70 y EULAR good, entre otros que no tuvieron tanta relevancia en 2015.

Ademas a diferencia de la guía ACR del 2015, incluimos la búsqueda de terapias no farmacológicas, obteniendo resultados estadísticamente significativos para el suplemento Tryppterigium WHF que comparado contra la SSZ obtuvo un OR de 3.37 (2.44 a 6.68)<sup>(12)</sup>, y tambien para la terapia de conciencia plena o mindfulness que en el grupo de intervención obtuvo una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación DAS-28 de -0.29 en la diferencia de medias.

En este sentido los resultados que encontramos mediante nuestra metodología coinciden con los datos de la guía del 2015 en cuanto a terapia farmacológica.

Los principales desenlaces de seguridad fueron los abandonos debido a efectos adversos. Las retiradas fueron altamente relevantes en los farmacos biológicos como el infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y rituximab. Sin embargo las comparaciones generalmente son contra placebo. El reporte escaso de estos desenlaces era algo esperado, ya que los estudios primarios, de donde se nutrieron las revisiones sistemáticas de intervención que fueron incluidas en esta revisión de revisiones, fueron ensayos de eficacia, estudios que no tienen por objetivo primario estudiar este desenlace.

# CONCLUSIONES

## **Implicaciones para la práctica clínica**

Para los profesionales de la salud que ayudan a sus pacientes a enfrentar la AR, esta revisión de revisiones sistemáticas resume de manera efectiva la evidencia sobre las terapias con mejor eficacia para disminuir la actividad de la enfermedad. Infliximab fue el fármaco con mayor eficiencia para el control de la actividad, es decir, alcanzar los desenlaces ACR20/50/70, así como SDAI. Además aportamos información relevante sobre terapias no farmacológicas, que cada vez cobran mayor relevancia como suplementos al tratamiento con FARME. Destaca el papel de Tripterygium WHF que superó a la SSZ para alcanzar el ACR20, así como la terapia psicológica mindfulness que tuvo una reducción estadísticamente significativa en el puntaje DAS28.

Contribuimos a la visibilización de estas terapias complementarias en favor de mejorar la salud de los pacientes que padecen esta enfermedad.

## **Implicaciones para la investigación.**

Con la evidencia sobre eficacia basal de las diversas terapias tanto farmacológicas como no farmacológicas que se resumen en esta investigación, ahora es posible conocer el efecto adicional que podría tener diversos suplementos con alta plausibilidad biológica para modificar el curso clínico de la AR, tal es el caso de la vitamina D.

Creemos que es necesario intensificar los esfuerzos en investigación de comparaciones directas entre FARME tanto biológicos como convencionales, sobre todo que las comparaciones sean contra principios activos y ya no contra placebos.

Los ensayos clínicos deberían estudiar la eficacia y seguridad relativa de los FARME en diversos escenarios que se presentan en la práctica clínica, tomando en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad (AR temprana o tardía), la condición de tratamiento del paciente (ingenuo a FARME convencional, ingenuo a FARME biológicos; no respondedores a MTX, intolerantes a MTX, respondedores inadecuados a MTX; etc.), el nivel de actividad de la enfermedad de los pacientes (alta, moderada, baja), así como las comorbilidades que suelen ser comunes en este tipo de pacientes; por supuesto que también en todas las posibles combinaciones de las características que se acaban de mencionar.

## DECLARACIÓN DE NO CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés respecto al contenido de este manuscrito

## AGRADECIMIENTOS

Se reconoce el apoyo otorgado por el Programa de Maestría en ciencias médicas, odontológicas y de la salud, así como de la CONACyT. Se agradece a estas dos instituciones, así como de forma individual al personal científico que en ellas laboran.

## REFERENCIAS

- 1.- Firestein, G. S. (2003). Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 423(6937), 356–361. <https://doi.org/10.1038/nature01661>
- 2.- Smolen, J. S., Aletaha, D., Barton, A., Burmester, G. R., (2018). Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
- 3.- Klippel, J. H., Crofford, L. J., Stone, J. H., Weyand, C. M., & Arthritis Foundation. (2003). *The Pocket Primer on the Rheumatic Diseases* (Ed. rev.). Atlanta, Georgia, USA: Arthritis Foundation.
- 4.- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., . . . Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(9), 1580–1588. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>
- 5.- Aletaha, D., Neogi, T. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 62(9), 2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- 6.-Shapira, Y., Agmon-Levin, N., & Shoenfeld, Y. (2010). Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(8), 468–476. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.86>
- 7.-WHO 2019. Chronic rheumatic conditions. <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/> revisado el 07/09/2019.
- 2.- Pelaez-Ballestas, I., Sanin, L. H., et. al. (2011). Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *The Journal of Rheumatology Supplement*, 86(0), 3–8. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100951>
- 8.- Pelaez-Ballestas, I., Sanin, L. H.,. (2011). Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *The Journal of Rheumatology Supplement*, 86(0), 3–8. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100951>
- 9.- Murray, Vos, Lozano, Naghavi, M., Flaxman, A. D.(2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2197–2223. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61689-4)

- 10.- McInnes, I. B., & Schett, G. (2011). The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 365(23), 2205–2219. <https://doi.org/10.1056/nejmra1004965>
- 11.- Källberg H, Ding B, Padyukov L, et al Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011;70:508-511.
- 12.- Bartok, B., & Firestein, G. S. (2010). Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunological Reviews*, 233(1), 233–255. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00859.x>
- 13.- Ea, H., Bazille, C., & Lioté, F. (2008). Histología y fisiología de la membrana sinovial. *EMC - Aparato Locomotor*, 41(4), 1–6. [https://doi.org/10.1016/s1286-935x\(08\)70912-2](https://doi.org/10.1016/s1286-935x(08)70912-2)
- 14.- Bartok, B., & Firestein, G. S. (2010b). Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunological Reviews*, 233(1), 233–255. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00859.x>
- 15.- Radner, H., Neogi, T., Smolen, J. S., & Aletaha, D. (2013). Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(1), 114–123. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203284>
- (25) 16.- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., . . . Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(9), 1580–1588. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>
- 17.- Singh, J. A., Saag, K. G., et. al. (2015). 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*, 68(1), 1–25. <https://doi.org/10.1002/acr.22783>
- 18.- Lau, C. S., Chia, F., Dans, et. al. (2019). 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 22(3), 357–375. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.13513>
- 19.- Aletaha, D., Ward, M. M., Machold, K. P., Nell, V. P. K., Stamm, T., & Smolen, J. S. (2005). Remission and active disease in rheumatoid arthritis: Defining criteria for disease activity states. *Arthritis & Rheumatism*, 52(9), 2625–2636. <https://doi.org/10.1002/art.21235>
- 20.- Prevoo, M. L. L., Van'T Hof, M. A., Kuper, H. H., Van Leeuwen, M. A., Van De Putte, L. B. A., & Van Riel, P. L. C. M. (1995). Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 38(1), 44–48. <https://doi.org/10.1002/art.1780380107>
- 21.- Makinen, H. (2005). Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(10), 1410–1413. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.037333>
- 22.- Felson, D. T., Anderson, J. J., et. al (1995). American college of rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 38(6), 727–735. <https://doi.org/10.1002/art.1780380602>
- 23.. Smolen, J. S., Breedveld, F. C., et. al. (2015). Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(1), 3–15. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524>



- 24.- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:631.
- 25.- Schoels M, Knevel R, Aletaha D, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:638.
- 26.- Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:16.
- 27.- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:492.
- 28.- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68:1.
- 29.- Hawley, D. J. (1995). Psycho-educational interventions in the treatment of arthritis. *Baillière's Clinical Rheumatology*, 9(4), 803-823. [https://doi.org/10.1016/s0950-3579\(05\)80315-2](https://doi.org/10.1016/s0950-3579(05)80315-2)
- 30.- Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. (2002). *Arthritis & Rheumatism*, 46(2), 328-346. <https://doi.org/10.1002/art.10148>
- 31.- Cramp, F., Hewlett, S., Almeida, C., Kirwan, J. R., Choy, E. H. S., Chalder, T., Pollock, J., & Christensen, R. (2013). Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1-100.
- 32.- Bradley, L. A., Young, L. D., Anderson, K. O., Turner, R. A., Agudelo, C. A., Mcdaniel, L. K., Pisko, E. J., Semble, E. L., & Morgan, T. M. (1987). Effects of psychological therapy on pain behavior of rheumatoid arthritis patients. treatment outcome and six-month followup. *Arthritis & Rheumatism*, 30(10), 1105-1114.
- 33.- Van den Ende, C. H. M., Vliet Vlieland, T. P. M., Munneke, M., & Hazes, J. M. W. (1998). Dynamic exercise therapy for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000322>
- 34.- Lamb, S. E., Williamson, E. M., Heine, P. J., Adams, J., Dosanjh, S., Dritsaki, M., Glover, M. J., Lord, J., McConkey, C., Nichols, V., Rahman, A., Underwood, M., & Williams, M. A. (2015). Exercises to improve function of the rheumatoid hand (SARAH): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 385(9966), 421-429.
- 35.- Cleland, L. G., Hill, C. L., & James, M. J. (1995). Diet and arthritis. *Baillière's Clinical Rheumatology*, 9(4), 771-785. [https://doi.org/10.1016/s0950-3579\(05\)80313-9](https://doi.org/10.1016/s0950-3579(05)80313-9)
- 36.- Peres D, Sagawa Y Jr, Dugué B, Domenech SC, Tordi N, Prati C. (2017). The practice of physical activity and cryotherapy in rheumatoid arthritis: systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*, 53(5), 775-787. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.16.04534-2>
- 37.- Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells GA. (2017). Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 3(3), <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012591>
- 38.- Song GG, Choi SJ, Lee YH. (2019). Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis*, 22(8), 1563-1571. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13616>

- 39.- Mohammed AT, Khattab M, Ahmed AM, Turk T, Sakr N, M Khalil A, Abdelhalim M, Sawaf B, Hirayama K, Huy NT. (2017). The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Clin Rheumatol*, 36(12), 2697-2707. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3814-3>
- 40.- Alfonso-Cristancho R, Armstrong N, Arjunji R, Riemsma R, Worthy G, Ganguly R, Kleijnen J. (2017). Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*, 36(1), 25-34. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3435-2>
- 41.- Mudano AS, Tugwell P, Wells GA, Singh JA. Tai. (2019). Tai Chi for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 9(9), <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004849.pub2>
- 42.- Zrubka Z, Gulácsi L, Brodszky V, Rencz F, Alten R, Szekanecz Z, Péntek M. (2019). Long-term efficacy and cost-effectiveness of infliximab as first-line treatment in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 19(5), 537-549. <https://doi.org/10.1080/14737167.2019.1647104>
- 43.- Zhou, B., Wang, G., Hong, Y., Xu, S., Wang, J., Yu, H., Liu, Y., & Yu, L. (2020). Mindfulness interventions for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in clinical practice*, 39, 101088. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101088>
- 44.- Rempenault, C., Combe, B., Barnetche, T., Gaujoux-Viala, C., Lukas, C., Morel, J., & Hua, C. (2020). Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis care & research*, 72(1), 36–40. <https://doi.org/10.1002/acr.23826>
- 45.- Hughes, C. D., Scott, D. L., Ibrahim, F., & TITRATE Programme Investigators (2018). Intensive therapy and remissions in rheumatoid arthritis: a systematic review. *BMC musculoskeletal disorders*, 19(1), 389. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2302-5>
- 46.- Mertens, M., & Singh, J. A. (2009). Anakinra for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD005121. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005121.pub3>
- 47.- Tarp, S., Furst, D. E., Dossing, A., Østergaard, M., Lorenzen, T., Hansen, M. S., Singh, J. A., Choy, E. H., Boers, M., Suarez-Almazor, M. E., Kristensen, L. E., Bliddal, H., & Christensen, R. (2017). Defining the optimal biological monotherapy in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 46(6), 699–708. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.09.003>
- 48.- Maxwell, L., & Singh, J. A. (2009). Abatacept for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2009(4), CD007277. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007277.pub2>
- 49.- Tarp, S., Jørgensen, T. S., Furst, D. E., Dossing, A., Taylor, P. C., Choy, E. H., Suarez-Almazor, M. E., Lyddiatt, A., Kristensen, L. E., Bliddal, H., & Christensen, R. (2019). Added value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 48(6), 958–966. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.002>

- 50.- González-Vacarezza, N., Alemán, A., González, G., & Pérez, A. (2014). Rituximab and tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *International journal of technology assessment in health care*, 30(3), 282–288. <https://doi.org/10.1017/S0266462314000221>
- 51.- Li, J., Mao, H., Liang, Y., Lu, Y., Chen, S., Yang, N., & Shi, G. (2013). Efficacy and safety of iguratimod for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical & developmental immunology*, 2013, 310628. <https://doi.org/10.1155/2013/310628>
- 52.- Navarro-Sarabia, F., Ariza-Ariza, R., Hernández-Cruz, B., & Villanueva, I. (2006). Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 33(6), 1075–1081.
- 53.- Hochberg, M. C., Berry, S., Broglio, K., Rosenblatt, L., Nadkarni, A., Trivedi, D., & Hebden, T. (2013). Mixed treatment comparison of efficacy and tolerability of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Current medical research and opinion*, 29(10), 1213–1222. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.813839>
- 54.- Singh, J. A., Noorbaloochi, S., & Singh, G. (2010). Golimumab for rheumatoid arthritis: a systematic review. *The Journal of rheumatology*, 37(6), 1096–1104. <https://doi.org/10.3899/jrheum.091466>
- 55.- Wiens, A., Correr, C. J., Venson, R., Otuki, M. F., & Pontarolo, R. (2010). A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*, 30(8), 1063–1070. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1111-4>
- 56.- Wiens, A., Venson, R., Correr, C. J., Otuki, M. F., & Pontarolo, R. (2010). Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*, 30(4), 339–353. <https://doi.org/10.1592/phco.30.4.339>
- 57.- Wang, H. L., Jiang, Q., Feng, X. H., Zhang, H. D., Ge, L., Luo, C. G., Gong, X., & Li, B. (2016). Tripterygium wilfordii Hook F versus conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs as monotherapy for rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC complementary and alternative medicine*, 16, 215. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1194-x>
- 58.- Pierreisnard, A., Issa, N., Barnetche, T., Richez, C., & Schaeffer, T. (2013). Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Joint bone spine*, 80(4), 386–392. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.09.023>
- 59.- Gartlehner, G., Hansen, R. A., Jonas, B. L., Thieda, P., & Lohr, K. N. (2006). The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of rheumatology*, 33(12), 2398–2408.
- 60.- Buckley, F., Finckh, A., Huizinga, T. W., Dejonckheere, F., & Jansen, J. P. (2015). Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 21(5), 409–423. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.5.409>
- 61.- Kim, H. L., Lee, M. Y., Park, S. Y., Park, S. K., Byun, J. H., Kwon, S., & Lee, E. K. (2014). Comparative effectiveness of cycling of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors versus switching to non-TNF biologics in rheumatoid arthritis patients with inadequate response

- to TNF- $\alpha$  inhibitor using a Bayesian approach. *Archives of pharmacal research*, 37(5), 662–670. <https://doi.org/10.1007/s12272-014-0337-1>
- 62.- Li, D., Yang, Z., Kang, P., & Xie, X. (2016). Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 45(6), 656–662. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.004>
- 63.- Guyot, P., Taylor, P., Christensen, R., Pericleous, L., Poncet, C., Lebmeier, M., Drost, P., & Bergman, G. (2011). Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis research & therapy*, 13(6), R204. <https://doi.org/10.1186/ar3537>
- 64.- Abushouk, A. I., Ahmed, H., Ismail, A., Elmaraezy, A., Badr, A. S., Gadelkarim, M., & Elnenny, M. (2017). Safety and efficacy of ocrelizumab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate or tumor necrosis factor inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology international*, 37(7), 1053–1064. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3675-8>
- 65.- Kunwar, S., Collins, C. E., & Constantinescu, F. (2018). Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical rheumatology*, 37(10), 2611–2620. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4199-7>
- 66.- Blumenauer, B., Judd, M., Wells, G., Burls, A., Cranney, A., Hochberg, M., & Tugwell, P. (2002). Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (3), CD003785. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003785>
- 67.- Kunwar, S., Dahal, K., & Sharma, S. (2016). Anti-IL-17 therapy in treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology international*, 36(8), 1065–1075. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3480-9>
- 68.- Lopez-Olivo, M. A., Amezaga Urruela, M., McGahan, L., Pollono, E. N., & Suarez-Almazor, M. E. (2015). Rituximab for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1, CD007356. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007356.pub2>
- 69.- Janke, K., Biester, K., Krause, D., Richter, B., Schürmann, C., Hirsch, K., Hörn, H., Kerekes, M. F., Kohlepp, P., & Wieseler, B. (2020). Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalysed individual patient data. *BMJ (Clinical research ed.)*, 370, m2288. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2288>
- 70.- Osiri, M., Shea, B., Robinson, V., Suarez-Almazor, M., Strand, V., Tugwell, P., & Wells, G. (2003). Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD002047. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002047>
- 71.- Bae, S. C., & Lee, Y. H. (2019). Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib und Baricitinib bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis: Bayes-Netz-Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 78(6), 559–567. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0531-5>

- 72.- Costa, J., Lemos, L. L., Machado, M. A., Almeida, A. M., Kakehasi, A. M., Araújo, V., Cherchiglia, M. L., Andrade, E. I., & Acurcio, F. (2015). Infliximab, methotrexate and their combination for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Revista brasileira de reumatologia*, 55(2), 146–158. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.10.009>
- 73.- Hernández-Cruz, B., García-Arias, M., Ariza Ariza, R., & Martín Mola, E. (2011). Rituximab en artritis reumatoide: una revisión sistemática de eficacia y seguridad [Rituximab in rheumatoid arthritis: a systematic review of efficacy and safety]. *Reumatología clínica*, 7(5), 314–322. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.03.004>
- 74.- Singh, J. A., Beg, S., & Lopez-Olivo, M. A. (2011). Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *The Journal of rheumatology*, 38(1), 10–20. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100717>
- 75.- Navarro, G., Taroumian, S., Barroso, N., Duan, L., & Furst, D. (2014). Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 43(4), 458–469. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.08.001>
- 76.- Katchamart, W., Trudeau, J., Phumethum, V., & Bombardier, C. (2010). Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD008495. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008495>
- 77.- Lee, Y. H., Bae, S. C., & Song, G. G. (2011). The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology international*, 31(11), 1493–1499. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1526-y>
- 78.-Wu, D., Hou, S. Y., Zhao, S., Hou, L. X., Jiao, T., Xu, N. N., & Zhang, N. (2019). Meta-analysis of IL-17 inhibitors in two populations of rheumatoid arthritis patients: biologic-naïve or tumor necrosis factor inhibitor inadequate responders. *Clinical rheumatology*, 38(10), 2747–2756. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04608-z>
- 79.- Wiens, A., Correr, C. J., Pontarolo, R., Venson, R., Quinalha, J. V., & Otuki, M. F. (2009). A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of etanercept for treating rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of immunology*, 70(4), 337–344. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2009.02296.x>
- 80.- Nam, J. L., Winthrop, K. L., van Vollenhoven, R. F., Pavelka, K., Valesini, G., Hensor, E. M., Worthy, G., Landewé, R., Smolen, J. S., Emery, P., & Buch, M. H. (2010). Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(6), 976–986. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.126573>
- 81.- He, Y., Wong, A. Y., Chan, E. W., Lau, W. C., Man, K. K., Chui, C. S., Worsley, A. J., & Wong, I. C. (2013). Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC musculoskeletal disorders*, 14, 298. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-298>
- 82.- Lopez-Olivo, M. A., Siddhanamatha, H. R., Shea, B., Tugwell, P., Wells, G. A., & Suarez-Almazor, M. E. (2014). Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane*



database of systematic reviews, 2014(6), CD000957.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000957.pub2>

83.- Singh, J. A., Beg, S., & Lopez-Olivo, M. A. (2010). Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (7), CD008331.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008331.pub2>

84.- Huang, Y., Fan, Y., Liu, Y., Xie, W., & Zhang, Z. (2019). Efficacy and safety of secukinumab in active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Clinical rheumatology*, 38(10), 2765–2776. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04595-1>

85.- Baji, P., Péntek, M., Czirják, L., Szekanecz, Z., Nagy, G., Gulácsi, L., & Brodsky, V. (2014). Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, 15 Suppl 1(Suppl 1), S53–S64.  
<https://doi.org/10.1007/s10198-014-0594-4>

86.- Launois, R., Avouac, B., Berenbaum, F., Blin, O., Bru, I., Fautrel, B., Joubert, J. M., Sibilia, J., & Combe, B. (2011). Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian metaanalysis. *The Journal of rheumatology*, 38(5), 835–845. <https://doi.org/Pelae10.3899/jrheum.100665>

87.- Zhang, X., Liang, F., Yin, X., Xiao, X., Shi, P., Wei, D., Yao, L., Wang, Q., & Chen, Y. (2014). Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD): a systematic review and meta-analysis. *Clinical rheumatology*, 33(2), 165–173. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2452-7>

88.- Wang, Z., Bao, H. W., & Ji, Y. (2020). A systematic review and meta-analysis of rituximab combined with methotrexate versus methotrexate alone in the treatment of rheumatoid arthritis. *Medicine*, 99(8), e19193. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019193>

89.- Ruiz Garcia, V., Burls, A., Cabello, J. B., Vela Casasempere, P., Bort-Marti, S., & Bernal, J. A. (2017). Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD007649.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007649.pub4>

90.- Lethaby, A., Lopez-Olivo, M. A., Maxwell, L., Burls, A., Tugwell, P., & Wells, G. A. (2013). Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (5), CD004525. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004525.pub2>

91.- Aaltonen, K. J., Virkki, L. M., Malmivaara, A., Kontinen, Y. T., Nordström, D. C., & Blom, M. (2012). Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PloS one*, 7(1), e30275.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030275>

92.- Wiens, A., Correr, C. J., Venson, R., Grochocki, M. C., Otuki, M. F., & Pontarolo, R. (2009). A meta-analysis of the efficacy and safety of using infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 28(12), 1365–1373.  
<https://doi.org/10.1007/s10067-009-1233-9>

93.- Kawalec, P., Mikrut, A., Wiśniewska, N., & Pilc, A. (2013). The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a

- systematic review and meta-analysis. *Clinical rheumatology*, 32(10), 1415–1424. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2329-9>
- 94.- Zintzaras, E., Dahabreh, I. J., Giannouli, S., Voulgarelis, M., & Moutsopoulos, H. M. (2008). Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens. *Clinical therapeutics*, 30(11), 1939–1955. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.11.007>
- 95.- Fidahic, M., Jelcic Kadic, A., Radic, M., & Puljak, L. (2017). Celecoxib for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD012095. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012095.pub2>
- 96.- Song, G. G., Bae, S. C., & Lee, Y. H. (2014). 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. *The Korean journal of internal medicine*, 29(5), 656–663. <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.29.5.656>
- 97.- Pieper, D., Antoine, S. L., Mathes, T., Neugebauer, E. A., & Eikermann, M. (2014). Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview. *Journal of Clinical Epidemiology*, 67(4), 368–375. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.11.007>
- 98.- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- 99.- Shea, B., Reeves, B., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E. and Henry, D., 2021. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both.
- 100.- Whiting, P., Savović, J., Higgins, J. P., Caldwell, D. M., Reeves, B. C., Shea, B., Davies, P., Kleijnen, J., & Churchill, R. (2016). ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of Clinical Epidemiology*, 69, 225–234. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.06.005>

## APÉNDICES

### Apéndice 1. Estrategia de Búsqueda

[https://docs.google.com/document/d/1oAzaM0ggqbffs8NuzQrKi\\_bdtOVjieEW/edit?usp=sharing&oid=101676602128771177062&rtpof=true&sd=true](https://docs.google.com/document/d/1oAzaM0ggqbffs8NuzQrKi_bdtOVjieEW/edit?usp=sharing&oid=101676602128771177062&rtpof=true&sd=true)

	Población	Intervención	Intervención 2	Intervención 3	Estrategia de Búsqueda
	Concepto: Rheumatoid Arthritis  "Arthritis, Rheumatoid" "[Mesh]	conventional DMARD	Concepto: biological DMARD	Concepto: Non pharmacological  "Physical Therapy Modalities" [Mesh] "diet therapy" [Subheading]	((("Arthritis, Rheumatoid" "[Mesh]) OR ("Antirheumatic Agents" [Pharmacological Action])) OR (("Physical Therapy Modalities" [Mesh]) OR ("diet therapy" [Subheading]))
Resultados	6137	522	303	3730 y 5886	115,254
Filtro: Systematic Reviews	76	16	24	42 Y 49	1,000
Pregunta: ¿Cuál es el perfil de eficacia y seguridad de las distintas alternativas de tratamiento farmacológico y no farmacológico en el curso clínico de pacientes adultos que padecen artritis reumatoide?					

### Apéndice 2. Plataforma de Extracción de datos metodológicos

<https://drive.google.com/file/d/1wYfWnZscpR3e4MrO6ez2tqJwaNrP9Q9u/view?usp=sharing>

### Apéndice 3. Matriz de citas



[https://drive.google.com/file/d/1HYbWpvwhowoeDRiYOs\\_Wl2hS1zmYVOPm/view?usp=sharing](https://drive.google.com/file/d/1HYbWpvwhowoeDRiYOs_Wl2hS1zmYVOPm/view?usp=sharing)

Apéndice 4. Evaluación ROBIS

<https://drive.google.com/file/d/1XAIOPhjXeosT6hxcCPtxjIm48LZzRBBM/view?usp=sharing>

Apéndice 5. Resultados

[https://docs.google.com/spreadsheets/d/1HSZJOcQ\\_escqBFgLfQ1bJQVu1QzqVzAR/edit?usp=sharing&oid=101676602128771177062&rtpof=true&sd=true](https://docs.google.com/spreadsheets/d/1HSZJOcQ_escqBFgLfQ1bJQVu1QzqVzAR/edit?usp=sharing&oid=101676602128771177062&rtpof=true&sd=true)

Apéndice 6. Registro en PROSPERO

<https://drive.google.com/file/d/1zIvrg6B3Hks1Lr6ehy9E9YGp8OluQJTa/view?usp=sharing>