



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

Avances en el tratamiento de la Artritis Reumatoide: Terapias biológicas y de
moléculas pequeñas

Trabajo de Titulación para optar al título de Médico General

Autores:

Almache Alulema, Erika Sthefania

Cuenca Guerrero, Paul Marcelo

Tutor:

Dr. Adrián Elicio Diaz Acosta

Riobamba, Ecuador. 2024

DERECHOS DE AUTORIA

Yo, Almache Alulema Erika Sthefania, con cédula de ciudadanía 0604765230, autora del trabajo de investigación titulado: **AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: TERAPIAS BIOLÓGICAS Y DE MOLÉCULAS PEQUEÑAS**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mi exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 19 de noviembre de 2024.



Almache Alulema Erika Sthefania

C.I: 0604765230

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Cuenca Guerrero Paul Marcelo, con cédula de ciudadanía 1718749789, autor del trabajo de investigación titulado: **AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: TERAPIAS BIOLÓGICAS Y DE MOLÉCULAS PEQUEÑAS**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mi exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 19 de noviembre de 2024.



Cuenca Guerrero Paul Marcelo

C.I: 1718749789


DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado del proyecto de investigación **AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: TERAPIAS BIOLÓGICAS Y DE MOLÉCULAS PEQUEÑAS**, presentado por Almache Alulema Erika Sthefania, con cédula de identidad número 0604765230, y Cuenca Guerrero Paul Marcelo, con cédula de identidad número 1718749789, bajo la tutoría de Dr. Adrián Elicio Díaz Acosta; certificamos la **APROBACIÓN** de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el proyecto de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de sus autores, no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba el 19 de noviembre de 2024

Dr. Wilson Nina

DELEGADO DEL DECANO



Dra. Mónica Caiza

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Urbano Solís

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Adrián Díaz

TUTOR



CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal para la evaluación del proyecto de investigación **AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: TERAPIAS BIOLÓGICAS Y DE MOLÉCULAS PEQUEÑAS**, presentado por Almache Alulema Erika Sthefania, con cédula de identidad número 0604765230, y Cuenca Guerrero Paul Marcelo, con cédula de identidad número 1718749789, bajo la tutoría de Dr. Adrián Elicio Díaz Acosta; certificamos la **APROBACIÓN** de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el proyecto de investigación y escuchada la sustentación por parte de sus autores, no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba el 19 de noviembre de 2024

Dr. Wilson Nina

DELEGADO DEL DECANO



Dra. Mónica Caiza

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Urbano Solís

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





CERTIFICADO ANTIPLAGIO

Comisión de Investigación y Desarrollo
FACULTAD DE CIENCIAS
DE LA SALUD



Riobamba, 15 de noviembre del 2024
Oficio N°105-2024-IS-TURNITIN-CID-2024

Dr. Patricio Vásquez
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD - UNACH
Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el **Dr. Adrián Elicio Díaz Acosta**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N°0134-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2024, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa TURNITIN, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos de los estudiantes	% TURNITIN verificado	Validación	
					Si	No
1	0134-D-FCS-26-02-2024	Avances en el tratamiento de la Artritis Reumatoide: Terapias biológicas y de moléculas pequeñas	Almache Alulema Erika Sthefania Cuenca Guerrero Paul Marcelo	10	X	

Atentamente



PhD. Francisco Javier Ustáriz Fajardo
Delegado Programa TURNITIN
FCS / UNACH
C/c Dr. Vinicio Moreno – Decano FCS

Av. Antonio José de Sucre, Km. 1.5
Correo: francisco.ustariz@unach.edu.ec
Riobamba - Ecuador

Unach.edu.ec
en movimiento



CIENCIAS DE LA SALUD SOLUDABLE recomienda: utilizar ropa y calzado que cubra áreas expuestas a sol, gafas, gorra o sombrero para la realización de actividades al aire libre, que de preferencia se realicen en espacios con sombra entre las 10:00 y 15:00; crema fotoprotectora de amplio espectro resistente al agua todos los días y cada dos horas si hay exposición al sol. La protección solar y cuidado de la piel es nuestra responsabilidad. POR NUESTRA PIEL SOLUDABLE.



DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo de investigación a nuestras familias, pilar fundamental en nuestras vidas, siendo una fuente inagotable de amor y apoyo. A nuestros padres y hermanos por su papel fundamental en nuestra educación, por creer siempre en nosotros, por alentarnos a perseguir nuestros sueños y por estar siempre a nuestro lado, incluso en los momentos más difíciles. Han sido testigos de los desafíos y logros a los que nos hemos enfrentado, siempre ofreciendo palabras de aliento y sabios consejos. Sin ellos, este sueño no se habría hecho realidad.

*Almache Alulema Erika Sthefania
Cuenca Guerrero Paul Marcelo*

AGRADECIMIENTO

A nuestro estimado tutor Dr. Adrián Díaz, agradecemos su dedicación y paciencia en guiarnos a lo largo de este proceso. Su orientación y estímulo constante han sido esenciales para nuestro desarrollo académico y profesional, gracias por inspirarnos a ser mejores médicos y seres humanos. Agradecemos también a la Universidad Nacional de Chimborazo por abrirnos sus puertas y brindarnos el entorno adecuado y propicio para el aprendizaje, crecimiento intelectual y académico, preparándonos para los retos que representa la vida como profesionales de la salud.

Con profunda gratitud y respeto, Erika Almache y Paul Cuenca

ÍNDICE

DERECHOS DE AUTORIA	
DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL TRIBUNAL	
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL	
CERTIFICADO ANTIPLAGIO	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
ÍNDICE	
RESUMEN	
ABSTRACT	
CAPÍTULO I.....	13
INTRODUCCIÓN.....	13
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	15
1.3 JUSTIFICACIÓN	15
1.4 OBJETIVOS	15
1.4.1 Objetivo General.....	15
1.4.2 Objetivos específicos.....	16
CAPÍTULO II.....	17
MARCO TEÓRICO	17
2.1 ANTECEDENTES	17
2.2 BASES TEÓRICAS	19
2.2.1 Definición y epidemiología de la artritis reumatoide	19
2.2.2 Fisiopatología y mecanismos subyacentes de la artritis reumatoide	19
2.2.3 Impacto de la artritis reumatoide en la calidad de vida y la capacidad funcional	21
2.2.4 Efectos en la calidad de vida	22
2.2.5 Efectos en la capacidad funcional	22
2.2.6 Terapias biológicas para la artritis reumatoide.....	23
2.2.7 Tipos de terapias biológicas disponibles	23
2.2.8 Eficacia y seguridad de las terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide	23
2.2.9 Beneficios de las terapias biológicas	23

2.2.10 Moléculas pequeñas como nuevas opciones terapéuticas para la artritis reumatoide	24
2.2.11 Mecanismos de acción de las moléculas pequeñas	24
2.2.12 Tipos de moléculas pequeñas en desarrollo	24
2.2.13 Beneficios de combinar terapias biológicas y moléculas pequeñas	25
2.2.14 Enfoques individualizados para la selección de la terapia combinada.....	25
CAPÍTULO III	26
METODOLOGÍA.....	26
3.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS.....	26
3.2 EXTRACCIÓN DE DATOS.....	26
3.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	27
3.4 DIAGRAMA DE FLUJO.....	28
CAPÍTULO IV.....	29
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	29
CAPITULO V.....	41
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	41
5.1 CONCLUSIONES.....	41
5.2 RECOMENDACIONES.....	41
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	42

RESUMEN

El estudio tuvo como objetivo, identificar los avances en el tratamiento de la artritis reumatoide, enfocándose en terapias biológicas y moléculas pequeñas, mediante una revisión bibliográfica. Se llevó a cabo una revisión descriptiva y retrospectiva de literatura científica, publicada en los últimos diez años, tanto en inglés como en español. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, Google Académico y Elsevier Library, utilizando operadores booleanos y palabras clave específicas. De un total de 74 artículos identificados, se seleccionó una muestra final de 29 estudios, tras una revisión detallada de resúmenes y textos completos. Los estudios seleccionados fueron organizados en una tabla para su análisis. Los estudios revisados señalaron que, las terapias biológicas, como abatacept y sarilumab, son altamente efectivas para tratar la artritis reumatoide refractaria, logrando una notable remisión y mejoría en los síntomas clínicos. De igual manera, las moléculas pequeñas, como los inhibidores de JAK, mostraron una alta efectividad y una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes, lo que las convierte en una alternativa viable a las terapias biológicas tradicionales. Sin embargo, los inhibidores de JAK presentaron un mayor riesgo de infecciones. Tanto las terapias biológicas como las moléculas pequeñas, han demostrado ser eficaces en el manejo de la artritis reumatoide refractaria, aunque las primeras destacan por su acción potente, mientras que los inhibidores de JAK ofrecen alta eficacia y mayor tolerabilidad en algunos casos.

Palabras clave: Terapias biológica, Artritis Reumatoide, Inhibidores de las Cinasas Janus, Eficacia, Seguridad.

ABSTRACT

The study aimed to identify advancements in the treatment of rheumatoid arthritis, focusing on biological therapies and small molecules through a bibliographic review. A descriptive and retrospective review of scientific literature published in the last ten years, in both English and Spanish, was conducted. The search was conducted using Boolean operators and specific keywords in the PubMed, Google Scholar, and Elsevier Library databases. From a total of 74 identified articles, a final sample of 29 studies was selected after a detailed review of abstracts and full texts. The selected studies were organized into a table for analysis. The reviewed studies indicated that biological therapies, such as abatacept and sarilumab, are highly effective in treating refractory rheumatoid arthritis, achieving significant remission, and improving clinical symptoms. Similarly, small molecules, such as JAK inhibitors, demonstrated high effectiveness and significantly improved patient quality of life, making them a viable alternative to traditional biological therapies. However, JAK inhibitors showed a higher risk of infections. Both biological therapies and small molecules have proven to be effective in managing refractory rheumatoid arthritis, with the former standing out for their potent action and JAK inhibitors offering high efficacy and more excellent tolerability in some cases.

Keywords: Biological therapies, Rheumatoid Arthritis, Janus Kinase Inhibitors, Efficacy, Safety.

Reviewed by:



RAQUEL VERÓNICA
ABARCA SÁNCHEZ

Lic. Raquel Verónica Abarca Sánchez. Msc.
ENGLISH PROFESSOR
c.c. 0606183804

CAPÍTULO I.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune que afecta diversas articulaciones de manera bilateral y se caracteriza por la inflamación crónica de la membrana sinovial. Aunque la AR ha sido históricamente manejable, continúa siendo una enfermedad que provoca discapacidad, afectación laboral y una notable disminución en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. A pesar de los avances en su manejo, la carga de la enfermedad sigue siendo significativa para muchos pacientes. (1)

En respuesta a estos desafíos, se han desarrollado opciones terapéuticas recientes, como las terapias biológicas y las pequeñas moléculas, que representan alternativas prometedoras en el tratamiento de la AR. Estos avances han mejorado significativamente el control de la enfermedad, reflejando un progreso científico crucial. El desarrollo continuo de estos tratamientos subraya la importancia de la investigación para ofrecer soluciones más efectivas y mejorar la calidad de vida de quienes sufren de AR. (2)

Los productos biológicos son fármacos obtenidos a partir de células vivas o procesos biológicos. Estas sustancias, generalmente de naturaleza compleja, incluyen proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos, células o tejidos destinados a trasplantes, o combinaciones complejas de estos elementos. Debido a su origen y composición, los productos biológicos representan un enfoque innovador en la medicina, ofreciendo tratamientos personalizados y efectivos para diversas enfermedades, incluidas algunas que antes eran difíciles de tratar. (3)

En contraste, los medicamentos producidos mediante síntesis química se conocen como moléculas pequeñas. Estos fármacos, simples en su estructura, constituyen la mayoría de los medicamentos patentados en el mercado, así como sus versiones genéricas. Las moléculas pequeñas han sido fundamentales para el desarrollo de la farmacología moderna, ya que ofrecen tratamientos accesibles y efectivos para una amplia gama de enfermedades. (4)

Asimismo, la complejidad estructural de los productos biológicos, aunque ofrece ventajas terapéuticas, también dificulta su caracterización y hace que los efectos clínicos en los pacientes sean menos predecibles. (5) En contraste, las moléculas pequeñas, presentan un perfil más estable y, por lo general, no desencadenan respuestas inmunes, lo que las convierte en una opción más predecible y segura para muchos tratamientos. (6)

Por consiguiente, las recientes estrategias para abordar la AR han representado un avance significativo en el manejo de la enfermedad, permitiendo que la mayoría de los pacientes alcancen la remisión de las manifestaciones clínicas cuando el diagnóstico se realiza en etapas tempranas. No obstante, es fundamental seguir explorando y comparando la eficacia de las terapias biológicas y las moléculas pequeñas. En este contexto, el presente estudio se enfoca en evaluar estos avances mediante una revisión bibliográfica que examina la efectividad de ambas opciones terapéuticas.

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, la prevalencia de la artritis reumatoide se sitúa aproximadamente entre el 0.5 % y el 1.0 % de la población mundial, siendo las mujeres más propensas a padecer la enfermedad con un riesgo dos o tres veces mayor que los hombres. Estas condiciones pueden llevar a una anquilosis articular progresiva, así como a la destrucción, deformidades y eventual discapacidad. (7)

En América Latina, distintas investigaciones han calculado que la prevalencia de la AR se encuentra en un rango de entre el 0.2 % y el 0.5 % en la población mayor de 16 años. Estos datos subrayan la importancia de comprender la amplitud del impacto de esta enfermedad en la región, destacando la necesidad de abordar de manera efectiva tanto su diagnóstico como su tratamiento. (8)

Por ende, los avances terapéuticos han permitido no solo reducir los síntomas, sino también frenar la progresión de la enfermedad y prevenir el daño articular irreversible. Los tratamientos convencionales, como los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), son ampliamente utilizados como primera línea terapéutica. Sin embargo, en casos donde estos tratamientos no logran controlar adecuadamente la actividad de la AR, es crucial recurrir a terapias alternativas más avanzadas.

Entre estas opciones, las terapias biológicas y los medicamentos de moléculas pequeñas ofrecen una alternativa crucial para pacientes con AR, en quienes los tratamientos convencionales no son efectivos o tolerables. Aunque no son de primera línea, estas opciones pueden mejorar significativamente la calidad de vida y ofrecer un control más preciso de la enfermedad.

Además, en pacientes con manifestaciones más severas o complicaciones adicionales, como la afectación de órganos o el riesgo elevado de discapacidad, estas alternativas pueden marcar una diferencia significativa en términos de calidad de vida y control a largo plazo de la enfermedad. Por tanto, es fundamental seguir investigando y revisando su uso, tanto en el contexto clínico global como en regiones específicas, donde los datos sobre su aplicación y efectividad aún son limitados.

Ante este panorama, se plantea la imperiosa necesidad de realizar una revisión bibliográfica exhaustiva centrada en los avances en el tratamiento de la artritis reumatoide.

En el contexto ecuatoriano, la limitada disponibilidad de datos es evidente, ya que no se cuenta con un registro nacional que aborde de manera integral la prevalencia e incidencia. Esta carencia de información se agrava al no disponer de datos relevantes sobre la efectividad de los novedosos avances farmacológicos en el tratamiento de esta enfermedad.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los avances más recientes en el tratamiento de la artritis reumatoide, centrándose en terapias biológicas y moléculas pequeñas, y cómo pueden estas innovaciones mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados?

1.3 JUSTIFICACIÓN

La identificación de avances en el tratamiento de la artritis reumatoide mediante una revisión bibliográfica se fundamenta en la necesidad de actualizar y consolidar el conocimiento teórico existente. Por lo tanto, desde un punto de vista teórico, la investigación sobre los avances en el tratamiento de la artritis reumatoide es de suma importancia debido a la complejidad y la impactante prevalencia de esta enfermedad autoinmune.

La justificación metodológica de esta investigación se basa en que, aunque no introduce un nuevo instrumento, el análisis crítico de los avances en terapias biológicas y moléculas pequeñas para la artritis reumatoide puede mejorar la precisión de cuestionarios existentes. Los resultados ayudarán a validar y ajustar dichos instrumentos, incrementando su aplicabilidad en futuras investigaciones. Esta revisión bibliográfica ofrece una estrategia metodológica replicable, generando conocimiento confiable que optimiza la evaluación de variables como la efectividad de los tratamientos y la calidad de vida de los pacientes.

La comparación detallada de terapias biológicas y moléculas pequeñas en este estudio es crucial, a pesar de que estos grupos farmacológicos no son la primera opción terapéutica en la AR y se utilizan en menos del 1 % de los casos. Sin embargo, su estudio puede aportar datos valiosos sobre su efectividad en pacientes refractarios a tratamientos convencionales. Este análisis contribuirá a identificar vacíos en el conocimiento actual y abrirá nuevas preguntas de investigación, avanzando en el desarrollo de estrategias más efectivas para el manejo de la AR en casos complejos.

Este trabajo beneficiará a un pequeño grupo de pacientes que no logran controlar la actividad clínica de la artritis reumatoide con los fármacos convencionales, quienes podrían ser candidatos a terapias biológicas. Aunque no es una opción de primera línea, el acceso a tratamientos más específicos y personalizados, basados en el algoritmo de prescripción de terapia biológica para enfermedades reumáticas, podría mejorar su calidad de vida. Además, los profesionales de la salud se beneficiarán con información actualizada para tomar decisiones informadas, y la comunidad científica podrá explorar nuevas líneas de investigación en la AR.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo General

Identificar los avances en el tratamiento de la artritis reumatoide, desde un enfoque especial en terapias biológicas y moléculas pequeñas mediante una revisión bibliográfica.

1.4.2 Objetivos específicos

- Analizar los estudios científicos más recientes que aborden la eficacia de las terapias biológicas utilizadas en el tratamiento de la artritis reumatoide.
- Examinar la eficacia de las moléculas pequeñas utilizadas en el tratamiento de la artritis reumatoide.
- Comparar las terapias biológicas y moléculas pequeñas en relación a frecuencia de uso, seguridad y tolerabilidad en el tratamiento de la artritis reumatoide.

CAPÍTULO II.

MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

Las terapias biológicas han transformado el tratamiento de la AR al ofrecer alternativas que actúan específicamente sobre las vías inmunológicas involucradas en la enfermedad. Estos tratamientos han demostrado ser prometedores en la reducción de la actividad inflamatoria y en la prevención del daño articular a largo plazo. A continuación, se presentan antecedentes clave que examinan la eficacia y seguridad de las terapias biológicas en el manejo de la AR.

En España, Alcaide et al. (9) llevaron a cabo una encuesta nacional para evaluar el estado, control, impacto y manejo de la AR desde la perspectiva de los pacientes. El estudio incluyó a 882 personas con AR, de las cuales el 89 % eran mujeres, con una mediana de edad de 52 años. Los resultados mostraron que el 56.8 % de los pacientes tenía una alta actividad de la enfermedad y que el dolor promedio se situaba en 5.1 en una escala de 0 a 10.

Además, el 87.9 % de los encuestados seguía algún tratamiento para la AR, de los cuales el 45.9 % usaba terapias biológicas, biosimilares o pequeñas moléculas. A pesar de ello, un 17.3 % de los pacientes no estaba satisfecho con su tratamiento, reflejando un alto impacto de la enfermedad, especialmente a nivel emocional (31.5 %) y en el ámbito laboral o académico (29.2 %), lo que subraya la necesidad de mejorar el manejo de la AR en estos pacientes. (9)

Por otro lado, las moléculas pequeñas, han surgido como una opción eficaz en el tratamiento de la AR refractaria, ofreciendo un enfoque novedoso para modular la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Además, estos tratamientos orales han demostrado ser efectivos, especialmente en pacientes que no responden a otras terapias.

En España, Oliva (10) en 2022, evaluaron la eficacia y seguridad de los inhibidores de JAK quinasas (jakinibs) en el tratamiento de la AR, se basó en un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico que incluyó a 68 pacientes que recibieron tofacitinib, baricitinib, upadacitinib o filgotinib. La eficacia se evaluó a los 6 y 12 meses, mientras que la seguridad se analizó trimestralmente durante un año.

Los resultados indicaron que un 33 % de los pacientes tratados con tofacitinib, un 43 % con baricitinib, y un 39 % con upadacitinib alcanzaron la remisión a los 12 meses. El estudio concluye que los jakinibs ofrecen una alternativa oral eficaz para muchos pacientes con AR. Baricitinib y upadacitinib demostraron ser más eficaces que tofacitinib, con una mayor proporción de pacientes en remisión y una disminución en la escala DAS28. Sin embargo, las reacciones adversas, especialmente infecciones, fueron más frecuentes con tofacitinib, lo que llevó a un mayor porcentaje de discontinuaciones. (10)

Asimismo, Genovese et al. (11) en 2018, realizaron un estudio de fase 3, controlado, aleatorizado y doble ciego en 153 centros de 26 países para evaluar la eficacia de upadacitinib en pacientes con AR. El estudio incluyó 499 pacientes, quienes recibieron upadacitinib 15 mg o 30 mg, o placebo durante 12 semanas. Los resultados mostraron que durante la semana 12, el 65 % de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y el 56 % con upadacitinib 30 mg alcanzaron ACR20, en comparación con el 28 % en el grupo placebo. Ambos grupos de dosis mostraron mejoras rápidas y significativas frente a placebo.

Upadacitinib, en ambas dosis, demostró ser eficaz en el tratamiento de la AR refractaria, superando significativamente al placebo en la reducción de la actividad de la enfermedad en un período de 12 semanas. Estos resultados respaldan el uso de upadacitinib como una opción viable para el manejo de la AR, con un perfil de seguridad aceptable. (11)

Por último, Bechman et al. (12) en 2019, llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis de 21 estudios controlados aleatorizados de fase II y III, involucrando a 22288 pacientes, para evaluar la seguridad de los inhibidores de JAK (tofacitinib, baricitinib, y upadacitinib) en el tratamiento de la AR. Los resultados indicaron que las tasas de infecciones graves fueron de 1.97 para tofacitinib, 3.16 para baricitinib, y 3.02 para upadacitinib. Además, el riesgo de herpes zóster fue mayor con baricitinib (TIR 2.86) en comparación con placebo.

Los inhibidores de JAK son efectivos y generalmente seguros en el tratamiento de la AR, aunque presentan un mayor riesgo de infecciones graves y herpes zóster, especialmente con baricitinib. Estos hallazgos subrayan la importancia de la monitorización cuidadosa de los pacientes durante el tratamiento con moléculas pequeñas. (12)

Finalmente, la elección entre terapias biológicas y moléculas pequeñas en el tratamiento de la AR depende de varios factores, como la frecuencia de uso, seguridad y tolerabilidad. Ambas opciones han demostrado ser efectivas, pero presentan perfiles de seguridad y riesgos de efectos secundarios diferentes. A continuación, se presentan antecedentes que exploran estas comparaciones en la práctica clínica.

Venerito et al. (13) en 2019, llevaron a cabo un metaanálisis de red bayesiana que incluyó 14 estudios para comparar la eficacia de diferentes medicamentos, como tofacitinib, etanercept, y rituximab, en pacientes con AR temprana. En cuanto a los resultados, tofacitinib demostró una efectividad del 64.83 % en respuesta ACR50, mientras que rituximab lideró con un 52.81 % en respuesta ACR70. Este análisis destaca que tofacitinib y rituximab son particularmente efectivos para inducir respuestas ACR50 y ACR70, respectivamente, en pacientes con AR temprana.

De igual manera, Sung y Lee (14) en 2021, realizaron un metaanálisis de red bayesiana que abarcó nueve ensayos controlados aleatorizados, sumando un total de 3577 pacientes. Este estudio comparó los efectos de fármacos biológicos no TNF y los inhibidores de JAK en pacientes con respuesta inadecuada a tratamientos con TNF. Se encontró que los

inhibidores de JAK lograron las tasas de respuesta ACR20 más altas, mientras que los biológicos no TNF mostraron mayor efectividad en la respuesta ACR70. En términos de seguridad, no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos, lo que sugiere una eficacia comparable entre ambas opciones.

Por último, Chiu et al. (15) en 2024, realizaron un análisis retrospectivo utilizando datos del Registro de Productos Biológicos de Hong Kong, abarcando desde 2008 hasta 2021, para comparar tratamientos con inhibidores de JAK y TNF en pacientes con AR. Los resultados mostraron que los inhibidores de TNF presentaron una menor tasa de infecciones en comparación con los inhibidores de JAK, destacando una mayor incidencia de herpes zóster en pacientes tratados con JAKi. Estos hallazgos sugieren que los TNFi pueden ser una opción más segura en términos de riesgo de infecciones.

2.2 BASES TEÓRICAS

2.2.1 Definición y epidemiología de la artritis reumatoide

La AR es una enfermedad crónica auto inmunitaria que afecta principalmente a las articulaciones, caracterizándose por la inflamación y el daño progresivo del cartílago, la membrana sinovial y los huesos. (16) Esta enfermedad sistémica también puede afectar otros órganos y sistemas del cuerpo, como el corazón, los pulmones, los ojos y la piel. (17) En lo que respecta a la epidemiología se dice que según Lavariega et al. (8) señala que:

- La AR es la enfermedad reumática más prevalente en el mundo, afectando a aproximadamente 1 % de la población adulta. (8)
- La prevalencia de la AR aumenta con la edad, siendo más común en mujeres que en hombres. (8)
- La incidencia de la AR varía según la región geográfica, con mayor prevalencia en América del Norte y Europa. (8)
- Se estima que, en Latinoamérica, la prevalencia de la AR oscila entre 0.5 % y 1.5 %, con alrededor de 10 millones de personas afectadas. (8)

2.2.2 Fisiopatología y mecanismos subyacentes de la artritis reumatoide

La AR es una enfermedad compleja con una fisiopatología aún no completamente comprendida. Sin embargo, se sabe que se produce por una combinación de factores genéticos, ambientales e inmunológicos. (18) Las células inmunitarias, especialmente los linfocitos T y las células B, se activan erróneamente y atacan las articulaciones sanas como si fueran agentes patógenos. Esta activación inapropiada del sistema inmune desencadena una cascada de eventos inflamatorios que dañan el cartílago, el revestimiento sinovial y los huesos de las articulaciones. (19)

Mecanismos inmunológicos:

La AR se caracteriza por una respuesta inmunológica anormal dirigida contra las propias articulaciones. El sistema inmunológico reconoce erróneamente las células del revestimiento de las articulaciones como invasoras, lo que desencadena una inflamación crónica que daña el cartílago, la membrana sinovial y los huesos. (20)

Papel de las células inmunitarias:

Las células inmunitarias, también conocidas como leucocitos, son componentes esenciales del sistema inmunológico, la defensa natural del cuerpo contra agentes patógenos como bacterias, virus, hongos y parásitos. (21) Estas células especializadas circulan por la sangre y los tejidos corporales, trabajando en conjunto para detectar, eliminar y destruir cualquier amenaza potencial para la salud. (17) Según Feria et al. (19) existen diversas células inmunitarias que participan en la inflamación de la AR, incluyendo:

- **Células T:** Estas células son responsables de iniciar y mantener la respuesta inmunológica. (19)
- **Células B:** Producen anticuerpos que atacan las células del revestimiento de las articulaciones. (19)
- **Macrófagos:** Estas células fagocíticas eliminan las células muertas y los desechos, pero también contribuyen a la inflamación. (19)
- **Células dendríticas:** Estas células presentan antígenos a las células T y B, activando la respuesta inmunológica. (19)

Las Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide:

La Interleucina-6 (IL-6) es un regulador clave en la patogénesis de la AR. Es identificada como un factor que induce la producción de inmunoglobulina, la IL-6 es producida por diversos tipos de células, incluidos monocitos, linfocitos T, fibroblastos y células endoteliales. (22) En la membrana sinovial de la AR, la IL-6 se secreta principalmente a partir de fibroblastos sinoviales y células B. (23) La producción sostenida de IL-6 en los fibroblastos sinoviales después de la estimulación con TNF- α es una característica distintiva de la AR. Esta citocina juega un papel crucial en la proliferación de células T CD4⁺, la diferenciación de células Th17 y el desarrollo de la artritis, lo que sugiere una interacción coordinada entre TNF, IL-17 e IL-6 en la patogenia de la AR. (24)

La IL-6 actúa sinérgicamente con TNF e IL-17 en la inflamación crónica de la AR. Mientras que el TNF induce la expresión de múltiples citocinas y quimiocinas en fibroblastos, la IL-17 por sí sola tiene un efecto limitado. Sin embargo, la coestimulación con TNF e IL-17 induce y amplifica la expresión de varios genes, incluidos CXCL1, CXCL2, CXCL3, IL-6, IL-8 y MMP-3, a través del inhibidor atípico del factor kappa B (I κ B) I κ B ζ . (25) Esta regulación sinérgica está mediada por la interacción de I κ B ζ con NF- κ B en fibroblastos inflamados, destacando la complejidad de la respuesta inflamatoria en la AR. La IL-6 activa una cascada de señalización intracelular mediante la unión a su receptor IL-6R α , que puede estar en su forma transmembrana o soluble, facilitando así diversas vías de señalización. (26)

La IL-6 participa en una variedad de procesos fisiológicos, incluidos la respuesta inmunitaria, la inflamación y el metabolismo óseo. Regula la diferenciación de células T reguladoras (Treg) y células Th17, la osteoclastogénesis y la producción de VEGF. (27) La vía IL-6-STAT3 es crucial para el desarrollo de células Th17 y para la reprogramación de células Treg en células similares a Th17. (28) Además, la IL-6 en combinación con TNF regula la osteoclastogénesis, lo que contribuye a la erosión ósea en la AR. La IL-6 también

promueve la angiogénesis mediante la regulación positiva de VEGF, un proceso vital en las etapas tempranas de la patogénesis de la AR. (29)

La importancia de la IL-6 en la AR ha llevado al desarrollo de terapias dirigidas contra esta citocina. El anticuerpo anti-receptor de IL-6 fue aprobado por primera vez para la AR en 2008, mostrando alta eficacia en el tratamiento de la enfermedad. (30) Sin embargo, la variabilidad en la concentración de IL-6 entre los pacientes ha complicado su aplicación clínica.

Factor de Necrosis Tumoral (TNF) en la fisiopatología de la artritis reumatoide:

El Factor de Necrosis Tumoral (TNF) desempeña un papel crucial en la patogénesis de la AR. Principalmente, la molécula precursora de TNF- α se produce como una proteína transmembrana (memTNF), que luego es escindida por la enzima convertidora de TNF- α (TACE), liberando TNF soluble (sTNF). (24) Los macrófagos derivados de monocitos son una de las principales fuentes de TNF, pero también se ha identificado la producción de TNF en células T y B en la membrana sinovial afectada por la AR. (23) Los autoanticuerpos anti-proteína citrulinada (ACPA) forman complejos inmunes que estimulan a los macrófagos para que produzcan TNF y otras citocinas proinflamatorias, amplificando así la respuesta inflamatoria. (31)

El TNF es un regulador clave en la patogénesis de la AR, con una señalización que afecta diversos procesos celulares. Activa células endoteliales y recluta células proinflamatorias como fibroblastos sinoviales y macrófagos, los cuales liberan citocinas como IL-6, IL-1 β y más TNF. (32) Además, el TNF regula el desarrollo de células T colaboradoras Th1 y Th17, la producción de anticuerpos y la diferenciación de osteoclastos, contribuyendo así a la destrucción articular. (33) Estudios han demostrado que el TNF producido por células mieloides controla la aparición de artritis regulando la activación de fibroblastos sinoviales, mientras que el TNF derivado de células B influye en la gravedad de la artritis a través de la inducción de autoanticuerpos. (34)

El TNF ejerce sus efectos a través de dos receptores principales: TNFR1 y TNFR2. TNFR1 se expresa de manera ubicua y está involucrado en la activación de la transcripción de genes inflamatorios mediante la vía del factor nuclear kappa B (NF- κ B). Por otro lado, TNFR2 se expresa principalmente en células T, células mieloides y células endoteliales, y tiene funciones protectoras al promover la función y supervivencia de las células T reguladoras (Treg). La señalización a través de TNFR1 tiende a exacerbar la inflamación y la destrucción articular, mientras que la señalización a través de TNFR2 puede mitigar estos efectos al mantener la homeostasis inmunológica y prevenir la autoinmunidad. Esta dualidad en la función de los receptores de TNF sugiere posibles enfoques terapéuticos para modular la actividad de TNF en la AR. (22)

2.2.3 Impacto de la artritis reumatoide en la calidad de vida y la capacidad funcional

La AR puede tener un impacto significativo en la calidad de vida y la capacidad funcional de las personas que la padecen. Los síntomas de la enfermedad, como el dolor, la

rigidez articular, la fatiga y la limitación de la movilidad, pueden interferir con las actividades diarias, las relaciones sociales y el trabajo. (35)

2.2.4 Efectos en la calidad de vida

La calidad de vida en pacientes con AR está afectada debido a las limitaciones físicas y el dolor crónico que caracterizan esta enfermedad. La AR no solo impacta el funcionamiento físico, limitando la capacidad para realizar actividades cotidianas, sino que también afecta significativamente la salud emocional y las relaciones sociales de los pacientes. Estas limitaciones pueden llevar a una disminución en la independencia y la necesidad de cambios en la vida profesional y personal, lo que contribuye a un deterioro general de la calidad de vida. (36)

La calidad de vida en pacientes con AR se evalúa frecuentemente utilizando herramientas como el Cuestionario de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud (WHOQOL-BREF) y la Encuesta de salud de formato corto (SF-36). Estas herramientas permiten medir cómo la enfermedad afecta el bienestar general, la percepción de la salud, y el funcionamiento físico y social de los pacientes. Los estudios han demostrado que los pacientes con AR reportan puntajes significativamente más bajos en áreas como la movilidad y la interacción social en comparación con la población general. Específicamente, la Escala analógica visual para el dolor (VAS Pain) muestra que un mayor nivel de dolor está asociado con un peor funcionamiento físico y social, lo que subraya el impacto del dolor crónico en la vida diaria. (37)

Además, el estudio indica que la experiencia del dolor en pacientes con AR se asocia con una peor percepción de la salud general, un funcionamiento físico reducido y una disminución en el bienestar social. La incapacidad para llevar una vida normal, junto con la sensación de inadecuación en el ámbito laboral y social, puede inducir trastornos emocionales como depresión y ansiedad, exacerbando el impacto negativo en la calidad de vida. Es crucial abordar estos aspectos en el tratamiento y rehabilitación de personas con AR para mejorar su bienestar integral. (37)

2.2.5 Efectos en la capacidad funcional

Los efectos más graves de la AR, como la pérdida de la función física y el dolor crónico, se miden y documentan utilizando índices como el Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI) y la Escala analógica visual para el dolor (VAS Pain). Estos instrumentos demuestran que el dolor constante y la limitación física severa tienen un impacto directo en la capacidad de los pacientes para realizar actividades cotidianas. Los estudios muestran que los pacientes con mayores puntuaciones de discapacidad en el HAQ-DI tienden a reportar una peor calidad de vida general. Además, los hallazgos indican que el deterioro funcional se correlaciona significativamente con una percepción negativa de la salud y una mayor prevalencia de trastornos emocionales, como la depresión y la ansiedad, exacerbando el sufrimiento del paciente y su calidad de vida en general. (37)

2.2.6 Terapias biológicas para la artritis reumatoide

Las terapias biológicas son una clase de medicamentos que se dirigen a moléculas específicas del sistema inmunológico involucradas en la inflamación de la AR. (38) Estas moléculas, como las citocinas y los factores de crecimiento, actúan como señales que promueven la inflamación y el daño tisular. Las terapias biológicas bloquean o inhiben la acción de estas moléculas, reduciendo la inflamación y mejorando los síntomas de la AR. (16)

2.2.7 Tipos de terapias biológicas disponibles

Existen diferentes tipos de terapias biológicas disponibles para el tratamiento de la AR, cada una con un mecanismo de acción específico, entre ellos se encuentran según Hugo et al.: (39)

- **Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF):** Estos medicamentos bloquean la acción del TNF, una citocina proinflamatoria que juega un papel crucial en la AR. Algunos ejemplos incluyen: adalimumab (Humira), infliximab (Remicade) y etanercept (Enbrel). (39)
- **Inhibidores de las células B:** Estos medicamentos bloquean la activación y proliferación de las células B, que producen anticuerpos que atacan las células del revestimiento de las articulaciones. Un ejemplo es el rituximab (Rituxan). (39)
- **Inhibidores de la interleucina (IL)-1:** Estos medicamentos bloquean la acción de la IL-1, otra citocina pro inflamatoria importante en la AR. Un ejemplo es el anakinra. (39)
- **Inhibidores de la interleucina (IL)-6:** Estos medicamentos bloquean la acción de la IL-6, una citocina que contribuye a la inflamación y la destrucción del cartílago. Un ejemplo es el tocilizumab (Actemra). (39)
- **Inhibidores de Januskinase (JAK):** Estos medicamentos bloquean la actividad de las proteínas JAK, que son esenciales para la señalización de las citocinas. Algunos ejemplos incluyen: tofacitinib (Xeljanz) y baricitinib (Olumiant). (39)

2.2.8 Eficacia y seguridad de las terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide

Las terapias biológicas han demostrado ser una elección alternativa para el tratamiento de la AR, logrando una mejoría significativa en los síntomas y la calidad de vida de los pacientes. Estas terapias pueden reducir el dolor, la rigidez, la hinchazón y la progresión del daño articular. (16)

Es importante destacar que las terapias biológicas no son una cura para la AR y pueden tener algunos efectos secundarios. Estos efectos secundarios pueden ser leves o graves, y generalmente incluyen reacciones en el lugar de la inyección, infecciones y aumento del riesgo de ciertos tipos de cáncer. (17)

2.2.9 Beneficios de las terapias biológicas

Las terapias biológicas han revolucionado el tratamiento de la AR ofreciendo una esperanza real de mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad

crónica. Estos medicamentos, que actúan sobre moléculas específicas del sistema inmunológico involucradas en la inflamación, han demostrado ser altamente efectivos en el control de los síntomas y la progresión de la enfermedad. (39) Entre los principales beneficios de las terapias biológicas, se tienen:

- **Reducción significativa del dolor, la rigidez y la hinchazón articular:** Las terapias biológicas logran una notable mejoría en estos síntomas, permitiendo a los pacientes recuperar la movilidad y funcionalidad articular. (39)
- **Mejora de la calidad de vida:** Al reducir el dolor y la inflamación, las terapias biológicas permiten a los pacientes realizar sus actividades diarias con mayor facilidad, mejorando su calidad de vida en general. (39)
- **Disminución de la necesidad de usar otros medicamentos para el dolor y la inflamación:** Al controlar eficazmente la inflamación, las terapias biológicas pueden reducir la necesidad de usar otros medicamentos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los corticoides, que pueden tener efectos secundarios a largo plazo. (39)

2.2.10 Moléculas pequeñas como nuevas opciones terapéuticas para la artritis reumatoide

En el panorama del tratamiento de la AR, las moléculas pequeñas han surgido como una alternativa prometedora a las terapias biológicas tradicionales. Estas moléculas, de menor tamaño y mayor especificidad, ofrecen la posibilidad de abordar las causas subyacentes de la enfermedad de manera más precisa y con menos efectos secundarios. (40)

2.2.11 Mecanismos de acción de las moléculas pequeñas

Las moléculas pequeñas no actúan directamente sobre las células inmunitarias como lo hacen las terapias biológicas, sino que se dirigen a moléculas específicas dentro de las vías de señalización celular que son cruciales para la inflamación y el daño articular en la AR. Al inhibir estas vías de señalización, las moléculas pequeñas pueden modular la respuesta inmunológica y reducir la inflamación sin afectar a otras funciones inmunitarias esenciales. (20)

2.2.12 Tipos de moléculas pequeñas en desarrollo

Existen diversos tipos de moléculas pequeñas en desarrollo para el tratamiento de la AR, cada una con un mecanismo de acción específico, entre ellos López (41) señala los siguientes:

- **Inhibidores de JAK:** Estos medicamentos bloquean la actividad de las proteínas JAK, que son esenciales para la señalización de las citocinas, moléculas que juegan un papel central en la inflamación de la AR. Algunos ejemplos incluyen: tofacitinib (Xeljanz), baricitinib (Olumiant) y filgotinib (Orencia). (41)
- **Inhibidores de la tirosina cinasa de Syk:** Estos medicamentos bloquean la actividad de la tirosina cinasa de Syk, una enzima que participa en la señalización de los receptores de células B, células inmunitarias que producen anticuerpos que atacan las células del revestimiento articular. Un ejemplo es el fostamatinib (Ruxience). (41)

- **Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE):** Estos medicamentos aumentan los niveles de cAMP, un mensajero intracelular que suprime la inflamación. Un ejemplo es el apremilast (Otezla). (41)
- **Inhibidores de la interleucina (IL)-15:** Estos medicamentos bloquean la acción de la IL-15, una citocina que promueve la activación y proliferación de las células T, células inmunitarias que participan en la respuesta inflamatoria. Un ejemplo es el gitramit (Skysfora). (41)

2.2.13 Beneficios de combinar terapias biológicas y moléculas pequeñas

La AR ha representado un desafío importante para el tratamiento. Sin embargo, en los últimos años, la aparición de nuevas terapias ha revolucionado el panorama del manejo de esta enfermedad. (39) Entre estas innovaciones, se destaca la combinación de terapias biológicas y moléculas pequeñas, ofreciendo un enfoque más preciso y efectivo para combatir la AR. Entre sus principales beneficios se encuentra según Pasquel et al. (16) los siguientes:

- **Mayor eficacia:** La combinación de ambos tipos de medicamentos puede proporcionar una mayor eficacia en el control de la inflamación y la progresión de la enfermedad, superando las limitaciones de cada terapia individual. (16)
- **Sinergia:** Los mecanismos de acción de las terapias biológicas y las moléculas pequeñas pueden complementarse entre sí, potenciando su efecto terapéutico y reduciendo la necesidad de aumentar la dosis de cada medicamento. (16)
- **Flexibilidad:** La combinación de diferentes tipos de medicamentos permite personalizar el tratamiento en función de las necesidades y características individuales de cada paciente. (16)
- **Reducción de la resistencia:** La combinación de terapias con diferentes mecanismos de acción puede ayudar a prevenir o retrasar la aparición de resistencia a un solo medicamento. (16)

2.2.14 Enfoques individualizados para la selección de la terapia combinada

La selección de la terapia combinada ideal para cada paciente debe realizarse de manera individualizada, tomando en cuenta diversos factores como:

- **Severidad de la enfermedad:** Los pacientes con enfermedad grave o que no respondan adecuadamente a una sola terapia pueden beneficiarse de la combinación de terapias biológicas y moléculas pequeñas. (42)
- **Características del paciente:** La edad, las comorbilidades y el historial médico del paciente deben considerarse al elegir la terapia combinada. (42)
- **Perfil de efectos secundarios:** La tolerancia a los efectos secundarios de cada tipo de medicamento es un factor importante a la hora de seleccionar la combinación adecuada. (42)
- **Preferencias del paciente:** Es importante involucrar al paciente en la toma de decisiones sobre su tratamiento, considerando sus preferencias y expectativas. (42)

CAPÍTULO III.

METODOLOGÍA

La metodología aplicada en este proyecto de investigación corresponde a una revisión bibliográfica de los avances en el tratamiento de la artritis reumatoide, específicamente en relación con terapias biológicas y moléculas pequeñas. La estrategia metodológica se basó en el análisis documental a través de la selección, organización e interpretación de artículos científicos relevantes.

Se realizó una exhaustiva búsqueda en diversas bases de datos especializadas en el campo de la salud, incluyendo artículos científicos, revistas especializadas y libros. Los artículos científicos y revisiones sistemáticas de diferentes sociedades y asociaciones científicas a nivel internacional, regional y nacional constituyeron la base de información primaria sobre los avances en tratamientos de la artritis reumatoide.

Para la búsqueda del material bibliográfico, se consultaron bases de datos como PubMed, Mendeley, Google Académico, Elsevier Library, Scielo y Scopus. Se emplearon operadores booleanos (OR, AND, NOT) y palabras clave como "biologicaltherapies," "smallmolecules," "rheumatoidarthritis," "treatmentadvances," y "clinicaltrials." Se incluyeron artículos publicados en los últimos diez años, y se consideraron estudios tanto en inglés como en español. Además, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados para identificar otros estudios potencialmente útiles para la revisión.

Esta metodología permitió una recopilación sistemática y crítica de la literatura existente, proporcionando una visión comprehensiva de los avances en el tratamiento de la artritis reumatoide con enfoques biológicos y de moléculas pequeñas.

3.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS

Criterios de Inclusión:

- Artículos con acceso completo y gratuito ("free full text").
- Artículos publicados en los últimos 10 años.
- Artículos en inglés o español.
-

Criterios de Exclusión:

- Artículos sin acceso completo de manera gratuita.
- Artículos fuera del rango de tiempo de investigación.

3.2 EXTRACCIÓN DE DATOS

En la búsqueda inicial se localizaron un total de 74 artículos distribuidos de la siguiente manera: 28 en PubMed, 32 en Google Académico y 14 en Elsevier Library. De estos, se excluyeron 46 artículos por no cumplir con los criterios de selección. Finalmente, se realizó

una lectura crítica de 29 artículos, los cuales fueron seleccionados: 14 revisiones sistemáticas de PubMed, 11 estudios originales de Google Académico y 4 artículos relacionados con factores de riesgo y enfermedades asociadas a la artritis reumatoide de Elsevier.

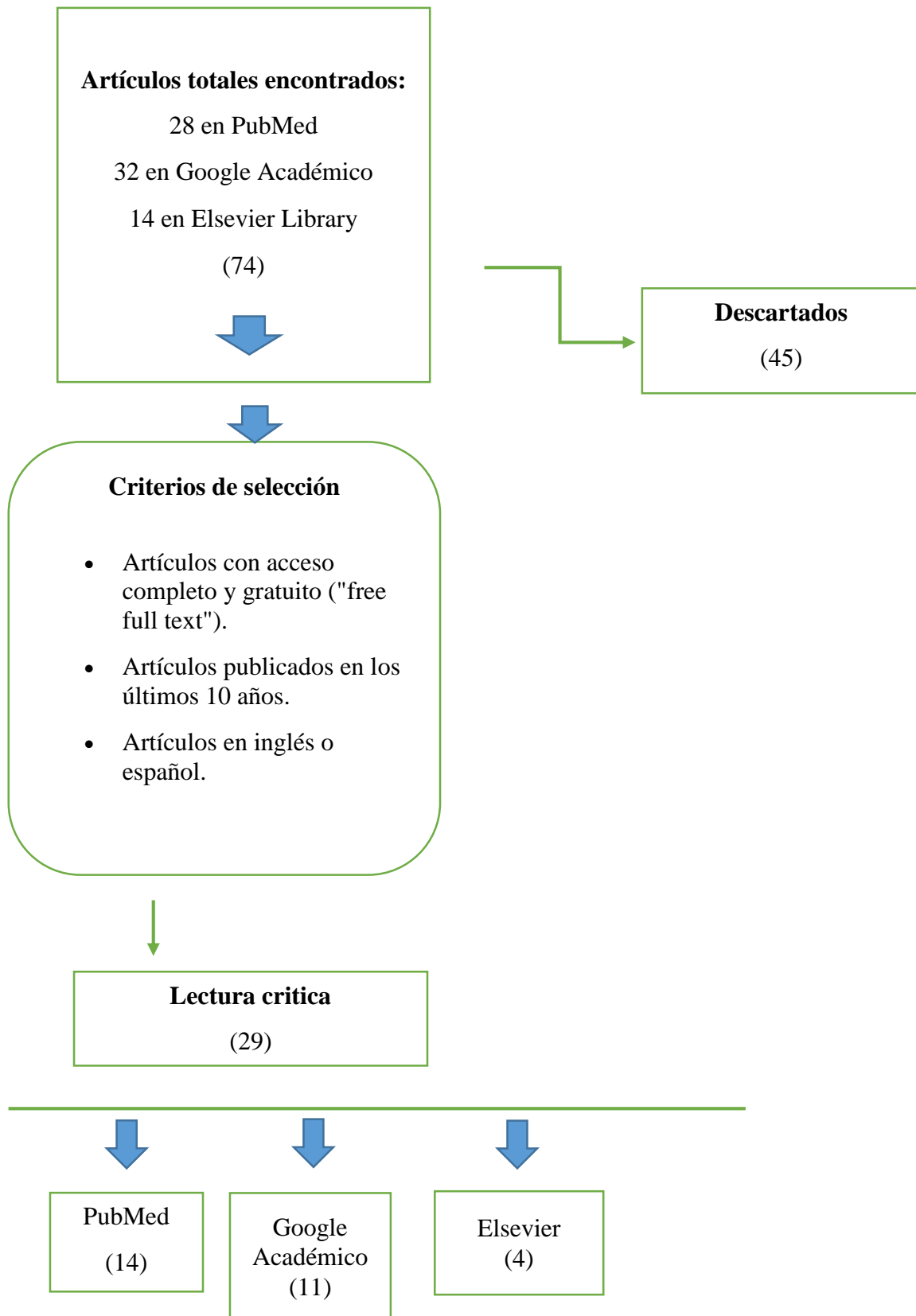
Para proceder a la selección, se revisaron los resúmenes de los artículos y, cuando fue necesario, los textos completos para determinar la pertinencia de la información contenida en relación con nuestro objetivo. La información relevante se organizó en una tabla, permitiendo una visualización clara de los datos más importantes para nuestra investigación. La muestra final consistió en 29 artículos científicos, de los cuales se extrajo información sobre autoría, año de publicación, país de origen, número de sujetos estudiados, tipo de estudio, resultados y conclusiones.

3.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS

En esta revisión sistemática sobre los avances en el tratamiento de la artritis reumatoide con terapias biológicas y moléculas pequeñas, se cumplieron estrictamente las pautas éticas aplicables a las revisiones bibliográficas. Los estudios seleccionados fueron analizados con total transparencia y objetividad en el análisis e interpretación de los datos, respetando las normativas éticas internacionales y siguiendo las directrices establecidas por las asociaciones científicas pertinentes, garantizando así la integridad y credibilidad del proceso de investigación.

Los artículos incluidos en esta revisión fueron evaluados para garantizar la ausencia de conflictos de intereses declarados por los autores originales. Asimismo, se siguieron las mejores prácticas para la realización de revisiones bibliográficas, incluyendo la correcta citación de fuentes y el respeto por la propiedad intelectual de los estudios revisados. Este enfoque ético fue esencial para mantener la credibilidad y la validez de los resultados obtenidos en esta investigación.

3.4 DIAGRAMA DE FLUJO



CAPÍTULO IV.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 1. Eficacia de las terapias biológicas utilizadas en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Autor y año	Metodología	Muestra	Intervención	Hallazgo
Lund et al. (43) 2020	Ensayo clínico de fase IV, aleatorizado, abierto, con evaluador ciego y con múltiples brazos.	812 pacientes.	(a) Tratamiento convencional activo (b) Certolizumabpegol (c) Abatacept (d) Tocilizumab.	Las terapias biológicas, especialmente abatacept, son efectivas en la remisión de la artritis reumatoide temprana, demostrando altas tasas de éxito.
Mease et al. (44) 2017	Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	424 pacientes.	Recibieron 125 mg de abatacept subcutáneo semanalmente o placebo durante 24 semanas. Los pacientes que no mostraron una mejora $\geq 20\%$ en el recuento de articulaciones en la semana 16 fueron cambiados a abatacept en una fase abierta del estudio.	El tratamiento con abatacept mejoró la respuesta ACR20, mostró eficacia en manifestaciones musculoesqueléticas y mantuvo un perfil de seguridad favorable. El impacto en lesiones de psoriasis fue modesto, confirmando su eficacia en artritis reumatoide.
Ramiro et al. (45) 2017	Revisión sistemática de estudios observacionales	26 estudios observacionales	Comparación de cualquier FAME (sintético o biológico) con otra intervención para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide.	Estos hallazgos confirman que los bDMARD son efectivos en el tratamiento de la AR, aunque presentan un mayor riesgo de infecciones graves y tuberculosis, pero no aumentan el riesgo de neoplasias malignas en general.

<p>Sung y Lee (14) 2021</p>	<p>Estudio de metaanálisis de red bayesiana, que incluye tanto datos directos como indirectos.</p>	<p>9 ensayos controlados aleatorizados con un total de 3577 pacientes.</p>	<p>Se compararon los efectos de fármacos biológicos no TNF (abatacept, rituximab, tocilizumab, salirumab, sirukumab) contra los inhibidores de JAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib) en pacientes con respuesta inadecuada a tratamientos con TNF.</p>	<p>Tanto los fármacos biológicos no anti-TNF como los inhibidores de JAK demostraron ser efectivos para pacientes con artritis reumatoide activa refractaria al tratamiento anti-TNF. No se observaron diferencias significativas en términos de seguridad entre estos tratamientos durante el periodo de estudio de 12 semanas.</p>
<p>Burmester et al. (46) 2017</p>	<p>Ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y controlado con placebo.</p>	<p>369 pacientes con artritis reumatoide activa que no podían continuar con metotrexato.</p>	<p>Recibieron sarilumab (200 mg cada 2 semanas) o adalimumab (40 mg cada 2 semanas) en monoterapia durante 24 semanas.</p>	<p>Sarilumab en monoterapia fue más efectivo que adalimumab en monoterapia en pacientes con artritis reumatoide activa, demostrando mayor reducción en la actividad de la enfermedad y mejores tasas de respuesta clínica, con perfiles de seguridad similares.</p>
<p>Fakhouri et al. (47) 2020</p>	<p>Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados (RCT) y metaanálisis en red bayesiana.</p>	<p>19 ensayos controlados aleatorizados.</p>	<p>Comparación de la eficacia de BARI 4 mg + MTX frente a adalimumab, abatacept, infliximab, rituximab y tocilizumab combinados con MTX, usando ACR20, ACR50 y</p>	<p>Baricitinib 4 mg + MTX mostró ser una opción de tratamiento eficaz en pacientes con respuesta inadecuada a MTX, superando a varios biológicos en ACR20 y ACR70, según el metaanálisis en red.</p>

			ACR70 a 24 semanas.	
Yoo et al. (48) 2016	Estudio aleatorizado de 54 semanas (PLANETRA).	302 pacientes.	Los pacientes recibieron CT-P13 (3 mg/kg) por vía intravenosa cada 8 semanas desde la semana 62 a la 102. Todos los pacientes continuaron con metotrexato concomitante.	Se observaron eficacia y tolerabilidad comparables en pacientes que cambiaron de RP a CT-P13 durante un año adicional y en aquellos que recibieron tratamiento a largo plazo con CT-P13 durante 2 años, confirmando la efectividad del biosimilar.
Venerito et al. (13) 2019	Metaanálisis de red bayesiana, ensayos controlados aleatorizados (ECA).	14 estudios.	Comparación de la eficacia de diferentes medicamentos (tofacitinib, etanercept, rituximab, entre otros) en pacientes con artritis reumatoide temprana.	Este estudio único, centrado en RCT de pacientes con artritis reumatoide temprana, destaca a tofacitinib y rituximab como los más efectivos para inducir respuestas ACR50 y ACR70 respectivamente.

Elaboración propia.

Los estudios revisados presentan similitudes y diferencias importantes en cuanto a la eficacia de las terapias biológicas para la artritis reumatoide. Lund et al. (43) demostró que, abatacept logró la mayor tasa de remisión de la enfermedad (52 %), lo que concuerda con los hallazgos de Mease et al., (44) quien también observó que, abatacept mejoró significativamente la respuesta ACR20 frente a placebo. Ambos estudios refuerzan la eficacia de abatacept, como una de las opciones biológicas más eficaces para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Sin embargo, Burmester et al., (46) encontró que, sarilumab fue más efectivo que adalimumab, lo que introduce variaciones en cuanto a cuál terapia biológica es superior. Se demostró, mejores resultados en la reducción de la actividad de la enfermedad, sugiriendo que diferentes biológicos podrían ser más efectivos, dependiendo del perfil del paciente. Esto coincide parcialmente con Fakhouri et al., (47) el cual encontró que, baricitinib fue más efectivo que adalimumab, abatacept y otros biológicos, cuando se combinó con metotrexato.

Por otro lado, Ramiro et al., (45) destacó los riesgos asociados a los biológicos, como infecciones graves y tuberculosis, especialmente con los bDMARD, lo que no fue un foco principal en otros estudios, como el de Yoo et al., (48) quien encontró que, el biosimilar CT-P13 mostró tasas de respuesta comparables a otros biológicos, sin destacar mayores eventos adversos. Esto contrasta con la revisión de Sung y Lee, (14) donde los inhibidores de JAK presentaron una mayor tasa de respuesta ACR20, pero los biológicos sin TNF, como rituximab, fueron más efectivos en ACR70.

Finalmente, Venerito et al. (13) señaló, a rituximab y etanercept como efectivos en la respuesta ACR70, lo que los coloca en una posición similar a abatacept y sarilumab, pero sugiriendo que el perfil de los pacientes y la respuesta específica a los tratamientos biológicos varía, haciendo que no exista una terapia claramente superior para todos los casos. Los estudios coinciden en la eficacia de los biológicos, pero difieren en sus recomendaciones según las características clínicas y riesgos de cada paciente.

Tabla 2. Eficacia de las moléculas pequeñas utilizadas en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Autor y año	Metodología	Muestra	Intervención	Hallazgo
Fleischmann et al. (49) 2017	Ensayo controlado, aleatorizado, de no inferioridad, fase 3b/ 4, doble ciego, de 1 año.	1146 pacientes.	Comparó tofacitinib (5 mg dos veces al día) en monoterapia, tofacitinib más metotrexato, y adalimumab (40 mg cada dos semanas) más metotrexato.	Tofacitinib más metotrexato no fue inferior a adalimumab más metotrexato en pacientes con artritis reumatoide y respuesta inadecuada a metotrexato. La monoterapia con tofacitinib no demostró no inferioridad frente a las combinaciones.
Fleischmann et al. (50) 2019	Estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico de 48 semanas. Rescate: Cambio sin lavado por respuesta insuficiente.	1629 pacientes.	Grupo 1: Upadacitinib 15 mg una vez al día. Grupo 2: Placebo. Grupo 3: Adalimumab con MTX.	Las terapias biológicas, específicamente upadacitinib, son efectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide, mostrando superioridad en remisión clínica y funcionalidad frente a adalimumab hasta la semana 48.

Burmester et al. (51) 2018	Ensayo doble ciego, controlado con placebo, en 150 sitios de 35 países durante 12 semanas.	661 pacientes.	Upadacitinib 15 mg: Una vez al día. Upadacitinib 30 mg: Una vez al día. Placebo: Durante 12 semanas, luego upadacitinib 15 mg o 30 mg según la asignación aleatoria preespecificada.	Upadacitinib, en dosis de 15 mg o 30 mg, en combinación con csDMARD, demostró mejoras significativas en los signos y síntomas clínicos de la artritis reumatoide, confirmando su efectividad y seguridad.
Bechman et al. (12) 2019	Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis de ensayos controlados aleatorios de fase II y III.	21 estudios: 22288 pacientes.	Los pacientes recibieron tofacitinib, baricitinib, o upadacitinib. Los estudios incluyeron placebo, con algunos pacientes cambiando a tratamiento. Se evaluó el impacto en infecciones graves y herpes zóster.	Las moléculas pequeñas, como los inhibidores de JAK, son efectivas y generalmente seguras para el tratamiento de la artritis reumatoide. Sin embargo, presentan un mayor riesgo de herpes zóster, especialmente con baricitinib.
Baldi et al. (52) 2024	Estudio longitudinal prospectivo.	71 pacientes.	Tratamiento con Upadacitinib, evaluando el impacto de terapias previas y concomitantes, cambios en parámetros de laboratorio y factores predictivos.	Verifica la eficacia de Upadacitinib en mejorar tanto la clínica como los hallazgos ultrasonográficos en pacientes con AR, demostrando un perfil de seguridad favorable sin eventos adversos graves como trombosis o infecciones severas.
Taylor et al. (53) 2017	Ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con	1307 pacientes.	Los pacientes recibieron uno de tres tratamientos:	En pacientes con artritis reumatoide con respuesta inadecuada al

	placebo y activo, de 52 semanas.		placebo (cambiado a baricitinib después de 24 semanas), baricitinib 4 mg una vez al día, o adalimumab 40 mg cada dos semanas.	metotrexato, baricitinib mostró mejoras clínicas significativas en comparación con placebo y adalimumab, demostrando su efectividad como tratamiento con moléculas pequeñas.
Genovese et al. (54) 2019	Estudio de fase 3, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, en 114 centros internacionales.	449 pacientes.	Los pacientes recibieron filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg, o placebo una vez al día por 24 semanas, manteniendo csDMARD. A las 12 semanas, se evaluó ACR20.	En pacientes con artritis reumatoide activa, filgotinib (100 mg o 200 mg diarios) mostró mayor eficacia que placebo en la semana 12. Resultados destacan su eficacia, pero se necesita más investigación para evaluar seguridad a largo plazo.
Genovese et al. (11) 2018	Estudio de fase 3, controlado, aleatorizado y doble ciego en 153 centros de 26 países, durante 12 semanas con datos hasta 24 semanas.	499 pacientes.	Upadacitinib 15 mg: Una vez al día. Upadacitinib 30 mg: Una vez al día. Placebo: Durante 12 semanas, luego upadacitinib 15 mg o 30 mg.	Ambas dosis de upadacitinib son efectivas y producen mejoras rápidas y significativas en la artritis reumatoide refractaria, mostrando superioridad frente a placebo en 12 semanas.
Kavanaugh et al. (55) 2017	Estudio aleatorizado de búsqueda de dosis (DARWIN 2).	283 pacientes.	Los pacientes recibieron filgotinib 50 mg, 100 mg, 200 mg, o placebo diariamente. Seguimiento de 24 semanas evaluó respuesta ACR20 en la	Durante 24 semanas, filgotinib mostró eficacia en artritis reumatoide activa, con rápido inicio de acción y perfil de seguridad favorable.

			semana 12 y otros criterios de eficacia y seguridad.	
Wang et al. (56) 2022	Estudio sistemático de ensayos controlados aleatorizados (ECA).	37 ensayos con un total de 15174 pacientes.	Evaluación de la eficacia y seguridad de diferentes inhibidores de JAK (JAKinibs) en pacientes con AR.	Los JAKinibs mejoran significativamente los síntomas y la calidad de vida en artritis reumatoide a corto plazo, pero están asociados con un riesgo aumentado de eventos adversos e infecciones.
Danto et al. (57) 2019	Estudio fase 2b, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, controlado por placebo y activo, en paralelo.	269 pacientes de 19 países con artritis reumatoide activa moderada a severa.	Los pacientes fueron aleatorizados para recibir PF-06650833 en dosis de 20 mg, 60 mg, 200 mg o 400 mg en tabletas de liberación modificada una vez al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día, o placebo durante 12 semanas.	Todas las dosis del inhibidor de IRAK4, PF-06650833, una molécula pequeña, mostraron mejoras en los puntajes clínicos frente a placebo en pacientes con AR moderada a severa a las 12 semanas. Las infecciones fueron los eventos adversos más comunes, sin muertes reportadas.
Yang et al. (58) 2024	Estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	385 pacientes con artritis reumatoide activa.	Pacientes aleatorizados para recibir peficitinib 100 mg o 150 mg diarios, o placebo, en combinación con FAME no biológicos durante 24 semanas.	Peficitinib, tanto a 100 mg como a 150 mg, demostró ser superior al placebo en mejorar síntomas de artritis reumatoide, con un perfil de tolerabilidad aceptable.

Elaboración propia.

En cuanto, a la eficacia de las moléculas pequeñas en el tratamiento de la artritis reumatoide, esta resalta las ventajas de los inhibidores de JAK, como tofacitinib, upadacitinib, baricitinib y filgotinib. Fleischmann et al. (49) demostró que, tofacitinib en

combinación con metotrexato, fue comparable en eficacia a adalimumab, con tasas de ACR50 del 46 %, frente al 44 % de adalimumab. Este hallazgo sugiere que las moléculas pequeñas son una alternativa efectiva, con la posibilidad de usarse en monoterapia sin perder significativamente su efectividad, lo que amplía su aplicabilidad clínica.

Por otro lado, Burmester et al. (51) y Genovese et al. (54) demostraron que, upadacitinib es una de las moléculas pequeñas más prometedoras, con mejoras significativas en las respuestas ACR20 y DAS28(CRP). Burmester, (51) encontró que, en 12 semanas, upadacitinib 15 mg, alcanzó un 64 % de respuesta ACR20, superior al placebo, lo que coincide con los resultados de Baldi et al., (52) que verificó su eficacia clínica y reducción en la hipertrofia sinovial. Ambos estudios destacan la eficacia sostenida de upadacitinib, posicionándolo como una opción eficaz y segura.

Taylor et al. (53) y Bechman et al. (12) complementan señalando que, baricitinib también es altamente eficaz con el 70 % de los pacientes, alcanzando ACR20, frente al 40 % del placebo. Sin embargo, el análisis de Bechman, (12) señala un mayor riesgo de infecciones graves, especialmente con baricitinib, lo que plantea la necesidad de evaluar cuidadosamente los riesgos asociados al tratamiento prolongado con moléculas pequeñas, en comparación con otras opciones terapéuticas.

Finalmente, Genovese et al. (54) y Kavanaugh et al., (55) respaldaron la eficacia de filgotinib, que presentó respuestas ACR20 significativas, manteniéndose hasta las 24 semanas, lo que demuestra su consistencia a largo plazo. La revisión sistemática de Wang et al., (56) confirmó que los inhibidores de JAK mejoran significativamente los síntomas y la calidad de vida de los pacientes, subrayando la importancia de estas moléculas pequeñas en la estrategia terapéutica de la artritis reumatoide. En conjunto, estos estudios confirman la eficacia de las moléculas pequeñas, destacando la posibilidad de personalizar el tratamiento según la respuesta y tolerancia del paciente.

Tabla 3. Comparar las terapias biológicas y moléculas pequeñas en relación a frecuencia de uso, seguridad y tolerabilidad en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Autor y año	Metodología	Muestra	Intervención	Hallazgo
Fleischman et al. (50) 2019	Estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico de 48 semanas. Rescate: Cambio sin lavado por respuesta insuficiente.	1629 pacientes.	Grupo 1: Upadacitinib 15 mg una vez al día. Grupo 2: Placebo. Grupo 3: Adalimumab con MTX.	Las terapias biológicas, específicamente upadacitinib, son efectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide, mostrando superioridad en remisión clínica y funcionalidad frente a

				adalimumab hasta la semana 48.
Ramiro et al. (45) 2017	Revisión sistemática de estudios observacionales.	26 estudios observacionales.	Comparación de cualquier FAME (sintético o biológico) con otra intervención para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide.	Estos hallazgos confirman que los bDMARD son efectivos en el tratamiento de la artritis reumatoide, aunque presentan un mayor riesgo de infecciones graves y tuberculosis, pero no aumentan el riesgo de neoplasias malignas en general.
Chiu et al. (15) 2024	Análisis retrospectivo de los datos del Registro de Productos Biológicos de Hong Kong, abarcando desde 2008 hasta 2021.	1732 pacientes con artritis reumatoide.	Comparación de tratamientos con inhibidores de JAK y TNF en pacientes con artritis reumatoide, evaluando la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), cáncer y complicaciones infecciosas.	Los inhibidores de TNF (TNFi) mostraron una menor tasa de infecciones en comparación con los inhibidores de JAK (JAKi), haciendo de los TNFi una opción más segura en términos de riesgo de infecciones.
Cho et al. (59) 2023	Estudio cuasi-experimental, multicéntrico, prospectivo aleatorizado.	506 pacientes.	Evaluación de la efectividad y seguridad entre JAKi y bDMARD, midiendo la actividad de la enfermedad (DAS28-ESR) y eventos adversos a las 24 semanas de tratamiento.	Los JAKi tienen efectividad y seguridad comparables a los bDMARD a las 24 semanas de tratamiento, con tasas similares de remisión de la enfermedad y eventos adversos en pacientes con artritis reumatoide.
Weng et al. (60)	Revisión sistemática y metaanálisis en	88 RCT que incluyeron a 31566	Comparación de tres inhibidores de JAK y ocho	Tocilizumab, certolizumabpegol y upadacitinib

2021	red de ensayos controlados aleatorizados (RCT).	pacientes con artritis reumatoide.	bDMARD contra placebo o csDMARD, evaluando la eficacia en ACR20, DAS28, HAQ-DI y las interrupciones por eventos adversos.	mostraron alta eficacia en AR tras fallos con csDMARD. Las dosis más bajas de inhibidores de JAK son preferibles, siendo eficaces y con menos efectos adversos significativos.
Wisłowska (61) 2022	Estudio retrospectivo.	108 pacientes con artritis reumatoide activa.	Comparación de la efectividad y efectos secundarios de bDMARDs versus inhibidores de JAK/STAT, evaluando DAS28, SDAI, VAS y cambios radiográficos en manos y pies.	Tanto bDMARDs como inhibidores de JAK/STAT lograron baja actividad de la enfermedad. Los inhibidores de JAK/STAT mostraron una reducción mayor en VAS, indicando una efectividad comparable.
Smolen et al. (62) 2019	Ensayo clínico en 138 sitios en 24 países.	648 pacientes.	Pacientes recibieron upadacitinib 15 mg o 30 mg una vez al día o continuaron con metotrexato. A partir de la semana 14, los pacientes que continuaban con metotrexato fueron cambiados a upadacitinib según la asignación aleatoria preespecificada.	La monoterapia con upadacitinib mostró mejoras significativas en los resultados clínicos y funcionales comparada con la continuación del metotrexato en pacientes con respuesta inadecuada al metotrexato, con un perfil de seguridad similar a estudios previos.
Amstad et al. (63) 2023	Análisis retrospectivo de datos del Registro de Artritis Reumatoide de SCQM.	364 pacientes.	Comparación de la duración y razones de discontinuación entre pacientes que cambiaron de JAKi a TNFi,	Cambiar a otro inhibidor de JAK (JAKi) resultó en una mayor retención del fármaco en comparación con

			OMA u otro JAKi debido a ineficacia o efectos adversos.	cambiar a inhibidores del TNF (TNFi) o otros biológicos (OMA), sugiriendo mejor persistencia con JAKi.
Pombo et al. (64) 2023	Estudio de cohorte prospectivo anidado dentro de una colaboración internacional de 17 registros nacionales.	365 pacientes que cambiaron a otro JAKi y 1635 pacientes que cambiaron a un bDMARD.	Comparación de la retención del fármaco y la mejora en el índice de actividad de la enfermedad clínica (CDAI) en pacientes que cambiaron a otro JAKi o a un bDMARD.	Cambiar a un segundo JAKi y cambiar a un bDMARD tienen efectividad similar tras fallar el primer JAKi. Precaución si se cambia debido a un evento adverso inicial.
Del et al. (65) 2021	Diseño de estudio aleatorizado, doble ciego, controlado y multicéntrico.	895 pacientes.	Comparación de tres tratamientos: IGU 25 mg dos veces al día; MTX, iniciando con 10 mg semanal aumentando a 15 mg desde la semana 5; y una combinación de IGU y MTX.	IGU demostró ser más efectivo que MTX, tanto solo como en combinación, mejorando significativamente los signos y síntomas de artritis reumatoide a las 52 semanas. Los perfiles de seguridad fueron similares entre los tratamientos.
Sung y Lee (14) 2021	Estudio de metaanálisis de red bayesiana, que incluye tanto datos directos como indirectos.	9 ensayos controlados aleatorizados que sumaron un total de 3577 pacientes.	Se compararon los efectos de fármacos biológicos no TNF (abatacept, rituximab, tocilizumab, salirumab, sirukumab) contra los inhibidores de JAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib) en pacientes con	Tanto los fármacos biológicos no anti-TNF como los inhibidores de JAK demostraron ser efectivos para pacientes con artritis reumatoide activa refractaria al tratamiento anti-TNF. No se observaron diferencias significativas en términos de seguridad entre

			respuesta inadecuada a tratamientos con TNF.	estos tratamientos durante el periodo de estudio de 12 semanas.
--	--	--	--	---

Elaboración propia.

La comparación de las terapias biológicas y de moléculas pequeñas (inhibidores de JAK) en cuanto a frecuencia de uso, seguridad y tolerabilidad en el tratamiento de la artritis reumatoide, revela hallazgos significativos. Fleischmann et al., (50) demostró que, upadacitinib, un inhibidor de JAK, fue superior en la respuesta ACR20/50/70 frente a adalimumab (biológico), después de 48 semanas. Esto resalta la eficacia superior de las moléculas pequeñas, en comparación con algunos biológicos, un hallazgo consistente con Smolen et al., (62) quienes también encontraron mejoras significativas con upadacitinib frente a metotrexato.

En términos de seguridad, Ramiro et al., (45) observó que, el uso de biológicos (bDMARD) se asoció con un mayor riesgo de infecciones graves, tuberculosis y melanoma, aunque no hubo un aumento significativo en el riesgo de herpes zóster o neoplasias malignas. Por el contrario, Chiu et al., (15) encontró que los inhibidores de JAK, presentaron una mayor tasa de infecciones, especialmente herpes zóster, en comparación con los inhibidores de TNF (TNFi), lo que plantea preocupaciones de seguridad importantes con el uso prolongado de moléculas pequeñas.

En cuanto a la retención del tratamiento y la persistencia terapéutica, Amstad et al., (63) señaló que los pacientes que cambiaron de un inhibidor de JAK a otro presentaron una mayor retención (918 días), en comparación con aquellos que cambiaron a TNFi, lo que sugiere una mejor tolerabilidad y persistencia a largo plazo con las moléculas pequeñas. Este hallazgo está en línea con Pombo et al., (64) quien reportó una mejora similar en el índice de actividad clínica (CDAI), para los pacientes que cambiaron a un inhibidor de JAK o a un biológico, pero con una mayor retención observada en los inhibidores de JAK.

Finalmente, Sung y Lee (14) señalaron que los inhibidores de JAK, lograron una mayor tasa de respuesta ACR20, en comparación con los biológicos sin TNF, aunque estos últimos fueron más efectivos en la respuesta ACR70. Esto indica que, tanto los inhibidores de JAK como los biológicos no TNF tienen ventajas según los resultados clínicos deseados, lo que sugiere que la elección del tratamiento debe adaptarse al perfil del paciente y a los objetivos terapéuticos.

CAPITULO V.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

- La revisión sobre la eficacia de las terapias biológicas utilizadas en el tratamiento de la artritis reumatoide demuestra que, no existe una opción claramente superior para todos los casos. Cada biológico ofrece ventajas específicas dependiendo de la respuesta del paciente, como con el uso de abatacept destacando en la remisión clínica. Sin embargo, los riesgos asociados a infecciones graves, como los reportados en tratamientos con bDMARD, sugieren la necesidad de un monitoreo cercano en su aplicación.
- El análisis de la eficacia de las moléculas pequeñas como inhibidores de JAK en el tratamiento de la artritis reumatoide confirma que, estos ofrecen una alternativa eficaz a las terapias biológicas tradicionales. Inhibidores como tofacitinib, upadacitinib y baricitinib, han demostrado mejorar la actividad clínica de la enfermedad, tanto en monoterapia como en combinación con metotrexato. Sin embargo, aunque las moléculas pequeñas son efectivas y mejoran los síntomas clínicos, también están asociadas con un mayor riesgo de infecciones graves, lo que debe considerarse en el contexto clínico.
- Aunque las terapias biológicas y de moléculas pequeñas son eficaces para el tratamiento de la artritis reumatoide, presentan diferencias notables en cuanto a seguridad y tolerabilidad. Las moléculas pequeñas, como los inhibidores de JAK, tienden a tener una mayor respuesta clínica inicial, pero también conllevan un mayor riesgo de infecciones, especialmente herpes zóster. Los biológicos sin TNF, por otro lado, pueden ser más efectivos en alcanzar respuestas de remisión más avanzadas, aunque ambos enfoques muestran buena retención a largo plazo.

5.2 RECOMENDACIONES

- Realizar un seguimiento personalizado de cada paciente, para determinar cuál terapia biológica es más adecuada según su respuesta clínica y su perfil de riesgo.
- Priorizar la prevención y manejo de infecciones graves, en pacientes tratados con biológicos mediante controles periódicos y ajustes terapéuticos, si es necesario.
- Supervisar rigurosamente a los pacientes que reciben inhibidores de JAK, vigilando la aparición de infecciones graves para una intervención temprana.
- Utilizar moléculas pequeñas como una alternativa eficaz, en casos donde los pacientes no respondan adecuadamente a los tratamientos biológicos tradicionales.
- Seleccionar entre terapias biológicas o inhibidores de JAK, basándose en la condición clínica del paciente, considerando tanto la respuesta terapéutica como el riesgo de efectos adversos.
- Asegurar un seguimiento a largo plazo, para monitorizar la eficacia y seguridad del tratamiento elegido, adaptando la terapia según la evolución del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*. 2020;9(4):880.
2. Danladi F. Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient access. *Medicine in Drug Discovery*. 2021;9:100075.
3. Dabrowska A. Biologics and biosimilars: background and key issues. *Congressional Res Service*. 2019;1:27-66.
4. Wang H. Small vs Big: Understanding the Differences between Small Molecule Drugs and Biologic Drugs. *IMMpress Magazine* August. 2019;19.
5. Abbasi M, Mousavi M, Jamalzahi S, Alimohammadi R, Bezvan M, Mohammadi H, et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(7):10018-31.
6. Huang J, Fu X, Chen X, Li Z, Huang Y, Liang C. Promising therapeutic targets for treatment of rheumatoid arthritis. *Frontiers in immunology*. 2021;12:686155.
7. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane K, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2022;18(10):591-602.
8. Miguel-Lavariaga D, Elizarrarás-Rivas J, Villarreal-Ríos E, Baltiérrez-Hoyos R, Velasco-Tobón U, Vargas-Daza E, et al. Perfil epidemiológico de la artritis reumatoide. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2023;61(5):574.
9. Alcaide L, Torralba A, Eusamio J, García C, Loza E, Sivera F. Estado, control, impacto y manejo actual de la artritis reumatoide según los pacientes: encuesta nacional AR 2020. *Reumatología Clínica*. 1 de marzo de 2022;18(3):177-83.
10. Oliva M. Eficacia y seguridad en vida real de fármacos sintéticos dirigidos en artritis reumatoide. *Universidad de Sevilla*; 2022.
11. Genovese M, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10139):2513-24.
12. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019;58(10):1755-66.
13. Venerito V, Lopalco G, Cacciapaglia F, Fornaro M, Iannone F. A Bayesian mixed treatment comparison of efficacy of biologics and small molecules in early rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2019;38(5):1309-17.
14. Sung Y, Lee YH. Comparative effectiveness and safety of non- tumour necrosis factor biologics and Janus kinase inhibitors in patients with active rheumatoid arthritis showing insufficient response to tumour necrosis factor inhibitors: A Bayesian network meta-analysis of r. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2021;46(4):984-92.
15. Chiu C, So H, Wan C, Hung C, Nga W. Safety of the JAK and TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: real world data from the Hong Kong Biologics Registry. *Rheumatology*. 2024;63(2):358-65.

16. Pasquel N, Villacrés E, Cely N. Uso de terapias biológicas en artritis reumatoide. *Reacimuc*. 2021;5(2):13-22.
17. Alvarado N, Rodríguez A, Flores L. Una actualización en el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes con factores de mal pronóstico. *Lux Medica*. 2019;14(41):31-42.
18. Domínguez D, Alban P, Freire X. Perspectivas con dianas para el tratamiento de la artritis reumatoide. *Revista Cubana de Reumatología*. 2022;24(2):e1022.
19. Feria G, Leyva C, Parra W. Papel de las citoquinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide. *Correo Científico Médico*. 2020;24(1):341-60.
20. Chimá S, Chacón M, Saavedra O. El papel de la epigenética en la artritis reumatoide. *Biociencias*. 2021;16(2):1-14.
21. Frade B, Sanmartí R. Neutrófilos, trampas extracelulares de neutrófilos y artritis reumatoide: una revisión actualizada para clínicos. *Reumatología Clínica*. 2023;19(9):515-26.
22. Lamontain V, Schmid T, Weber-Steffens D, Zeller D, Jenei-Lanzl Z, Wajant H, et al. Stimulation of TNF receptor type 2 expands regulatory T cells and ameliorates established collagen-induced arthritis in mice. *Cellular & molecular immunology*. 2019;16(1):65-74.
23. Zhang F, Wei K, Slowikowski K, Fonseka C, Rao D, Kelly S, et al. Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry. *Nature immunology*. 2019;20(7):928-42.
24. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(20):10922.
25. Slowikowski K, Nguyen H, Noss E, Simmons D, Mizoguchi F, Watts G, et al. CUX1 and I κ B ζ (NFKBIZ) mediate the synergistic inflammatory response to TNF and IL-17A in stromal fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(10):5532-41.
26. Heink S, Yogev N, Garbers C, Herwerth M, Aly L, Gasperi C, et al. Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic TH17 cells. *Nature immunology*. 2017;18(1):74-85.
27. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *International immunology*. 2021;33(3):127-48.
28. Tripathi S, Chen Z, Larjo A, Kanduri K, Nousiainen K, Äijö T, et al. Genome-wide analysis of STAT3-mediated transcription during early human Th17 cell differentiation. *Cell reports*. 2017;19(9):1888-901.
29. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos N, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone research*. 2018;6(1):15.
30. Janke K, Biester K, Krause D, Richter B, Schürmann C, Hirsch K, et al. Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalysed individual patient data. *bmj*. 2020;370.

31. England B, Thiele G, Mikuls T. Anticitrullinated protein antibodies: origin and role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2017;29(1):57-64.
32. McInnes I, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2017;389(10086):2328-37.
33. Okamoto K, Takayanagi H. Osteoimmunology. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. 2018;261-82.
34. Kruglov A, Drutskaya M, Schlienz D, Gorshkova E, Kurz K, Morawietz L, et al. Contrasting contributions of TNF from distinct cellular sources in arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(11):1453-9.
35. Aquino S. Calidad de vida y capacidad funcional en pacientes con artritis reumatoide. *Revista Científica UMAX*. 2021;1(2):11-22.
36. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chanapai W, Thaweeratthakul P. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *BMC rheumatology*. 2019;3:1-8.
37. Martinec R, Pinjatela R, Balen D. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis—a preliminary study. *Acta Clinica Croatica*. 2019;58(1):157.
38. Rocha J. Terapéutica farmacológica actual para artritis reumatoide, factores para su eficacia y complicaciones asociadas: revisión sistemática. *Rehabilitación Interdisciplinaria*. 2024;4(76):1-12.
39. Hugo V, Burgos M, Girón L. Terapia biológica en artritis reumatoidea: una revisión de reacciones adversas. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2022;29(4):239-48.
40. Pino F, Moya R, Ramos V. Patogenia de la artritis reumatoide, manejo terapéutico actual y perspectivas futuras. *Revista Cubana de Reumatología*. 2021;23(3):e246.
41. Lopez N. Terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide. *RIULL repositorio*; 2020.
42. López P, Morales A, Alvarez A. Implicaciones de la capacidad funcional en la funcionalidad familiar de las personas con artritis reumatoide. *Atención Familiar*. 2022;29(1):51-3.
43. Lund M, Haavardsholm E, Rudin A, Nordström D, Nurmohamed M, Gudbjornsson B, et al. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *bmj*. 2020;371.
44. Mease P, Gottlieb A, van der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(9):1550-8.
45. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam J, Smolen J, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):1101-36.
46. Burmester G, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan E, Graham N, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(5):840-7.

47. Fakhouri W, Wang X, de La Torre I, Nicolay C. A network meta-analysis to compare effectiveness of baricitinib and other treatments in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate. *Journal of Health Economics and Outcomes Research*. 2020;7(1):10.
48. Yoo D, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;76(2):355-63.
49. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10093):457-68.
50. Fleischmann R, Genovese M, Enejosa J, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(11):1454-62.
51. Burmester G, Kremer J, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10139):2503-12.
52. Baldi C, Parisi S, Falsetti P, Sota J, Ditto MC, Capassoni M, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in rheumatoid arthritis: real-life experience from a prospective longitudinal multicentric study. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(2):401.
53. Taylor P, Keystone E, van der Heijde D, Weinblatt M, Del Carmen L, Yakushin S, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(7):652-62.
54. Genovese M, Kalunian K, Gottenberg JE, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(4):315-25.
55. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, Cseuz R, Reshetko O, Stanislavchuk M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):1009-19.
56. Wang F, Tang X, Zhu M, Mao H, Wan H, Luo F. Efficacy and safety of JAK inhibitors for rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(15):4459.
57. Danto S, Shojaee N, Shankar R, Manukyan Z, Mancuso J, Peeva E, et al. Efficacy and safety of the selective interleukin-1 receptor associated kinase 4 inhibitor, PF-06650833, in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *En*:

- Arthritis & Rheumatology. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2019.
58. Yang Y, Li J, Liu J, Liu L, Wang Y, Hu J, et al. Safety and efficacy of peficitinib in Asian patients with rheumatoid arthritis who had an inadequate response or intolerance to methotrexate: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Regional Health–Western Pacific*. 2024;42.
 59. Cho SK, Kim H, Song YJ, Won H, Nam E, Lee SS, et al. Comparative effectiveness of JAK inhibitors and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2023;38(4):546.
 60. Weng C, Xue L, Wang Q, Lu W, Xu J, Liu Z. Comparative efficacy and safety of Janus kinase inhibitors and biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2021;13:1759720X21999564.
 61. Wisłowska M. Comparison of treatment of severe rheumatoid arthritis patients with biological agents and JAK-STAT inhibitors. An observational study. *Reumatologia/Rheumatology*. 2022;60(2):81-91.
 62. Smolen J, Pangan A, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *The Lancet*. 2019;393(10188):2303-11.
 63. Amstad A, Papagiannoulis E, Scherer A, Rubbert-Roth A, Finckh A, Mueller R, et al. Comparison of drug retention of TNF inhibitors, other biologics and JAK inhibitors in RA patients who discontinued JAK inhibitor therapy. *Rheumatology*. 2023;62(1):89-97.
 64. Pombo-Suarez M, Sanchez-Piedra C, Gómez-Reino J, Lauper K, Mongin D, Iannone F, et al. After JAK inhibitor failure: to cycle or to switch, that is the question—data from the JAK-pot collaboration of registries. *Annals of the rheumatic diseases*. 2023;82(2):175-81.
 65. Du F, Xu J, Li X, Li Z, Zuo X, Bi L, et al. POS0664 A multicenter randomized study in rheumatoid arthritis to compare iguratimod, methotrexate, or combination: 52 week efficacy and safety results of the smile trial. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2021.