

# TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDEA CON ADALIMUMAB, ETANERCEPT, GOLIMUMAB, INFLIXIMAB, RITUXIMAB, TOCILIZUMAB, TOFACITINIB Y UPADACITINIB

Normativa de Cobertura

**Última revisión:** abril 2024

## **FNR – Normativa de Cobertura**

TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDEA CON ADALIMUMAB, ETANERCEPT, GOLIMUMAB, INFLIXIMAB, RITUXIMAB, TOCILIZUMAB, TOFACITINIB Y UPADACITINIB

El documento se encuentra disponible en: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

***El Fondo Nacional de Recursos es un organismo público no estatal creado el 1 de diciembre de 1980 y regulado por la ley 16.343 de diciembre de 1992, que otorga cobertura financiera a procedimientos médicos altamente especializados y a medicamentos de alto precio, de demostrada efectividad, garantizando que los mismos sean accesibles en condiciones de calidad y eficiencia a personas radicadas en el país, con cobertura sanitaria por el Sistema Nacional Integrado de Salud y cuya situación se encuentre comprendida en la respectiva normativa.***

Fondo Nacional de Recursos  
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso  
Tel: 2901 4091  
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.  
Email: [fnr@fnr.gub.uy](mailto:fnr@fnr.gub.uy)  
[www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

**Técnico Asesor:** Especialista en Reumatología y en Medicina Interna  
Dra. Alicia Ramagli

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

**Para citar esta normativa:**

Fondo Nacional de Recursos (2024): *“Tratamiento de Artritis Reumatoidea con Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab, Tofacitinib y Upadacitinib. Normativa de cobertura”*. Recuperado de: <https://www.fnr.gub.uy> - Normativas

## Contenido

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
Artritis Reumatoidea (AR) .....	4
<b>TRATAMIENTO</b> .....	<b>4</b>
Tratamiento no farmacológico.....	4
Tratamiento farmacológico .....	4
a. Tratamiento sintomático .....	4
b. Tratamiento inductor de remisión de la AR .....	5
Primera línea de tratamiento: FARMES sintéticos convencionales.....	5
Segunda línea: FARMES biológicos y sintéticos dirigidos .....	5
<b>INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR</b> .....	<b>7</b>
Criterios de inclusión.....	7
Criterios de inclusión a ser evaluados en forma individualizada .....	7
Criterios de exclusión para todos los FARMES con cobertura por el FNR .....	7
Criterios a ser evaluados en forma individualizada.....	8
Criterios de exclusión específicos para Rituximab .....	8
Criterios de exclusión específicos para Tofacitinib y Upadacitinib .....	8
Criterios a ser evaluados en forma individualizada específicos para Tofacitinib y Upadacitinib .....	8
Criterios para rotación de fármacos.....	8
<b>PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO</b> .....	<b>9</b>
Adalimumab .....	9
Infliximab.....	9
Etanercept .....	9
Golimumab .....	9
Tocilizumab.....	9
Rituximab .....	9
Tofacitinib .....	9
Upadacitinib .....	10
<b>AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS</b> .....	<b>10</b>
Requisitos del trámite de autorización .....	10
Historia Clínica.....	10
Paraclínica necesaria para la autorización .....	11
Paraclínica sugerida .....	11
<b>SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS</b> .....	<b>13</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>14</b>

## INTRODUCCIÓN

### Artritis Reumatoidea (AR)

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por provocar inflamación crónica principalmente de las articulaciones, produciendo destrucción progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional.

Puede presentarse con compromiso extraarticular con afección de diversos órganos y sistemas, como ojos, pulmones, pleura, corazón, pericardio, piel o vasos sanguíneos.

Aunque el trastorno es de causa desconocida, la autoinmunidad juega un papel primordial en que sea una enfermedad crónica y en la forma como la enfermedad progresa.

La prevalencia se estima entre 0.5 y 1% de la población mundial. En nuestro medio no tenemos estudios locales. La afección es tres veces más frecuente en el género femenino que en el masculino. La media de edad de aparición suele ocurrir entre los 40 y 50 años de edad, aunque puede observarse a cualquier edad.

La AR es una enfermedad muy dolorosa e incapacitante, determina disminución de la calidad de vida y de la sobrevivencia global con aumento en la morbimortalidad.

## TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser integral, dividiéndose a los efectos prácticos en: no farmacológico y farmacológico.

### Tratamiento no farmacológico

Consiste en educación del paciente y la familia, dieta equilibrada y combinación adecuada de actividad física y reposo (fisioterapia).

### Tratamiento farmacológico

- a) Tratamiento sintomático.
- b) Tratamiento inductor de la remisión de la AR.

#### a. Tratamiento sintomático

El mismo está realizado en base a Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y

corticoides.

**b. Tratamiento inductor de remisión de la AR con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs)**

Estas drogas han modificado el curso evolutivo y pronóstico de la enfermedad.

Deben ser iniciados inmediatamente realizado el diagnóstico, para combatir la inflamación, reducir el daño estructural irreversible y progresivo que empieza precozmente.

Deben mantenerse en forma crónica en dosis adecuadas a la situación clínica del paciente.

**Primera línea de tratamiento: FARMEs sintéticos convencionales**

El metotrexato es el FARME que se utiliza de forma más generalizada en el tratamiento de esta enfermedad, y salvo contraindicaciones o intolerancia debe formar parte de la estrategia inicial de tratamiento. En aquellos pacientes en quienes no pueda utilizarse Metotrexate deberá utilizarse otro FARME convencional en su lugar, de preferencia Leflunomida o Sulfazalacina.

**Segunda línea: FARMEs biológicos y sintéticos dirigidos**

**Clasificación de FARMEs con cobertura por el FNR**

	<b>Características</b>	<b>FARME con cobertura por el FNR</b>
<b>FARME sintético dirigido</b>	Fármacos sintéticos desarrollados para interactuar de manera específica con moléculas bien definidas como lo son los inhibidores de la JAK	iJAK: Tofacitinib y Upadacitinib
<b>FARME biológico</b>	Fármacos desarrollados para dirigirse a moléculas específicas, como una proteína soluble o un receptor de superficie celular (el TNF alfa, receptores de interleuquinas, CD 20)	Anti TNF: Adalimumab Infliximab Etanercept Golimumab Anti IL-6: Tocilizumab Anti CD 20: Rituximab

Son eficaces en el control de los síntomas, en el mejoramiento de la calidad de vida y en la disminución de la progresión de las lesiones estructurales.

Con respecto a los anti TNF y anti CD 20, su uso parenteral está indicado en combinación con FARMES sintéticos convencionales (de elección Metotrexate), para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a uno o más FARMES convencionales.

Los Anti IL6, están indicados por vía subcutánea en monoterapia o combinación con FARMES sintéticos convencionales (de elección Metotrexate), para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a uno o más FARMES convencionales.

En cuanto a los inhibidores iJAK su uso está indicado por vía oral en monoterapia o combinación con FARMES sintéticos convencionales (de elección Metotrexate), para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a uno o más FARMES convencionales.

Los principales efectos adversos de los FARMES de segunda línea (tanto biológicos como los iJAK) observados son: aumento de susceptibilidad a infecciones virales o bacterianas (principalmente tuberculosis) y un discreto aumento del desarrollo de enfermedad neoplásica.

En caso de anti-TNF en particular se han reportado la aparición de un síndrome lupus-símil y desórdenes desmielinizantes.

Los efectos adversos más comunes de Rituximab son: reacciones durante la infusión, Infecciones bacterianas específicas e inespecíficas y oportunistas, y hepatitis B, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Los pacientes con Tocilizumab requieren especialmente control del perfil lipídico y enzimograma hepático. Se debe tener precaución en su indicación en pacientes con patología gastrointestinal como diverticulosis colónica por riesgo de perforación.

Para el caso de iJAK los principales efectos adversos son: acné, infecciones por herpes simple y herpes zoster, aumento de CPK y enzimas hepáticas, citopenias, aumento de parámetros lipídicos, mayor riesgo de ETEV y de perforación intestinal en pacientes con diverticulosis colónica.

## INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

La cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos para el tratamiento de la AR comprende el tratamiento con FARME biológicos Anti – TNF (Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Golimumab), inhibidores del receptor de la interleucina-6 (Tocilizumab), Anti – CD20 (Rituximab) y con FARME sintéticos dirigidos, inhibidores de Janus Kinasas (Tofacitinib y Upadacitinib).

El tratamiento de la artritis reumatoidea con Anti – TNF, Tocilizumab, Rituximab, o inhibidores de Janus Kinasa será cubierto por el FNR cuando se cumplan todos los criterios que se detallan a continuación:

### Criterios de inclusión

- Diagnóstico de AR según criterios clásicos de ACR, de más de 6 meses.
- Actividad de enfermedad bajo tratamiento, evaluada por DAS28 mayor a 5.1 en 2 evaluaciones separadas de al menos 1 mes.
- Tratamiento óptimo con al menos 2 drogas modificadoras de enfermedad (FARME) durante 6 meses, una de las cuales debe ser Mtx (excepto intolerancia), llegando a dosis plenas de 20 mg/semanales o mayor dosis tolerada por un plazo no menor a 12 semanas. O haber recibido Mtx durante 6 meses a la dosis de 25 mg/semanales o máxima dosis tolerable.
- Adherencia a tratamientos previos documentada en historia clínica.

### Criterios de inclusión a ser evaluados en forma individualizada

- Artritis de reciente comienzo con DAS28 > de 5.1 y con criterios pronósticos de gravedad.
- Artritis reumatoide establecida con actividad moderada (DAS28 menor a 5.1) y con criterios pronósticos de gravedad.
- Pacientes con diagnóstico de AR en sus diferentes formas, con compromiso extra- articular grave vinculado a la misma, independientemente del grado de afección articular.

### Criterios de exclusión para todos los FARMEs con cobertura por el FNR

- Infección activa de etiología viral (HVB, HVC, VIH), bacteriana específica (BK) o inespecífica sin tratamiento.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Pacientes con enfermedad crónica mal controlada (hepática, renal, cardíaca, pulmonar u otra) y/o con mala expectativa de vida por su



- enfermedad reumatológica u otra afección.
- Enfermedad oncológica sin criterios de curación.

### **Criterios a ser evaluados en forma individualizada**

- Pacientes con niveles de Hb inferior a 8.5, glóbulos blancos menor a 3000/ml o neutrófilos menor a 1500 o plaquetas menores a 100.000; previo al inicio de protocolo de tratamiento.
- Antecedentes de infección severa en el último año (Ej.: sepsis, endocarditis, artritis séptica, etc.).
- Presencia o antecedentes de neuritis óptica u otras enfermedades desmielinizantes.

### **Criterios de exclusión específicos para Rituximab**

- Pacientes tratados con Anti – CD20 que presentan elementos de actividad antes de 6 meses del último ciclo previo.

### **Criterios de exclusión específicos para Tofacitinib y Upadacitinib**

- Recuento absoluto de linfocitos < 500/mm<sup>3</sup>
- Paciente en tratamiento con inhibidores fuertes de la CYP3A4.

### **Criterios a ser evaluados en forma individualizada específicos para Tofacitinib y Upadacitinib**

- Pacientes con alto riesgo de ETEV.

### **Criterios para rotación de fármacos**

Ante la falta de respuesta o intolerancia a la segunda línea de tratamiento se podrá solicitar el cambio a cualquier FARME biológico con cobertura por el FNR o a inhibidores de Janus Kinasas.

## PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

### Adalimumab

- Adalimumab 40 mg/ cada 2 semanas, s/c. en combinación con al menos un FARME, de elección Mtx.

### Infliximab

- Infliximab 3 mg/Kg a las semanas 0; 2 y 6; seguido de mantenimiento cada 8 semanas y se sugiere su uso en combinación con al menos un FARME, de elección Mtx.

### Etanercept

- Etanercept 50 mg semanal, s/c. en combinación con al menos un FARME, de elección Mtx.

### Golimumab

- Golimumab: 50 mg una vez al mes s/c, el mismo día de cada mes, en combinación con al menos un FARME.

### Tocilizumab

- AR 162 mg semanal, s/c. en combinación con al menos un FARME, de elección Mtx o en pacientes con intolerancia severa y documentada, puede utilizarse en monoterapia.

### Rituximab

- Rituximab 2000 mg en infusión i/v, fraccionado en dos dosis de 1000 mg separadas de 2 semanas, en combinación con al menos un FARME, de elección Mtx. La repetición de siguiente ciclo deberá ser luego de transcurridos un mínimo de 6 meses del previo, ante re – aparición de elementos de actividad y con un status inmunitario que permitan un nuevo ciclo.

### Tofacitinib

- Tofacitinib 5 mg v.o cada 12 hs , o Tofacitinib XR 11 mg v.o. una vez al día, en combinación con al menos un FARME, de elección Mtx o en pacientes con intolerancia severa y documentada, puede utilizarse en monoterapia.
- Debe ajustarse la dosis de Tofacitinib a 5mg v.o día en caso de insuficiencia

renal moderada-severa o de insuficiencia hepática moderada-severa.

## **Upadacitinib**

- Upadacitinib 15 mg v.o una vez al día en combinación con al menos un FARME, de elección Mtx o en pacientes con intolerancia severa y documentada, puede utilizarse en monoterapia.

### **Protocolo de mantenimiento una vez logrado el objetivo terapéutico**

- Los pacientes que logren el objetivo terapéutico en la semana 24 y permanecen en el mismo a las 48 semanas manteniendo terapias de asociación en dosis plenas (en particular FARME no biológicos en AR), es posible aumentar el intervalo interdosis del biológico (\*) con control trimestral estricto y monitoreando evolución según clinimetría, repercusión funcional y calidad de vida.
- Logrado el objetivo terapéutico, en todos los escenarios, siempre el médico tratante podrá manejar la opción de discontinuar temporalmente el tratamiento con biológicos o iJAK, sin perjuicio de reinstalarlo de ser necesario.

## **AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS**

Además del diagnóstico de AR, en todos los pacientes se tomará en cuenta una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente.

### **Requisitos del trámite de autorización**

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Reumatólogo e Internista tratante.

#### **Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:**

[http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n\\_aspectos\\_admin\\_medicamentos.pdf](http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf)

### **Historia Clínica**

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de

su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

**El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.**

### **Paraclínica necesaria para la autorización**

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR:

- Resumen de historia clínica que detalle tratamiento recibido (fecha de inicio, dosis y duración del mismo) y justifique.
- Autoanticuerpos: Factor Reumatoideo, Ac. Anti - CCP, ANA (de ser positivos debe enviar Anti DNA).
- Radiografía de articulaciones afectadas (1 año vigencia) y/o Ecografía Doppler articulaciones afectadas (vigencia actual).
- Cribado Tuberculosis latente (según pautas de CHLA): RxTx y PPD (6 meses vigencia) con booster. En caso de PPD y booster negativo se deberá realizar quantiferón o enviar consulta con infectólogo o CHLA.
- Hemograma.
- VES y PCR (4 meses vigencia).
- F y E hepático.
- Creatininemia.
- Certificado de vacunas. Debe incluir inicio de esquema de vacunación antineumocócica (N13, N23), inicio de esquema de vacunación de VHB, vacuna antigripal y de COVID según recomendaciones de MSP para grupos de riesgo.

### **Paraclínica sugerida**

Se sugiere que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios. No es necesario su envío en forma sistemática. En caso de que el ateneo médico lo crea necesario, se solicitará el envío de los mismos.

- PAP (Entre 21-69 años según guías MSP).
- Mamografía/ecografía. (Entre 50 -59 años según pautas MSP).
- PSA.
- Perfil lipídico.
- ECG/ Ecocardiograma.
- Glicemia.
- Ac. Antifosfolipidicos.
- Ac. Anti-DNA.
- Serología completa VHB. Se requieren títulos de Anti-HBs  $\geq 10$  UI/l. De no alcanzar dichos valores, se deberá completar plan de vacunación con revacunación hasta lograr títulos adecuados ( $\geq 10$  UI/l) o en su defecto

completar las 6 dosis. La oportunidad del inicio del tratamiento con biológicos luego de 4ta dosis, será responsabilidad del médico tratante y estará condicionada a la situación clínica del paciente.

- Serología VHC.
- Serología VIH.
- Serología VVZ.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos.

En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

## SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on – line** la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes **a través del Sistema María**, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.

El seguimiento y evaluación del paciente deberá realizarse de forma trimestral.

### **Los criterios de suspensión del tratamiento son los siguientes:**

- a. Ineficacia a los diferentes tratamientos realizados.
- b. Intolerancia al tratamiento.

Al suspender el tratamiento, el médico tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis trimestral, haciendo constar fecha de la última dosis y motivo de suspensión.

## BIBLIOGRAFIA

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JMW, Hobbs K, Huizinga TWJ, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard H a, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep; 69(9):1580–88. Disponible en <http://ard.bmj.com/content/69/9/1580.full.html>
2. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2008, 9:52 *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008 Jan; 9:52. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/9/52>
3. Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Rituximab Proprietary Product Name : MabThera Sponsor : Roche Products Pty Ltd. Commonwealth of Australia; September 2010. 144 p. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-mabthera.pdf>
4. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti- TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006 May; 295(19):2275–85.
5. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, Ferraccioli G, Gottenberg J-E, Isaacs J, Kvien TK, Mariette X, Martin-Mola E, Pavelka K, Tak PP, van der Heijde D, van Vollenhoven RF, Emery P. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 jun;70(6):909–20. Disponible en: <http://ard.bmj.com/content/early/2011/03/06/ard.2010.144998.full.html#ref-list-1>
6. Carmona L. Switching Between Anti-TNF: Is it Always Justified? Editorial. *Reumatol Clin.* 2008; 4(3):87-9.
7. Cohen SB. Targeting the B cell in rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology .*2010 Aug; 24(4):553–63.
8. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M, Kiely P, Bukhari M, Abernethy R, Bosworth A, Ostor A, Gadsby K, Mckenna F, Finney D, Dixey J. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. 2010 May; 1–23. Disponible en: [http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm\\_docs/2010/r/ra\\_guidelines\\_on\\_safety\\_of\\_antitnf\\_therapies\\_sept\\_2010.pdf](http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2010/r/ra_guidelines_on_safety_of_antitnf_therapies_sept_2010.pdf)
9. Dixon W, Felson DT. Is anti-TNF therapy safer than previously thought? *JAMA.* 2011 Dec; 306 (21):2380–1.
10. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al.

IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2008; 67(11):1516–23. Disponible en <http://ard.bmj.com/content/67/11/1516.long>

11. Emery P, Deodhar a, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz a J, Latinis K, Abud-Mendoza C, Szczepanski LJ, Roschmann R a, Chen a, Armstrong GK, Douglass W, Tyrrell H. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep; 69(9):1629–35.
12. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martin-Mola E, Buch MH, et al. Sustained Remission with Etanercept Tapering in Early Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2014; 371:1781–92.
13. Espada G. Artritis Artritis idiopática juvenil. Parte 1: Diagnóstico, patogenia y manifestaciones clínicas. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(5):441-448
14. Espada G. Artritis idiopática juvenil. Parte 2: Pronóstico y abordaje terapéutico actual. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(6):536-541
15. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, Collantes Estévez E, Fernández Carballido C, Fernández Sueiro JL, García de Vicuña R, González-Álvaro I, González Fernández C, Juanola X, Linares LF, Marengo JL, Martín Mola E, Moreno Ramos M, Mulero Mendoza J, Muñoz Fernández S, Queiro R, Richi Alberti P, Sanz J, Tornero Molina J, Zarco Montejó P, Carmona L. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011. doi: 10.1016/j.reuma.2011.05.002
15. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, Baddley JW, Beukelman T, Winthrop KL, Griffin MR, Herrinton LJ, Liu L, Ouellet-Hellstrom R, Patkar NM, Solomon DH, Lewis JD, Xie F, Saag KG, Curtis JR. Initiation of tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA*. 2011;306 (21):2331-39.
17. Haines KA. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007; 65(3): 205- 11
18. Hallinen T a, Soini EJO, Eklund K, Puolakka K. Cost-utility of different treatment strategies after the failure of tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis in the Finnish setting. *Rheumatology*. 2010; 49:767–777
19. Hyrich KL, Lunt M, Dixon WG, Watson KD, Symmons DPM. Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology*. 2008; 47:1000–1005
20. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Etanercept, Infliximab y Adalimumab en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea. Informe de respuesta rápida N° 148. Julio 2008. Ciudad de Buenos Aires. Argentina.
21. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Rituximab en el tratamiento de la Artritis Reumatoide. Informe de respuesta rápida N° 149. Julio 2008. Ciudad de Buenos Aires. Argentina.
22. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in



- patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010;69(1):88–96.
23. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009; 373: 659– 72
  24. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland A-M, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum*. United States; 2011 Mar; 63(3):609–21.
  25. Malottki K, Barton P, Tsourapas a, Uthman a O, Liu Z, Routh K, Connock M, Jobanputra P, Moore D, Fry-Smith a, Chen Y-F. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2011. Mar;15(14):1–278 Winchester, England. Disponible en: <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1514.pdf>
  26. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. NICE Clinical Guidelines, No. 79 London: Royal College of Physicians, February 2009. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51812/>
  27. National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. NICE technology appraisal guidance 195. August 2010; 73. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/ta195>
  28. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance Published: 22 February 2012. Disponible en : [nice.org.uk/guidance/ta247](http://www.nice.org.uk/guidance/ta247)
  29. Navarro-Sarabia F, Ruiz-Montesinos D, Hernandez B, Navarro-Compán V, Marsal S, Barcelo M, Perez-Pampín E, Gómez-Reino JJ. DAS-28-based EULAR response and HAQ improvement in rheumatoid arthritis patients switching between TNF antagonists. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009, 10:91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2724400/>
  30. Otten MH, Prince FHM, Armbrust W, ten Cate R, Hoppenreijns EP a H, Twilt M, Koopman-Keemink Y, Gorter SL, Dolman KM, Swart JF, van den Berg JM, Wulffraat NM, van Rossum M a J, van Suijlekom-Smit LW a. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 306, (21): 2340-47.
  31. Secco A, Alcaraz A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, Glujovsky D, López A. Tocilizumab para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 319, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2013. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)
  32. Singh J a, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland LW, O'Dell J, Winthrop KL, Beukelman T, Bridges SL, Chatham WW, Paulus HE, Suarez-Almazor M, Bombardier C, Dougados M, Khanna D, King CM, Leong AL, Matteson EL, Schousboe JT, Moynihan E, Kolba KS, Jain A, Volkman ER, Agrawal H, Bae S, Mudano AS, Patkar NM, Saag KG. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease- modifying antirheumatic

- drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research* 2012 May;64(5):625–39.
33. Singh JA, Saag KG, Bridges SLJ, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Nov 6.
34. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010;69(4):631–7. Disponible en: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2009.123919>
35. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JWJ, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun; 69(6):964-75.
36. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015;1–13. Disponible en: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/annrheumdis-2015-207524>
37. Soriano ER, Galarza-Maldonado C, Cardiel MH, Pons-Estel B a, Massardo L, Caballero-Uribe CV, Achurra-Castillo a F, Barile-Fabris L a, Chávez-Corrales J, Díaz-Coto JF, Esteva-Spinetti MH, Guibert-Toledano M, Palazuelos FI, Keiserman MW, Lomonte a V, Mota LMH, Pineda Villaseñor C, Alarcón GS. Use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: the Latin American context. *Rheumatology*. 2008 Jul; 47(7):1097-9
38. Suarez-Almazor M, Ortiz Z, Lopez-Olivo M, Moffett M, Pak C, Skidmore B, Kimmel B, Kallen M, Cox V. Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: systematic review of long-term clinical effectiveness, safety, and cost- effectiveness [Technology Report no 85]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
39. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth a, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, Hessey E, Chen a, Tyrrell H, Shaw TM. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*.2011 Jan; 70(1):39–46.
40. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, Muñoz Fernández S, Gómez-Reino Carnota J, Carreño Pérez L, Batlle Gualda E, Balsa Criado A, Andreu JL, Alvaro- Gracia JM, Martínez López JA, Loza Santamaría E. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*.2010; 6(1):23–36. Disponible en: [http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/consensos/Consenso\\_TB\\_2009.pdf](http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/consensos/Consenso_TB_2009.pdf)
41. Tveite IF, Natvig B, Gåsemyr J, Meland N, Røine M, Klemp M. Comparing Effects of Biologic Agents in Treating Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multiple Treatment Comparison Regression Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015; 10(9):e0137258. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0137258>

42. Tvette IF, Natvig B, Gåsemyr J, Meland N, Røine M, Klemp M. Comparing Effects of Biologic Agents in Treating Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multiple Treatment Comparison Regression Analysis. PLoS One [Internet]. 2015;10(9):e0137258. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0137258>
43. van Ingen ILA, Lamers-Karnebeek F, Jansen TL. Optimizing the expediency of TNFi in rheumatoid arthritis: offering a TNFi holiday in patients having reached low-disease activity in the maintenance phase. Expert Opin Biol Ther [Internet]. 2014; 14(12):1761–7.
44. Yazici Y, Simsek I. Treatment options for rheumatoid arthritis beyond TNF- $\alpha$  inhibitors. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2010 Sep; 3(5):663–6.
45. A. G. Begazo Cruz/Semin Fund Esp Reumatol. 2013;14(2):36–42
46. Ministerio de Salud Pública. Guía Nacional de Vacunación en Situaciones Especiales. Montevideo. Junio 2018. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vacunas> (último acceso 10 de setiembre 2019)
47. Solís M, Churin L, Dubinsky D et al. Vacunación en pacientes con enfermedades reumatológicas. Revista Americana de Medicina Respiratoria. 2018;18 (1): 42- 54
48. Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2020;0:1–15. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655
49. Deminco A, Alemán A, Pérez Galán A. Eficacia y seguridad de tofacitinib en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea. IP-010–019–0116. Octubre 2019. Unidad Especializada de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.
50. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. Lancet. 2013; 381(9865):451-60.
51. Citera G, Schneeberger E. Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. Grupo de estudio de Artritis Reumatoidea, Sociedad Argentina de Reumatología 2014, junio. [http://www.reumatologia.org.ar/docs/Tofacitinib\\_2014.pdf](http://www.reumatologia.org.ar/docs/Tofacitinib_2014.pdf)
52. Castañeda OM, Romero FJ, Salinas A, et al. Safety of Tofacitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Latin America Compared With the Rest of the World Population. J Clin Rheumatol 2017 Jun; 23(4):193-199.
53. EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots. Noviembre 2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz>
54. Rinvoq: EPAR-información del producto. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>
55. Ronald van Vollenhoven, Tsutomu Takeuchi, Aileen L. Pangan, et al. Phase 3, Randomized, Controlled Trial Comparing Upadacitinib Monotherapy to MTX Monotherapy in MTX Naive Patients with Active Rheumatoid Arthritis
56. Roy M Fleischmann, Mark C Genovese, Jeffrey V Enejosa 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.