



Investigación original

Asociación Colombiana de Reumatología. Consenso sobre recomendaciones para disminución y discontinuación de la terapia biológica en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica



Edwin Jáuregui^{a,*}, Wilson Bautista^b, Adriana Beltrán^c, Oscar Felipe^d,
Andrés Fernández^c, Daniel Fernández^e, Juan José Jaller^c, Lina Saldarriaga^f,
Carlos Toro^g y Juntas Directivas ASOREUMA 2016-2018 y 2018-2020

^a Unidad de reumatología, Riesgo de fractura S.A-CAYRE IPS, Bogotá, Colombia

^b Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

^c Asociación Colombiana de Reumatología (Miembro de Número)

^d Clínica de Artritis, Medicarte S.A., Hospitalización-Reumatología Clínica Las Vegas, Medellín, Colombia

^e Unidad de reumatología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^f Clínica Los Rosales, Hospital Universitario San Jorge, Universidad Tecnológica de Pereira, Risaralda, Colombia

^g Unidad de reumatología, Clínica de Artritis Temprana, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de agosto de 2018

Aceptado el 24 de octubre de 2018

On-line el 7 de diciembre de 2018

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Artritis psoriásica

Espondilitis anquilosante

Biológicos

Reducción de dosis

Medicamento biológico modificador

de enfermedad reumática

Medicamento convencional

modificador de enfermedad

reumática

R E S U M E N

Objetivo: El objetivo de este estudio fue establecer recomendaciones para la disminución y discontinuación de la terapia biológica con el fin de que se convierta en un documento guía para los profesionales de la salud involucrados en el manejo de pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

Materiales y métodos: Las recomendaciones fueron establecidas mediante consenso desarrollado a través de un panel de expertos en reumatología, basado en el análisis de la evidencia científica disponible obtenida de revisiones sistemáticas y sobre la experiencia clínica de los panelistas.

Resultados: Se incluyeron 33 estudios relacionados con artritis reumatoide, 6 de artritis psoriásica y 9 de espondilitis anquilosante. Las recomendaciones para la disminución de las terapias biológicas se realizaron estableciendo un plan para determinar cuándo y cómo reducir los fármacos biológicos modificadores de enfermedades reumáticas en pacientes con estas 3 enfermedades y en algunos casos conducir a la discontinuación de estos tratamientos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: edwinjaureguic69@gmail.com (E. Jáuregui).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.10.011>

0121-8123/© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusión: Las recomendaciones establecidas en este documento servirán de guía para mejorar la eficiencia de la terapia biológica en estas enfermedades, reducir la variabilidad en la práctica clínica y establecer de manera adecuada una relación riesgo/beneficio.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Todos los derechos reservados.

Asociación Colombiana de Reumatología. Consensus on recommendations to decrease and discontinue biological therapy in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis

A B S T R A C T

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Psoriatic arthritis
Ankylosing spondylitis
Biological drugs
Dose reduction
Biologic disease-modifying antirheumatic drug
Conventional disease-modifying antirheumatic drug

Objective: The objective of this study was to establish recommendations for the reduction and discontinuation of biological disease-modifying antirheumatic drugs, with the aim of becoming a guide document for health professionals involved in the management of patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis.

Materials and methods: The recommendations were established through consensus by a panel of experts in rheumatology, and based on the analysis of available scientific evidence obtained from systematic reviews and the clinical experience of the panelists.

Results: A total of 33 rheumatoid arthritis related studies were included, with 6 psoriatic arthritis related, and 9 ankylosing Spondylitis related. The recommendations for the reduction of biological therapies were made by establishing a plan to determine when and how to reduce the biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with these 3 diseases, and in some cases lead to the discontinuation of these treatments.

Conclusion: The recommendations established in this document will serve as a guide to improve the efficiency of biological therapy in these diseases, reduce the variability in clinical practice, and establish an adequate risk / benefit ratio.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (EA) y la artritis psoriásica (APs) son enfermedades inflamatorias crónicas, las cuales tienen un espectro clínico heterogéneo y afectan principalmente las articulaciones. Estas enfermedades generan un alto impacto social y sanitario debido al efecto sobre la calidad de vida y su asociación con el incremento en morbilidad. Se acepta que a escala mundial entre el 1 y 3% de la población puede presentar alguna de estas enfermedades, y a pesar de la existencia de algunas aproximaciones¹⁻⁵, las cifras para Colombia aún no son tan claras⁶.

Desde hace aproximadamente 2 décadas, la terapia biológica (TB) es considerada una terapia sucesiva al tratamiento con medicamentos convencionales modificadores de enfermedades reumáticas, debido a que ha demostrado ser efectiva en el control de los síntomas, el enlentecimiento de la progresión radiológica de la enfermedad, al compararse con tratamientos estándares como el metotrexato (MTX) u otros medicamentos modificadores de la enfermedad^{7,8}.

Sin embargo, la gran variabilidad en la respuesta clínica de un individuo a otro, con los medicamentos biológicos, se debe a: la heterogeneidad en las características clínicas de la presentación de cada una de estas

enfermedades, la gran variabilidad genotípica y fenotípica de los individuos que las padecen, y las diferencias en el comportamiento de las concentraciones séricas que pueden tener estos medicamentos en diferentes poblaciones y con diferentes dosis. Por lo anterior, en la práctica clínica, los especialistas dirigen el tratamiento de acuerdo con las diferentes características clínicas de la enfermedad, el tipo de paciente y su experiencia durante la práctica⁸⁻¹¹.

Una vez iniciada la TB, se establecen metas terapéuticas. Estas son medidas con diferentes herramientas que evalúan la actividad, dolor, funcionalidad y calidad de vida del paciente. Con el uso de los medicamentos biológicos, se ha propuesto la posibilidad de disminuir la dosis o suspender la terapia una vez se logre la remisión o baja actividad de la enfermedad, que según algunas publicaciones puede reducir el riesgo relacionado con la exposición a los medicamentos y disminuir costos para los sistemas de salud^{7,12,13}.

El proceso de reducción de dosis de la TB es una cuestión de equilibrio entre seguridad y eficacia. Cuando la eficacia se ha conseguido, reducir la dosis tiene los beneficios de disminuir el riesgo de infecciones graves, como se ha establecido en recientes publicaciones^{14,15}, además de conseguir un ahorro económico que puede redundar en que se beneficien otros pacientes del uso de la TB.

Tabla 1 – Definiciones meta terapéutica, recaída leve y recaída severa para enfermedades reumáticas, y disminución dosis y discontinuación terapia biológica

Definiciones de disminución y discontinuación de terapia biológica			
Disminución de dosis	Usualmente la reducción de dosis del medicamento o incremento del intervalo de aplicación (espaciamiento). Puede incluir discontinuación (hasta llegar a 0), pero solo después de lenta reducción		
Descontinuación	Suspensión o retiro de un medicamento particular ⁷		
Definiciones por enfermedad de meta terapéutica y recaída			
Enfermedad	Meta terapéutica	Recaída leve	Recaída severa
Artritis reumatoide y artritis psoriásica poliarticular	DAS28 (VSG) $\leq 3,2$	Incremento DAS28 $\geq 0,6 + \text{DAS28}$ final $\geq 3,2$	Incremento DAS28 $\geq 1,2$
Espondilitis axial y artritis psoriásica axial	BASDAI ≤ 4 ASDAS $\leq 2,1$	Incremento BASDAI ≥ 1 (Incremento ASDAS $\geq 1,1$) + 2 \leq BASDAI final ≤ 4 (ASDAS final $\leq 2,1$)	Incremento BASDAI ≥ 2 Incremento ASDAS ≥ 2 o BASDAI ≥ 4 (ASDAS final $\geq 2,1$) o Leve recaída + PCR \geq LNS AI ≥ 3 o entesis dolorosas $\geq 3 + \text{PCR} \geq$ LNS
Artritis psoriásica o entesis oligoarticular	AI y AD ≤ 1 Dolor por EVA $\leq 1,5$ Paciente EGE ≤ 2 Entesis dolorosas ≤ 1		

AD: articulaciones dolorosas; AI: articulaciones inflamadas; ASDAS: escala de actividad de la enfermedad de EA; BASDAI: índice de actividad de la enfermedad Bath de EA; DAS: escala de actividad de la enfermedad; EA: espondilitis anquilosante; EGE: evaluación global de la enfermedad; EVA: escala visual análoga; LNS: límite normal superior; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.
Tomada de González-Álvarez et al.¹².

En los últimos años, las enfermedades reumatológicas han tomado relevancia en el país, debido al incremento paulatino en su diagnóstico y a la disponibilidad de medicamentos biológicos como parte del tratamiento; los cuales han cambiado la historia de la práctica de la medicina y han mejorado la calidad de vida de los pacientes.

El uso de medicamentos biológicos alcanza el 15,5% en los pacientes con estas enfermedades; la Cuenta de Alto Costo en Colombia reporta que se genera un aumento en los costos al sistema de salud que hace que se creen barreras de acceso para el tratamiento¹⁶.

Por lo anterior, el uso racional y la definición de estrategias de ahorro, al lograr las metas terapéuticas, en el tratamiento de las diferentes enfermedades, motiva la construcción de un documento de consenso.

Este documento está basado en la evidencia de la literatura científica, que permite realizar una aproximación acerca de cómo lograr la reducción de la dosis y la discontinuación de la TB, en los casos donde el clínico considere pertinente y oportuno, con el objetivo de optimizar el uso de los recursos en salud.

El objetivo de este documento es generar las recomendaciones avaladas por la Asociación Colombiana de Reumatología (ASOREUMA), para llevar a cabo la disminución o discontinuación de la TB, basadas en la evidencia científica disponible. Esto con el ánimo de que sea de referencia para reumatólogos y demás profesionales de la salud que estén implicados en el

tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

Materiales y métodos

La iniciativa de construir un documento de consenso basado en la evidencia para este tema surgió a raíz de una conferencia durante el XVI Congreso Colombiano de Reumatología, a partir de la cual se generó una propuesta que fue presentada a ASOREUMA.

Esta propuesta fue revisada por el comité de educación y aprobada para su ejecución. Posteriormente, la Junta Directiva realizó una convocatoria, vía correo electrónico, a todos los miembros de la Asociación para la participación de manera libre en la realización del documento de consenso; bajo la tutoría de un coordinador del proyecto, 8 reumatólogos más (grupo nominal), participaron en una primera reunión donde se presentó la propuesta.

Durante la primera reunión se establecieron las enfermedades y medicamentos biológicos a tener en cuenta para llevar a cabo la estrategia de búsqueda, además, por consenso, se determinaron las definiciones operacionales de disminución de dosis, discontinuación, remisión, baja actividad de la enfermedad y recaída (tabla 1). Además de establecer las preguntas de investigación bajo la estructura PICO (Población, Intervención, Comparador y Desenlace), las cuales fueron usadas para conducir la revisión sistemática.

Tabla 2 – Sistema GRADE, niveles de evidencia

Niveles de calidad	Calificación	Definición
Alta	A	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado. Un metaanálisis, revisión sistemática de alta calidad o estudio clínico con bajo riesgo de sesgos
Media	B	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado. La evidencia incluye una revisión sistemática de casos y controles o de estudios de cohorte; o estudios de casos y controles o de cohortes, con bajo riesgo de sesgos, con una probabilidad alta de relación causal
Baja	C	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado. La evidencia incluye estudios de casos y controles o estudios de cohorte con bajo riesgo de sesgos y una probabilidad media de relación causal
Muy baja	D	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado. Estudios de casos y controles o de cohorte con alto riesgo de sesgo; estudios de reportes de caso, series de caso u opinión de expertos

Tomada de Aguayo-Albasini et al.²⁰.

Tabla 3 – Grados de recomendación, sistema GRADE

Grado	Definición
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables
Opinión de expertos	Basados en la experiencia de la práctica clínica de los desarrolladores

Tomada de Harbour y Miller¹⁸, Manterola et al.¹⁹. y Aguayo-Albasini et al.²⁰.

Para desarrollar la búsqueda, se estableció una pregunta de investigación para cada enfermedad, con el fin de identificar la evidencia específica para cada caso, que muestre los efectos que resultan con la discontinuación de los tratamientos biológicos.

Dentro de los límites de la búsqueda, se tuvieron en cuenta estudios publicados en los últimos 20 años, escritos en inglés, portugués o español. En cuanto al tipo de estudio y a la calidad metodológica se incluyó la evidencia de metaanálisis o revisiones sistemáticas. En caso de que no se encontrara este tipo de evidencia se incluyeron estudios clínicos, estudios de cohorte o estudios observacionales.

Se desarrolló una tamización de la información por título y resumen, eliminándose todos aquellos estudios que no contemplaran la información relacionada con las diferentes preguntas de investigación, aquellas publicaciones que fueran solo resúmenes de investigaciones o memorias de congresos, que no reportaran la totalidad de los resultados de las investigaciones. Posteriormente, la búsqueda y los resultados fueron socializados con un experto temático para la validación de estos¹⁷.

De acuerdo con el tipo de estudio identificado, la evidencia fue calificada en términos de calidad metodológica con herramientas como AMSTAR, declaración PRISMA, ISPOR, riesgo de sesgos de la colaboración Cochrane, la escala JADAD y la declaración de la iniciativa Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE); partiendo de la calidad metodológica se aplicó la herramienta de clasificación del Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (tabla 2)¹⁸⁻²⁰.

Establecido el nivel de evidencia, se procedió a determinar el grado de recomendación de acuerdo a GRADE (tabla 3)

para cada pregunta. Posteriormente el coordinador del proyecto envió un primer borrador de los niveles de evidencia y los grados de recomendación a los 8 reumatólogos participantes, quienes, junto con el coordinador, establecieron los niveles de acuerdo para cada recomendación, las cuales se realizaron de manera individual, anónima e independiente, estableciendo así el nivel de acuerdo entre los 9 participantes.

El nivel de acuerdo de las recomendaciones se determinó puntuando cada elemento en una escala de 1 a 10 (1 = total desacuerdo y 10 = totalmente de acuerdo) y se estimó el promedio de los valores dados por los especialistas; el porcentaje de reumatólogos que calificó cada recomendación fue mayor a 80%. El nivel de acuerdo se consideró alto si las recomendaciones alcanzaban una calificación en promedio mayor a 8 puntos y que el porcentaje de los reumatólogos que otorgaran una calificación a cada recomendación mayor a 8 puntos superara el 80%.

Cinco reumatólogos, miembros de ASOREUMA, que no hacían parte de los participantes del desarrollo del documento de consenso, lo revisaron, como parte de una revisoría interna, y enviaron comentarios que se tuvieron en cuenta al momento de la redacción de este documento.

Finalmente, el documento terminado fue enviado a un revisor externo extranjero, quien cuenta con gran experiencia en el tema, adicionalmente tiene reconocimiento científico y académico a escala internacional (Dr. Isidoro González-Álvaro).

Esta investigación siguió los principios éticos para realizar investigación en Colombia de acuerdo con la resolución 8430 de 1993. El documento se construyó declarando los conflictos de intereses, teniendo en cuenta que hay una empresa patrocinadora que no tuvo injerencia sobre el contenido del documento y respetando los derechos de autor para

ASOREUMA. Cabe aclarar que ni la empresa de investigación que apoyó el desarrollo del documento, ni la compañía farmacéutica que patrocinó la realización del documento final, tienen derechos sobre el mismo. Cada uno de los autores realizó una declaración de conflicto de interés.

Resultados

La búsqueda de la literatura arrojó 11.819 artículos relacionados con AR, 4.616 artículos de APs, 3.055 artículos de EA y espondiloartritis. De estos, respectivamente, los estudios evaluados en texto completo fueron 70, 12 y 18 y los incluidos finalmente fueron 33, 6 y 9 ([anexo diagramas de flujo 1, 2 y 3](#)).

La primera recomendación se realizó para cada una de las enfermedades de interés y se discriminó entre disminución de la TB y discontinuación de la misma.

Se realizó la recomendación acerca de cómo manejar la recaída durante la disminución de la TB. Asimismo, describimos lo correspondiente a la disminución de dosis del rituximab (RTX) de manera independiente, debido a la diferencia que tiene frente a los demás medicamentos biológicos.

1. ¿Cuánto tiempo después de alcanzar la meta terapéutica debe considerarse la disminución de la dosis de la TB en pacientes con AR?

Recomendación:

El proceso de disminución de TB en AR temprana o en AR establecida puede iniciarse en pacientes quienes han mantenido su meta terapéutica durante mínimo 12 meses.

Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel acuerdo entre participantes
B	Fuerte a favor	9,55

En los estudios identificados para dar esta recomendación no se comparan los beneficios de la disminución de la dosis de la TB, entre tener un periodo de remisión o actividad baja de la enfermedad de 6 meses frente a 12 meses; los estudios en general realizan la disminución de la TB una vez el paciente ha alcanzado la remisión o la baja actividad de la enfermedad de acuerdo con el DAS28, VSG o PCR^{9,21-31}.

Sin embargo, para tomar esta decisión el comienzo de la disminución de la dosis de la TB debe evaluarse de manera individual con cada paciente, teniendo en cuenta que la literatura informa que los pacientes con una historia prolongada de la enfermedad mayor a 10 años y mayor actividad de la enfermedad dada por el DAS28 previo al inicio del tratamiento se asocia con mayor recaída^{12,23,24}. Otro aspecto que se recomienda, para considerar la disminución de la dosis de TB en AR establecida, es realizarla en aquellos pacientes que permanecen en remisión a pesar de reducir la dosis de esteroides al mínimo necesario.

2. ¿Cuánto tiempo después de alcanzar la meta terapéutica debe considerarse la discontinuación de la dosis de la TB en pacientes con AR?

Recomendaciones:

a) El proceso de discontinuación de TB en AR temprana puede iniciarse en pacientes que han mantenido su meta terapéutica durante mínimo 12 meses.

Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel acuerdo entre participantes
B	Fuerte a favor	8,22

Al igual que en los estudios donde se evalúa la disminución de la dosis de la TB para pacientes con AR, los estudios que evalúan la discontinuación de la TB tampoco comparan el beneficio de esperar 6 o 12 meses para iniciar dicha estrategia. La mayoría de los estudios inician la discontinuación en AR temprana, 6 a 12 meses después de lograr la meta terapéutica, ya sea remisión, ya sea baja actividad de la enfermedad^{24,32-36}.

En términos del desenlace de cambios radiológicos, en la revisión de Galvao et al.²⁴ el mantener la TB con adalimumab o etanercept tiene un menor riesgo de progresión radiológica comparada con la discontinuación de esta (NNT = 12, IC 95%: 7-56)²⁴.

En el estudio de Smolen et al.³³, la progresión radiográfica fue evaluada con la escala modificada de Sharp, que se vio ligeramente deteriorada en los pacientes en los cuales se suspendió el tratamiento con adalimumab; sin embargo, el 81% de los pacientes sometidos a discontinuación de la TB no presentaron deterioro radiológico a la semana 78 de seguimiento.

El estudio clínico PRIZE, publicado por Emery et al.³¹, muestra cómo con la discontinuación del tratamiento de etanercept más MTX, en pacientes con AR temprana, no hubo cambios significativos en la progresión radiológica, evaluada con la puntuación total de Sharp modificada por Genant, con un promedio de $7,9 \pm 12,7$ de daño articular en las radiografías³¹.

b) El proceso de discontinuación de TB en AR establecida NO se recomienda por el riesgo de progresión radiológica y mayor riesgo de recaída posterior a la suspensión del medicamento^{22,27,30,37-40}.

Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel acuerdo entre participantes
B	Fuerte a favor	7,33

La revisión sistemática de Galvao et al.²⁴ es la única que reporta factores relacionados con mayor riesgo de recaída tras la discontinuación de la TB. Esta publicación incluye estudios desarrollados en pacientes con AR de inicio temprano y establecida, en los cuales tener un valor de DAS28 elevado al momento de iniciar el tratamiento (HR de 1,39; IC 95%: 1,21-1,60) y más de 10 años con AR (HR de 1,29; IC 95%: 1,03-1,61) generan un mayor riesgo de recaída²⁴.

La revisión sistemática de Van Herwaarden et al.²⁹ estimó que la progresión radiográfica en los pacientes con discontinuación de la TB con adalimumab generaba un aumento en los cambios radiológicos, basado en la escala modificada de Sharp, a las 52 semanas de seguimiento, con una diferencia de medias de 0,66 (IC 95%: 0,63-0,69).

En la revisión sistemática de Kuijper et al.⁴¹, aunque no especifican la escala de medición para la progresión radiológica, la discontinuación del uso de etanercept frente al tratamiento continuo en pacientes con AR, fue mayor en los pacientes que suspendieron el tratamiento comparado con los que tuvieron solo una disminución de la dosis (0,60 unidades/año frente a -0,06 unidades/año, respectivamente,

$p=0,026$); dentro de la revisión no identificaron estudios de tocilizumab en los que reportaran la progresión radiológica⁴¹.

En el estudio STRASS, publicado por Fautrel et al.²², al igual que en el estudio de Brocq et al.³⁹, evaluaron la progresión radiológica con la escala modificada de Sharp y reportan que no hubo cambios significativos en los pacientes en los que se les disminuyó la frecuencia de la dosis de etanercept o adalimumab.

3. ¿Cuánto tiempo después de alcanzar la meta terapéutica debe considerarse la disminución de la dosis de la TB en pacientes con APs?

Recomendación:

El proceso de disminución de TB en pacientes con APs puede iniciarse en pacientes que han mantenido su meta terapéutica durante mínimo 12 meses.

Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel acuerdo entre participantes
D	Débil a favor	8,33

En los pacientes con APs, las herramientas usadas para establecer la baja actividad de la enfermedad o la remisión fueron el PASI^{42,43}, los criterios de mínima actividad de la enfermedad propuestos por Coates et al.⁴⁴ o combinaciones de herramientas como en el estudio de Chimenti et al.⁴⁵, en el que se usó el DAS28-PCR, ausencia de edema y rigidez articular, rigidez articular matinal < 15 min, ausencia de dactilitis, entesitis o compromiso extraarticular, PASI < 75%, escala análoga visual de fatiga y escala análoga visual de dolor < 10.

El estudio observacional de Piaserico et al.⁴² es el único que reporta factores relacionados con un mayor riesgo de recaída tras la disminución de la TB. Los factores que aumentan el riesgo de recaída fueron: el uso de etanercept (HR 3,6 [IC 95%: 1,4 – 9,9], $p=0,01$); duración de la enfermedad de más de 20 años (HR 2,8 [IC 95%: 1,2 – 6,6], $p=0,019$); PASI > 15 antes de iniciar los anti-factor de necrosis tumoral (TNF) (HR 2,9 [IC 95%: 1,2-7,2], $p=0,018$).

En pacientes con APs la evidencia es limitada, en términos de disminución de la dosis. Solo se dispone del estudio de Cantini et al.⁴³, el cual reporta que el 88,6% (47 de 53) de los pacientes con APs en remisión, en los que se lleva a cabo la disminución de la dosis de adalimumab, se mantuvieron en remisión.

Es importante mencionar que no se encontraron estudios que evalúen las consecuencias respecto a cambios radiológicos posteriores a la disminución de la dosis de TB en pacientes con APs.

4. ¿Cuánto tiempo después de alcanzar la meta terapéutica debe considerarse la discontinuación de la dosis de la TB en pacientes con APs?

Recomendación:

La discontinuación de TB en pacientes con APs NO se recomienda en pacientes que han mantenido su meta terapéutica.

Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel acuerdo entre participantes
D	Débil en contra	7,33

En el estudio de factibilidad desarrollado por Moverley et al.⁴⁶ evaluaban la posibilidad de discontinuar el

tratamiento con etanercept, adalimumab, infliximab o golimumab en pacientes con APs que tuvieran enfermedad estable por 6 meses. Durante este estudio se observó que la tasa de recaída fue del 54,6% (IC 95%: 23,4-83,3%), la cual se presentó 8 semanas después de haber iniciado la suspensión de infliximab, etanercept, golimumab o adalimumab, razón por la cual interrumpieron el estudio clínico.

Por otro lado, el estudio observacional de Chimenti et al.⁴⁵ evaluó la discontinuación de etanercept en pacientes con APs, comparando aquellos que habían recibido tratamiento por más de 72 semanas frente a aquellos que lo habían recibido durante menos de dicho periodo. Encontraron que no hay una diferencia estadísticamente significativa en la duración de la remisión tras la suspensión del tratamiento, el cual fue de 18,1 semanas (rango: 46-12) en los que recibieron menos de 72 semanas de tratamiento comparado con 18,7 semanas (rango: 52-11) en los tratados por más de 72 semanas con etanercept.

5. ¿Cuánto tiempo después de alcanzar la meta terapéutica debe considerarse la disminución de la dosis de la TB en pacientes con EA?

Recomendación: El proceso de disminución de TB en pacientes con EA puede iniciarse en pacientes que han mantenido su meta terapéutica durante mínimo 12 meses.

Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel acuerdo entre participantes
C	Débil a favor	8,11

Para evaluar la baja actividad de la enfermedad o remisión, los estudios desarrollados en pacientes con EA reportan el uso de las herramientas BASDAI⁴⁷⁻⁵⁰, remisión parcial por ASAS^{51,52} o una combinación de escalas que incluía BASDAI y no compromiso articular periférico (artritis o entesitis).

En la literatura encontrada para pacientes con EA, se evidencia que algunos estudios inician el proceso de disminución de la dosis de la TB en pacientes que han permanecido con la dosis estándar del biológico hasta por 2 años. Sin embargo, el panel considera que puede iniciarse la disminución de dosis de TB posterior a 12 meses de haber logrado la meta terapéutica de manera continua.

En pacientes con espondiloartritis, el estudio clínico de Cantini et al.⁴⁷, reporta que el 86,3% (19 de 22) tratados semanalmente con etanercept y 90,4% (19 de 21) tratados con aumento del intervalo de administración, a semana de por medio, permanecieron en remisión, mostrando que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

Por otro lado, en el estudio observacional de Plasencia et al.⁵⁰, en pacientes con espondiloartritis, la recaída se dio en el 30% (22/74) de los pacientes que disminuyeron el tratamiento con etanercept, adalimumab o infliximab, y en el 19% (8/43) de los pacientes que tuvieron tratamiento estándar.

El estudio observacional de Almirall et al.⁵¹, muestra cómo, en pacientes con espondiloartritis, a medida que pasa el tiempo, aumenta la proporción de pacientes que recaen a un BASDAI ≥ 4 , cuando se disminuye la dosis del tratamiento biológico con etanercept, infliximab o adalimumab, pasando del 4,8% en los primeros 3 meses, al 16,7% a los 6 meses y al 23,8% a los 12 meses de haber iniciado la disminución de la dosis.

En pacientes con EA, el estudio de Závada et al.⁵³, en el que se compara el tratamiento a dosis estándar frente a dosis disminuida con anti-TNF, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El BASDAI cambió anualmente en 0,47 (IC 95%: 0,18-0,76) en los pacientes con tratamiento estándar y en 0,36 (IC 95%: 0,01-0,71) en pacientes en los que se disminuyó el tratamiento con una diferencia de medias de -0,12 (IC 95%: -0,57-0,34; $p=0,615$) y en el HAQ un cambio de 0,07 (IC 95%: 0,00-0,14) con el tratamiento estándar y de 0,08 (IC 95%: -0,01-0,17) con el tratamiento disminuido y una diferencia de medias de 0,00 (IC 95%: -0,11-0,12); $p=0,942$.

Es importante mencionar que no se encontraron estudios que evalúen las consecuencias respecto a cambios radiológicos posteriores a la disminución de la dosis de TB en pacientes con EA.

6. ¿Cuánto tiempo después de alcanzar la meta terapéutica debe considerarse la discontinuación de la dosis de la TB en pacientes con EA?

Recomendación: No se recomienda la discontinuación de la TB en pacientes con EA, debido a que la evidencia ha demostrado que al realizarlo se observa un incremento paulatino de actividad de la enfermedad^{49,52,54-56}.

Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel acuerdo entre participantes
C	Débil en contra	8,33

El estudio de Sieper et al.⁵² estimó, para pacientes con espondiloartritis axial, en los que se suspende la dosis de infliximab, un tiempo promedio hasta la recaída de 23 semanas (IC 95%: 14,43-25,14) en el grupo con naproxeno y de 12,6 semanas (IC 95%: 10,71-no estimado) en el grupo sin tratamiento. La media de duración de la remisión parcial fue de 23 semanas (IC 95%: 14,43-25,14) en los pacientes en los que se suspendió infliximab y continuaron con naproxeno, y de 12,6 semanas en los que se suspendió todo tratamiento. Los resultados de ASDAS, BASDAI, BASMI y BASFI aumentaron paulatinamente en los 2 periodos de evaluación (semana 28 y semana 52), encontrando una diferencia de medias en el grupo de naproxeno de $0,6 \pm 0,71$; $0,6 \pm 1,06$; $0,3 \pm 0,47$; $0,5 \pm 0,79$, respectivamente en cada escala; y en el grupo sin tratamiento la diferencia de medias fue de $0,6 \pm 0,63$; $1,1 \pm 1,37$; $0,3 \pm 0,63$; $0,9 \pm 1,41$, respectivamente para cada escala.

La tasa de recurrencia en pacientes con espondiloartritis en los que suspende el tratamiento biológico reportada en el estudio de Deng et al.⁴⁹ fue del 60% (18 de 33 pacientes) en los que se les continuó tratamiento con talidomida, del 84,8% (28 de 33 pacientes) en los que se continuó el tratamiento con sulfazalazina y del 89,2% (33 de 37 pacientes) en los que se continuó tratamiento con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

7. ¿Cuál es el esquema de disminución de dosis de TB que debemos seguir cuando se decide esta conducta?

Recomendación: Al momento de decidir realizar la disminución de la dosis de la TB, la dosis indicada y aprobada para el inicio de estos medicamentos, en estas enfermedades, puede ser reducida en un 25% de la dosis inicial, ya sea disminuyendo la dosis por aplicación o incrementando el intervalo entre su administración.

Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel acuerdo entre participantes
B	Fuerte a favor	8,44

Cada estudio y en cada una de las enfermedades se propone un esquema de disminución del tratamiento biológico, pero el estudio Cárdenas et al.³⁰ propone 2 esquemas de disminución de dosis, para 7 medicamentos, en pacientes con AR, en los que no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en términos de efectividad en mantener la remisión de la enfermedad (tabla 4).

Es importante mencionar que para el caso de los medicamentos administrados por vía intravenosa la reducción puede ocurrir, tanto disminuyendo los miligramos por kg de peso en cada infusión o incrementando el intervalo entre las aplicaciones. La selección de cualquiera de las alternativas será de acuerdo con lo que defina el reumatólogo junto con el paciente.

Esta disminución de dosis debe realizarse de acuerdo con las características clínicas de cada individuo como: baja actividad vs. remisión, tiempo de evolución de la enfermedad, presencia de factores de mal pronóstico establecidos para cada enfermedad y características particulares de cada paciente.

8. ¿Cómo realizar el seguimiento una vez se inicia la disminución de la dosis de TB?

Recomendación: Desde el momento en que se inicia la disminución de la dosis de TB se recomienda realizar el primer control a los 2 meses durante los primeros 6 meses y si el paciente permanece en la meta terapéutica establecida desde el inicio, las visitas posteriores pueden realizarse de acuerdo con las recomendaciones de la estrategia T2T.

Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel acuerdo entre participantes
C	Fuerte a favor	8

Hay diferentes estudios tanto en AR, como en APs y EA donde se establece el tiempo promedio a la recaída posterior a la disminución o discontinuación de la TB, los cuales tienen rangos diferentes en meses y no superan los periodos entre visitas a los recomendados por nosotros^{21,24,29,31,42,43,45,46,49,50}. Es importante establecer que cuando el reumatólogo tome la decisión de realizar esta, se debe garantizar el acceso a las consultas de control por parte de los pacientes.

9. ¿Qué debemos realizar si ocurre una recaída durante el proceso de disminución de dosis o discontinuación de la TB?

Recomendaciones:

a) Para el caso de pacientes con AR que sufren una recaída en el proceso de disminución de dosis, esta debe ser reajustada con el objetivo de conseguir nuevamente la meta terapéutica; para definir si se prescribe la dosis estándar aprobada para el medicamento o se retorna a la dosis usada previamente a la recaída, se requiere evaluar cada caso en particular determinando la severidad y la causa de la recaída. En caso de recaída leve se recomienda retornar a la dosis previa a la recaída y si esta es severa debemos retornar a la dosis estándar inicial^{21,24,29,31}.

Tabla 4 – Esquemas de disminución de dosis de medicamentos biológicos

Medicamento	Dosis estándar	Esquema 1	Esquema 2
Infliximab	3 mg/kg iv cada 8 semanas	3 mg/kg cada 9 semanas	3 mg/kg cada 10 semanas
Etanercept	50 mg sc cada 7 días	50 mg cada 10 días	50 mg cada 14 días
Adalimumab	40 mg sc cada 2 semanas	40 mg cada 3 semanas	40 mg cada 4 semanas
Golimumab	50 mg sc mensuales	50 mg cada 5 semanas	50 mg cada 6 semanas
Tocilizumab	8 mg/kg iv cada 4 semanas o 162 mg sc cada 7 días	4 mg/kg cada 5 semanas o 162 mg sc cada 10 días	4 mg/kg cada 6 semanas o 162 mg sc cada 14 días
Abatacept	Dosis según peso (500 mg, 750 mg, 1 g) iv cada 4 semanas o 125 mg sc cada 7 días	Dosis según peso (500 mg, 750 mg, 1 g) cada 5 semanas o 125 mg sc cada 10 días	Dosis según peso (500 mg, 750 mg, 1 g) cada 6 semanas o 125 mg sc cada 14 días
Certolizumab pegol	200 mg sc cada 2 semanas o 400 mg sc cada 4 semanas	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 5 semanas	200 mg cada 4 semanas o 400 mg cada 6 semanas

iv: intravenoso; sc: subcutáneo.

Tomada y modificada de Cárdenas et al.³⁰.

Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel acuerdo entre participantes
C	Fuerte a favor	9

b) Para el caso de los pacientes con APs, ya sea poliarticular o una APs con compromiso axial, que sufren una recaída en el proceso de disminución de dosis, recomendamos retornar a la dosis estándar aprobada del medicamento para lograr la meta terapéutica nuevamente^{42,43,45,46}.

Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel acuerdo entre participantes
D	Débil a favor	8,22

c) En cuanto a los pacientes con EA que sufren una recaída leve en el proceso de disminución de dosis, se recomienda utilizar AINE a dosis plena por mínimo 4 semanas y de acuerdo con una nueva evaluación definir si se requiere o no retornar a la dosis previa a la recaída o retornar a la dosis estándar aprobada para cada medicamento en caso de no alcanzar la meta terapéutica. Si se trata de una recaída severa debemos prescribir nuevamente la dosis estándar inicial aprobada para el medicamento⁴⁹⁻⁵¹.

Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel acuerdo entre participantes
D	Débil a favor	7,22

En cualquiera de estos casos, se requiere evaluar cada caso en particular, determinando gravedad y causa de la recaída, y puede requerirse la ayuda de paraclínicos como los reactantes de fase aguda y, en algunos casos, imágenes para establecer actividad de manera más objetiva.

10. ¿Puede realizarse la disminución de dosis de RTX en pacientes con AR?

Recomendación: La evidencia aún es escasa para realizar una precisa recomendación acerca de un esquema de disminución de dosis en

pacientes con AR que reciben RTX; sin embargo, por algunos estudios que se describen en este documento, se puede sugerir que una vez el paciente ha logrado la meta terapéutica se puede disminuir la dosis a la mitad y evaluar. En caso de recaída retornar a la dosis estándar aprobada.

Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel acuerdo entre participantes
C	Débil a favor	7,33

No se dispone de estudios en los que se haya discontinuado o disminuido la dosis de la terapia con RTX tras haber alcanzado la remisión o baja actividad de la enfermedad. Los estudios de RTX disponibles evalúan diferentes esquemas de tratamiento en pacientes con la enfermedad establecida. No se pueden hacer recomendaciones relacionadas al momento de inicio, indicar un esquema o establecer la eficacia y seguridad de llevar a cabo una disminución o discontinuación del tratamiento en pacientes que se encuentren en remisión o baja actividad de la enfermedad, por falta de evidencia.

Por otro lado, el estudio de Mariette et al.⁵⁷ evalúa el retratamiento de pacientes con AR en 2 grupos, uno recibía RTX 1.000 mg, en una sola dosis, y el otro recibía RTX 1.000 mg, en 2 dosis (día 1 y día 15). Todos los pacientes recibieron metilprednisolona 100 mg 30 min antes de cada infusión y tras cada infusión continuaron tratamiento con MTX⁵⁷.

El estudio incluyó a 143 pacientes con AR que fueron aleatorizados, 70 pacientes en el grupo de dosis única de RTX y 73 en el grupo de 2 dosis de RTX. Se evaluaron los desenlaces de DAS28-PCR y efectos adversos⁵⁷.

Los resultados del DAS28-PCR a la semana 24 fueron de $4,2 \pm 1,2$ en todos los pacientes evaluados, la diferencia de medias ajustada entre los grupos aleatorizados fue de 51,4 (IC 95%: 131,2-234)⁵⁷.

En términos de seguridad, reportan un total de 1.058 eventos adversos en 204 pacientes, sin diferencias

estadísticamente significativas entre el grupo que fue retratado con RTX de una dosis y el grupo con RTX de 2 dosis. La tasa de infecciones fue respectivamente del 70 y 59%, estimándose una incidencia de infecciones serias del 12 y 3%⁵⁷, respectivamente.

El estudio MIRROR⁵⁸ evaluó la eficacia y seguridad de 3 regímenes de dosificación y repetición del tratamiento con RTX más MTX en pacientes con AR activa. Los pacientes con AR activa, a pesar de MTX estable (10-25 mg/semana), fueron asignados aleatoriamente a uno de los 3 regímenes de tratamiento que comprendían 2 cursos de RTX con 24 semanas de diferencia: 2 × 500 mg y 2 × 500 mg; 2 × 500 y 2 × 1.000 mg (aumento de la dosis); y 2 × 1.000 y 2 × 1.000 mg. El desenlace primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron ACR20 en la semana 48. Los esquemas de RTX 2 × 500 mg y 2 × 1.000 mg no pudieron ser claramente diferenciados, aunque los resultados indican ser mejores en el grupo de RTX 2 × 1.000 mg. Retratamiento a la semana 24 resultó en una supresión sostenida de la actividad de la enfermedad hasta la semana 48.

Por último, el estudio de Henry et al.¹⁵, el cual tiene un buen tamaño de muestra y seguimiento durante 5 años, demuestra que el uso de dosis reducidas de RTX, para retratamiento en pacientes con AR no altera el mantenimiento del tratamiento a lo largo del tiempo y se asoció con una tasa significativamente menor de infecciones graves. La dosis reducida de RTX permite una reducción del 40% en comparación con la estrategia de dosis estándar y del 65% comparado con un retratamiento de dosis completa cada 6 meses.

Discusión

En este consenso realizamos 13 recomendaciones basadas en la evidencia que describen el procedimiento para disminuir la dosis de la TB en pacientes con AR, APs y EA. La evidencia recolectada y evaluada muestra que en los pacientes con AR temprana existe mayor evidencia relacionada con la discontinuación, mientras que en AR establecida, aunque la evidencia favorece tanto la disminución como la discontinuación de la TB, nuestra recomendación es que se puede discontinuar la TB en pacientes con AR temprana y en caso de presentarse una recaída debemos reiniciar el tratamiento biológico de acuerdo con lo descrito en la recomendación^{21,27,30-32,34}. Para el caso de los pacientes con AR establecida no recomendamos la discontinuación de la TB por el riesgo de progresión radiológica y mayor riesgo de recaída posterior a la suspensión del medicamento^{22,27,30,37,38,39,40}.

Los estudios desarrollados en pacientes con APs y EA en quienes se disminuye o discontinúa la TB son de menor calidad, comparados con los disponibles en pacientes con AR.

En APs la evidencia indica que se puede disminuir la dosis del tratamiento biológico, mientras que la evidencia para discontinuación es contradictoria, pues hay un estudio inconcluso debido a las tasas elevadas de recaída que obligaron al cese de la estrategia de discontinuación⁴⁶; en otra publicación logran discontinuar la TB, pero los pacientes tienen recaída al poco tiempo⁴⁵.

Dentro de la búsqueda se tuvo en cuenta la diferencia en los efectos que puede haber en los pacientes con AR

tratados con RTX, pero los estudios clínicos desarrollados con el medicamento no evalúan los efectos de la discontinuación a largo plazo⁵⁷; por lo cual no es posible establecer recomendaciones, basadas en la evidencia científica, que permitan saber en qué momento se debe suspender la administración del medicamento o qué esperar una vez se suspende; sin embargo, publicaciones recientes soportan la reducción de la dosis de RTX en pacientes con AR, manteniendo la eficacia y disminuyendo la proporción de infecciones serias con dicha estrategia¹⁵.

Adicionalmente, se tuvo en cuenta la espondiloartritis no radiográfica, incluyéndose el término dentro de la búsqueda, sin lograr identificar estudios que fueran desarrollados en población con dicha característica y en donde se evaluaran los efectos relacionados con la disminución o suspensión del tratamiento biológico.

El nivel de acuerdo que se estableció a priori para realizar cualquier recomendación categorizado como alto nivel en este consenso fue 8 o más, y eso se logró en 9 de las 13 recomendaciones.

Una de ellas en las que no se logró acuerdo fue en la que se habla acerca de la NO discontinuación de la TB en pacientes con AR establecida. Algunos de los participantes, a pesar de los argumentos que se describen en el texto de arriba, indican que algunos pacientes con importante daño estructural, a quienes se les inició la TB y se logra la meta terapéutica, se les puede suspender la TB si se continúan los DMARD convencionales y se observan de manera estricta.

Lo mismo sucedió con la recomendación de NO discontinuar la TB en pacientes con APs posterior al logro de la meta terapéutica. Los participantes del consenso arguyen que la evidencia hasta el momento no es suficiente para definir conclusivamente esta recomendación.

Otra de las recomendaciones en las que no se logró el nivel de acuerdo, fue para el caso en el cual se sugiere el uso de AINE por 4 semanas para pacientes con EA que presenten una recaída leve. Los participantes plantean que si el paciente se encuentra en TB es porque previamente no respondió al uso de los AINE y, por tanto, se debería retornar a la dosis de TB estándar aprobada para esta indicación.

Por último, no se presentó acuerdo en lo que respecta a la disminución de dosis de RTX en pacientes con AR, debido a la escasa evidencia para realizar esta recomendación con desenlaces duros como progresión radiológica.

Se requieren parámetros confiables, que en la práctica clínica ayuden a predecir qué pacientes pueden mantener un control adecuado de la enfermedad después de disminuir la dosis de la TB.

Sin embargo, hasta el momento, ni los niveles de medicamentos inhibidores del TNF (TNFi) en suero, ni los niveles de anticuerpos antimedicamento han podido predecir la reducción exitosa de la dosis o la interrupción de etanercept, infliximab o adalimumab en pacientes con AR que permanecieron con enfermedad estable en baja actividad; al parecer únicamente los niveles elevados de adalimumab podrían ser predictores; por tanto, no se recomienda utilizar solamente estas pruebas para realizar este ajuste de dosis⁵⁹.

Otro estudio confirma lo anterior ya que tampoco se encontraron predictores que de manera confiable garantizaran la

disminución o discontinuación exitosa de la TB en pacientes con AR; sin embargo, se han detectado algunos factores que podrían ser predictores, como: tener altos niveles de medicamento, menor puntuación de erosión de Sharp/van der Heijde y una menor duración de los síntomas al inicio de la TB⁵⁹.

En los últimos años, una serie de estudios muestran que la inflamación de las articulaciones detectada por ultrasonido, y hallazgos como sinovitis determinado con doppler y, en menor medida, la hipertrofia sinovial por medio de la escala de grises, son mejores predictores de recaída que las medidas clínicas una vez la TB se disminuya o se suspenda⁶⁰⁻⁶². Sin embargo, el valor agregado del ultrasonido al examen clínico aún necesita mayor evidencia⁶³. Faltan datos de predicción de la resonancia magnética nuclear después de realizar la disminución o retiro de la TB, sin embargo; la sinovitis detectada por resonancia magnética nuclear y el edema de la médula ósea han demostrado predecir progresión radiográfica en pacientes con AR^{64,65}. La resonancia magnética nuclear proporciona una herramienta confiable y receptiva para estudios multicéntricos (con lectura central).

En general, en los pacientes con AR temprana o en aquellos con una remisión clínica más profunda o por un largo término, es menos probable que se presente una recaída de la enfermedad después de que se disminuye la TB pero se necesitan más estudios para confirmar estos resultados⁷.

Por lo tanto, preguntas sin respuesta relacionadas con la disminución de dosis de la TB incluyen: qué paciente o características de la enfermedad son predictivos de riesgo de recaída y si estas características podrían ser utilizadas para diseñar un algoritmo para la selección de pacientes. Además, no se conoce bien qué régimen de dosis de TNFi después de una recaída, al haber disminuido la dosis, proporciona el mismo control de la enfermedad^{66,67}. Aunque el reinicio de la terapia con TNFi ha tenido éxito para recuperar el control de la enfermedad en la mayoría de los pacientes (hasta el 100% de los pacientes, en algunos estudios)^{27,61,66}, no todos los estudios han mostrado resultados tan benéficos y el número de pacientes generalmente fue bajo (recuperación de la remisión en solo el 57% de los pacientes)⁶⁸.

Estudios como el The imPact of Residual inflammation detected via imaging techniques, Drug levels and patient characteristics on the outcome of dose tapering of adalimumab in Clinical remission rheumatoid arthritis (RA) study (PREDICTRA)⁶⁹ y algunos con similar diseño probablemente nos ayudarán a responder algunos de tantos interrogantes, que aún con la literatura disponible no podemos contestar, y que aún nos planteamos en la práctica clínica al momento de realizar la disminución y la discontinuación de la TB en los pacientes con estas 3 enfermedades.

Financiación

Asociación Colombiana de Reumatología.

Conflicto de intereses

Todos los autores realizamos la declaración de conflicto de intereses por escrito y ninguno presenta conflicto relacionado con la realización de este documento.

Agradecimientos

Miembros ASOREUMA que participaron como revisores internos: doctores Juan Manuel Bello, Luis Cajas, Aura Domínguez, Adriana Rojas y Carlos Jaime Velásquez.

Revisor externo: doctor Isidoro González-Álvaro. Servicio de Reumatología, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid-España.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rcreu.2018.10.011](https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.10.011).

BIBLIOGRAFÍA

1. Carmona L. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1040-5.
2. Scott D, Wolfe F, Huizinga T. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094-108.
3. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: Update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26 5 Suppl 51:S35-61.
4. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20 6 Suppl 28:S16-22.
5. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2, ii14 ii17.
6. Santos A, Rueda J, Angarita J-I, Giraldo R, Forero E, Peláez-Ballestas I, et al. FRI0694 Prevalence of rheumatic disease in an adult population from Colombia. A COPCORD methodology study [póster]. Annual European Congress of Rheumatology. Madrid, España, 14-17 junio 2017. 752.3-753.
7. Smolen J, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960-77.
8. Conti F, Ceccarelli F, Massaro L, Cipriano E, di Franco M, Alessandri C, et al. Biological therapies in rheumatic diseases. *Clin Ter*. 2013;164:e413-28.
9. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381:918-29.
10. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: Results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1451-9.
11. Den Broeder A, van de Putte L, Rau R, Schattenkirchner M, van Riel P, Sander O, et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:2288-98.
12. González-Álvaro I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy

- Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1200-9.
13. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2015;11:279-94.
 14. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386:258-65.
 15. Henry J, Gottenberg J-E, Rouanet S, Pavy S, Sellam J, Tubach F, et al. Doses of rituximab for retreatment in rheumatoid arthritis: Influence on maintenance and risk of serious infection. *Rheumatology*. 2018;57:538-47.
 16. Situación de la artritis reumatoide en Colombia. Cuenta de Alto Costo. 2016; 1-84 [consultado 14 Dic 2017]. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/boletines/2017/SITUACION_DE_LA_ARTRITIS_REUMATOIDE_EN_COLOMBIA_2016.pdf
 17. Díaz H, Peña Torres E, Mejía A, Flórez ID. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2014 [consultado 14 Dic 2017]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/manual-metodologico-elaboracion-de-evaluaciones-de-efectividad.pdf>
 18. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001;323:334-6.
 19. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chil infectología*. 2014;31:705-18.
 20. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp [Internet]*. 2014;92:82-8.
 21. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Wollenhaupt J, Durez P, Gómez-Reino J, et al. Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:564-8.
 22. Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: Results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:59-67.
 23. Ibrahim F, Lorente-Cánovas B, Doré CJ, Bosworth A, Ma MH, Galloway JB, et al. Optimizing treatment with tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis-A proof of principle and exploratory trial: Is dose tapering practical in good responders? *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:2004-14.
 24. Galvao TF, Zimmermann IR, da Mota LMH, Silva MT, Pereira MG. Withdrawal of biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1659-68.
 25. Sigaux J, Bailly F, Hajage D, Mariette X, Morel J, Gandjbakhch F, et al. Sustainability of TNF-blocker tapering in rheumatoid arthritis over 3 years: Long-term follow-up of the STRASS (Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study) randomised controlled trial. *RMD Open*. 2017;3:e000474.
 26. Herwaarden N, Mass AD, Minter M, Hoogen F, Kievit W, Vollenhoven RF, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ*. 2015;350:h1389.
 27. Smolen JS, Emery P, Ferraccioli GF, Samborski W, Berenbaum F, Davies OR, et al. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: The CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:843-50.
 28. Jiang M, Ren F, Zheng Y, Yan R, Huang W, Xia N, et al. Efficacy and safety of down-titration versus continuation strategies of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis with low disease activity or in remission: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:152-60.
 29. Van Herwaarden N, Den Broeder A, Jacobs W, Bijlsma JWJ, van Vollenhoven RF, van den Bemt BJF. Down titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. CD010455.
 30. Cárdenas MJ, de la Fuente S, Castro-Villegas MC, Romero-Gómez M, Ruiz-Vílchez D, Calvo-Gutiérrez J, et al. Optimization of biological therapy in rheumatoid arthritis patients: Outcomes from the CREATE registry after 2 years of follow-up. *Rheumatol Int*. 2017;37:1701-8.
 31. 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.
 32. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage. *Arthritis Rheum*. 2005;52:27-35.
 33. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: The randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014;383:321-32.
 34. Yamanaka H, Nagaoka S, Lee SK, Bae SC, Kasama T, Kobayashi H, et al. Discontinuation of etanercept after achievement of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis who initially had moderate disease activity—results from the ENCOURAGE study, a prospective, international, multicenter randomized study. *Mod Rheumatol*. 2016;26:651-61.
 35. Van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, van Schaardenburg D, Hulsmans HM, Kerstens PJ, et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: Subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1389-94.
 36. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barré E, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: Results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:19-26.
 37. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, et al. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: A prospective, multicentre, observational study in Japan. *Rheumatology*. 2015;54:683-91.
 38. Huizinga TWJ, Conaghan PG, Martin-Mola E, Schett G, Amital H, Xavier RM, et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:35-43.

39. Brocq O, Millasseau E, Albert C, Grisot C, Flory P, Roux CH, et al. Effect of discontinuing TNF α antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2009;76:350-5.
40. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, et al. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheumatol*. 2014;24:26-32.
41. Kuijper TM, Lamers-Karnebeek FBG, Jacobs JWG, Hazes JMW, Luime JJ. Flare rate in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity or remission when tapering or stopping synthetic or biologic DMARD: A systematic review. *J Rheumatol*. 2015;42:2012-22.
42. Piaserico S, Gisondi P, Simone C, Marinello E, Conti A, Amerio P, et al. Down-titration of adalimumab and etanercept in psoriatic patients: A multicentre observational study. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:251-2.
43. Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Kaloudi O, Nannini C. Sustained maintenance of clinical remission after adalimumab dose reduction in patients with early psoriatic arthritis: A long-term follow-up study. *Biologics*. 2012;6:201-6.
44. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: A proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:48-53.
45. Chimenti MS, Esposito M, Giunta A, Graceffa D, Babino G, Teoli M, et al. Remission of psoriatic arthritis after etanercept discontinuation: Analysis of patients' clinical characteristics leading to disease relapse. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26:833-8.
46. Moverley A, Coates L, Marzo-Ortega H, Waxman R, Torgerson D, Cocks K, et al. A feasibility study for a randomised controlled trial of treatment withdrawal in psoriatic arthritis (REmoval of treatment for patients in REmission in psoriatic Arthritis (RETREAT (F))). *Clin Rheumatol*. 2015;34:1407-12.
47. Cantini F. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: A randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics*. 2013;7:1-6.
48. Navarro-Compán V, Moreira V, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Vargas-Lebrón C, Navarro-Sarabia F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol*. 2011;30:993-6.
49. Deng X, Zhang J, Zhang J, Huang F. Thalidomide reduces recurrence of ankylosing spondylitis in patients following discontinuation of etanercept. *Rheumatol Int*. 2013;33:1409-13.
50. Plasencia C, Kneepkens EL, Wolbink G, Krieckaert CLM, Turk S, Navarro-Compan V, et al. Comparing tapering strategy to standard dosing regimen of tumor necrosis factor inhibitors in patients with spondyloarthritis in low disease activity. *J Rheumatol*. 2015;42:1638-46.
51. Almirall M, Salman-Monte TC, Lisbona MP, Maymó J. Dose reduction of biological treatment in patients with axial spondyloarthritis in clinical remission: Are there any differences between patients who relapsed and to those who remained in low disease activity? *Rheumatol Int*. 2015;35:1565-8.
52. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, Active Axial Spondyloarthritis: Results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:108-13.
53. Závada J, Uher M, Sisol K, Forejťová Š, Jarošová K, Mann H, et al. A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: A propensity score-matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:96-102.
54. Navarro-Compán V, Plasencia-Rodríguez C, de Miguel E, Balsa A, Martín-Mola E, Seoane-Mato D, et al. Anti-TNF discontinuation and tapering strategies in patients with axial spondyloarthritis: A systematic literature review. *Rheumatology*. 2016;55:1188-94.
55. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R439-44.
56. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Alten R, Burmester G, et al. Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2007;34:510-5.
57. Mariette X, Rouanet S, Sibilia J, Combe B, Le Loët X, Tebib J, et al. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: A non-inferiority randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1508-14.
58. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay JL, Carreño L, Armstrong G, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1683-93.
59. Bouman C, van Herwaarden N, van den Hoogen F, van der Maas A, van den Bemt B, den Broeder A. Prediction of successful dose reduction or discontinuation of adalimumab, etanercept, or infliximab in rheumatoid arthritis patients using serum drug levels and antidrug antibody measurement. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13:597-604.
60. Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, Yamagata M, Tanaka S, Norimoto A, et al. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: High predictive values of total gray-scale and power doppler scores that represent residual synovial. *Arthritis Care Res*. 2014;66:1576-81.
61. Alivernini S, Peluso G, Fedele AL, Tolusso B, Gremese E, Ferraccioli G. Tapering and discontinuation of TNF- α blockers without disease relapse using ultrasonography as a tool to identify patients with rheumatoid arthritis in clinical and histological remission. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:39.
62. Naredo E, Valor L, de la Torre I, Montoro M, Bello N, Martínez-Barrio J, et al. Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1408-14.
63. Lamers-Karnebeek FB, Luime JJ, Cate DFT, Teerenstra S, Swen NWAA, Gerards AH, et al. Limited value for ultrasonography in predicting flare in rheumatoid arthritis patients with low disease activity stopping TNF inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1560-5.
64. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2958-67.
65. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Østergaard M, Ejbjerg BJ, Jacobsen S, et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis - MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1789-95.
66. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low

- disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1286-91.
67. Tanaka Y, Hirata S, Saleem B, Emery P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31 Suppl 78:S22-7.
68. Rakieh C, Saleem B, Takase K, Nam JL, Keen H, Wakefield RJ, et al. THU0136 long term outcomes of stopping tumour necrosis factor inhibitors (tnfi) in patients with established rheumatoid arthritis (RA) who are in sustained remission: Is it worth the risk? *Ann Rheum Dis.* 2013;72. A208.3-A209.
69. Emery P, Burmester GR, Naredo E, Zhou Y, Hojnik M, Conaghan PG. Design of a phase IV randomised, double-blind, placebo-controlled trial assessing the ImPact of Residual Inflammation Detected via Imaging TEchniques, Drug Levels and Patient Characteristics on the Outcome of Dose Taper/Ing of Adalimumab in Clinical Remission Rheumatoid ArThritis (RA) patients. *BMJ Open.* 2018;8, e019007.