

CAPÍTULO 3: Consenso en temas de interés general relacionados con el tratamiento de la artritis reumatoidea

CHAPTER 3: Consensus on topics of general interest related to the treatment of rheumatoid arthritis

Palabras clave: consenso; tratamiento; artritis reumatoidea.

Key words: consensus; treatment; rheumatoid arthritis.

Revista Argentina de Reumatología 2025; Vol. 36 (23-37)

INTRODUCCIÓN

En esta segunda parte de las recomendaciones, los expertos consideramos ciertos temas de interés general para incluir en la revisión sistemática de la literatura (RSL) y por sus características se analizaron de forma cualitativa (Tabla 1 y Material suplementario-Apéndice 4: capítulos 1-20).

Tabla 1: Temas de la segunda parte de las recomendaciones para el tratamiento de la artritis reumatoidea.

- AR preclínica
- AR temprana
- Ventana de oportunidad en la AR
- AR difícil de tratar
- Factores de mal pronóstico en la AR
- Remisión sostenida en la AR
- Utilidad de la ecografía articular para el diagnóstico y seguimiento en la AR
- Dosis bajas de glucocorticoides/corto plazo de glucocorticoides
- Embarazo y AR/lactancia y AR
- Obesidad y AR/diabetes y AR/insuficiencia cardíaca y AR/hepatitis B y AR/cáncer y AR/VIH y AR
- La importancia de la higiene oral en la AR
- Efecto de la suspensión del tabaquismo en la AR
- Reducción y suspensión del tratamiento en la AR

AR: artritis reumatoidea; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

A continuación, se mencionan los 56 enunciados, los cuales fueron votados en 2 días consecutivos con la participación de 16 expertos cada día. Luego de cada contenido, se presenta un breve resumen de la evidencia y la opinión de los expertos durante la votación.

Artritis reumatoidea preclínica

1. En individuos con alto riesgo de desarrollar artritis reumatoidea (AR), con presencia de antecedentes familiares y/o títulos elevados de factor reumatoideo (FR) y/o anticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA), con ausencia de artritis clínica, con la evidencia actual no se recomienda ningún tratamiento específico. **Fuerte a favor 73%.**

2. En pacientes con artralgia y artritis subclínica (por imágenes), seropositivos para FR y/o ACPA se recomienda en forma condicional el uso de metotrexato (MTX) combinado o no con glucocorticoides (GC) con el fin de mejorar la capacidad funcional, reducir el dolor y la progresión radiográfica. **Fuerte a favor 88%.**

En relación a la pre-AR, hay varios estudios que se pueden agrupar en cinco escenarios diferentes como pre-AR sin artralgia, pre-AR con artralgia, artritis subclínica detectada por imágenes, artritis indiferenciada (AI) y AI/artritis temprana (AT), y que utilizaron diferentes medicamentos desde estatinas, esteroides, drogas

antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARDs) sintéticos convencionales (-sc) como MTX, y DMARD biológicos (-b) como abatacept (ABA) y rituximab (RTX)¹⁻¹³.

Aunque varios de estos estudios no encontraron su criterio de valoración primario, dos ellos -el APIPPRA⁴ y el AIRAA¹⁴ que probaron ABA versus placebo (PBO)- lograron demorar el desarrollo de la artritis clínica en el seguimiento. Por otro lado, interesantemente en el estudio TREAT EARLIER⁷ se observó, en la rama de tratamiento con MTX, mejorías significativas en el dolor, la inflamación subclínica, la función física y la productividad laboral a los 24 meses de seguimiento¹⁵. Además, un subanálisis de este mismo estudio detectó una demora en el desarrollo de artritis en el grupo de pacientes ACPA (-) con riesgo intermedio para el desarrollo de artritis (por positividad de anticuerpos e inflamación subclínica por resonancia magnética, RM) en el grupo que recibió MTX versus el PBO, y no hubo diferencias en el grupo ACPA+¹⁶. Los expertos nos apoyamos en esta evidencia para la recomendación.

Artritis reumatoidea temprana

3. Se considera AR temprana a un tiempo luego del inicio de los síntomas ≤ 12 semanas (≤ 3 meses). **Fuerte a favor 88%**.

Ventana de oportunidad

4. En pacientes con AR se considera ventana de oportunidad a un período de tiempo en el cual el tratamiento aumenta las posibilidades de éxito en el control de la enfermedad. La ventana de oportunidad corresponde a un tiempo ideal de hasta 3 meses. **Fuerte a favor 100%**.

Tanto los estudios randomizados controlados (ERC) como los metaanálisis sobre AR temprana y ventana de oportunidad terapéutica en AR incluidos en la RSL consideran distintos períodos de tiempo que van desde 1,5 mes a un año¹⁷⁻²⁹. Actualmente, se sostiene el concepto de que un tiempo menor al iniciar el tratamiento de la AR redundará en un mejor desenlace y pronóstico. Los resultados comprueban que los pacientes con una duración de los síntomas < 12 semanas más a menudo alcanzan la remisión¹⁷.

Factores de mal pronóstico

5. Los factores de mal pronóstico en la AR incluyen: inicio de la artritis a temprana edad,

diagnóstico tardío, respuesta inadecuada al tratamiento inicial, positividad para ACPA, FR y reactantes de fase aguda (RFA) elevados (especialmente a altos títulos), erosiones radiográficas, nódulos y enfermedad pulmonar intersticial (EPI). **Fuerte a favor 100%**.

Los factores de mal pronóstico en la AR que seleccionamos surgen de la revisión de varios estudios relevantes³⁰⁻³⁶.

Artritis reumatoidea difícil de tratar

6. La AR difícil de tratar consiste en la falta de control adecuado de la actividad de la enfermedad (no haber alcanzado remisión o al menos baja actividad de la enfermedad), que puede resultar en daño articular progresivo, discapacidad funcional y una disminución en la calidad de vida, con respuesta inadecuada al menos a dos DMARDS-b y/o sintéticos dirigidos (-sd), con diferentes mecanismos de acción, después de fracasar con la terapia con DMARD-sc (a menos que esté contraindicada) y/o imposibilidad de reducir GC a una dosis de prednisona $\leq 2,5$ mg/día o equivalente. **Fuerte a favor 94%**.

Si bien dos ERC, como el ATTAIN con ABA³⁷ y el TARGET con sarilumab (SAR)³⁸, habían desarrollado un concepto sobre la AR difícil de tratar, decidimos tomar como referencia la definición de la *European League Against Rheumatism* (EULAR), ya que consideramos que es más amplia y adecuada³⁹, si bien la simplificamos y realizamos algunas modificaciones como bajar el corte de la dosis de GC de $< 7,5$ mg/día a $\leq 2,5$ mg/día o equivalente.

Remisión sostenida en la artritis reumatoidea

7. La “remisión sostenida en la AR” se define como la remisión clínica de la enfermedad según los diferentes índices *Disease Activity Score* de 28 articulaciones (DAS28), criterio booleano de remisión del *American College of Rheumatology/EULAR* (ACR/EULAR), *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) o *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) en el tratamiento específico para la AR y sin uso concomitante de GC por un tiempo ≥ 12 meses (1 año). **Fuerte a favor 88%**.

La necesidad de definir “remisión sostenida en la AR” es para establecer qué pacientes estarían en condiciones de comenzar una reducción de las dosis de la medicación. En esta RSL se analizaron 16 estudios⁴⁰⁻⁵⁵, y si bien la mayoría considera un tiempo de remisión sostenida

de entre 6 y 12 meses y particularmente EULAR establece un tiempo de remisión sostenida de al menos 6 meses, en cambio nosotros consideramos un tiempo mayor³⁵. Sin embargo, la evidencia muestra que un menor tiempo de evolución de la enfermedad es un predictor independiente de la sostenibilidad de la baja actividad de la enfermedad (OR 0,71 IC 95% 0,52-0,97; $p=0,001$)⁵³ y que un tiempo de remisión (clínica y ultrasonográfica, US) menor fue el único factor independiente de riesgo de exacerbación de la AR (HR 0,93 IC 95% 0,88-0,98; $p=0,007$)⁴⁸. Este concepto de remisión es únicamente clínico y no US, y esto se fundamenta en que tanto en el estudio ARTIC⁵⁶⁻⁵⁸ como en el TASER⁵⁹ la estrategia de control por US no fue superior a la estrategia de control clínico convencional en relación con el objetivo primario.

Utilidad de la ecografía articular para el diagnóstico y seguimiento de la artritis reumatoidea

8. A pesar de que la ecografía articular mostró mayor sensibilidad con respecto a la clínica en la detección de la inflamación, en la predicción del brote articular y en la progresión radiográfica, hasta el momento no ha demostrado un beneficio superior a la clínica en el tratamiento al objetivo (*treat to target*, T2T). **Fuerte a favor 81%.**

9. La ecografía articular no reemplaza la evaluación clínica, pero la complementa en algunos casos en que el evaluador presente dudas. **Fuerte a favor 94%.**

Si bien la US con *Power Doppler* (PD)+ es un buen predictor de recaída y la ausencia de inflamación detectada por US parece tener una ligera superioridad sobre la ausencia de inflamación clínicamente detectada con respecto a la progresión radiográfica a los 12-24 meses^{45,47,60-65}, los expertos consideran que el nivel de evidencia no ha mostrado un beneficio superior a la evaluación clínica. Esta evidencia se sustenta en los estudios ARTIC y TASER en los cuales la estrategia de control por US no fue superior a la estrategia de control clínico convencional en relación con el objetivo primario (remisión clínica sostenida y detener la progresión radiográfica entre ambas estrategias)⁵⁶⁻⁵⁹. Por otro lado, si bien creemos que la ecografía articular no reemplaza a la evaluación clínica, la US sí tiene utilidad como complemento en algunos casos en los que el evaluador tenga dudas^{45,47,51,60-68}.

Dosis bajas de glucocorticoides

10. Consideramos dosis bajas de glucocorticoides (GC) a una dosis de prednisona o su equivalente ≤ 5 mg/día. **Fuerte a favor 88%.**

Acordamos que los GC se pueden utilizar en la AR, pero deben administrarse en la menor dosis posible y por el menor tiempo posible. Las recomendaciones sugeridas, tanto para la dosis de GC como su tiempo de tratamiento, varían ampliamente en la literatura⁶⁹⁻⁸⁰. En las revisiones previas al año 2000, dosis bajas eran ≤ 15 mg/día⁶⁹⁻⁷¹, posteriormente se bajó a 10 mg/día⁷²⁻⁷⁴ y luego a 7,5 mg/día⁷⁵⁻⁷⁸ como lo que recomienda la última actualización de las guías EULAR 2022³⁵. Pero establecimos dosis bajas de GC ≤ 5 mg/día en función fundamentalmente de la data del estudio GLORIA que revela que una dosis ≤ 5 mg/día presenta un mejor balance entre el riesgo y el beneficio⁷⁹. A esto se suma que las guías argentinas para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por GC en mujeres posmenopáusicas y hombres ≥ 50 años luego de la evaluación de la evidencia recopilada establecen como dosis bajas aquellas de ≤ 5 mg/día⁸¹.

Corto plazo de glucocorticoides

11. Definimos corto plazo de GC a un tiempo ≤ 3 meses. **Fuerte a favor 100%.**

Si bien en una revisión actualizada de Cochrane se definió corto plazo al uso de GC ≤ 6 meses⁸², tanto una RSL⁸³ como las guías ACR 2021⁸⁴ y las EULAR 2022³⁵ consideran 3 meses como corto plazo y los expertos acordamos que este era un tiempo conveniente.

Embarazo y artritis reumatoidea

12. En pacientes con AR, el paracetamol puede utilizarse durante todo el embarazo. **Fuerte a favor 75%.**

13. En pacientes con AR, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos de la ciclooxigenasa (COX-2) pueden usarse con precaución durante el embarazo, pero se deben evitar en el tercer trimestre debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso. **Fuerte a favor 81%.**

14. En pacientes con AR se recomienda evitar el uso de AINEs selectivos inhibidores de COX-2 durante el embarazo debido a información insuficiente. **Débil a favor 94% (2° votación).**

15. En pacientes con AR, los GC no fluorados como prednisona, meprednisona (que no tienen transferencia placentaria) y metilprednisolona

pueden administrarse durante el embarazo por el menor tiempo y en la menor dosis posible. **Fuerte a favor 88%.**

16. En caso de enfermedad materna grave pueden usarse pulsos de metilprednisolona. **Débil a favor 81% (2° votación).**

17. En pacientes con AR, hidroxicloroquina (HCQ), sulfasalazina (SSZ), azatioprina (AZA), ciclosporina (CYA) e inmunoglobulina (Ig) endovenosa (EV) son compatibles con el embarazo. **Fuerte a favor 100%.**

18. En pacientes con AR, el MTX debe suspenderse al menos 3 meses previos a la concepción y no se recomienda su uso durante el embarazo por potencial teratogenicidad. En caso de exposición accidental debe suspenderse inmediatamente e iniciar la suplementación con folato (5 mg diarios) y realizar una evaluación cuidadosa del feto. **Fuerte a favor 100%.**

19. En pacientes con AR, la leflunomida (LFN) no se recomienda en la concepción ni durante todo el embarazo por potencial teratogenicidad. En caso de tratamiento con LFN se sugiere suspender 3 meses y medio (5 vidas medias) antes de la concepción o en caso accidental, usar colestiramina para una eliminación acelerada de la droga, además de iniciar la suplementación con folato (5 mg diarios). **Fuerte a favor 100%.**

20. En pacientes con AR, el micofenolato mófetil (MMF) y la ciclofosfamida (CFM) no se recomiendan durante el embarazo por su teratogenicidad. Se aconseja suspender MMF al menos 6 semanas y CFM al menos 6 meses antes de un embarazo planificado. **Fuerte a favor 100%.**

21. En pacientes con AR, certolizumab pegol (CZP) puede utilizarse durante todo el embarazo. **Fuerte a favor 94%.**

22. En pacientes con AR, etanercept (ETN), infliximab (IFX), adalimumab (ADA) y golimumab (GLM) son compatibles durante el embarazo. **Débil a favor 80%.**

23. No se recomienda administrar vacunas a gérmenes vivos (como la BCG en nuestro país) en el neonato durante los primeros 6 meses de edad si sus madres fueron tratadas con DMARD-b o -sd durante el tercer trimestre del embarazo. La vacuna para rotavirus es de baja virulencia, se utiliza en neonatos con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por lo cual podría considerarse en las circunstancias antedichas con el aval del pediatra o neonatólogo. **Fuerte a favor 100%.**

24. Se recomienda evitar el tratamiento con RTX, ABA, SAR y tocilizumab (TCZ) debido a información insuficiente. Acorde a los datos farmacocinéticos de las drogas, se recomienda suspender el RTX al menos 6 meses antes de la concepción, así como suspender SAR, TCZ y ABA al menos 3 meses antes de la concepción. **Débil a favor 100% (2° votación).**

25. En pacientes con AR, los inhibidores de la Janus quinasa (JAKi) deben suspenderse durante el embarazo debido a información insuficiente. Se recomienda suspender JAKi al menos 2 semanas antes de la concepción. **Débil a favor 100% (2° votación).**

Estas recomendaciones sobre el tratamiento del embarazo en pacientes con AR se efectuaron a través de un análisis exhaustivo de la RSL, metaanálisis, registros de la vida real y recomendaciones⁸⁵⁻⁹⁶. Si bien los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi) son compatibles durante el embarazo, el CZP (por su estructura química pegilada) no atraviesa la placenta y, según los datos del estudio CRIBB, no hubo transferencia placentaria de CZP de las madres a los bebés o esta fue mínima, lo que sugiere una falta de exposición fetal en el útero durante el tercer trimestre⁹⁷.

Lactancia y artritis reumatoidea

26. En pacientes con AR, los AINEs no selectivos de la COX-2 se excretan a través de la leche materna, pero podrían utilizarse durante la lactancia. Se recomienda administrar la dosis de AINEs inmediatamente después de la alimentación del seno materno con el propósito de minimizar la exposición del bebé. **Débil a favor 100% (2° votación).**

27. En pacientes con AR, los GC son compatibles con la lactancia materna, en la menor dosis posible y durante el menor tiempo posible. **Débil a favor 85%.**

28. Si la dosis de GC es alta, equivalente a metprednisona ≥ 20 mg/día, se recomienda esperar 3-4 horas luego de la toma para amamantar o tomarla inmediatamente después de lactar; en caso contrario, descartar la leche. **Fuerte a favor 86%.**

29. En pacientes con AR, CZP puede utilizarse durante la lactancia materna. **Fuerte a favor 100% (2° votación).**

30. En pacientes con AR, paracetamol, HCQ, SSZ, AZA, CYA, Ig EV, ADA, ETN, GLM e IFX son compatibles con la lactancia materna. **Débil a favor 93%.**

31. En pacientes con AR no se recomienda el tratamiento con MTX, LFN, CFM, MMF durante la lactancia materna. **Fuerte a favor 94% (2° votación).**

32. En pacientes con AR, solo se recomienda el uso de TCZ, SAR, ABA, RTX durante la lactancia materna si no existen otras opciones terapéuticas disponibles dado que hay información insuficiente. **Débil a favor 100% (2° votación).**

33. En pacientes con AR se recomienda suspender JAKi durante la lactancia materna por información insuficiente. **Fuerte a favor 94%.**

Para llevar a cabo estas recomendaciones sobre el tratamiento en pacientes con AR durante la lactancia se revisaron recomendaciones y RSL^{90,93-96,98-100}. En el caso particular del estudio CRADLE, indica ausencia o mínima transferencia de CZP del plasma a la leche materna¹⁰¹.

Obesidad y artritis reumatoidea

34. Los pacientes obesos con AR tienen menor respuesta al tratamiento en general y el tratamiento con TNFi, particularmente IFX, tiene menor efectividad. Por lo tanto, se recomienda alentar a los pacientes con AR a que mantengan un peso adecuado, y en el caso de pacientes obesos se recomienda preferentemente no utilizar TNFi. **Fuerte a favor 100% (2° votación).**

35. En los pacientes obesos con AR se prefiere emplear ABA, RTX, TCZ y JAKi antes que TNFi ya que tienen una respuesta similar en los pacientes no obesos. **Débil a favor 88%.**

Este tipo de evidencia se extrajo fundamentalmente de cohortes retrospectivas y prospectivas, análisis *post-hoc* y RSL¹⁰²⁻¹¹⁰, destacándose un interesante metaanálisis que incluyó 24 artículos sobre obesidad en varias enfermedades inflamatorias crónicas (AR, espondiloartritis axial, enfermedad de Crohn, psoriasis y artritis psoriásica) que mostró que la probabilidad de alcanzar buena respuesta o remisión fue menor en obesos que en pacientes tratados con TNFi, pero no hubo diferencias significativas en los pacientes tratados con ABA, TCZ¹¹⁰. Mientras que en RTX y JAKi la evidencia es limitada, algunos reportes muestran menor respuesta en obesos^{108,109}.

Diabetes y artritis reumatoidea

36. En pacientes con AR y diabetes (DBT) concomitante, HCQ, ABA y JAKi podrían tener un beneficio adicional en la regulación de la glucosa. **Débil a favor 88%.**

37. En pacientes con AR y DBT concomitante, MTX, TNFi (particularmente ADA) e inhibidores de la interleuquina-6 (IL-6i) tienen cierta evidencia beneficiosa en la regulación de la glucosa. **Débil a favor 100%.**

RSL, metaanálisis y estudios observacionales y controlados¹¹¹⁻¹²² muestran reducción del riesgo de DBT tipo 2, efectos beneficiosos en la regulación glucémica y especialmente aumento de la sensibilidad a la insulina, en las medicaciones anteriormente citadas. Se ha reportado un riesgo de DBT significativamente menor para HCQ un HR 0,61 (IC 95% 0,56-0,67), para MTX un HR 0,81 (IC 95% 0,73-0,89), para TNFi un HR 0,63 (IC 95% 0,55-0,69) y para ABA un HR 0,52 (IC 95% 0,31-0,89)^{121,122}.

Insuficiencia cardíaca y artritis reumatoidea

38. En pacientes con AR e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) grado III o IV concomitante no se recomienda el uso de TNFi. **Fuerte a favor 100%.**

Esta recomendación se basa en el riesgo de empeoramiento de la ICC observado en ensayos clínicos aleatorizados ATTACH con IFX⁶⁸ y RENEWAL que evaluó de manera combinada los estudios RECOVER y RENAISSANCE con ETN¹²³. Los pacientes del grupo de tratamiento activo tuvieron más probabilidades de morir o ser hospitalizados por ICC o por cualquier motivo que los pacientes en el grupo PBO, y los mismos resultados se observaron en dos RSL^{124,125}. Sin embargo, el uso de TNFi se asoció con una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE) RR ajustado combinado 0,46 (IC 95% 0,28-0,77)¹²⁶.

Hepatitis B y artritis reumatoidea

39. Los pacientes que reciben una dosis de prednisona ≥ 10 mg/día o equivalente durante ≥ 4 semanas presentan alto riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB). **Fuerte a favor 100% (2° votación).**

40. En pacientes con AR y hepatitis B crónica concomitante no se recomienda el tratamiento con RTX por el alto riesgo de reactivación. **Fuerte a favor 100%.**

41. En pacientes con AR, con hepatitis B crónica (HBsAg + y anti-HB core +) y que requieran tratamiento con DMARD-b o DMARD-sd, se recomienda profilaxis antiviral de nueva

generación para el virus B, 2-4 semanas antes del comienzo del tratamiento y durante el mismo, y luego mantener 6-12 meses después de la suspensión del tratamiento con TNFi, otros DMARD-b y JAKi debido al riesgo de reactivación. Todo paciente con hepatitis B crónica debe ser tratado en forma conjunta con el médico especialista en hepatología. **Fuerte a favor 100%.**

42. Se recomienda especial cautela con el uso de ABA ya que tiene el mayor riesgo de reactivación del virus B luego del RTX. **Fuerte a favor 100%.**

43. En pacientes con AR, con hepatitis B oculta (HBsAg -, anti-HB core + y anti HBs -), se recomienda profilaxis antiviral en aquellos tratados con RTX y ABA. En el caso de otros tratamientos con otros DMARD-b o DMARD-sd se debe evaluar caso por caso conjuntamente con el médico especialista en hepatología. **Débil a favor 82%.**

La mayoría de la evidencia en este caso se extrajo de estudios observacionales^{87,127-140}, y de la revisión de algunas guías y recomendaciones internacionales^{39,141-144}. Las drogas más recomendadas para la profilaxis de la hepatitis B son tenofovir (300 mg VO/día) o entecavir (0,5 mg VO/día) que si bien son costosas, raramente generan resistencia¹⁴⁵.

Cáncer y artritis reumatoidea

44. En pacientes con AR y antecedentes de cáncer pueden utilizarse DMARD-sc en consenso con el médico especialista en oncología. **Fuerte a favor 93%.**

45. En pacientes con AR y antecedentes de cáncer sólido se recomienda preferentemente tratamiento con TNFi, y en aquellos que tengan contraindicación o intolerancia al TNFi una alternativa terapéutica podría ser IL-6i. En el caso de pacientes con antecedentes de linfoma se recomienda tratamiento con RTX. **Fuerte a favor 80%.**

46. En pacientes con AR y antecedentes de cáncer se recomienda precaución con el tratamiento con ABA, especialmente en cáncer de piel no melanoma y cáncer de pulmón. **Fuerte a favor 93%.**

47. En pacientes con AR y antecedentes de cáncer no hay datos suficientes con el tratamiento con DMARD-sd para emitir una recomendación. **Fuerte a favor 93%.**

48. En pacientes con AR y diagnóstico de cáncer *de novo* se recomienda evaluar el tratamiento con DMARD-sc con el médico especialista en oncología. **Fuerte a favor 93%.**

49. En pacientes con AR y diagnóstico de cáncer *de novo* se recomienda evaluar el tratamiento con DMARD-b o DMARD-sd con el médico especialista en oncología. **Fuerte a favor 100%.**

50. En el caso de cáncer de piel no melanoma y melanoma no se recomienda el uso de TNFi, al menos que no haya otra alternativa terapéutica. **Fuerte a favor 93%.**

51. En pacientes con AR ≥ 65 años de edad no se recomienda el uso de JAKi como primera línea de tratamiento, a menos que no exista otra alternativa terapéutica. **Fuerte a favor 100%.**

Toda la evidencia evaluada se tomó de RSL¹⁴⁶⁻¹⁶⁶. En todos los casos de pacientes con cáncer, el tratamiento para la AR debe consensuarse con el médico especialista en oncología.

Virus de la inmunodeficiencia humana y artritis reumatoidea

52. En pacientes con AR e infección concomitante con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los TNFi podrían ser efectivos y seguros para el tratamiento de la AR, siempre y cuando el paciente tenga un recuento de CD4 $> 200/\text{mm}^3$ y una carga viral < 60000 copias/ mm^3 . **Fuerte a favor 93%.**

Con respecto al VIH y la AR solo hay reportes de casos¹⁶⁷⁻¹⁷⁰.

La importancia de la higiene oral y la artritis reumatoidea

53. Se recomienda una buena higiene oral y tratamiento de la enfermedad periodontal en los pacientes con AR. **Fuerte a favor 93%.**

Tres de 5 ERC¹⁷¹⁻¹⁷⁵ y 2 estudios de casos y controles^{176,177} demostraron el beneficio del control de la infección periodontal, la inflamación gingival y la eliminación de la placa bacteriana en la actividad de la AR.

Efecto de la suspensión del tabaquismo en la artritis reumatoidea

54. A los pacientes con AR se les recomienda dejar el hábito tabáquico. **Fuerte a favor 100%.**

En cuanto al tabaquismo, la mejor evidencia es a través de un estudio sueco en pacientes con AR de 2023 casos de fumadores y 1531 controles no fumadores¹⁷⁸. Al año de seguimiento, los fumadores tenían más probabilidad de tener mayor número de articulaciones inflamadas (OR 1.7 IC 95% 1,2-2,2) en comparación con los no fumadores¹⁷⁸. A los 3 años de seguimiento, los

fumadores persistían con mayor número de articulaciones inflamadas (OR 1.5 IC 95% 1,0-2,1) en comparación con aquellos que no habían fumado al basal ni durante el seguimiento¹⁷⁸. La evidencia del resto de los estudios incluidos en esta RSL, dos subanálisis de los estudios BARFOT y ESPOIR y una RSL, no encontraron efectos beneficiosos en no fumadores con respecto a fumadores¹⁷⁹⁻¹⁸¹. A pesar de que el nivel de evidencia es bajo y teniendo en cuenta la íntima relación del hábito tabáquico con el desarrollo de la AR y con la seropositividad para FR y ACPA¹⁸², los expertos aconsejamos el cese del tabaquismo en pacientes con AR.

Reducción y suspensión del tratamiento en la artritis reumatoidea

55. La suspensión del tratamiento en pacientes con AR no se recomienda por mayor riesgo de reactivación de la enfermedad. **Fuerte a favor 100%.**

56. En pacientes con AR en “remisión sostenida” y sin GC se podría considerar la reducción de la dosis (disminuir la dosis o aumentar el intervalo de dosificación) de DMARD-b o DMARD-sd. **Débil a favor 93%.**

En relación a la suspensión del tratamiento en la AR, la evidencia extraída a través de una variedad de estudios observacionales y subanálisis (mayormente estudios con TNFi) muestra falla a esta estrategia debido a que la mayoría de los pacientes a los que se les suspendió el tratamiento experimentó brotes de la enfermedad¹⁸³⁻²⁰², razón por la cual la suspensión del tratamiento en pacientes con AR no se recomienda. Si bien los ERC de reducción de dosis son muy heterogéneos, en la mayoría no se encontraron diferencias significativas entre la reducción de la dosis del tratamiento y la continuidad del mismo²⁰²⁻²⁰⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Deane KD, Striebich C, Feser M, Demoruelle K, Moss L, Bemis E, et al. Hydroxychloroquine does not prevent the future development of rheumatoid arthritis in a population with baseline high levels of antibodies to citrullinated protein antigens and absence of inflammatory arthritis: interim analysis of the StopRA Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74 (Suppl 9):1604.
- Bos WH, Dijkmans BAC, Boers M, van de Stadt RJ, van Schaardenburg D. Effect of dexamethasone on autoantibody levels and arthritis development in patients with arthralgia: a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):571-4.
- van Boheemen L, Turk S, van Beers-Tas M, Bos W, Marsman D, Griep EN, et al. Atorvastatin is unlikely to prevent rheumatoid arthritis in high risk individuals: results from the prematurely stopped STATins to Prevent Rheumatoid Arthritis (STAPRA) trial. *RMD Open.* 2021;7(1):e001591.
- Cope AP, Jasenecova M, Vasconcelos JC, Filer A, Raza K, Qureshi S, et al. Abatacept in individuals at high risk of rheumatoid arthritis (APIPPRA): a randomised, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled, phase 2b clinical trial. *Lancet.* 2024;403(10429):838-49.
- Rech J, Ostergaard M, Tascilar K, Hagen M, Valor Mendez L, et al. Abatacept Reverses Subclinical Arthritis in Patients with High-risk to Develop Rheumatoid Arthritis -results from the Randomized, Placebo-controlled ARIAA Study in RA-at Risk Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(suppl 10):#0455.
- Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, Wai Tang M, Tas SW, Starmans-Kool MJF, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):179-85.
- Krijbolder DI, Verstappen M, van Dijk BT, Dakkak YJ, Burgers LE, Boer AC, et al. Intervention with methotrexate in patients with arthralgia at risk of rheumatoid arthritis to reduce the development of persistent arthritis and its disease burden (TREAT EARLIER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2022;400(10348):283-94.
- van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Ronday HK, Hulsmans HMJ, et al. Efficacy of Methotrexate Treatment in Patients With Probable Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1424-32.
- Machold KP, Landewé R, Smolen JF, Stamm TA, van der Heijde DM, Verpoort KN. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, PBO-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):495-502.
- Verstappen SM, McCoy MJ, Roberts C, Dale NE, Hassell AB, Symmons DMP, the STIVEA investigators. Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):503-9.
- Emery P, Durez P, Dougados M, Legerton CW, Becker J-C, Vratsano G. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):510-6.
- van Eijk IC, Nielen MMJ, van der Horst-Bruinsma I, Tjhuis GJ, Boers M, Dijkmans BAC, et al. Aggressive therapy in patients with early arthritis results in similar outcome compared with conventional care: the STREAM randomized trial. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):686-94.
- Heimans L, Wevers-de Boer KVC, Visser K, Goekoop RJ, van Oosterhout M, Harbers JB, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis.* 2014 ;73(7):1356-61.
- Rech J, Tascilar K, Hagen M, Kleyer A, Manger B, Schoenau V, et al. Abatacept inhibits inflammation and onset of rheumatoid arthritis in individuals at high risk (ARIAA): a randomised, international, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2024;403(10429):850-9.

15. van Mulligen E, Bour SS, Goossens LMA, de Jong PHP, Rutten-van Mölken M, van der Helm-van Mil A. Is a 1-year course of methotrexate in patients with arthralgia at-risk for rheumatoid arthritis cost-effective? A cost-effectiveness analysis of the randomised, placebo-controlled TREAT EARLIER trial. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(1):68-76.
16. Dumoulin QA, Krijbolder DI, Visser K, Lard LR, van der Helm-van Mil AHM. Development of rheumatoid arthritis after methotrexate in anticitrullinated protein antibody-negative people with clinically suspect arthralgia at risk of rheumatoid arthritis: 4-year data from the TREAT EARLIER trial. *Lancet Rheumatol.* 2024;6(12):e827-e836.
17. van Nies JAB, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TWJ, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AHM. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):861-70.
18. Combe B, Landewé R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):948-59.
19. Hughes CD, Scott D, Ibrahim F, TITRATE Programme Investigators. Intensive therapy and remissions in rheumatoid arthritis: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):389.
20. Mian A, Ibrahim F, Scott DL. A systematic review of guidelines for managing rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol.* 2019;3:42.
21. Sanmartí R, Tornero J, Narváez J, Muñoz A, Garmendia E, Ortiz AM, et al. Eficacia y seguridad de los glucocorticoides en la artritis reumatoidea: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clin.* 2020;16(3):222-8.
22. Calvo Alén J, Pérez T, Romero Yuste S, Ferraz-Amaro I, Alegre Sancho JJ, Pinto Tasende JA, et al. Eficacia y seguridad de la terapia combinada con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos en la artritis reumatoidea: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clin.* 2020;16(5 Pt 1):324-32.
23. Kerschbaumer A, Sepriano A, Bergstra SA, Smolen JS, van der Heijde D, Caporali R, et al. Efficacy of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):95-106.
24. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):22-9.
25. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(7):906-14.
26. Finckh A, Liang MH, Mugica van Herckenrode C, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2006;55(6):864-72.
27. Raza K, Saber TP, Kvien TK, Tak PP, Gerlag DM. Timing the therapeutic window of opportunity in early rheumatoid arthritis: proposal for definitions of disease duration in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1921-3.
28. van Nies JAB, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AHM. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):806-12.
29. Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis - definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open.* 2019;5(1):e000870.
30. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):797-808.
31. Kanters S, Druyts E, Mills EJ, Thorlund K. What drives the comparative effectiveness of biologics vs. methotrexate in rheumatoid arthritis? Meta-regression and graphical inspection of suspected clinical factors. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(7):1264-73.
32. Muñoz-Fernández S, Otón-Sánchez T, Carmona L, Calvo-Alén J, Escudero A, Narváez J, et al. Use of prognostic factors of rheumatoid arthritis in clinical practice and perception of their predictive capacity before and after exposure to evidence. *Rheumatol Int.* 2018;38(12):2289-96.
33. Edwards CJ, Kiely P, Arthanari S, Kiri S, Mount J, Barry J, et al. Predicting disease progression and poor outcomes in patients with moderately active rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatol Adv Pract.* 2019;3(1):rkz002.
34. Narváez J, Otón T, Calvo-Alén J, Escudero-Contreras A, Muñoz-Fernández S, Rodríguez-Heredia JM, et al. Influence of prognosis factors on the prescription of targeted treatments in rheumatoid arthritis: A Delphi survey. *Joint Bone Spine.* 2021;88(4):105172.
35. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18.
36. Abdelhafiz D, Baker T, Glasgow DA, Abdelhafiz A. Biomarkers for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis - a systematic review. *Postgrad Med.* 2023;135(3):214-23.
37. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353(11):1114-23.
38. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin J, da Rocha Castelar-Pinheiro G, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):277-90.
39. Nagy G, Roodenrys N, Welsing P, Kedves M, Hamar A, van der Goes M, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):20-33.
40. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, Gremese E, Tolusso B, Ferraccioli G. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):172-5.
41. Saleem B, Brown AK, Quinn M, Karim Z, Hensor EMA, Conaghan P, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1316-21.

42. Marks JL, Holroyd CR, Dimitrov BD, Armstrong RD, Calogeras A, Cooper C, et al. Does combined clinical and ultrasound assessment allow selection of individuals with rheumatoid arthritis for sustained reduction of anti-tumor necrosis factor therapy? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(6):746-53.
43. 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(8):1408-14.
44. Valor L, Garrido J, Martínez-Estupiñán L, Hernández-Flórez D, Janta I, López-Longo FJ, et al. Identifying markers of sustained remission in rheumatoid arthritis patients on long-term tapered biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatol Int*. 2018;38(8):1465-70.
45. Alivernini S, Peluso G, Fedele AL, Tulusso 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.
46. Janta I, Valor L, De la Torre I, Martínez-Estupiñán L, Nieto JC, Ovalles-Bonilla JG, et al. Ultrasound-detected activity in rheumatoid arthritis on methotrexate therapy: Which joints and tendons should be assessed to predict unstable remission? *Rheumatol Int*. 2016;36(3):387-96.
47. El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, Ahmed I, Bahlas S, Hegazi M, et al. Optimizing therapy in inflammatory arthritis: prediction of relapse after tapering or stopping treatment for rheumatoid arthritis patients achieving clinical and radiological remission. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):2915-23.
48. Han J, Geng Y, Deng X, Zhang Z. Risk factors of flare in rheumatoid arthritis patients with both clinical and ultrasonographic remission: a retrospective study from China. *Clin Rheumatol*. 2017;36(8):1721-7.
49. Paulshus Sundlisaeter N, Olsen IC, Aga A-B, Hammer HB, Uhlig T, Siré E Van Der Heijde D, et al. Predictors of sustained remission in patients with early rheumatoid arthritis treated according to an aggressive treat-to-target protocol. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):2022-31.
50. Filippou G, Sakellariou G, Scirè CA, Carrara G, Rumi F, Bellis E, et al. The predictive role of ultrasound-detected tenosynovitis and joint synovitis for flare in patients with rheumatoid arthritis in stable remission. Results of an Italian multicentre study of the Italian Society for Rheumatology Group for Ultrasound: The STARTER study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1283-9.
51. Mollerach F, Marin J, Zacarias J, Scolnik M, Rosa J, Ruta S, et al. Tenosinovitis subclínica detectada por ecografía en pacientes con artritis reumatoidea en remisión clínica sostenida. *Rev Arg Reumatol*. 2018;29(2):28-33.
52. Zufferey P, Scherer A, Nissen MJ, Ciurea A, Tamborini G, Brulhart L, et al. Can ultrasound be used to predict loss of remission in patients with RA in a real-life setting? A multicenter cohort study. *J Rheumatol*. 2018;45(7):887-94.
53. Yoshida S, Kotani T, Kimura Y, Matsumura Y, Yoshikawa A, Tokai N, et al. Efficacy of abatacept tapering therapy for sustained remission in patients with rheumatoid arthritis: Prospective single-center study. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(1):81-9.
54. Terslev L, Heegaard Brahe C, Lund Hetland M, Georgiadis S, Ellegaard K, Juul L, et al. Doppler ultrasound predicts successful discontinuation of biological DMARDs in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):5549-59.
55. Gul HL, Matteo A Di, Mankia K, Wu J, Ponchel F, Emery P. Can biomarkers predict successful tapering of conventional disease-modifying therapy in rheumatoid arthritis patients in stable remission? *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(1):126-36.
56. Haavardsholm E, Aga A-B, Olsen IC, Lillegraven S, Hammer HB, Uhlig T, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ*. 2016;354:i4205.
57. Sundin U, Aga A-B, Skare Ø, Nordberg L, Uhlig T, Hammer H, et al. Ultrasound versus conventional treat-to-target strategies in early rheumatoid arthritis: magnetic resonance imaging outcome data from a 2-year Randomized Controlled Strategy Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl. 10):441-2.
58. Sundin U, Paulshus Sundlisaeter N, Aga A-B, Sexton J, Bugge Nordberg L, Berner Hammer H, et al. Value of MRI and ultrasound for prediction of therapeutic response and erosive progression in patients with early rheumatoid arthritis managed by an aggressive treat-to-target strategy. *RMD Open*. 2021;7(1):e001525.
59. Dale J, Stirling A, Zhang R, Purves D, Foley J, Sambrook M, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1043-50.
60. Ten Cate DF, Luime J, Swen N, Gerards AH, De Jager M, Basoski N, et al. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis. A systematic review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R4.
61. Nguyen H, Ruysen-Witrand H, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):2110-8.
62. Han J, Geng Y, Deng X, Zhang Z. Subclinical synovitis assessed by ultrasound predicts flare and progressive bone erosion in rheumatoid arthritis patients with clinical remission. A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2016;43(11):2010-8.
63. 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 inflammation before discontinuation. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(10): 1576-81.
64. Schlager L, Loiskandl M, Aletaha D, Radner H. Predictors of successful discontinuation of biologic and targeted synthetic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(2):324-34.
65. Silvagni E, Zandonella Callegger S, Mauric E, Chiricolo S, Schreiber N, Tullio A, et al. Musculoskeletal ultrasound for treating rheumatoid arthritis to target. A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(12):4590-602.

66. Betancur J, Martínez JP, Tobón GJ, Ocho CD. El papel de la ultrasonografía para la evaluación subclínica de la artritis reumatoidea en remisión. Revisión sistemática de la literatura. *Rev Colomb Reumatol*. 2015;22(1):31-46.
67. Colebatch A, Edwards CJ, Østergaard M, van der Heijde S, Balint P, D'Agostino M-A, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):804-14.
68. Chung SW, Choi JY, Lee SH, Song R, Yang HI, Hong SJ, et al. Predicting imaging remission in rheumatoid arthritis a case-control ultrasound study. *J Korean Med Sci*. 2020;35(31):e260.
69. Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum*. 1996;39(11):1818-25.
70. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells G, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;1998(2):CD001158.
71. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2005(3):CD000189.
72. Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M, SheaBJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(1):CD006356.
73. Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le Loët X, Pham T. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2011;78(1):23-30.
74. Bakker MF, Jacobs JWJ, Welsing PMJ, Verstappen SMM, Tekstra J, Ton E, et al. Estudio CAMERA-II (Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis trial-II). Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(5):329-39.
75. Palmowski A, Nielsen SM, Boyadzhieva Z, Schneider A, Pankow A, Hartman L, et al. Safety and efficacy associated with long-term low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(8):2652-60.
76. Buttgerit F, da Silva JAP, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(8):718-22.
77. Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkinet J, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(7):797-803.
78. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3360-70.
79. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, Bos R, Kok MR, Da Silva J, et al. Estudio GLORIA (Glucocorticoid Low-dose in Rheumatoid Arthritis). Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):925-36.
80. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3371-80.
81. Brance ML, Larroude MS, Zamora NV, Bagur A, Graf CE, Giacoia E, et al. Argentine guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in postmenopausal women and men aged 50 years and older. *J Clin Rheumatol*. 2023;29(5):e59-e70.
82. Glennon V, Whittle SL, Hill CL, Johnston RV, Avery JC, Grobler L, et al. Short-term glucocorticoids for flares in people with rheumatoid arthritis receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(11):CD014898.
83. Bergstra S, Sepriano A, Kerschbaumer A, van der Heijde D, Caporali R, Edwards C, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):81-94.
84. Fraenkel L, Bathon J, England B, St Clair B, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-23.
85. Martínez-López JA. Systematic review: is the use of NSAIDs safe during pregnancy in women with rheumatic disease? *Reumatol Clin*. 2008;4(5):191-6.
86. Martínez-López JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4):678-84.
87. Burmester GR, Landewé R, Genovese MC, Friedman AW, Pfeifer ND, Varothai NA, et al. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):414-7.
88. Mirdamadi K, Salinas T, Vali R, Papadimitropoulos M, Piquette-Miller M. Meta-analysis of pregnancy outcomes after exposure to TNF- α inhibitors during pregnancy for the treatment of arthritic diseases. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2018;25(1):e53-e56.
89. Tsao NW, Rebic N, Lynd LD, De Vera MA. Maternal and neonatal outcomes associated with biologic exposure before and during pregnancy in women with inflammatory systemic diseases: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1808-17.
90. Nguyen H, Ahmed K, Luo W, Flint J, Giles I. A Systematic review of the safety of non-TNF inhibitor biologic and targeted synthetic drugs in rheumatic disease in pregnancy. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(6):1205-17.
91. Barenbrug L, Groen MT, Hoentjen F, van Drongelen J, van der Reek JMPA, Joosten I, et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with immune mediated inflammatory diseases exposed to anti-tumor necrosis factor- α during pregnancy: A systemic review and meta-analysis. *J Autoimmun*. 2021;122: 102676.
92. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810.

93. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding. Part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1693-7.
94. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: Analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1698-702.
95. Alhajeri H, Abutiban F, Al-Adsani W, Al-Awadhi A, Aldei A, AlEnizi A, et al. Kuwait association of rheumatology 2018 treatment recommendations for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2019;39(9):1483-97.
96. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529-56.
97. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):228-33.
98. Saavedra Salinas MÁ, Barrera Cruz A, Cabral Castañeda AR, Jara Quezada LJ, Arce-Salinas CA, Álvarez Nemesgyei J, et al. Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. Parte II. *Reumatol Clin*. 2015;11(5):305-15.
99. Martínez-López JA, García-Vivar ML, Cáliz R, Freire M, Galindo M, Hernández MV, et al. Recomendaciones sobre actuaciones a seguir durante la edad fértil, el embarazo, posparto y lactancia en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes. *Reumatol Clin*. 2017;13(5):264-81.
100. Roodenrijs NMT, Hamar A, Kedves M, Nagy G, Van Laar JM, van der Heijde D, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis. A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001512.
101. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1890-6.
102. Levitsky A, Brismar K, Hafström I, Hambardzumyan K, Lourduodoss C, van Vollenhoven RF, et al. Obesity is a strong predictor of worse clinical outcomes and treatment responses in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *RMD Open*. 2017;3(2):e000458.
103. Villalba-Yllan A, Navarro-Compan V, Plasencia-Rodríguez C, Peiteado-López D, Bonilla-Hernán G, Nuño-Nuño L, et al. Influence of body mass index (BMI) on the disease inflammatory activity and treatment response in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl. 2):824.
104. Kaeley G, MacCarter D, Pangan A, Wang X, Kalabic J, Ranganath V. Clinical responses and synovial vascularity in obese rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab and methotrexate. *J Rheumatol*. 2018;45(12):1628-35.
105. Roodnrijs N, Hamar A, Kedves M, Nagy G, van Laar J, van der Heijde D, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001512.
106. Nusslein H, Alten R, Galeazzi M, Lorenz H, Nurmohamed M, Benson, et al. Does body mass index impact long-term retention with abatacept in patients with RA who have received at least one prior biologic agent? 2-year results from a real-world, international, prospective study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(S10):S1088-9.
107. Abuhelwa A, Hopkins A, Sorich M, Proudman S, Foster D, Wiese M. Association between obesity and remission in rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Sci Rep*. 2020;10(1):18634.
108. Yoo DH, Park W, Suh CH, Shim SC, Lee SJ, Bae YJ, et al. Rituximab is effective in the treatment of rheumatoid arthritis regardless of body mass index. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl. 2):548.
109. Gialouri C, et al. Pappa M, Evangelatos G, Nikiphorou E, Fragoulis G. Effect of body mass index on treatment response of biologic/targeted-synthetic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or axial spondyloarthritis. A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2023;22(7):103357.
110. Shan J, Zhang J. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2):173-83.
111. Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):512-21.
112. Burska AN, Sakthiswary R, Sattar N. Effects of tumour necrosis factor antagonists on insulin sensitivity/resistance in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128889.
113. Rempenault C, Combe B, Barnette T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):98-103.
114. Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235637.
115. Lin C, Ji H, Cai X, Yang W, Lv F, Ji L. The association between the biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and the incidence of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020;161:105216.
116. Paul SK, Montvida O, Best JH, Gale S, Schramm AP, Sarsour K. Association of biological antirheumatic therapy with risk for type 2 diabetes: a retrospective cohort study in incident rheumatoid arthritis. *BMJ Open*. 2021;11(6):e042246.
117. Ruscitti P, Masedu F, Alvaro S, Airò P, Battafarano N, Cantarini L, et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2019;16(9):e1002901.

118. Desai RJ, Dejene S, Jin Y, Liu J, Kim SC. Comparative risk of diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic or targeted synthetic disease-modifying drugs. A cohort study. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(4):222-31.
119. Ursini F, Russo E, Hribal ML, Mauro D, Savarino F, Bruno C, et al. Abatacept improves whole-body insulin sensitivity in rheumatoid arthritis: an observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(21):e888.
120. van Lint JA, van Hunsel FPAM, Tas SW, Vonkeman HE, Hoentjen F, van Doorn MBA, et al. Hypoglycaemia following JAK inhibitor treatment in patients with diabetes. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):597-9.
121. Xie W, Yang X, Ji LL, Zhang Z. Incident diabetes associated with hydroxychloroquine, methotrexate, biologics and glucocorticoids in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):598-607.
122. Ozen G, Pedro S, Holmqvist ME, Avery M, Wolfe F, Michaud K. Risk of diabetes mellitus associated with disease-modifying antirheumatic drugs and statins in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):848-54.
123. Mann DL, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure. Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-602.
124. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R, et al. Tumor necrosis factor- α antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J*. 2008;156(2):33641.
125. Heslinga SC, Van Sijl AM, De Boer K, Van Halm VP, Nurmohamed MT. Tumor necrosis factor blocking therapy and congestive heart failure in patients with inflammatory rheumatic disorders: a systematic review. *Curr Med Chem*. 2015;22(16):1892-902.
126. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(4):522-9.
127. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (VHB) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (VHB occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1):118-21.
128. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(5):527-31.
129. Cantini F, Boccia S, Goletti D, Iannone F, Leoncini E, Panic N, et al. VHB reactivation in patients treated with antitumor necrosis factor- α (TNF- α) agents for rheumatic and dermatologic conditions: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheumatol*. 2014; 2014: 926836.
130. van Vollenhoven R, Emery P, Bingham III C, Keystone E, Fleischmann R, Furst D, et al. Long-term safety of rituximab: pooled analysis of the rheumatoid arthritis global clinical trial programme over 11 years. *Rheumatology* 2014;53(Suppl 1):i97-i98.
131. Vassilopoulos D, Delicha EM, Settas L, Andrianakos A, Aslanidis S, Boura P, et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):893-900.
132. Padovani M, Filipini M, Tincani A, Lancione E, Brusche I E, Epis O, et al. Safety of abatacept in rheumatoid arthritis with serologic evidence of past or present hepatitis B virus infection. *Arthritis Care Res*. 2016;68(6):738-43.
133. Ismajli M, Ionescu R, Moore S, Leandro M. Long-term use of rituximab in rheumatoid arthritis: 17 years follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(Suppl 2):ii142.
134. Fukuda W, Hanyu T, Katayama M, Mizuki S, Okada A, Miyata M, et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection on immunosuppressive therapy for rheumatic disease: a multicentre, prospective, observational study in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1051-6.
135. Moghooei M, Mostafaei S, Ashraf-Ganjouei A, Kavosi H, Mahmoudi M. VHB reactivation in rheumatic diseases patients under therapy: A meta-analysis. *Microb Pathog*. 2018;114:436-43.
136. Chen YN, Huang WN, Wu YD, Lin CT, Chen YH, Chen DY, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):780-2.
137. Hsieh T-Y, Dickson C, Wu W-S, De La Torre I, Liao R, Winthrop K, et al. Hepatic safety in patients with rheumatoid arthritis treated with baricitinib: post-hoc analysis from clinical studies. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(53):174-5.
138. Chen MH, Lee I-C, Chen MH, Hou MC, Tsai CY, Huang YH. Abatacept is second to rituximab at risk of HBsAg reverse seroconversion in patients with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2021;80(11):1393-9.
139. Zhong Z, Liao W, Dai L, Feng X, Su G, Gao Y, et al. Average corticosteroid dose and risk for VHB reactivation and hepatitis flare in patients with resolved Hepatitis B infection. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):584-91.
140. Hong X, Xiao Y, Xu L, Liu L, Mo H, Mo H. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-/HBcAb+ patients after biologic or JAK inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. A meta-analysis. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11(2):e780.
141. Fragoulis GE, Dey M, Zhao S, Schoones J, Courvoisier D, Galloway J, et al. Systematic literature review informing the 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open*. 2022;8(2):e002726.
142. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao S, Courvoisier D, Laurent A, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):742-53.
143. Sebastiani M, Atzeni F, Milazzo L, Quartuccio L, Scirè C, Gaeta GB, et al. Italian consensus Guidelines for the management of hepatitis B virus infections in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):525-30.
144. Martín-Mola E, Hernández B, García-Arias M, Álvaro-Gracia JM, Balsa A, Reino JG, et al. Consenso de uso de rituximab en artritis reumatoidea. Un documento con recomendaciones basadas en la evidencia. *Reumatol Clin*. 2011;7(1):30-44.
145. Nunes J, Marinho RT, Fonseca JE, Pereira da Silva JA, Velosa J. Prophylaxis of hepatitis B reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases. Orientations for clinical practice. *Acta Reumatol Port*. 2011;36(2):110-8.
146. Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):149-56.
147. Tank ND, Karelia B, Vegada B. Biological response modifiers in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of safety. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017;8(3):92-105.

148. De La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: a systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Joint Bone Spine*. 2017;84(2):133-40.
149. Singh JA, Hossain A, Mudano AS, Tanjong Ghogomu E, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD012657.
150. Huang F, Luo ZC. Risk of adverse drug events observed with baricitinib 2 mg versus baricitinib 4 mg once daily for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BioDrugs*. 2018;32(5):415-23.
151. Simon T, Boers M, Hochberg M, Baker N, Skovron M, Ray N, et al. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):228.
152. Xie W, Yang X, Huang H, Gao D, Ji L, Zhang Z. Risk of malignancy with non-TNFi biologic or tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):930-7.
153. Wang F, Sun L, Wang S, Davis 3rd JM, Matteson EL, Murad MH, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib for rheumatoid arthritis. A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(7):1404-19.
154. Solipuram V, Mohan A, Patel R, Ni R. Effect of janus kinase inhibitors and methotrexate combination on malignancy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Auto Immun Highlights*. 2021;12(1):8.
155. Esse S, Mason KJ, Green AC, Warren RB. Melanoma risk in patients treated with biologic therapy for common inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(7):787-94.
156. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases or other immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1554-73.
157. López-Olivo MA, Colmegna I, Karpes Matusevich AR, Qi SR, Zamora NV, et al. Systematic review of recommendations on the use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and cancer. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(3):309-18.
158. Vinson D, Molet-Benhamou L, Degboé Y, den Broeder A, Ibrahim F, Pontes C, et al. Impact of tapering targeted therapies (bDMARDs or JAKis) on the risk of serious infections and adverse events of special interest in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: a systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):97.
159. Wang JL, Yin WJ, Zhou JY, Zhou G, Liu K, Hu C, et al. Risk of non-melanoma skin cancer for rheumatoid arthritis patients receiving TNF antagonist: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(3):769-78.
160. Xie W, Xiao S, Huang Y, Sun X, Gao D, Ji L, et al. A meta-analysis of biologic therapies on risk of new or recurrent cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):930-9.
161. Yan MK, Wang C, Wolfe R, Mar VJ, Wluka AE. Association between low-dose methotrexate exposure and melanoma. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022;158(10):1157-66.
162. Taylor P, Takeuchi T, Burmester G, Durez P, Smolen J, Deberdt W, et al. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):335-43.
163. Queiroz MJ, Castro CT, Albuquerque FC, Brandão CC, Gerlack LF, Pereira DCR, et al. Safety of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis in administrative health databases: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:928471.
164. He B, Li Y, Luo WW, Cheng X, Xiang HR, Zhang QZ, et al. The risk of adverse effects of TNF- α inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:814429.
165. Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra SA, Smolen JS, van der Heijde D, Caporali R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):107-18.
166. Wetzman A, Lukas C, Gaujoux-Viala C, Mamtani R, Barnette T, Combe B, et al. Risk of cancer after initiation of targeted therapies in patients with rheumatoid arthritis and a prior cancer. Systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(2):260-71.
167. Kaur PP, Chan VC, MD, Berney SN. Successful etanercept use in an VIH-positive patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007;13(2):79-80.
168. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in VIH-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):710-2.
169. Azeroual A, Harmouche H, Benjilali L, Tazi Mezalek Z, Adnaoui M, Aouni M, et al. Rheumatoid arthritis associated to HIV infection. *Eur J Intern Med*. 2008;19(6):e34-e35.
170. Wangsiricharoen S, Ligon C, Gedmintas L, Dehrab A, Tungsiripat M, Bingham 3rd C, et al. R. Rates of serious infections in HIV-infected patients receiving tumor necrosis factor inhibitor therapy for concomitant autoimmune diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(3):449-52.
171. Al-Katma MK, Bissada N, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007;13(3):134-7.
172. Nguyen VB, Nguyen TT, Huynh NC, Nguyen KD, Le TA, Hoang HT. Effects of non-surgical periodontal treatment in rheumatoid arthritis patients: A randomized clinical trial. *Dent Med Probl*. 2021;58(1):97-105.
173. de Pablo P, Serban S, López-Oliva I, Rooney J, Hill K, Raza K. Outcomes of periodontal therapy in rheumatoid arthritis: The OPERA feasibility randomized trial. *J Clin Periodontol*. 2023;50(3):295-306.
174. Buwembo W, Munabi IG, Kaddumukasa M, Kiryowa H, Mbabali M, Nankya E, et al. Non-surgical oral hygiene interventions on disease activity of Rheumatoid arthritis patients with periodontitis. A randomized controlled trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2020;14(1):26-36.
175. Mariette X, Perrodeau E, Verner C, Struillou X, Picard N, Schaefferbeke T, et al. Role of good oral hygiene on clinical evolution of rheumatoid arthritis: a randomized study nested in the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):988-96.

176. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Pannesarvelam A, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol*. 2009;80(4):535-40.
177. Xiao F, Li X, Mou Y, Chen H, Cai Y. Effects of periodontal basic treatment on periodontal condition, clinical response and serum inflammatory parameters in rheumatoid arthritis patients with moderate to severe periodontitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl.2):1141.
178. Alfredsson L, Bergman S, Söderlin MK. The effect of stopping smoking on disease activity in rheumatoid arthritis (RA). Data from BARFOT, a multicenter study of early RA. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(6):1269-77.
179. Andersson MLE, Klareskog L, Hedström AK. Influence of smoking on disease activity and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. Results from a Swedish case-control study with longitudinal follow-up. *Open Rheumatol J*. 2012;6:303-9.
180. Vesperini V, Lukas C, Fautrel B, Le Loet X, Rincheval N, Combe B. Association of tobacco exposure and reduction of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: Results from a French multicenter cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(12):1899-906.
181. Roelsgaard IK, Esbensen BA, Østergaard M, Rollefstad S, Semb AG, Christensen R, et al. Smoking cessation intervention for reducing disease activity in chronic autoimmune inflammatory joint diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD012958.
182. Hedström AK, Stawiarz L, Klareskog L, Alfredsson L. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(4):415-23.
183. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori K, Saito M, Nawata H, Kameda, 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(7):1286-91.
184. Tanaka Y, Hirata s, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):389-95.
185. 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(5):843-50.
186. Ghiti Moghadam M, Vonkeman HE, Ten Klooster PM, Tekstra J, van Schaardenburg D, Starmans-Kool M, et al. Stopping tumor necrosis factor inhibitor treatment in patients with established rheumatoid arthritis in remission or with stable low disease activity. A pragmatic multicenter, open-label randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(8):1810-7.
187. Nishimoto M, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, et al. Drug free REMission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):17-25.
188. Lillegraven S, Paulshus Sundlisæter N, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Lexberg AS, Madland TM, et al. Effect of tapered versus stable treatment with tumour necrosis factor inhibitors on disease flares in patients with rheumatoid arthritis in remission: a randomised, open label, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(11):1394-403.
189. Kjørholt KE, Sundlisæter NP, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Fremstad H, et al. Effects of tapering conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs to drug-free remission versus stable treatment in rheumatoid arthritis (ARCTIC REWIND): 3-year results from an open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(5):e268-e278.
190. van den Broek M, 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(8):1389-94.
191. Kavanaugh A, Klarenbeek NB, Dirven L, van Schaardenburg D, Hulsmans HMJ, Kerstens PJSM, 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*. 2013;72(1):64-71.
192. Detert J, Bastian H, Listing J, Weiß A, Wassenberg S, Liebhaber A, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):844-50.
193. Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Kawana K, Hiramatsu K, et al. Adalimumab discontinuation in patients with early rheumatoid arthritis who were initially treated with methotrexate alone or in combination with adalimumab: 1 year outcomes of the HOPEFUL-2 study. *RMD Open*. 2016;2(1):e000189.
194. Soubrier M, Puéchal X, Sibilia J, Mariette X, Meyer O, Combe B, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1429-34.
195. Hørslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, Pødenphant J, Ellingsen T, Ahlquist P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):654-61.
196. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Conaghan PG, Keen HI, Buch MH, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):75-85.
197. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, Wakefield RJ, Conaghan PG, Green MJ, et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1027-36.
198. 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(1):19-26.
199. 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(1):35-43.

200. Vargas-Serafin C, Aguilar-Lozano I, Padilla-Ibarra J, Sandoval-Castro C, Castillo-Ortiz JD, Morales-Torres J, et al. Clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol.* 2012;(Suppl):#446.
201. Tsuchi T, Matsubara T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, et al. Abatacept biologic-free remission study in established rheumatoid arthritis patients. *Orion Study. Arthritis Rheumatol.* 2012;(Suppl):#1289.
202. Kedra J, Dieudé P, Giboin C, Marotte H, Salliot C, Schaevebeke T, et al. Towards the lowest efficacious dose. Results from a multicenter noninferiority randomized open-label controlled trial assessing tocilizumab or abatacept injection spacing in rheumatoid arthritis in remission. *Arthritis Rheumatol* 2024;76(4):541-52.
203. 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(19):1781-92.
204. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, Manger B, Kleyer A, Reiser M, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):45-51.
205. 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(1):59-67.
206. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, Miranda P, 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.
207. van Vollenhoven RF, Østergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):52-8.
208. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJM, van den Hoogen FHJ, Kievit W, van 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.
209. Bouman CAM, Tweehuysen L, Haverkort D, van den Ende CH, van der Maas A, den Broeder AA. Abatacept and tocilizumab tapering in rheumatoid arthritis patients: results of SONATA-a retrospective, exploratory cohort study. *Rheumatol Adv Pract.* 2018;2(1):rky008;