

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 36 • Vol. 36 • Suplemento N° 1 Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Reumatología para el tratamiento de la artritis reumatoidea • Mayo de 2025
ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



Sociedad Argentina
de **Reumatología**

**RECOMENDACIONES
DE LA SOCIEDAD ARGENTINA
DE REUMATOLOGÍA PARA
EL TRATAMIENTO DE LA
ARTRITIS REUMATOIDEA**

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 36 • Vol. 36 • Suplemento N° 1 Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Reumatología para el tratamiento de la artritis reumatoidea • Mayo de 2025
ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



Sociedad Argentina
de **Reumatología**

Actualización de las Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Reumatología para el tratamiento de la artritis reumatoidea

Investigadora principal:

Emilce E. Schneeberger

Panel de expertos:

Cecilia Asnal, Alejandra Babini, Guillermo Berbotto, Tomás Cazenave, Gustavo Citera,
María de los Ángeles Correa, María Celina de la Vega, Rodrigo García Salinas,
Carla Gobbi, Hernán Maldonado Ficco, Alejandro Martínez Muñoz,
Victoria Martiré, Eduardo Mysler, Silvia Papasidero, Rodolfo Pérez Alamino,
Bernardo Pons-Estel, Javier Rosa, Darío Scublinsky, Anastasia Secco,
José Velasco Zamora, Luis Edson Veloza

Colaboración especial y asesoría en temas relacionados con embarazo y lactancia:

Paula Alba

Equipo de metodología:

Coordinadoras: Natalia Zamora, Carla Sol Maldini

Integrantes: Laura Acosta Felquer, Diana Fernández Ávila,
Facundo Vergara, Malena Viola

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Reumatología

Presidente:

Dr. Guillermo Berbotto

Vicepresidente:

Dr. Gustavo Casado

Presidente Anterior:

Dra. María Celina De La Vega

Secretario:

Dr. Gustavo Rodríguez Gil

Prosecretaria:

Dra. Verónica Saurit

Tesorero:

Dr. Javier Rosa

Protesorero:

Dra. Cecilia Asnal

Vocales Titulares:

Dr. Maximiliano

Machado Escobar

Dra. Vanesa Cosentino

Dra. Anastasia Secco

Dr. EdsonVELOZO

Vocales suplentes:

Dr. Emilio Buschiazzo

Dra. Fabiana Montoya

Comisión Revisora de Cuentas Titulares:

Dr. Juan Quintero

Dra. María Soledad

Gálvez Elquin

Suplentes:

Dr. David Navarta

Representantes de Filiales:

*Asociación de Reumatología
de la Ciudad de Buenos Aires:*

Dra. Fabiana Montoya

*Sociedad de Reumatología de
Catamarca, Santiago del Estero
y La Rioja:*

Dra. María Soledad

Gálvez Elquin

*Sociedad de Reumatología
de Cuyo:*

Dr. David Navarta

*Sociedad de Reumatología
de Tucumán:*

Dr. Maximiliano

Machado Escobar

*Sociedad de Reumatología
del Sur:*

Dr. Juan Quintero

*Asociación de Reumatología
de Santa Fe:*

Dr. Juan Carlos Raggio

*Asociación de Reumatología
de Córdoba:*

Dra. Paula Alba

*Asociación de Reumatología
del Noreste:*

Dr. EdsonVELOZO

*Sociedad Salto Jujena
de Reumatología:*

Dr. Emilio Buschiazzo

*Asociación de Reumatología de la
Provincia de Buenos Aires:*

Dr. José Luis Velazco Zamora

Directores de Unidades

*Director de Unidad
de Investigación:*

Dr. Guillermo Pons-Estel

*Directora de la Unidad de
Educación:*

Dra. Carla Gobbi

Director de Unidad Editorial:

Dr. Darío Scublinsky

Sociedad Argentina de Reumatología

Av. Callao 384, piso 2, dpto. 6 (C1022AAQ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel.: 4371-1759/1643; e-mail: sociedad@reumatologia.org.ar; sitio web: www.reumatologia.org.ar

Comité Editorial de la Revista Argentina de Reumatología

Equipo editorial SAR

Editor Jefe:

Darío Scublinsky: MD, PhD, MSc, Prof., Universidad de Buenos Aires. Hospital Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Editores Asociados:

Ignacio Gandino: MD, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández y Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Enrique Soriano Guppy: expresidente de la Sociedad Argentina de Reumatología y de la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR), Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Editora de Sección:

María Laura de la Torre: Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Hospital y Universidad, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Asistentes de Indexación:

Gabriela Tielas: Bibliotecaria, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Micaela Vicente, Médica

Editores jefe anteriores:

Enrique Soriano Guppy: expresidente de la Sociedad Argentina de Reumatología y de la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR), Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Julio Hofman: expresidente de la Sociedad Argentina de Reumatología, Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

José Maldonado Cocco: MD, PhD, Profesor de Reumatología, Universidad de Buenos Aires, Miembro destacado del Colegio Americano de Reumatología. Exjefe de Servicio del IREP de Buenos Aires, Argentina

Comité Editorial

Alarcón, Graciela (Perú, EE.UU.)

Alba, Paula (Argentina)

Aletaha, Daniel (Alemania)

Amigo, Mary Carmen (México)

Arturi, Alfredo (Argentina)

Babini, Alejandra (Argentina)

Balsa Criado, Alejandro (España)

Baraliakos, Xenofon (Alemania)

Canoso, Juan (México)

Casado, Gustavo (Argentina)

Catoggio, Luis J. (Argentina)

Cervera, Ricardo (España)

Citera, Gustavo (Argentina)

De la Vega, María Celina (Argentina)

Espada, Graciela (Argentina)

García, Mercedes (Argentina)

Hofman, Julio (Argentina)

Martín, Mola Emilio (España)

Mysler, Eduardo (Argentina)

Paira, Sergio (Argentina)

Perandones, Carlos (Argentina)

Pons-Estel, Bernardo (Argentina)

Rosa, Javier (Argentina)

Rosemffet, Marcos (Argentina)

Rillo, Oscar (Argentina)

Schneeberger, Emilce (Argentina)

Secco, Anastasia (Argentina)

Shoenfeld, Yehuda (Israel)

Soriano Guppy, Enrique (Argentina)

Suárez Almazor, María E. (EE.UU.)

Unizony, Sebastián (EE.UU.)

Venarotti, Horacio (Argentina)

Revisores de los últimos números (orden alfabético):

María Laura Acosta Felquer

Alberto Allievi

Rodolfo Nicolás Alvarado

Marcela Álvarez

Cecilia Asnal

Nora Aste

Diego Baenas

Rocío Barrios

Cecilia Battaglia

Alejandro Benitez

Ana María Beron

Andrea Braillard-Poccard

Eleonora Bresan

Alejandro Brigante

Emilio Buschiazzo

Sergio Carbia

Horacio Matías Castro

Javier Cavallasca

Santiago Catalán Pellet

Tomás Cazenave

Vanesa Cervetto

María de los Ángeles Correa

Vanesa Cosentino

Juan Enghelmayer

Graciela Espada

Mariana Fabi

Maximiliano Fenucci

Lucila García

María Marcela García

Marina García Carrasco

Carla Gobbi

Graciela Gómez

Gimena Gómez

Ramiro Gómez

Julio Got

Oscar Gut

Pía Izaguirre

Hugo Laborde

María José López Meiller

Sebastián Magri

Verónica Malah

María del Rosario Maliandi

Nicolás Marín

José Martínez

Victoria Martiré

Silvia Meiorín

Sebastián Moyano

Sebastián Muñoz

Sofía Palmero

Silvia Papisidero

Carla Pappalardo

Francisco Paulin

Nicolás Pérez

Rodolfo Pérez Alamino

Natalia Perrotta

María Milena Pertuz

Rebolledo

Luisa Plantalech

Sabrina Porta

Alejandra Pringe

Ariana Ringer

Carla Saucedo

Valeria Scaglioni

Moisés Schapira

Marina Scolnik

Evelyn Soto

Edson Vellozo

Belén Virasoro

Marcela Young

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 36 • Vol. 36 • Suplemento N° 1 Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Reumatología para el tratamiento de la artritis reumatoidea • Mayo de 2025
ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



Sociedad Argentina
de Reumatología

Registros Legales e Indexación

Propietaria:

Sociedad Argentina de Reumatología.

Domicilio legal de la Revista:

Av. Callao 384, piso 2, depto. 6 (C1022AAQ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Nacional del Derecho de Autor, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la República Argentina: Registro de Publicaciones Periódicas en Legajo N°: RL-2023-67258517.

La Revista Argentina de Reumatología es la publicación oficial de la Sociedad Argentina de Reumatología, que se edita ininterrumpidamente desde 1989. Se encuentra indizada en el Núcleo Básico de Revistas Científicas (NBR); en el Scientific Electronic Library Online (SciELO); en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud); en el Catálogo y Directorio de Latindex Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal; en DOAJ (Directory of Open Access Journals); en la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC); en Google Académico; en la Matriz de Información para el Análisis de Revistas (MIAR) de la Universidad de Barcelona; en DIALNET (Universidad de La Rioja, España); en la base de datos Scopus (Elsevier) y en la base de datos Chemical Abstracts Service (CAS) de la American Chemical Society. La Revista Argentina de Reumatología y todas sus ediciones están registradas en Crossref y poseen DOIs asignados.

Está en proceso de indexación en Medline.

Cuenta con un Comité Científico Nacional e Internacional.



Periodicidad:

Se editan cuatro números al año, más una publicación especial dedicada al Congreso anual de la Sociedad Argentina de Reumatología y suplementos adicionales.

Periodicidad: trimestral. ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea).

Esta obra está licenciada bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0) Para ver una copia de esta licencia, visite: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.

Socio Gerente: Facundo Lugones.

Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti.

Diseño gráfico: Marisa Kantor.

Curapaligüe 202, 9º piso, ofic. B (1406), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (011) 4632-0701/4634-1481. E-mail: administracion@lugones.com.ar

www.lugoneseditorial.com.ar



Año 36 • Volumen 36 • Suplemento N° 1 • Mayo de 2025 • ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)

Imprenta: Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.:

Curapaligüe 202 9º B, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La presente Edición está impresa en papel libre de cloro

Sumario

PRÓLOGO: Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Reumatología para el tratamiento de la artritis reumatoidea 1

Guillermo A. Berbotto y María Celina De La Vega

CAPÍTULO 1: Introducción y metodología 3

Emilce E. Schneeberger, Natalia Zamora, Carla Sol Maldini

CAPÍTULO 2: Manejo terapéutico en pacientes con artritis reumatoidea 8

CAPÍTULO 3: Consenso en temas de interés general relacionados con el tratamiento de la artritis reumatoidea 23

CAPÍTULO 4: Algoritmo de tratamiento sugerido para pacientes con artritis reumatoidea 38

Summary

PROLOGUE: Recommendations of the Argentine Society of Rheumatology for the treatment of rheumatoid arthritis..... 1

Guillermo A. Berbotto y María Celina De La Vega

CHAPTER 1: Introduction and methodology 3

Emilce E. Schneeberger, Natalia Zamora, Carla Sol Maldini

CHAPTER 2: Therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis 8

CHAPTER 3: Consensus on topics of general interest related to the treatment of rheumatoid arthritis 23

CHAPTER 4: Suggested treatment algorithm for patients with rheumatoid arthritis 38

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

PRÓLOGO: Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Reumatología para el tratamiento de la artritis reumatoidea

PROLOGUE: Recommendations of the Argentine Society of Rheumatology for the treatment of rheumatoid arthritis

Revista Argentina de Reumatología 2025; Vol. 36 (1-1)

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad compleja y crónica que afecta a un gran número de personas, poniendo en riesgo su calidad de vida y funcionalidad. En respuesta a este desafío, la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) asumió un rol fundamental en la elaboración de estas guías y recomendaciones, que reflejan el compromiso de la comunidad médica de la especialidad con la excelencia en el tratamiento y manejo de esta patología.

El esfuerzo de la SAR ha sido excepcional en la organización y la coordinación de un equipo de expertos e investigadores altamente comprometidos quienes, con una profunda dedicación, trabajaron para reunir las mejores evidencias científicas y las prácticas más innovadoras en el tratamiento de la AR. El proyecto requirió de una enorme inversión de tiempo, conocimiento y recursos, consolidando una base sólida de información que busca mejorar los resultados clínicos para los pacientes.

Este conjunto de recomendaciones no solo establece las indicaciones precisas para el uso de fármacos, sino que también ofrece una visión integral de las situaciones especiales que pueden presentar los pacientes con AR, como las comorbilidades, las particularidades de sexo y edad, y las diferentes situaciones clínicas a las

que se enfrentan. De este modo, se busca proporcionar un enfoque terapéutico más personalizado y efectivo.

El liderazgo de la SAR ha sido esencial para dar forma a este proyecto, demostrando una visión clara de la importancia de mejorar el acceso y la calidad del tratamiento para los pacientes. Este esfuerzo colectivo refleja el compromiso de la comunidad reumatológica con la mejora continua, con el fin de ofrecer una mejor calidad de vida a los pacientes que luchan contra la artritis reumatoidea.

A través de estas recomendaciones se espera no solo guiar a los profesionales de la salud en la práctica clínica diaria, sino también fortalecer la colaboración entre los médicos, investigadores y demás actores del campo de la salud, creando un espacio donde el conocimiento y la innovación se unen para lograr un tratamiento más efectivo y accesible para todos los pacientes.

Dr. Guillermo A. Berbotto

Presidente de la Sociedad Argentina de Reumatología

Dra. María Celina De La Vega

Presidente anterior de la Sociedad Argentina de Reumatología

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

CAPÍTULO 1: Introducción y metodología

CHAPTER 1: Introduction and methodology

Emilce E. Schneeberger¹, Natalia Zamora², Carla Sol Maldini³

¹ Instituto de Rehabilitación Psicofísica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² HIGA San José de Pergamino, Provincia de Buenos Aires, Argentina

³ Instituto Modelo de Cardiología, Córdoba, Argentina

Palabras clave: introducción; metodología; recomendaciones; artritis reumatoidea.

Key words: introduction; methodology; recommendations; rheumatoid arthritis

Revista Argentina de Reumatología 2025; Vol. 36 (3-7)

INTRODUCCIÓN

Las primeras guías de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea (AR) de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) se publicaron en 2004, a las cuales le sucedieron dos actualizaciones en 2008 y 2013.

“Guía” es un conjunto de lineamientos basado en una revisión sistemática de la evidencia, y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes, mientras que “recomendaciones” refiere a sugerencias sobre cuidados médicos y procedimientos en base a la evidencia científica y las opiniones de los especialistas ante las prestadoras de salud y los diferentes entes oficiales. Si bien ambos conceptos son semejantes, decidimos continuar de ahora en adelante con el término “recomendaciones”.

El objetivo principal de estas recomendaciones fue actualizar las guías de práctica clínica en pacientes con AR, capitalizando la búsqueda bibliográfica efectuada para la actualización anterior publicada en 2013. Como objetivos secundarios nos propusimos definir ciertos conceptos nuevos e incorporar medicaciones nuevas.

Estas recomendaciones las desarrollaron los siguientes grupos de trabajo:

- Investigador principal.
- Equipo de metodología formado por ocho reumatólogos encargados de las búsquedas bibliográficas y el desarrollo de las recomendaciones.
- Panel de expertos conformado por 23 reumatólogos con experiencia clínica en AR que realizaron las preguntas de relevancia clínica y participaron de las votaciones de las recomendaciones.

En una reunión híbrida (presencial y virtual), realizada el 20 de diciembre de 2021, el panel de expertos llevó a cabo el proceso de desarrollo y selección de temas relevantes sobre interés general, tratamiento farmacológico y no farmacológico. En el caso de los tópicos relacionados con el tratamiento, tanto las intervenciones como los comparadores, se discutieron y seleccionaron junto con el grupo de metodología para contar con un adecuado balance entre factibilidad y relevancia clínica.

Las presentes recomendaciones se realizaron en dos etapas debido a la diversidad de temas de interés a abordar:

- La primera etapa fue exclusivamente sobre recomendaciones de tratamiento. Se confeccio-

naron 71 preguntas con estructura PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome). También los expertos votaron sobre el orden de prioridad de los desenlaces de eficacia y seguridad en orden decreciente de importancia. Los desenlaces de eficacia elegidos fueron: *Simplified Disease Activity Index* (SDAI), *Health Assessment Questionnaires-Disability Index* (HAQ-DI), *Clinical Disease Activity Index* (CDAI), *American College Rheumatology 70* (ACR70) y *modified Total Sharp Score* (mTSS), mientras que los desenlaces de seguridad seleccionados fueron: infecciones serias, malignidades, manifestaciones cardiovasculares mayores, embolismo pulmonar e infecciones oportunistas. La búsqueda de la literatura acerca del perfil de eficacia/seguridad de las drogas se analizó por metodología GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) convencional. En esta primera parte participaron siete metodólogos reumatólogos que evaluaron la calidad de los artículos para su selección, confeccionaron las tablas GRADE y resumieron la evidencia en apéndices.

- La segunda etapa incluyó temas generales que los expertos consideraron importantes para actualizar y que por sus características se revisaron mediante revisión sistemática de la literatura (RSL) y síntesis cualitativa por tres metodólogos. Ante la necesidad de equilibrar la sensibilidad y la especificidad de las búsquedas, se plantearon diferentes escenarios y finalmente se decidió realizar la búsqueda sistemática incluyendo RSL, metaanálisis, y guías y/o recomendaciones.

Los expertos acordaron nombrar a las drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad por su acronimia en inglés DMARD (*Disease Modifying AntiRheumatic Drug*), como se las denomina en forma internacional, con el fin de evitar confusiones en la terminología.

Los temas seleccionados para las recomendaciones del tratamiento farmacológico incluyeron los DMARDs sintéticos convencionales (-sc), evaluando específicamente el perfil de eficacia/seguridad de la administración de metotrexato (MTX) vía oral (VO) versus la vía subcutánea (SC). Con respecto a los agentes biológicos originales, se actualizó la búsqueda a partir de la efectuada para las últimas guías de 2013. En cuanto a los biosimilares, utilizamos las definiciones de la guía anterior sobre la extrapolación de indicación e intercambiabilidad (switch o cambio de 1 biosimilar versus >1 biosimilar).

Entre los DMARD sintéticos dirigidos (-sd) se incluyeron aquellos aprobados hasta el momento en nuestro país: tofacitinib (TOF), baricitinib (BAR) y upadacitinib (UPA).

También consideramos escenarios especiales en los pacientes con AR, por ejemplo:

- En pacientes naïve de tratamiento, ¿qué conducta terapéutica es preferible: iniciar con un DMARD-sc o con un DMARD biológico (-b) o -sd?
- En pacientes con respuesta inadecuada (RI) a un DMARD-sc, ¿se recomienda combinar DMARD-sc o iniciar con un DMARD-b o -sd?
- En pacientes con RI a DMARD-b/-sd, ¿es conveniente rotar el tratamiento por un agente con igual mecanismo de acción o cambiar de mecanismo de acción?
- En pacientes con remisión, ¿es el espaciado o la disminución de las dosis de DMARD-b/-sd superior versus la continuación del tratamiento en eficacia y seguridad?
- En pacientes con AR en remisión, ¿es la reducción primero de la dosis de DMARD-b/-sd superior que la reducción primero de la dosis de DMARD-sc?

También incluimos la evidencia del tratamiento para ciertas manifestaciones extra musculoesqueléticas como la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con DMARD-sc, DMARD-b y agentes antifibróticos, y la vasculitis reumatoidea (VR) con rituximab (RTX) u otros agentes biológicos.

Los temas de interés general relacionados con el tratamiento incluyeron desde la estandarización de las definiciones en el contexto de la AR, situaciones especiales, comorbilidades y estrategias terapéuticas que por menor nivel de evidencia no pudieron analizarse en forma cualitativa. A continuación, se detalla cada uno:

- Estandarización de definiciones y recomendaciones como: AR temprana versus establecida, ventana de oportunidad en el tratamiento de la AR, frecuencia de tiempo estimado de controles médicos, brote de la enfermedad, AR difícil de tratar, dosis bajas del tratamiento con esteroides, tiempo corto de tratamiento con esteroides, objetivos terapéuticos, índices compuestos recomendados para medir la actividad de la enfermedad, tiempo recomendado para modificar el tratamiento en caso de falta de respuesta, remisión sostenida de la AR, remisión clínica versus imagenológica.
- Factores de mal pronóstico en pacientes con AR.

- Optimización del tratamiento en caso de remisión de la enfermedad: reducción de la dosis del tratamiento, prolongación del intervalo de la dosificación versus suspensión del tratamiento.

- Situaciones especiales: lactancia, embarazo.
- Comorbilidades: insuficiencia cardíaca congestiva, obesidad, diabetes (DBT), hepatitis virales crónicas B y C, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), neoplasias/enfermedades linfoproliferativas.

- Predictores del éxito de la reducción de la dosis/aumento del intervalo interdosas.

- Intervenciones terapéuticas: uso de la ecografía articular, consejos sobre higiene oral y cese del tabaquismo.

Revisión sistemática de la literatura

Con el fin de identificar evidencia relevante en respuesta a las preguntas PICO, la RSL se efectuó a través de las bases de datos MedLine (PubMed), Lilacs y biblioteca Cochrane desde el 02/01/2013 hasta el 28/02/22 (búsquedas generales), y hasta el 31/07/22 (búsquedas específicas). Además, se incluyó literatura gris en forma de resúmenes de congresos y estudios recomendados por los expertos que no fueron detectados a través de la búsqueda bibliográfica de forma manual. Las revisiones se realizaron usando términos específicos y palabras clave relacionados con los dominios de interés. Se excluyeron revisiones narrativas, reportes de casos y editoriales.

Para la segunda etapa de revisión cualitativa, la RSL se efectuó en las mismas bases de datos (PubMed, Lilacs y biblioteca Cochrane) hasta el 30/04/2023. También en este caso se incluyeron artículos de forma manual solicitados por los expertos luego de revisar las referencias de los estudios seleccionados.

Selección de estudios

Para la primera etapa, el proceso de selección de artículos se realizó en Rayyan software¹. El proceso de tamizaje de títulos y resúmenes y de artículos completos lo efectuaron diferentes pares de revisores independientes y un tercer revisor intervenía si había falta de acuerdo entre los revisores. Los artículos incluidos fueron juzgados y seleccionados para cada pregunta PICO.

Para la segunda etapa, el proceso de selección estuvo a cargo de dos metodólogos inde-

pendientes y un tercero que resolvía los conflictos por falta de consenso.

Extracción de datos y análisis

La extracción de datos para cada pregunta PICO se realizó en RevMan software². Un revisor extraía los datos de las diferentes preguntas y un segundo revisor realizaba el doble chequeo de los mismos para minimizar errores u omisiones. Un tercer revisor podía intervenir en caso que hubiera conflicto.

Luego se procedía a la etapa de inclusión de artículos de acuerdo a la metodología GRADE, teniendo en cuenta la mayor calidad de evidencia, por ejemplo, ensayos randomizados controlados (ERC) sobre estudios observacionales. Los desenlaces continuos se analizaron con el método de varianza inversa de efectos aleatorios reportados como media con intervalo de confianza (IC) 95% y desvío estándar (DE). Los desenlaces dicotómicos se estudiaron por el método Mantel-Haenszel en modelo de efectos aleatorizados reportados como riesgo de ratios (RR) con IC 95%.

Para el análisis cualitativo, la extracción de datos se hizo en forma manual, confeccionando un resumen de cada artículo en base a cada pregunta específica.

Evaluación de la calidad y formulación del reporte de evidencia

Cada una de las carpetas creadas en RevMan software se exportó en GRADE software³ para crear las tablas con el resumen de la evidencia (*summary of findings tables*). La evaluación de la calidad estuvo a cargo de dos evaluadores independientes según los estándares de GRADE. Los conflictos se resolvieron por consenso. La evaluación para cada desenlace incluyó el análisis del riesgo de sesgo, la posibilidad de sesgo de la publicación, la inconsistencia, la incongruencia en dirección de la evidencia y la imprecisión.

La metodología GRADE diferencia cuatro niveles de calidad en función del grado de confianza de la medida de efecto alcanzada luego del análisis de los estudios agrupados de acuerdo a cuán cercana fuera al efecto real. La calidad de la evidencia final de cada desenlace puede ser alta, moderada, baja o muy baja. En caso de ausencia de evidencia o evidencia solo obtenida a través de expertos, el desenlace se catalogó como de calidad muy baja. Se adjunta el diagrama de

flujo considerando el PRISMA⁴ (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews*) para el reporte de pasos de la revisión sistemática de la primera etapa (Figura 1). El número de referencias identificadas para los 20 temas de la segunda etapa, así también como el número de artículos incluidos y analizados se describen en la Tabla 1.

De la evidencia a las recomendaciones

Cada recomendación se realizó teniendo en cuenta el balance entre los beneficios del tratamiento sobre el daño que pueda ejercer y la calidad de la evidencia brindada.

La recomendación puede votarse “a favor” o “en contra” de la intervención de acuerdo a los resultados de la evidencia y la opinión de los expertos y, a su vez, ser “fuerte” o “débil” de acuerdo al nivel de evidencia obtenido (Figura 2). De esta manera, una recomendación por GRADE es “a favor” si la mayor parte del panel de expertos considera que los beneficios superan ampliamente a los daños, o “en contra” si la mayor parte del panel de expertos determina que los daños superan ampliamente a los beneficios. Una recomendación débil puede presentar algo de incertidumbre entre beneficio y

daño según la opinión de los expertos, o poseer calidad de evidencia baja o muy baja. En el análisis cualitativo, las recomendaciones se categorizaron de la misma manera.

Consenso

El panel de expertos recibió oportunamente el reporte de la evidencia para revisar antes de la votación. Se organizaron cuatro reuniones para votar las recomendaciones por los expertos: dos de ellas para las recomendaciones de la primera etapa, y otras dos para las recomendaciones de la segunda etapa. Antes de cada una de las votaciones, se presentó un resumen oral con la evidencia seleccionada de cada pregunta PICO o tema a los expertos. El proceso de votación fue anónimo mediante reunión virtual a través de la plataforma Zoom⁵. En caso que la votación de los expertos para una determinada recomendación no alcanzara un consenso del $\geq 70\%$ de acuerdo en la primera instancia, los mismos exponían sus diferentes posturas sobre el tema en discusión y luego se votaba nuevamente. Se estipuló previamente un límite de tres votaciones por recomendación, y en caso de no arribar a un consenso, esa recomendación podría publicarse como falta de consenso.

Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA.

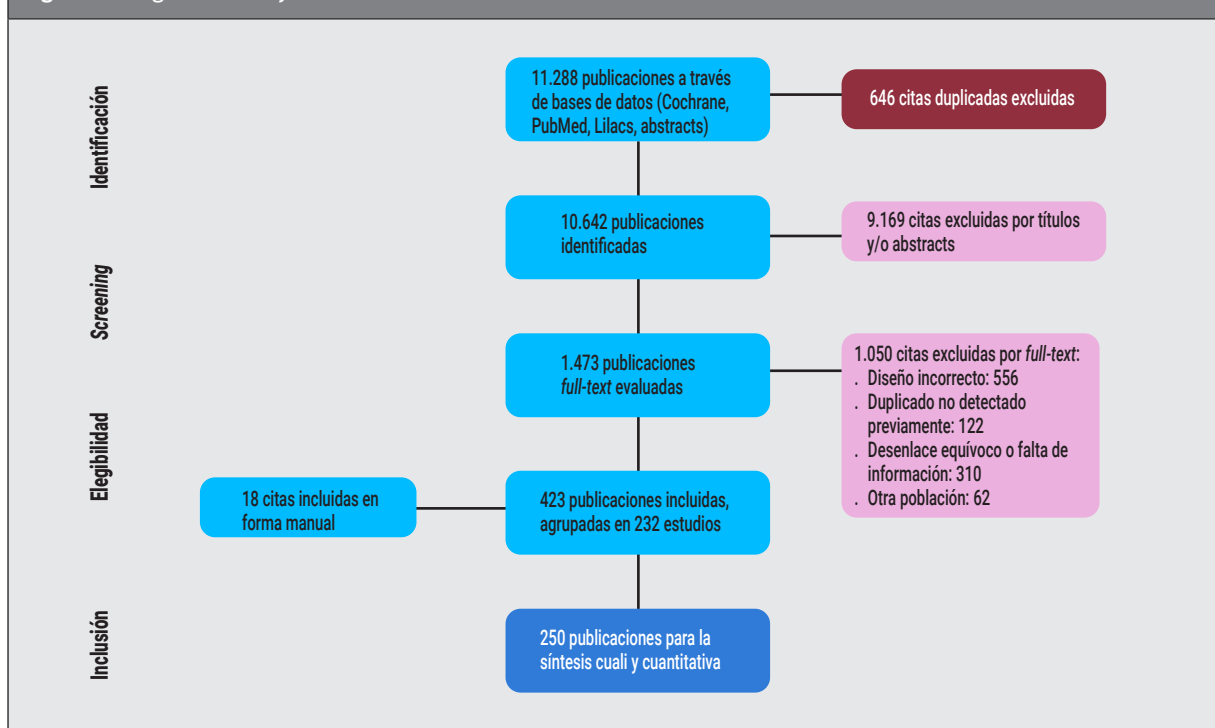


Figura 2: Dirección y fuerza de la recomendación GRADE.

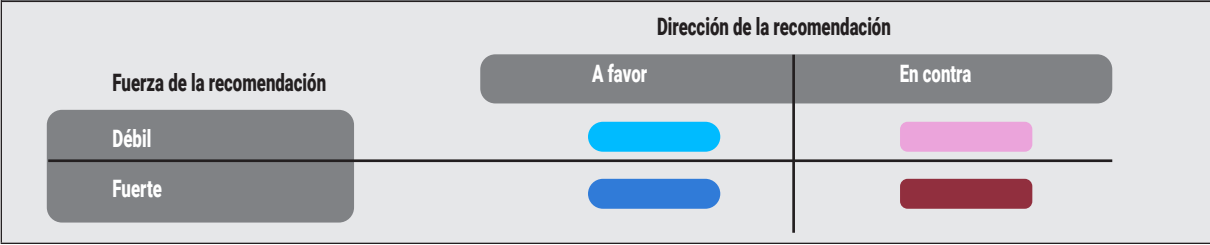


Tabla 1: Artículos analizados en la síntesis cualitativa correspondiente a 20 temas de interés general relacionados al tratamiento de la artritis reumatoidea.

Temas	Referencias identificadas	Artículos evaluados por full text	Artículos incluidos	Artículos incluidos manualmente	Artículos analizados
Implicancias del tratamiento en la AR preclínica	27	1	1	9	10
AR temprana versus establecida	182	21	7	0	7
Ventana de oportunidad en AR	196	16	5	3	8
AR difícil de tratar	38	6	2	1	3
Factores de mal pronóstico en AR	74	11	6	1	7
Concepto de remisión sostenida en AR	34	18	13	3	16
Utilidad de la US para el diagnóstico y seguimiento de la AR	42	18	12	1	13
Dosis bajas de glucocorticoides en AR	204	21	5	2	7
Corto plazo de glucocorticoides en AR	23	2	1	4	5
Embarazo y AR	118	28	11	1	12
Lactancia y AR	121	15	7	0	7
Obesidad y AR	142	12	9	0	9
Diabetes y AR	199	8	6	0	6
Insuficiencia cardíaca y AR	64	10	10	2	12
Hepatitis B y AR	106	17	14	5	19
Cáncer y AR*	290	91	20	0	20
Virus de inmunodeficiencia humana y AR	0	0	0	4	4
La importancia de la higiene oral en la AR	58	15	7	0	7
Efecto de la suspensión del tabaquismo en la AR	89	4	4	0	4
Reducción y suspensión del tratamiento en la AR	420	36	13	1	14

AR: artritis reumatoidea; US: ultrasonografía.

*Después de analizar las referencias encontradas, decidimos incluir los artículos desde 2017 en adelante ya que las referencias anteriores duplicaban los resultados obtenidos en los estudios analizados.

El material suplementario está publicado online y consiste en cuatro apéndices. El apéndice 1 corresponde al resumen de la evidencia de las recomendaciones de tratamiento de AR por GRADE. En el apéndice 2 se muestran las tablas del análisis

cuantitativo por GRADE y en el apéndice 3 las tablas del análisis cualitativo de las recomendaciones de tratamiento de AR. Finalmente el apéndice 4 incluye la síntesis de la evidencia de los 20 temas de interés general relacionados al tratamiento de la AR.

BIBLIOGRAFÍA

- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan. A web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4. Disponible en: <https://www.rayyan.ai/>
- Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. Disponible en: <https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5>.
- GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponible en: gradeprorg.org.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-9.
- Zoom software. Disponible en: <https://zoom.us/>.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

CAPÍTULO 2: Manejo terapéutico en pacientes con artritis reumatoidea

CHAPTER 2: Therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis

Palabras clave: tratamiento; manejo terapéutico; artritis reumatoidea.

Key words: treatment; therapeutic management; rheumatoid arthritis.

Revista Argentina de Reumatología 2025; Vol. 36 (8-22)

INTRODUCCIÓN

En este apartado se presentan las 21 recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea (AR) que responden a las 71 preguntas PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome). La mayoría se analizó en forma cuantitativa a través de la metodología GRADE (Sistem Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation). Toda evidencia que no pudo examinarse por GRADE se analizó en forma cualitativa (Material suplementario-apéndice 1-3).

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda dieta mediterránea en los pacientes con AR

Calidad de la evidencia: baja.

Fuerza de la recomendación: **débil a favor**.

Votación: 81%.

La evidencia es baja y cualitativa, con 5 estudios prospectivos¹⁻⁵ y un estudio transversal⁶ del Hospital Escuela Eva Perón Granadero Baignorria de Santa Fe, Argentina, que muestran algunos resultados significativos a favor de la dieta mediterránea.

2. Se recomienda metotrexato (MTX) subcutáneo (SC) sobre vía oral (VO) en los pacientes con AR

Calidad de la evidencia: baja.

Fuerza de la recomendación: **débil a favor**.

Votación: 87%.

3. Se recomienda MTX SC sobre VO en dosis ≥ 15 mg/SC semanal en los pacientes con AR
Calidad de la evidencia: baja.

Fuerza de la recomendación: **fuerte a favor**.

Votación: 94% (2° votación).

Con respecto al MTX, se revisaron 4 estudios prospectivos y uno retrospectivo y, si bien el nivel de evidencia fue bajo, todos comprobaron que el MTX SC fue más efectivo que el MTX VO⁷⁻¹⁰. Cuando la dosis de MTX es ≥ 15 mg/semana, recomendamos en forma fuerte administrarlo por vía SC ya que la evidencia demuestra mayor efectividad, probablemente vinculada a una mayor biodisponibilidad^{7,9-11}.

4. En pacientes con AR activa con respuesta inadecuada (RI) a drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) sintéticos convencionales (-sc) se recomienda avanzar tratamiento con un DMARD biológico (-b).

Calidad de la evidencia: baja a moderada para infliximab (IFX) y abatacept (ABA) y moderada a alta para el resto de los DMARD-b.

Fuerza de la recomendación: **fuerte a favor**.

Votación: 100%.

La votación de los expertos fue fuerte a favor en forma unánime dado que a través de todos los estudios analizados la eficacia de los DMARD-b fue superior con respecto a los DMARD-sc y la seguridad fue similar¹²⁻⁶².

- 5. En pacientes con AR activa con RI a DMARD-sc se recomienda avanzar tratamiento con un DMARD sintético dirigido (-sd)**
Calidad de la evidencia: moderada a alta.
Fuerza de la recomendación: fuerte a favor.
Votación: 87%.

Con una calidad de evidencia y resultados similares, en caso de falla a DMARD-sc, también se recomienda avanzar el tratamiento a un inhibidor de la Janus quinasa (JAKi)⁶³⁻⁸², aunque el porcentaje de votación bajó a 87%. Claramente esto se debe a las cuestiones de seguridad, por lo cual, ante la indicación de un JAKi, se recomienda precaución en pacientes ≥ 65 años, tabaquistas actuales o pasados, con historia de enfermedad cardiovascular (CV) ateroesclerótica u otros factores de riesgo CV, con factores de riesgo para malignidades y/o con factores de riesgo para eventos tromboembólicos (VTE).

- 6. En pacientes con AR activa, DMARD-sc naïve, no se recomienda inicio de tratamiento con DMARD-b/-sd**
Calidad de la evidencia: moderada a alta.
Fuerza de la recomendación: débil en contra (sobre la recomendación de iniciar tratamiento en pacientes con AR DMARD-sc naïve con DMARD-b/-sd).
Votación: 88-100% (2° votación).

Los diferentes estudios evaluados muestran evidencia cuantitativa con eficacia superior de los DMARD-b/-sd versus los DMARD-sc y seguridad similar⁸³⁻¹⁰³, a excepción de IFX debido a una mayor frecuencia de infecciones serias y más discontinuaciones por eventos adversos (EA)¹⁰⁴⁻¹⁰⁹, y de tocilizumab (TCZ) en el que algunos de los estudios mostraron mayor frecuencia de EA en TCZ + DMARD-sc respecto de los DMARD-sc¹¹⁰⁻¹¹⁴. A pesar de estos resultados, recomendamos comenzar el tratamiento con un DMARD-sc, y en caso que el paciente no responda, escalar el tratamiento. Sin embargo, debemos tener en cuenta que la votación fue débil, ya que consideramos que ante determinadas situaciones particulares, como intolerancia o contraindicación para DMARD-sc, se podría comenzar con un DMARD-b o un DMARD-sd.

- 7. No se recomienda monoterapia con ciertos DMARD-b como inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi), rituximab (RTX) y ABA**

Calidad de la evidencia: muy baja para IFX, baja a moderada para etanercept (ETN) y adalimumab (ADA), moderada para ABA y RTX, y moderada a alta para golimumab (GLM) y certolizumab pegol (CZP).

Fuerza de la recomendación: débil en contra (sobre la recomendación de monoterapia con TNFi, RTX y ABA).

Votación: 82-100% (2° votación).

La evidencia científica muestra que en términos generales la eficacia y la seguridad de estos DMARD-b en monoterapia son similares a los DMARD-sc^{56-61,84, 93-95,115-130}. Sin embargo, la fuerza de esta recomendación fue débil porque hay cierta data de ETN¹¹⁷, GLM¹²⁷, CZP¹²⁸⁻¹³⁰ y RTX^{56,61} con eficacia superior en monoterapia en algunos desenlaces, de ADA con mejor desenlace radiográfico⁸⁴ y de ABA en monoterapia a través del estudio ACCOMPANY¹³¹.

- 8. Se recomienda monoterapia con otros DMARD-b como inhibidores de la interleuquina 6 (IL-6i) y JAKi**
Calidad de la evidencia: moderada a alta.
Fuerza de la recomendación: fuerte a favor.
Votación: 93-94% (2° votación).

La mayoría de los estudios evaluados, tanto en pacientes DMARD-sc naïve como con falla previa a DMARD-sc, muestra una eficacia comparable de los IL-6i y JAKi en monoterapia versus estos agentes combinados con MTX u otros DMARD-sc^{64,102,103,110-112,132-146}. En general, también presentan una seguridad similar^{64,102,103,110-112,132-146}. Sin embargo, hubo tendencia hacia tasas más bajas de elevaciones de las enzimas hepáticas con TCZ monoterapia en comparación con TCZ + MTX^{110,111,134}.

- 9. En pacientes con AR activa, con RI DMARD-sc, se recomienda el uso de DMARD-b/-sd ante el uso de DMARD-sc en forma combinada**
Calidad de la evidencia: moderada.
Fuerza de la recomendación: fuerte a favor.
Votación: 76-93%.

Todos los estudios muestran eficacia superior y seguridad superior con el uso de DMARD-b/-sd en pacientes con AR activa y RI DMARD-sc, en

comparación con el tratamiento con DMARD-sc en forma combinada^{17,109,147-155}. De todas maneras, los expertos consideramos que se puede indicar tratamiento combinado con DMARD-sc en casos de pacientes activos con demora en acceder al tratamiento solicitado.

10. En pacientes con AR activa, con RI a un DMARD-b/-sd, se recomienda preferentemente el uso de otro DMARD-b/-sd con diferente mecanismo de acción

Calidad de la evidencia: moderada a alta.

Fuerza de la recomendación: **débil a favor**.

Votación: 95-100%.

Existe una vasta cantidad de estudios que, ante la falla a un DMARD-b, avala tanto el cambio del tratamiento por un agente con diferente mecanismo de acción como cambiar por un agente con el mismo mecanismo de acción^{82,156-176}. El estudio ROC muestra que ante la falla a un 1° TNFi, el cambio por un agente no TNFi fue más efectivo¹⁶⁹, aunque también hay evidencia del estudio GO AFTER de buena respuesta de GLM ante la falla a TNFi¹⁵⁶. Sin embargo, los expertos aconsejamos en forma débil el cambio de mecanismo de acción.

11. En pacientes con AR activa no se recomienda preferentemente el tratamiento con un TNFi en especial + DMARD-sc versus otro TNFi + DMARD-sc

Calidad de la evidencia: moderada a alta.

Fuerza de la recomendación: **fuerte en contra** (sobre la recomendación de preferir un TNFi ante otro TNFi).

Votación: 95% (2° votación).

Esta recomendación se apoya fundamentalmente en el estudio cabeza-cabeza EXXELERATE que muestra eficacia y seguridad similar entre CZP + DMARD-sc versus ADA + DMARD-sc¹⁷⁷. A pesar de que consideramos que algunos TNFi tienen algunas características distintivas como, por ejemplo, los agentes monoclonales tienen mayor riesgo para tuberculosis (TBC)¹⁷⁸ y el CZP posee un nivel de evidencia más alto en el embarazo y la lactancia, etc.^{179,180}.

12. En pacientes con AR activa se recomienda en forma débil ABA + DMARD-sc ante TNFi + DMARD-sc

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: **débil a favor**.

Votación: 76% (2° votación).

Esta recomendación se basa fundamentalmente en los resultados de los estudios cabeza-cabeza AMPLE, EARLY AMPLE y ATTEST, que demostraron una seguridad superior para ABA en EA, EA serios, infecciones serias, discontinuaciones por EA y reacciones en el sitio de la inyección en comparación con ADA e IFX. Y una mayor eficacia en ciertos desenlaces en pacientes seropositivos para anticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA) y aquellos que poseen epítipo compartido (EC)^{50,181-184}. Sin embargo, recientemente el estudio AMPLIFIED no mostró diferencias en la eficacia entre estos dos DMARD-b en pacientes con AR temprana, seropositivos y epítipo compartido positivo¹⁸⁵.

13. En pacientes con AR activa se recomienda preferentemente IL-6i monoterapia ante ADA monoterapia

Calidad de la evidencia: moderada a alta.

Fuerza de la recomendación: **fuerte a favor**.

Votación: 100%.

Esta recomendación se fundamenta en la mayor eficacia de TCZ en monoterapia versus ADA en monoterapia que fue ratificada a través de los estudios cabeza-cabeza ADACTA y MONARCH¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

14. En pacientes con AR activa se recomienda preferentemente ETN + DMARD-sc ante TCZ + DMARD-sc

Calidad de la evidencia: moderada a alta.

Fuerza de la recomendación: **débil a favor**.

Votación: 89% (2° votación).

Los expertos argumentaron esta recomendación fundamentalmente en el estudio ENTRACTE que, si bien mostró una seguridad CV similar en ambas drogas, TCZ tuvo seguridad inferior con mayor frecuencia de infecciones serias y perforación gastrointestinal (GI)¹⁸⁹.

15. En pacientes con AR activa con falla a un DMARD-sc no se recomienda JAKi ante un DMARD-b

Calidad de la evidencia: moderada a alta.

Fuerza de la recomendación: **débil en contra** (sobre la recomendación de indicar un JAKi ante un DMARD-b).

Votación: 100% (2° votación).

La fuerza de esta recomendación fue débil porque aunque la eficacia para JAKi fue superior en la mayoría de los estudios cabeza-cabeza, la

magnitud de esa diferencia en desenlaces estrictos, como remisión booleana o por *simplified disease activity index* (SDAI), no fue tan importante^{68,141,190-196}, y por otro lado, ADA como agente comparador presentó más discontinuaciones por EA y EA serios en comparación con baricitinib (BAR)¹⁹⁶. No podemos dejar de considerar la evidencia posterior de seguridad a través del estudio *Oral Surveillance*, que demostró mayor incidencia de EA CV, infecciosos y neoplásicos de tofacitinib (TOF) versus TNFi, especialmente en la población ≥ 65 años¹⁹⁷. Sin existir hasta el momento otros estudios similares con los otros JAKi y dado que tienen un mecanismo de acción semejante, la mayoría de las agencias regulatorias y recomendaciones del tratamiento en el

mundo ha extrapolado estos datos de seguridad de TOF a los demás JAKi.

16. En pacientes con AR y enfermedad pulmonar intersticial (EPI) concomitante se recomienda el tratamiento con MTX, ABA y RTX **fuerte a favor**, y con TNFi, TCZ, JAKi y LFN **débil a favor**

Un relativo bajo número de estudios se incluyó en la revisión y la calidad de la evidencia fue de moderada a muy baja, motivo por el cual se realizó un análisis cualitativo¹⁹⁸⁻²²². A continuación, se describe el número de estudios analizados, la calidad de la evidencia, la fuerza de la recomendación y el porcentaje de votación a través de una tabla.

Droga	N° de estudios analizados	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Votación
MTX	3 estudios observacionales, 1 estudio retrospectivo	Baja a moderada	Fuerte a favor	72%
LFN	2 estudios retrospectivos	Muy baja	Débil a favor	100% (2°)
TNFi	5 estudios observacionales	Baja	Débil a favor	94% (2°)
ABA	1 estudio prospectivo, 2 estudios observacionales, 4 estudios retrospectivos	Baja	Fuerte a favor	88%
RTX	2 estudios observacionales, 3 estudios retrospectivos	Baja a moderada	Fuerte a favor	84%
TCZ	2 estudios observacionales	Muy baja a baja	Débil a favor	88%
JAKi	1 estudio retrospectivo	Muy baja	Débil a favor	80% (2°)

MTX: metotrexato; LFN: leflunomida; i: inhibidor; TNF: factor de necrosis tumoral; ABA: abatacept; RTX: rituximab; TCZ: tocilizumab; JAK: Janus quinasa.

17. En pacientes con AR y EPI con fibrosis progresiva se recomienda tratamiento con nintedanib (NIN) **fuerte a favor** y con pirfenidona (PIR) **débil a favor**

Calidad de la evidencia: baja.

Fuerza de la recomendación: NIN **fuerte a favor** / PIR **débil a favor**.

Votación: NIN 100% / PIR 100% (2° votación).

La evidencia sobre NIN se analizó en forma cualitativa, incluyendo un análisis de subgrupo de un ensayo clínico y dos estudios *post-hoc* de dos ensayos clínicos. Los datos sugieren que NIN tiene un efecto clínicamente significativo en la desaceleración de la progresión de la enfermedad pulmonar en pacientes con EPI progresiva relacionada con enfermedades autoinmunes fibrosantes, mostrando una reducción de la tasa de disminución de la capacidad vital forzada (CVF) en pacientes con un patrón fibrótico²²³⁻²²⁵. La PIR cuenta con un ERC, pero el mismo finalizó tempranamente por falta de poten-

cia estadística, por este motivo, no cumplió con el criterio de valoración principal. Sin embargo, la PIR redujo la tasa de disminución de la CVF a lo largo del tiempo en pacientes con EPI asociada a AR²²⁶.

18. En pacientes con AR y vasculitis reumatoidea activa se recomienda el tratamiento con RTX o con ABA

Calidad de la evidencia: baja.

Fuerza de la recomendación: **fuerte a favor**.

Votación: 74% (2° votación).

La evidencia es baja: dos estudios observacionales en RTX y solo a través de reporte de casos en ABA²²⁷⁻²²⁹.

19. En pacientes con AR en remisión sostenida se recomienda espaciado/disminución de dosis de DMARD-b o DMARD-sd versus suspensión de los mismos

Calidad de la evidencia: baja a moderada.

Fuerza de la recomendación: DMARD-b fuerte a favor / DMARD-sd débil a favor.
Votación: 90%.

Para esta pregunta PICO se evaluaron de forma cuantitativa 9 estudios prospectivos y un estudio transversal, y reportaron mejores respuestas y desenlaces de eficacia en pacientes que disminuyeron o aumentaron intervalos de dosis de DMARD-b en comparación con aquellos que suspendieron el tratamiento, con un perfil de seguridad comparable^{93,85,230-236}. No encontramos la misma calidad de evidencia con DMARD-sd; sin embargo, decidimos extrapolar la recomendación como opinión de expertos con una recomendación débil a favor.

20. En pacientes con AR en remisión sostenida se recomienda espaciado/disminución de la dosis de DMARD-b o DMARD-sd versus continuación débil a favor
Calidad de la evidencia: moderada a alta.
Fuerza de la recomendación: débil a favor.
Votación: 100% (2° votación).

Se analizaron 15 estudios. La síntesis cuantitativa de los mismos evidenció que la disminución de la dosis o el aumento del intervalo de DMARD-b fue similar a la continuación en la mayoría de los desenlaces de eficacia o cantidad de brotes con un perfil de seguridad comparable. De todas formas, los expertos respaldamos la intervención de disminuir dosis o ampliar los intervalos de dosis, tanto de DMARD-b como -sd, en pacientes en remisión sostenida ya sea para bajar la incidencia de EA o para disminuir los costos^{95,230,231,233-244}.

21. En pacientes con AR en remisión sostenida se recomienda primero el espaciado/disminución de dosis de DMARD-b o DMARD-sd versus el espaciado/disminución de la dosis de DMARD-sc
Calidad de la evidencia: moderada a alta.
Fuerza de la recomendación: débil a favor.
Votación: 90% (2° votación).

Si bien se analizaron 3 estudios²⁴⁵⁻²⁴⁷, esta recomendación se basa fundamentalmente en el estudio TARA en el cual no hubo diferencias en las tasas de brote entre la disminución de dosis de TNFi versus de DMARD-sc de modo que, a efectos similares, los argumentos sobre costos nos inclinan a recomendar reducir primero los DMARD-b/-sd²⁴⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Araújo CA, Moraes-Fontes MF, Santos L, Riso N, et al. Omega-3 fatty acids and Mediterranean diet as complimentary therapies for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:S1050.
2. García-Morales JM, Lozada-Mellado M, Hinojosa-Azaola A, Llorente L, Ogata-Medel M, Pineda-Juárez JA, et al. Effect of a dynamic exercise program in combination with Mediterranean diet on quality of life in women with rheumatoid arthritis. *J Clinical Rheumatol*. 2020;26(7 Suppl 2):S116-22.
3. Sadeghi A, Tabatabaiee M, Mousavi MA, Mousavi SN, Abdollahi Sabet S, Jalili N. Dietary pattern or weight loss: which one is more important to reduce disease activity score in patients with rheumatoid arthritis? A randomized feeding trial. *Int J Clin Pract*. 2022;2022:6004916.
4. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatic Dis*. 2003;62(3):208-14.
5. McKellar G, Morrison E, McEntegart A, Hampson R, Tierney A, Mackle G, et al. A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Ann Rheum Diseases*. 2007;66(9):1239-43.
6. Satler ME, Conte M, Raogio JO, Berbotto GA. Relación entre el consumo dietético de pescados ricos en ácidos grasos pacientes con artritis reumatoidea. *Rev Arg Reumatol*. 2014;25(4Supl)#124.
7. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73-81.
8. Islam MS, Haq SA, Islam MN, Azad AK, Islam MA, Barua R, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J*. 2013;22(3):483-8.
9. Scott DG, Claydon P, Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond to or tolerate oral methotrexate: the MENTOR study. *MENTOR study. Scand J Rheumatol*. 2014;43(6):470-6.
10. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, Lin D, Tin D, Boire G, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1003-8.
11. Gottheil S, Thorne JC, Schieir O, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al. Early use of subcutaneous MTX monotherapy vs. MTX oral or combination therapy significantly delays time to initiating biologics in early RA. *Arthritis and Rheumatology. Conference: ACR/ARHP 2016. United states. et al. Conference start: 20161111*. 2016;68:4208-10.
12. Kim J, Ryu H, Yoo DH, Park SH, Song GG, Park W, et al. A clinical trial and extension study of infliximab in Korean patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *J Korean Med Sci*. 2013;28(12):1716-22.
13. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *ATTRACT Study Group. Lancet*. 1999;354(9194):1932-9.

14. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1594-602.
15. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(4):1075-86.
16. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1051-65.
17. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(4):1063-74.
18. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9410):675-81.
19. Hobbs K, Deodhar A, Wang B, Bitman B, Nussbaum J, Chung J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with moderately active rheumatoid arthritis despite DMARD therapy. *Springerplus*. 2015;4:113.
20. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30(12):2563-71.
21. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1400-11.
22. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):35-45.
23. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor [alpha] given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):789-96.
24. Li Z, Zhang F, Kay J, Fei K, Han C, Zhuang Y, et al. Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, placebo-controlled trial of subcutaneous golimumab in Chinese patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(11):1143-56.
25. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):817-24.
26. Weinblatt ME, Bingham CO, Mendelsohn AM, Kim L, Mack M, Lu J, et al. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):381-9.
27. Conaghan PG, Emery P, Østergaard M, Keystone EC, Genovese MC, Hsia EC, et al. Assessment by MRI of inflammation and damage in rheumatoid arthritis patients with methotrexate inadequate response receiving golimumab: results of the GO-FORWARD trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1968-74.
28. Genovese MC, Han C, Keystone EC, Hsia EC, Buchanan J, Gathany T, et al. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from the GO-FORWARD study. *J Rheumatol*. 2012;39(6):1185-91.
29. Bingham CO, Weinblatt M, Han C, Gathany TA, Kim L, Lo KH, et al. The effect of intravenous golimumab on health-related quality of life in rheumatoid arthritis: 24-week results of the phase III GO-FURTHER trial. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1067-76.
30. Schiff MH, von Kempis J, Goldblum R, Tesser JR, Mueller RB. Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumab pegol: a phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-week study, followed by a 12-week open-label phase. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2174-7.
31. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2014;24(5):715-24.
32. Bi L, Li Y, He L, Xu H, Jiang Z, Wang Y, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate in methotrexate-inadequate responder Chinese patients with active rheumatoid arthritis: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(2):227-34.
33. Kang YM, Park YE, Park W, Choe JY, Cho CS, Shim SC, et al. Rapid onset of efficacy predicts response to therapy with certolizumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*. 2018;33(6):1224-33.
34. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):797-804.
35. Keystone E, van der Heijde D, Mason D, Jr., Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3319-29.
36. Choy E, McKenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, Vanlunen B, et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1226-34.

37. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, Zazueta BM, Navarro-Sarabia F, Radominski SC, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66(11):1653-61.
38. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371(9617):987-97.
39. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):2968-80.
40. Baek HJ, Lim MJ, Park W, Park SH, Shim SC, Yoo DH, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in Korean patients with active rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci.* 2019;34(4):917-31.
41. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):609-21.
42. Tanaka Y, Wada K, Takahashi Y, Hagino O, van Hoogstraten H, Graham NMH, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):79.
43. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martinova R, Fiore S, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. Results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(6):1424-37.
44. Genovese MC, Stanislav M, Van Hoogstraten H, Martinova R, Fan C, Van Adelsberg J. Efficacy of sarilumab plus methotrexate in achieving clinical remission, using 4 different definitions, in patients with active, moderate-to-severe rheumatoid arthritis in a phase 3 study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(Suppl 10):#2770.
45. Strand V, Kosinski M, Chen CI, Joseph G, Rendas-Baum R, Graham NMH, et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):198.
46. Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, Graham NMH, van Hoogstraten H, Parrino J, et al. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1423-31.
47. Matsubara T, Inoue H, Nakajima T, Tanimura K, Sagawa A, Sato Y, et al. Abatacept in combination with methotrexate in Japanese biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis: a randomised placebo-controlled phase IV study. *RMD Open.* 2018;4(2):e000813.
48. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1907-15.
49. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144(12):865-76.
50. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(8):1096-103.
51. Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjo S, et al. Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2013;23(2):226-35.
52. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2807-16.
53. Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams GR, Becker JC, et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. *J Rheumatol.* 2006;33(4):681-9.
54. Russell AS, Wallenstein GV, Li T, Martin MC, Maclean R, Blaisdell B, et al. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):189-94.
55. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, Valente R, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheumatol.* 2011;63(10):2854-64.
56. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350(25):2572-81.
57. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1390-400.
58. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1629-35.
59. Peterfy C, Emery P, Tak PP, Østergaard M, DiCarlo J, Otsa K, et al. MRI assessment of suppression of structural damage in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab: results from the randomised, placebo-controlled, double-blind RA-SCORE study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):170-7.
60. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol.* 2008;35(1):20-30.

61. Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(12):1505-13.
62. Behrens F, Koehm M, Rossmanith T, Alten R, Aringer M, Backhaus M, et al. Rituximab plus leflunomide in rheumatoid arthritis: a randomized, placebo-controlled, investigator-initiated clinical trial (AMARA study). *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):5318-28.
63. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1895-905.
64. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495-507.
65. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):970-81.
66. Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Int Med*. 2013;159(4):253-61.
67. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich SH. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(8):1150-8.
68. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García-Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508-19.
69. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):559-70.
70. Strand V, Kremer JM, Gruben D, Krishnaswami S, Zwillich SH, Wallenstein GV. Tofacitinib in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis. Patient-reported outcomes from a phase III randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res*. 2017;69(4):592-8.
71. Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, Fletcher MP, Gruben D, Kremer JM, et al. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):413-6.
72. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2503-12.
73. Kameda H, Takeuchi T, Yamaoka K, Oribe M, Kawano M, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE): a placebo-controlled phase IIb/III study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3303-13.
74. Zeng X, Zhao D, Radominski SC, Keiserman M, Lee CK, Meerwein S, et al. Upadacitinib in patients from China, Brazil, and South Korea with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional therapy. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(12):1530-9.
75. Strand V, Bergman M, Tundia N, Ostor A, Durez P, Song IH, et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results from select-compare. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:738-9.
76. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):88-95.
77. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):506-17.
78. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE, Beattie SD, Berclaz PY, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):333-40.
79. Tanaka Y, Lee CK, Li ZG, Li KJ, Ishii T, Won JE, et al. Baricitinib in East Asian patients with active RA and inadequate response to methotrexate: post hoc subanalysis of the RA-BEAM study. *Int J Rheum Dis*. 2016;19:187-8.
80. Genovese M, Keystone E, Taylor P, Drescher E, Berclaz PY, Lee CH, et al. Results of a blinded Phase2b dose-ranging study of baricitinib in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2013;16:62.
81. Emery P, Blanco R, Maldonado Cocco J, Chen YC, Gaich CL, Delozier AM, et al. Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis. *RMD open*. 2017;3(1):e000410.
82. Smolen JS, Kremer JM, Gaich CL, DeLozier AM, Schlichting DE, Xie L, et al. Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON). *Ann Rheum Diseases*. 2017;76(4):694-700.
83. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008;372(9636):375-82.
84. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26-37.

85. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guertel B, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):64-71.
86. 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.
87. 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.
88. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2272-83.
89. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, et al. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):75-83.
90. Emery P, Bingham CO, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X, et al. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):96-104.
91. Hall S, Weinblatt M, Burmester GR, Bykerk V, Furst D, Mariette X, et al. Certolizumab pegol and methotrexate in DMARD-naïve patients with active, severe, rheumatoid arthritis: results from C-EARLY Period 1 including Australian patients. *Int J Rheum Dis*. 2016;19:170-1.
92. Emery P, Bingham C, Burmester G, Bykerk V, Furst D, Mariette X, et al. Improvements in patient-reported outcomes following 52 weeks of treatment with certolizumab pegol in combination with methotrexate in DMARD-naïve patients with severe, active and progressive rheumatoid arthritis: results from the C-early randomized, double-blind, controlled phase 3 study. *Value Health*. 2015;18(7):A707-A708.
93. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barre 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.
94. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayaiger S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1870-7.
95. Emery P, Tanaka Y, Bykerk V, Bingham C, Huizinga T, Citera G, et al. Patient-reported outcomes of abatacept in combination with MTX in early, MTX-naïve, ACPA positive patients with RA: 1-year results from a phase IIIB study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:2493-6.
96. Emery P, Tanaka Y, Bykerk VP, Huizinga TWJ, Citera G, Nys M, et al. Efficacy and safety of abatacept in combination with MTX in early, MTX-naïve, anti-citrullinated protein antibody-positive patients with RA: primary and 1-year results from a phase IIIB study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:610-2.
97. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):39-46.
98. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2377-86.
99. Fleischmann R, Strand V, Wilkinson B, Kwok K, Bananis E. Relationship between clinical and patient-reported outcomes in a phase 3 trial of tofacitinib or MTX in MTX-naïve patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2016;2(1):e000232.
100. van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan A, Friedman A, Chen S, Rischmueller M, et al. Monotherapy with upadacitinib in MTX-naïve patients with rheumatoid arthritis: results at 48 weeks. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1609-11.
101. van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, Friedman A, Mohamed MF, Chen S, et al. A phase 3, randomized, double-blind study comparing upadacitinib monotherapy to MTX monotherapy in MTX-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2019;25(3):S4.
102. Fleischmann R, Takeuchi T, Schlichting DE, Macias WL, Rooney T, Gurbuz S, et al. Baricitinib, methotrexate, or baricitinib plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis who had received limited or no treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs): phase 3 trial results. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(Suppl 10):#1045.
103. Schiff M, Takeuchi T, Fleischmann R, Gaich CL, DeLozier AM, Schlichting D, et al. Patient-reported outcomes of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):208.
104. 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, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):27-35.
105. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3432-43.

106. 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.
107. Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, Korpela M, Kauppi MJ, Kaipiainen-Seppänen O, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):851-7.
108. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(6):406-15.
109. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3381-90.
110. Bijlsma JWJ, Welsing PMJ, Woodworth TG, Middelink LM, Petho-Schramm A, Bernasconi C, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet*. 2016;388(10042):343-55.
111. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Blanco R, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1279-84.
112. Teitsma XM, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Pethö-Schramm A, Borm MEA, Hendriks L, et al. Patient-reported outcomes in newly diagnosed early rheumatoid arthritis patients treated to target with a tocilizumab- or methotrexate-based strategy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2179-89.
113. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1081-91.
114. Teitsma XM, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Pethö-Schramm A, Borm MEA, van Laar JM, et al. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis patients: comparing tocilizumab- and methotrexate-based treat-to-target strategies. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):309-17.
115. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):157-63.
116. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.
117. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1786-94.
118. Spertino J, López-Ferrer A, Vilarrasa E, Puig L. Long-term study of infliximab for psoriasis in daily practice: drug survival depends on combined treatment, obesity and infusion reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(11):1514-21.
119. Hobbs K, Chung J, Bitman B, Wang B, Nussbaum J, Collier DH. Efficacy and safety of etanercept (ETN) in patients with moderately active rheumatoid arthritis (RA) despite disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy. *Ann Rheum Dis*. 2014;73.
120. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1586-93.
121. Takeuchi T, Miyasaka N, Zang C, Alvarez D, Fletcher T, Wajdula J, et al. A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity, and safety in Japanese subjects with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013;23(4):623-33.
122. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1443-50.
123. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, et al. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial. *Mod Rheumatol*. 2010;20(6):531-8.
124. van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(11):1478-83.
125. Keystone EC, Pope JE, Carter Thorne J, Poulin-Costello M, Phan-Chronis K, Vieira A, et al. Two-year radiographic and clinical outcomes from the Canadian methotrexate and etanercept outcome study in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):327-34.
126. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. *J Rheumat*. 2011;38(8):1585-92.
127. Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: results of the phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1488-95.
128. Weinblatt ME, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Emery P, Huizinga TW, Cutolo M, et al. Twenty-eight-week results from the REALISTIC phase IIb randomized trial: efficacy, safety and predictability of response to certolizumab pegol in a diverse rheumatoid arthritis population. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:325.
129. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):805-11.

130. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2014;24(4):552-60.
131. Nash P, Nayiager S, Genovese MC, Kivitz AJ, Oelke K, Ludivico C, et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):718-28.
132. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):12-9.
133. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1162-7.
134. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88-96.
135. Durez P, Depresseux G, Nzeusseu Toukap A, Lauwerys B, Meric De Bellefon L, Stoeniou M, et al. Rate of remission by tocilizumab or methotrexate induction therapy in early active rheumatoid arthritis: results of the tomera trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72.
136. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):43-50.
137. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Gerli R, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):803-9.
138. Kameda H, Wada K, Takahashi Y, Hagino O, van Hoogstraten H, Graham N, et al. Sarilumab monotherapy or in combination with non-methotrexate disease-modifying antirheumatic drugs in active rheumatoid arthritis: a Japan phase 3 trial (HARUKA). *Mod Rheumatol*. 2020;30(2):239-48.
139. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz A, Lee EB, van Hoogstraten H, Kimura T, et al. Efficacy and safety of sarilumab in combination with csDMARDs or as monotherapy in subpopulations of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis in three phase III randomized, controlled studies. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):139.
140. Burmester GR, Bykerk VP, Buch MH, Tanaka Y, Kameda H, Praetgaard A, et al. Sarilumab monotherapy vs sarilumab and methotrexate combination therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(6):2596-602.
141. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):457-68.
142. Strand V, Mysler E, Moots RJ, Wallenstein GV, Demasi R, Gruben D, et al. Patient-reported outcomes for tofacitinib with and without methotrexate, or adalimumab with methotrexate, in rheumatoid arthritis: a phase IIIB/IV trial. *RMD open*. 2019;5(2): e001040.
143. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich S. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, phase 2 study. *Mod Rheumatol*. 2015;25(4):514-21.
144. Strand V, Kremer J, Wallenstein G, Kanik KS, Connell C, Gruben D, et al. Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:307.
145. Smolen J, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Ignacio Vargas J, Damjanov N, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: results at 48 weeks. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:865-7.
146. Strand V, Buch M, Tundia N, Camp HS, Suboticki J, Goldschmidt D, et al. Upadacitinib monotherapy improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:2833-4.
147. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, O'Keefe AG, Walker D, Kelly C, et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ*. 2015; 350:h1046.
148. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Cöster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2009;374(9688):459-66.
149. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379(9827):1712-20.
150. Machado DA, Guzman RM, Xavier RM, Simon JA, Mele L, Pedersen R, et al. Open-label observation of addition of etanercept versus a conventional disease-modifying antirheumatic drug in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the Latin American region. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(1):25-33.
151. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013;369(4):307-18.
152. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2824-35.

153. Wijesinghe H, Galappaththy P, de Silva R, Seneviratne SL, Saravanamuttu U, Udagama P, et al. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with methotrexate: results from a randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet Dis.* 2017;18(1):310.
154. Ostergaard M, van Vollenhoven RF, Rudin A, Hetland ML, Heiberg MS, Nordström DC, et al. Certolizumab pegol, abatacept, tocilizumab or active conventional treatment in early rheumatoid arthritis: 48-week clinical and radiographic results of the investigator-initiated randomised controlled NORD-STAR trial. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(10):1286-95.
155. Dumitru RB, Horton S, Hodgson R, Wakefield RJ, Hensor EMA, Emery P, et al. A prospective, single-centre, randomised study evaluating the clinical, imaging and immunological depth of remission achieved by very early versus delayed Etanercept in patients with Rheumatoid Arthritis (VEDERA). *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:61.
156. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009;374(9685):210-21.
157. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1516-23.
158. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, et al. Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients--REACTION 52-week study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(10):1908-15.
159. Bykerk VP, Ostör AJ, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Ivorra JA, Graninger W, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1950-4.
160. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2807-16.
161. 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. *New England J Med.* 2005;353(11):1114-23.
162. Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, Maclean R, Lin P, et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(10):1238-46.
163. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1708-14.
164. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2793-806.
165. Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J, et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):785-93.
166. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, 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.
167. Strand V, Reaney M, Chen CI, Proudfoot CWJ, Guillonnet S, Bauer D, et al. Sarilumab improves patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate response/intolerance to tumour necrosis factor inhibitors. *RMD open.* 2017;3(1):e000416.
168. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9865):451-60.
169. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. NonTNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(11):1172-80.
170. Strand V, Burmester GR, Zerbini CA, Mebus CA, Zwillich SH, Gruben D, et al. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. *Arthritis Care Res.* 2015;67(4):475-83.
171. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10139):2513-24.
172. Dörner T, Schulze-Koops H, Burmester GR, Iking-Konert C, Schmalzing M, Engel A, et al. Early and late responses in patients with rheumatoid arthritis who were conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug inadequate responders and were treated with tocilizumab or switched to rituximab: an open-label phase 3 trial (MIRA). *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(6):937-45.
173. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2016;374(13):1243-52.
174. Emery P, van Hoogstraten H, Thangavelu K, Mangan E, St John G, Verschueren P. Subcutaneous sarilumab in patients with rheumatoid arthritis who previously received subcutaneous sarilumab or intravenous tocilizumab. An open-label extension of a randomized clinical trial. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(11):672-80.
175. Verschueren P, Emery P, van Hoogstraten H, et al. THU0215 efficacy of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis with and without previous response to tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2018;77:A327.

176. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, Durez P, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1454-62.
177. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. 2016;388(10061):2763-74.
178. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2122-7.
179. 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.
180. Criddle 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.
181. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):28-38.
182. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):86-94.
183. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, Citera G, Maldonado M, Massarotti E, et al. Reductions in disease activity in the AMPLE trial: clinical response by baseline disease duration. *RMD Open*. 2016;2(1):e000210.
184. Rigby W, Buckner JH, Louis Bridges S, Nys M, Gao S, Polinsky M, et al. HLA-DRB1 risk alleles for RA are associated with differential clinical responsiveness to abatacept and adalimumab: data from a head-to-head, randomized, single-blind study in autoantibody-positive early RA. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):245.
185. Weinblatt M, Emery P, Bykerk V, Cope A, Burmester G, Tanaka Y, et al. Subcutaneous abatacept vs adalimumab head-to-head comparison in adults with early, dual seropositive rheumatoid arthritis, positive for the shared epitope HLA class II risk alleles, and an inadequate response to methotrexate. Results from a phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol*. 2024; 76 (Suppl 9):#2671.
186. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381(9877):1541-50.
187. Strand V, Michalska M, Birchwood C, Pei J, Tuckwell K, Finch R, et al. Impact of tocilizumab monotherapy on patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis from two randomised controlled trials. *RMD open*. 2017;3(2):e000496.
188. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76(5):840-7.
189. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):31-40.
190. van Vollenhoven R, Cohen S, Mendelsohn A, Bananis E, Fan H, Takiya L, et al. Efficacy of adalimumab and tofacitinib in rheumatoid arthritis: Post-Hoc analyses from a phase 3 study. POST HOC ORAL STANDARD. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2):1042.
191. Strand V, van Vollenhoven RF, Lee EB, Fleischmann R, Zwillich SH, Gruben D, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2016;55(6):1031-41.
192. Strand V, Mysler E, Moots RJ, Wallenstein G, DeMasi R, Gruben D, et al. Tofacitinib with and without methotrexate versus adalimumab with methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase 3b/4 randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:990-1.
193. Fleischmann R, Enejosa JJ, Song I-H, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results at 48 weeks. SELECT COMPARE. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1788-800.
194. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL, Haraoui B, Rischmueller M, Khan N, et al. Trial of upadacitinib or abatacept in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1511-21.
195. Bergman M, Enejosa J, Martin N, Suboticki J, Goldschmidt D, Song Y, et al. Patient-reported outcomes of upadacitinib versus abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biologic disease-modifying antirheumatic drugs: 12-week results of a phase 3 study SELECT CHOICE. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(Suppl 10):3488-9.
196. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2017;376(7):652-62.
197. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326.
198. Herrinton LJ, Harrold LR, Liu L, Raebel MA, Taharka A, Winthrop KL, et al. Association between anti-TNF- α therapy and interstitial lung disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(4):394-402.
199. Detorakis EE, Magkanas E, Lasithiotaki I, Sidiropoulos P, Boumpas DT, Gourtsoyiannis N, et al. Evolution of imaging findings, laboratory and functional parameters in rheumatoid arthritis patients after one year of treatment with anti-TNF- α agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):43-52.
200. Nakashita T, Ando K, Kaneko N, Takahashi K, Motojima S. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ Open*. 2014;4(8):e005615.
201. Koo BS, Hong S, Kim YJ, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease treated with an anti-tumor necrosis factor agent. *J Korean Med Sci*. 2015;30(1):104-9.

202. Huang Y, Lin W, Chen Z, Wang Y, Huang Y, Tu S. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: angel or demon? *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2111-25.
203. Akiyama M, Kaneko Y, Yamaoka K, Kondo H, Takeuchi T. Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, case-control study. *Rheumatol Int.* 2016;36(6):881-9.
204. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicentre retrospective study. *Intern Med J.* 2020;50(9):1085-90.
205. Ibfehl EH, Jacobsen RK, Kopp TI, Cordtz RL, Jakobsen AS, Seersholm N, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):346-52.
206. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open.* 2019;9(5):e028466.
207. Kim K, Woo A, Park Y, Yong SH, Lee SH, Lee SH, et al. Protective effect of methotrexate on lung function and mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Ther Adv Respir Dis.* 2022;16:17534666221135314.
208. Sawada T, Inokuma S, Sato T, Otsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, et al. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(9):1069-72.
209. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide use and risk of lung disease in rheumatoid arthritis. A systematic literature review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2016 May;43(5):855-60.
210. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(8):1348-57.
211. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(11):2031-8.
212. Fui A, Bergantini L, Selvi E, Mazzei MA, Bennett D, Pieroni MG, et al. Rituximab therapy in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med J.* 2020;50(3):330-6.
213. Narváez J, Robles-Pérez A, Molina-Molina M, Vicens-Zygmunt V, Luburich P, Yañez MA, et al. Real-world clinical effectiveness of rituximab rescue therapy in patients with progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):902-10.
214. Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, Carty S, Woodhead FA, Price-Forbes A, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease - improving outcomes over 25 years: a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(4):1882-90.
215. Nakashita T, Ando K, Takahashi K, Motojima S. Possible effect of abatacept on the progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Respir Investig.* 2016;54(5):376-9.
216. Fernández-Díaz C, Loricera J, Castañeda S, López-Mejías R, Ojeda-García C, Olivé A, et al. Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):22-7.
217. Mochizuki T, Ikari K, Yano K, Sato M, Okazaki K. Long-term deterioration of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Mod Rheumatol.* 2019;29(3):413-7.
218. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, Venerito V, Vacchi C, Picerno V, et al. Safety of abatacept in Italian patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. A multicenter retrospective study. *J Clin Med.* 2020;9(1):277.
219. Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Juan-Mas A, Carrasco-Cubero C, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(12):3906-16.
220. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Giovagnoni A, Salaffi F. Abatacept in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: short-term outcomes and predictors of progression. *Clin Rheumatol.* 2021;40(12):4861-7.
221. Fernández-Díaz C, Atienza-Mateo B, Castañeda S, Melero-Gonzalez RB, Ortiz-Sanjuan F, Loricera J, et al. Abatacept in monotherapy vs combined in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis-multicentre study of 263 Caucasian patients. *Rheumatology (Oxford).* 2021;61(1):299-308.
222. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Ceccarelli L, Giovagnoni A, Salaffi F. A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. *Inflammopharmacology.* 2022;30(3):705-12.
223. Matteson E, Kelly C, Distler J, Hoffmann-Vold AM, Seibold J, Mittoo S, et al. Effect of nintedanib on progression of interstitial lung disease (ILD) in patients with autoimmune disease-related ILDS: further data from the inbuild trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):76.
224. Dellaripa P, Hoffmann-Vold A, Kelly C, Mittoo S, James A, et al. Effects of nintedanib in patients with progressive fibrosing autoimmune disease-related interstitial lung diseases (ILDs) in the INBUILD trial: subgroups by HRCT pattern [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(Suppl 10).
225. Smith V, Assassi S, Allanore Y, Loaiza L, Tschoepe I, Kanakapura M, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with autoimmune disease-related interstitial lung diseases: pooled data from the senscis and inbuild trials. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(Suppl 9):374-5.
226. Dellaripa P, Doyle T, Danoff S, Goldberg H, Kolb M, Chambers D, et al. The performance of RA disease activity and patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in a prospective trial using pirfenidone in RA ILD (trail1). *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(Suppl 9):1547-9.
227. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-32.
228. Puéchal X, Gottenberg JE, Berthelot JM, Gossec L, Meyer O, Morel J, et al. Rituximab therapy for systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. Results from the AutoImmunity and Rituximab Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(3):331-9.
229. Coffey CM, Richter MD, Crowson CS, Koster MJ, Warrington KJ, Ytterberg SR, et al. Rituximab therapy for systemic rheumatoid vasculitis: indications, outcomes, and adverse events. *J Rheumatol.* 2020;47(4):518-23.

230. 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. *Clinical Rheumatol.* 2016;35(12):2915-23.
231. 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(9870):918-29.
232. Kaine J, Gladstein G, Strusberg I, Robles M, Louw I, Gujrathi S, et al. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (phase IIb ALLOW study). *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):38-44.
233. Emery P, Tanaka Y, Bykerk V, Huizinga T, Citera G, Bingham C, et al. Maintenance of SDAI remission and patient-reported outcomes (PROS) following dose de-escalation of abatacept in MTX-NAïVE, anti-citrullinated protein antibody (ACPA)+ patients with EARLY RA: results from AVERT-2, a randomised phase IIIB study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:985.
234. 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(9914):321-32.
235. 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.
236. Chatzidionysiou K, Turesson C, Telesman A, Knight A, Lindqvist E, Larsson P, et al. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission. *RMD Open.* 2016;2(1):e000133.
237. Wakabayashi H, Nagao N, Inada H, Nishioka Y, Hasegawa M, Nishioka K, et al. Long-term maintenance of golimumab effectiveness for injection spacing in rheumatoid arthritis patients with low disease activity who previously received other TNF inhibitors. Minimum 2-year data from an observational study. *Drugs R D.* 2021;21(3):351-7.
238. 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.
239. 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.
240. Ibrahim F, Lorente-Canovas B, Dore 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(11):2004-14.
241. Bejerano C, Oreiro N, Fernández-López C, Pinto-Tasende JA, Atanes A, De Aspe B, et al. Clinical evaluation usefulness of standardized protocol strategies of dose reduction in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission treated with biologic therapies. The optibio study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:853-5.
242. 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.
243. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ, van den Hoogen FH, 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.
244. Sanmarti R, Veale DJ, Martín-Mola E, Escudero-Contreras A, González C, Ercole L, et al. Reducing or maintaining the dose of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1616-25.
245. Pablos JL, Navarro F, Blanco FJ, Román-Ivorra JA, Alonso A, Martín Mola E, et al. Efficacy of tocilizumab monotherapy after response to combined tocilizumab and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: the randomised JUST-ACT study. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(3):437-44.
246. Cohen SB, Pope J, Haraoui B, Mysler E, Diehl A, Lukic T, et al. Efficacy and safety of tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate in adult patients with rheumatoid arthritis: 24-week open-label phase results from a phase 3b/4 methotrexate withdrawal non-inferiority study (ORAL Shift). *RMD Open.* 2021;7(2):e001673.
247. van Mulligen E, Weel AE, Hazes JM, van der Helm-van Mil A, de Jong PHP. Tapering towards DMARD-free remission in established rheumatoid arthritis: 2-year results of the TARA trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1174-81.

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 mofetil (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 Nemegeyi 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, Hiramatsuet K, 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;

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

CAPÍTULO 4: Algoritmo de tratamiento sugerido para pacientes con artritis reumatoidea

CHAPTER 4: Suggested treatment algorithm for patients with rheumatoid arthritis

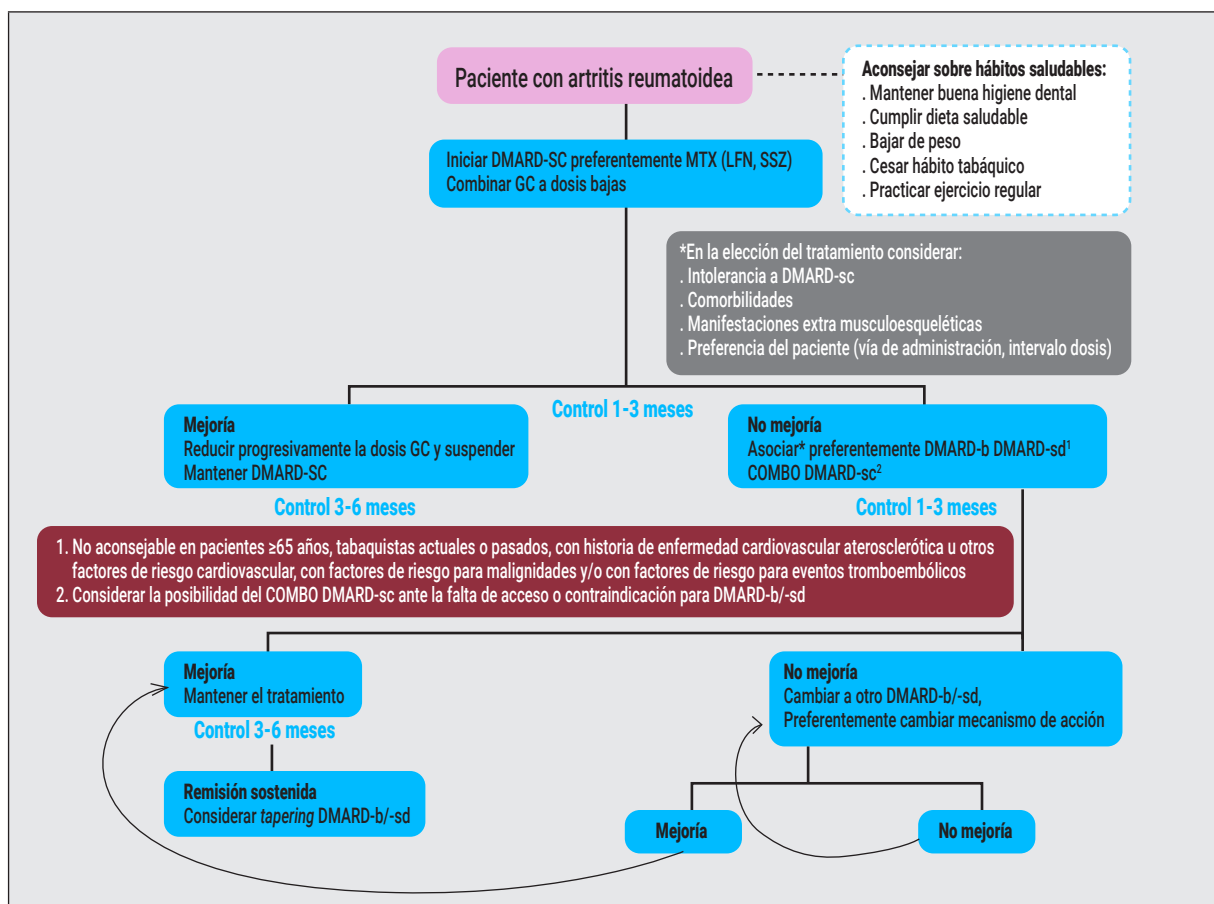
Palabras clave: algoritmo; tratamiento; artritis reumatoidea.

Key words: algorithm; treatment; rheumatoid arthritis.

Revista Argentina de Reumatología 2025; Vol. 36 (38-39)

Algoritmo de tratamiento

En este apartado se presenta un algoritmo de tratamiento sugerido en función de las recomendaciones realizadas.



*DMARD: droga antirreumática modificadora de la enfermedad; -sc: sintético convencional; MTX: metotrexato; LFN: leflunomida; SSZ: sulfasalazina; GC: glucocorticoides; -b: biológico; -sd: sintético dirigido; CV: cardiovascular.

Recomendaciones finales

Creemos importante aconsejar a nuestros pacientes sobre hábitos saludables como mantener una buena higiene dental, cumplir una dieta saludable, mantener un peso adecuado, cesar el hábito tabáquico y practicar ejercicio regular.

En todo paciente con artritis reumatoidea (AR) activa, recomendamos iniciar tratamiento con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) sintéticos convencionales (-sc), preferentemente metotrexato (MTX), y combinar en caso de considerarse necesario con glucocorticoides (GC) a dosis bajas, y luego controlar entre 1 y 3 meses.

Si el paciente mejora, reducir progresivamente la dosis de GC y mantener los DMARD-sc, y controlar nuevamente dentro de los 3 a 6 meses; si el paciente no mejora, se aconseja adicionar al tratamiento con DMARD-sc, preferentemente DMARD biológicos (-b).

Otra alternativa terapéutica son los DMARD sintéticos dirigidos (-sd), pero deben tenerse en cuenta las precauciones para el uso de estas moléculas, ya que los inhibidores de las Janus quinasa (JAKi) no son aconsejables en esta línea terapéutica en pacientes ≥ 65 años, con

factores de riesgo cardiovascular (CV), antecedentes de eventos cardiovasculares mayores (MACE), eventos tromboembólicos y neoplasias. También se puede considerar la posibilidad de combinar dos o tres DMARD-sc, sobre todo en casos de falta de acceso o contraindicación para DMARD-b/-sd.

En la elección del tratamiento siempre debemos considerar: la intolerancia a DMARD-sc, la presencia de comorbilidades, las manifestaciones extra musculoesqueléticas y las preferencias del paciente (vías de administración, intervalo de dosis, etc.). Si luego de esta estrategia terapéutica hay mejoría, mantener el tratamiento y controlar cada 3 a 6 meses. En caso de remisión sostenida, es decir, remisión clínica de la enfermedad según los diferentes índices compuestos sugeridos en el tratamiento específico para la AR y sin uso concomitante de GC por un tiempo ≥ 12 meses, se puede considerar reducir la dosis o aumentar el intervalo interdosis del DMARD-b/sd. En caso que no haya mejoría, se recomienda rotar a otro DMARD-b/sd, preferentemente cambiando el mecanismo de acción. Si no hay mejoría con esta estrategia, se retoma el paso anterior, y si hay mejoría, debe mantenerse el tratamiento.