

Artículo especial

Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide



Raimon Sanmartí^{a,*}, Susana García-Rodríguez^b, José María Álvaro-Gracia^c, José Luis Andreu^d, Alejandro Balsa^e, Rafael Cáliz^f, Antonio Fernández-Nebro^g, Iván Ferraz-Amaro^h, Juan Jesús Gómez-Reinoⁱ, Isidoro González-Álvaro^c, Emilio Martín-Mola^e, Víctor Manuel Martínez-Taboada^j, Ana M. Ortiz^c, Jesús Tornero^k, Sara Marsal^l y José Vicente Moreno-Muelas^{l,m}

^a Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^b Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^f Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^g Unidad de Gestión Clínica de Reumatología, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Hospital Regional Universitario de Málaga, Universidad de Málaga, Málaga, España

^h Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España

ⁱ Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^j Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^k Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^l Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^m Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de abril de 2015

Aceptado el 5 de mayo de 2015

On-line el 6 de junio de 2015

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Manejo de la enfermedad

Recomendaciones

Sociedad Española de Reumatología

FAME biológico

FAME sintético

R E S U M E N

Objetivo: Establecer recomendaciones para el manejo de pacientes con artritis reumatoide (AR) centrado en el papel de los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME) sintéticos y biológicos disponibles, que sirvan de referencia para todos los profesionales implicados en la atención de estos pacientes.

Métodos: Las recomendaciones se consensuaron a través de un panel de 14 expertos previamente seleccionados por la Sociedad Española de Reumatología (SER). Se recogió la evidencia disponible mediante la actualización de las 3 revisiones sistemáticas (RS) que se utilizaron para las recomendaciones EULAR 2013, a las que se añadió una nueva RS para dar respuesta a una pregunta adicional. Todas fueron realizadas por miembros del grupo de revisores de la SER. La clasificación del nivel de la evidencia y del grado de la recomendación se realizó utilizando el sistema del *Centre for Evidence-Based Medicine* de Oxford. Se utilizó la metodología Delphi para evaluar el grado de acuerdo entre los panelistas para cada recomendación.

Resultados: Se emiten un total de 13 recomendaciones sobre el manejo terapéutico de pacientes con AR del adulto. El objetivo terapéutico debe ser tratar al paciente en fases precoces de la enfermedad, con el objetivo de la remisión clínica, teniendo un papel central el metotrexato como FAME sintético de referencia. Se actualizan las indicaciones de los FAME biológicos disponibles, se enfatiza la importancia de los factores pronósticos y se incide en el concepto de optimización de biológicos.

Conclusiones: Se presenta la quinta actualización de las recomendaciones SER para el manejo de la AR con FAME sintéticos y biológicos.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sanmarti@clinic.ub.es (R. Sanmartí).

2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis

A B S T R A C T

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Disease management
Recommendations
Spanish Society of Rheumatology
Biologic DMARD
Synthetic DMARD

Objective: To establish recommendations for the management of patients with rheumatoid arthritis (RA) to serve as a reference for all health professionals involved in the care of these patients, and focusing on the role of available synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Methods: Consensual recommendations were agreed on by a panel of 14 experts selected by the Spanish Society of Rheumatology (SER). The available scientific evidence was collected by updating three systematic reviews (SR) used for the EULAR 2013 recommendations. A new SR was added to answer an additional question. The literature review of the scientific evidence was made by the SER reviewer's group. The level of evidence and the degree of recommendation was classified according to the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine system. A Delphi panel was used to evaluate the level of agreement between panellists (strength of recommendation).

Results: Thirteen recommendations for the management of adult RA were emitted. The therapeutic objective should be to treat patients in the early phases of the disease with the aim of achieving clinical remission, with methotrexate playing a central role in the therapeutic strategy of RA as the reference synthetic DMARD. Indications for biologic DMARDs were updated and the concept of the optimization of biologicals was introduced.

Conclusions: We present the fifth update of the SER recommendations for the management of RA with synthetic and biologic DMARDs.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es la forma de poliartritis crónica más prevalente y con mayor impacto sociosanitario en nuestro medio. La AR puede provocar diferentes grados de discapacidad, pérdida de calidad de vida e incluso aumento de la mortalidad. En los últimos años se han producido importantes avances en el manejo y el tratamiento de esta enfermedad que han redundado en un mejor pronóstico de los pacientes, aunque todavía estamos lejos de la curación definitiva¹.

En el año 2010 se publicó la cuarta y última actualización del documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre el uso de terapias biológicas en la AR². En estos últimos años se ha generado gran cantidad de evidencia científica sobre la efectividad de diversas estrategias terapéuticas, se han desarrollado nuevos conceptos como el de optimización de las terapias biológicas, y nuevos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) han culminado su desarrollo clínico con nuevas indicaciones. Por este motivo se ha decidido llevar a cabo esta quinta actualización, con el objeto de adecuar el documento de consenso a estos nuevos avances y conocimientos de la enfermedad.

El presente documento no solo recoge los principales aspectos del control y del tratamiento con fármacos biológicos, sino que también incide sobre aspectos importantes en el manejo de la AR, como el diagnóstico precoz, los objetivos terapéuticos, el uso de fármacos de naturaleza química (FAME sintéticos) y las comorbilidades. No obstante, el foco principal de las recomendaciones se sitúa sobre las estrategias terapéuticas con FAME sintéticos y biológicos.

Como en las versiones anteriores, este documento va dirigido a los profesionales de la salud involucrados en la asistencia de los pacientes con AR, especialmente a los reumatólogos, ya que habitualmente son los implicados en el tratamiento de esta enfermedad. En ningún caso estas recomendaciones pretenden constituirse en un protocolo estricto de manejo y tratamiento de la enfermedad, sino servir de base para incrementar la calidad en la asistencia de los pacientes con AR y ayudar a la toma de decisiones terapéuticas.

Metodología

La elaboración de este documento se inició con la constitución del panel de expertos mediante una convocatoria abierta a todos

los socios de la SER. El Comité de Guías de Práctica Clínica (GPC) y Consensos de la SER valoró los currícula vitae de los solicitantes evaluando su aportación al conocimiento de la AR de acuerdo a criterios objetivos, principalmente participación en publicaciones en revistas de impacto en los últimos 5 años. Finalmente, el panel de expertos quedó constituido por 14 reumatólogos miembros de la SER.

En la primera reunión se discutieron 3 estrategias distintas para la elaboración del presente documento: a) actualización de las revisiones sistemáticas (RS) en las que se basaron las recomendaciones del anterior Consenso SER²; b) adaptación de las recomendaciones EULAR 2013³ para el manejo de la AR con FAME sintéticos y biológicos mediante la actualización de las 3 RS EULAR⁴⁻⁶ que fundamentaron dichas recomendaciones, y c) elaboración *de novo* planteando nuevas preguntas clínicas. Tras votación, el panel optó por la estrategia de actualización de las RS de EULAR 2013 y la adaptación a nuestro medio de sus recomendaciones⁴⁻⁶. No obstante, algunos aspectos de las RS EULAR 2013, como los referidos a la eficacia y seguridad de los biosimilares y los inhibidores de quinasas, fueron excluidos de la presente actualización llevada a cabo por la SER.

Se elaboró una RS adicional para dar respuesta a una nueva pregunta clínica planteada por el panel de expertos: «En paciente adulto con AR y osteoporosis ¿cuál es la seguridad del tratamiento combinado de denosumab con FAME biológicos?». Los informes de las 4 RS, elaboradas por miembros del grupo de Reumatología Basada en la Evidencia de la SER, así como todo el material metodológico necesario para el desarrollo de las mismas (protocolo de elaboración y estrategias de búsqueda), están disponibles para su consulta mediante solicitud previa a la SER (proyectos@ser.es).

La clasificación del nivel de la evidencia y del grado de la recomendación se realizó utilizando el sistema del *Centre for Evidence-Based Medicine* de Oxford (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>)⁷.

En una segunda reunión, los panelistas presentaron las propuestas de redacción para cada una de las recomendaciones para establecer mediante consenso de grupo una propuesta final de redacción. El grado de acuerdo para cada una de las recomendaciones se estableció mediante un proceso Delphi que requirió 3 rondas.

El presente documento presenta las 13 recomendaciones (tabla 1) elaboradas por el panel de expertos con su correspondiente nivel de evidencia (NE), grado de recomendación (GR), grado de acuerdo (GA) y porcentaje de panelistas que se mostraron de acuerdo con la recomendación. Las recomendaciones 3, 5, 6, 11 y 12 se presentan subdivididas en varios apartados. A partir de las recomendaciones se ha elaborado un algoritmo terapéutico (fig. 1) que presenta de forma resumida la aproximación al tratamiento tras el diagnóstico de AR. Se ha incluido también en este documento una tabla resumen sobre la gestión del riesgo de cada una de las terapias biológicas actualmente disponibles en nuestro medio (tabla 2).

Resultados y discusión

Recomendación 1. Se recomienda el inicio de tratamiento con FAME sintéticos en cuanto se realice el diagnóstico de AR

La RS EULAR 2013 sobre eficacia de FAME sintéticos⁴, así como la actualización de la misma llevada a cabo por la SER para este consenso, demuestran que el tratamiento con FAME sintéticos mejora los síntomas y signos de la AR (NE 1a), por lo que es lógico que la presente recomendación tenga un acuerdo absoluto por parte de todos los panelistas. Por otra parte, el panel enfatizó la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad, pues una RS recientemente publicada apoya la existencia del concepto «ventana de oportunidad», ya que encuentra una asociación significativa entre la duración de la enfermedad antes de que se inicie tratamiento con FAME y la progresión radiológica (NE 1a). Además, el mismo trabajo pone de manifiesto que la duración de los síntomas antes del inicio de tratamiento con FAME incide negativamente y de forma significativa en la posibilidad de obtener posteriormente una remisión mantenida en ausencia de tratamiento con FAME (NE 1a)⁸.

Esta primera recomendación difiere de la correspondiente en las recomendaciones EULAR 2013³, donde se establece que es posible iniciar tratamiento tanto con FAME sintéticos como con FAME biológicos. Uno de los motivos del panel proponiendo el inicio de tratamiento con FAME sintéticos es que en un subanálisis del estudio TEAR en pacientes con AR y datos de mal pronóstico no existen diferencias relevantes a medio plazo cuando se inicia tratamiento con monoterapia de metotrexato (MTX) frente a terapia combinada incluyendo o no biológico⁹. En este estudio existía la posibilidad de cambiar a terapia combinada (con otros FAME sintéticos o un biológico) a los 6 meses del inicio del tratamiento, algo que es factible en nuestra práctica clínica habitual. A los 2 años de seguimiento el 30% de los pacientes continuaban con monoterapia de MTX sin diferencias relevantes con los grupos que recibieron terapia combinada⁹.

Dado que el inicio precoz de terapia con FAME repercute de forma relevante en la evolución posterior de los pacientes, aunque el diagnóstico de AR reside en la impresión personal del reumatólogo que atiende al paciente, los criterios de clasificación de 2010 pueden ayudar a reajustar la forma en que se afrontan los pacientes con artritis de inicio, permitiendo una mayor sensibilidad para el diagnóstico de AR¹⁰. Considerando que la relación riesgo-beneficio de iniciar precozmente terapia con FAME sintéticos, especialmente MTX, es favorable y su manejo bien conocido⁶, podría ampliarse la prescripción de FAME sintéticos a pacientes con artritis indiferenciada, si el reumatólogo tiene una alta sospecha de que pueda evolucionar a una AR. Se han probado diferentes estrategias terapéuticas en este tipo de pacientes ante la posibilidad de abortar la evolución a AR y la posibilidad de conseguir remisiones libres de tratamiento¹¹⁻¹³.

Recomendación 2. Se recomienda, como objetivo terapéutico, obtener un estado de remisión clínica o, en su defecto, un grado de baja actividad inflamatoria de forma persistente, evaluado por índices objetivos y validados

Esta recomendación incide en que hoy en día es posible obtener la remisión clínica en un número significativo de pacientes. Aunque no se dispone de una definición inequívoca del concepto «remisión», existe la convicción de que el estado de remisión clínica en la AR es, hoy en día, un objetivo terapéutico alcanzable.

Diversos estudios observacionales muestran que un 20-35% de pacientes con AR de inicio consigue alcanzar la remisión clínica¹⁴ y que aproximadamente la mitad o más de los pacientes con AR de inicio tratados con terapia intensiva (con combinación de FAME biológicos y FAME sintéticos iniciados de entrada o de forma muy precoz)^{15,16} o con una estrategia de estrecho control terapéutico de la enfermedad^{17,18} alcanzan remisión a corto plazo. No obstante, la remisión clínica persistente en el tiempo es mucho menos frecuente^{19,20}. La presencia de remisión persistente está asociada a una menor progresión del daño estructural y a menores índices de discapacidad^{21,22} y está bien establecido que los desenlaces son peores si el paciente tiene una actividad inflamatoria persistente aunque sea de bajo grado²³.

El anterior consenso de la SER planteaba como objetivo terapéutico un bajo grado de actividad, definido de forma cuantitativa mediante los puntos de corte de índices de actividad contrastados². En las últimas recomendaciones EULAR 2013³ se insiste en que la remisión es un objetivo alcanzable en un número significativo de pacientes y se aboga por el uso de definiciones más estrictas, como los criterios ACR/EULAR²⁴, que se correlacionan mejor con un estado de práctica ausencia de sinovitis. El motivo es que la definición de remisión según el DAS28, ampliamente utilizada en nuestra práctica clínica, tiene importantes limitaciones como, por ejemplo, que pacientes con varias articulaciones inflamadas y progresión radiológica puedan considerarse en remisión según este índice²⁵. Los criterios de remisión ACR/EULAR, inicialmente diseñados para uso en ensayos clínicos²⁴ y validados en condiciones de práctica clínica diaria²⁶, son más estrictos y solo un 7-20% de pacientes en estudios observacionales los cumplen²⁷⁻²⁹. Además, también hay que tener en cuenta que factores ajenos a la AR, como características subjetivas del paciente³⁰ o la presencia de comorbilidades²⁹, pueden incidir en que algunos pacientes no cumplan criterios de remisión. Así pues, un número significativo de pacientes no alcanza remisión clínica o esta no es persistente. En estos casos, especialmente en pacientes con AR establecida, se considera que un objetivo terapéutico razonable puede ser un bajo grado de actividad inflamatoria definida también por índices validados^{3,24}, ya que también se han descrito mejores desenlaces en presencia de actividad inflamatoria baja comparado con actividad inflamatoria media o alta³¹.

Respecto a la necesidad de incluir la dimensión «pruebas de imagen» en el concepto «remisión», es bien conocido que un número significativo de pacientes en aparente remisión clínica tiene sinovitis subclínica detectable con la RMN o la ecografía³². Aproximadamente la mitad de pacientes en remisión clínica tienen sinovitis activa con señal doppler positiva por ecografía^{33,34}. La presencia de esta sinovitis subclínica es un factor predictivo de pérdida del estado de remisión en el seguimiento^{34,35} y podría explicar la presencia de progresión radiológica en pacientes en un aparente estado de remisión clínica^{33,34}. Por otra parte, el uso de criterios de remisión más estrictos utilizando los criterios ACR/EULAR o SDAI se asocia a menores índices de sinovitis subclínica^{36,37} que cuando se usa DAS28. No obstante, el panel considera que todavía no existe evidencia sólida que permita establecer una definición de remisión que incluya la dimensión «pruebas de imagen». Sin embargo, el panel reconoce la importancia de las técnicas de imagen para valorar la presencia de sinovitis en caso de exploración física

Tabla 1
Recomendaciones Consenso SER 2014

	Recomendación	NE	GR	GA		% de votos de acuerdo (GA ≥4)
				Media	DE	
1	Se recomienda el inicio de tratamiento con FAME sintéticos en cuanto se realice el diagnóstico de AR	1a	A	5,00	0,00	100%
2	Se recomienda, como objetivo terapéutico, obtener un estado de remisión clínica o, en su defecto, un grado de baja actividad inflamatoria de forma persistente, evaluado por índices objetivos y validados	1a	A	4,92	0,28	100%
3a	Se recomienda la monitorización frecuente de la actividad de la enfermedad en pacientes con AR	1b	A	4,69	0,85	92,31%
3b	Dicha frecuencia será cada 1–3 meses si la enfermedad está activa, se ha iniciado un nuevo tratamiento o no se ha alcanzado el objetivo terapéutico	5	D	4,77	0,60	92,31%
3c	Dicha frecuencia será cada 3–6 meses una vez alcanzado el objetivo terapéutico	5	D	4,46	0,88	92,31%
3d	Se debe adecuar el tratamiento con FAME a los 3 meses del inicio de la última pauta de tratamiento si no hay mejoría y a los 6 meses si no se ha alcanzado el objetivo terapéutico	5	D	4,46	0,78	84,61%
4	Se recomienda incluir MTX en la estrategia terapéutica inicial de los pacientes con AR	1a	A	4,92	0,28	100%
5a	En los casos en que exista una contraindicación al MTX, se recomienda iniciar el tratamiento con otros FAME sintéticos, de los cuales el más utilizado en nuestro país es la leflunomida	1a	A	4,69	0,63	92,31%
5b	Sulfasalazina es también una alternativa terapéutica eficaz	1a	A	4,46	0,66	92,31%
6a	Se recomienda el uso de FAME sintéticos, ya sea en monoterapia o en terapia combinada, en los pacientes con AR que no los hayan tomado previamente	1a	A	4,85	0,55	92,31%
6b	Esta recomendación es independiente del uso concomitante de glucocorticoides	1a	A	4,62	0,77	84,61%
7	Se recomienda el uso de bajas dosis de glucocorticoides en el tratamiento inicial de la AR (en combinación con uno o más FAME sintéticos) durante los primeros meses y reducir la dosis progresivamente con el objetivo de su retirada definitiva	1a	A	4,31	1,11	84,61%
8	Cuando el objetivo terapéutico no se ha alcanzado con la primera estrategia de uso de FAME sintético, se pueden utilizar otros FAME sintéticos en terapia secuencial o combinada o añadir un biológico en función de las características del paciente y la presencia de factores de mal pronóstico	5	D	4,85	0,38	100%
9	En pacientes con AR activa en los que se considere indicado comenzar terapia con un biológico se pueden utilizar, en combinación con MTX/otros FAME sintéticos, fármacos anti-TNF, abatacept, tocilizumab o, en determinadas circunstancias, rituximab	1b	A	4,69	0,48	100%
10	En pacientes con intolerancia o contraindicación a FAME sintéticos se puede utilizar tratamiento biológico en monoterapia. En este caso se puede considerar como opción preferente tocilizumab	1b	B	4,15	0,99	76,92%
11a	Se recomienda que, después del fracaso a un primer FAME biológico, el paciente sea tratado con otro FAME biológico	1b	A	4,69	0,63	92,31%
11b	Si el primero ha sido un anti-TNF, el paciente puede recibir otro anti-TNF u otro FAME biológico con un mecanismo de acción diferente	1b	A	4,62	0,65	92,31%
12a	En pacientes con AR establecida en remisión o baja actividad persistente se puede considerar reducir progresivamente las dosis de biológico, sobre todo si están tratados en combinación con FAME sintéticos	2b	B	4,38	0,77	84,61%
12b	No se recomienda la suspensión del tratamiento biológico sin reducción previa por el alto riesgo de recaída	2b	B	4,62	0,87	92,31%
13	A la hora de definir el objetivo terapéutico y la estrategia de tratamiento, incluidos los ajustes de dosis, además de los parámetros de actividad de la enfermedad y de la progresión del daño estructural, se deben tener en cuenta la presencia de comorbilidades y la seguridad del fármaco	2b	C	4,77	0,44	100%

AR: artritis reumatoide; DE: desviación estándar; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; GA: grado de acuerdo (1: absoluto desacuerdo, 2: desacuerdo moderado, 3: ni acuerdo ni desacuerdo, 4: acuerdo moderado, 5: acuerdo absoluto); GR: grado de la recomendación; MTX: metotrexato; NE: nivel de la evidencia.

dificultosa o dudosa, lo que puede proporcionar información adicional para el manejo de algunos pacientes.

Por otra parte, tal como se consideraba en el anterior consenso de la SER², sigue siendo válida la premisa de que no se considera

alcanzado el objetivo terapéutico si existe inflamación persistente no resuelta con medidas terapéuticas locales en articulaciones importantes para el paciente o existe progresión radiológica significativa.

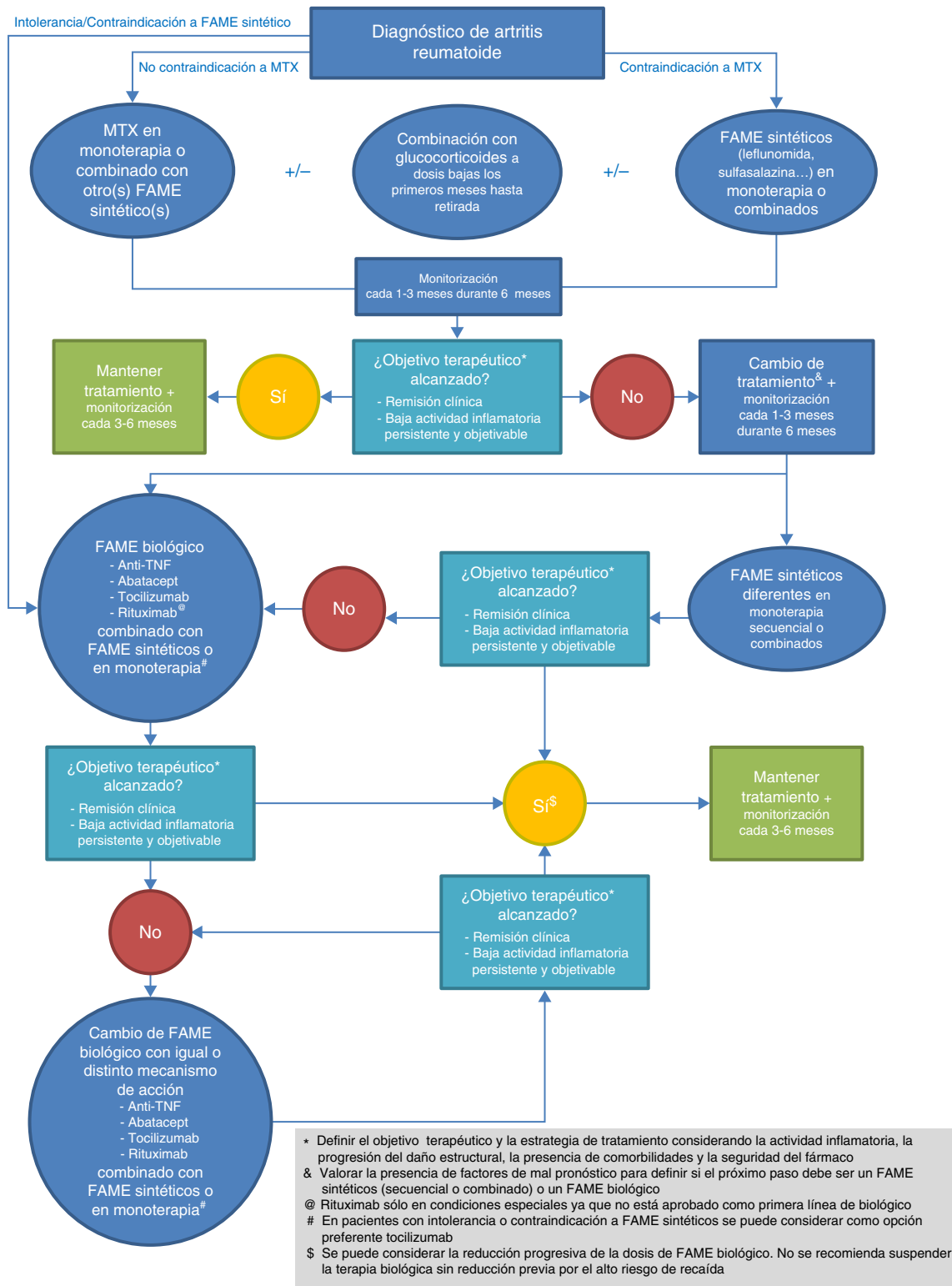


Figura 1. Algoritmo terapéutico de la artritis reumatoide.

Recomendación 3. Se recomienda la monitorización frecuente de la actividad de la enfermedad en pacientes con AR. Dicha frecuencia será:

- Cada 1-3 meses si la enfermedad está activa, se ha iniciado un nuevo tratamiento o no se ha alcanzado el objetivo terapéutico.
- Cada 3-6 meses una vez alcanzado el objetivo terapéutico.

Se debe adecuar el tratamiento con FAME a los 3 meses del inicio de la última pauta de tratamiento si no hay mejoría y a los 6 meses si no se ha alcanzado el objetivo terapéutico.

Tabla 2
Tabla de gestión de riesgo de las terapias biológicas

	Consideraciones comunes a todas las TB	Consideraciones específicas según los distintos biológicos				
		Anti-TNF	Anakinra	Abatacept	Rituximab	Tocilizumab
Antes del tratamiento	<p>a) Aspectos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa (incluyendo TBC), cáncer, IC, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante - Descartar contactos recientes con pacientes con TBC <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma, bioquímica - Serología VHB, VHC - Rx de tórax - Mantoux y Booster; Quantiferón <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medidas preventivas: • Vacuna antineumocócica y antigripal • Valorar vacuna VHB, antimeningocócica, y <i>Haemophilus</i> según enfermedad de base o comorbilidad • Valorar tratamiento antiviral si VHB positivo; valoración por especialista en hepatología • Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos <p>- Instrucción del paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas de alarma • Medidas higiénico-dietéticas • Planificación de la gestación <p>d) Situaciones clínicas especiales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Embarazo y lactancia: Desaconsejar embarazo y lactancia - Cirugía mayor electiva - Población inmigrante: evaluación de infecciones poco frecuentes en nuestro medio 	<ul style="list-style-type: none"> - Considerar su administración en pacientes con antecedentes de IC, EPI, enfermedad desmielinizante y VHB/C+ Embarazo: • Categoría FDA: B • La transferencia placentaria o a la leche materna es muy baja con certolizumab pegol • Interrumpirlo 3-24 semanas antes, según el biológico (ver ficha técnica) 	<p>Embarazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Categoría FDA: B • Interrumpirlo 10-12 semanas antes 	<p>Embarazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Categoría FDA: C • Interrumpirlo 14 semanas antes 	<ul style="list-style-type: none"> -Considerar su administración en pacientes con antecedentes de IC u otras enfermedades cardiacas graves, y EPI -Valorar tratamiento antiviral si VHB+ Antes de cada perfusión se debe administrar premedicación con glucocorticoides, analgésico/antipirético y un antihistamínico. Determinar niveles de inmunoglobulinas Embarazo: Categoría FDA: C Interrumpirlo un año antes 	<ul style="list-style-type: none"> -Considerar su administración en pacientes con antecedentes de enfermedad desmielinizante -Valoración de neutrófilos, plaquetas y enzimas hepáticas Embarazo: Categoría FDA: C Interrumpirlo 12 semanas antes
Durante el tratamiento	<p>a) Aspectos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de infecciones (incluyendo TBC), citopenia grave, enfermedad desmielinizante o neuritis óptica, cáncer - Aparición o empeoramiento de IC y de neumopatía <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica general mensual durante los 3 primeros meses, posteriormente cada 3-6 meses. <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente 	<p>Aparición o empeoramiento de IC</p> <p>Neoplasias de piel</p> <p>Vigilancia de aparición de neoplasias en pacientes EPOC o con historia de tabaquismo</p>		<p>Aparición de EPOC o empeoramiento de la función respiratoria en pacientes con EPOC previa</p>	<p>Reacciones durante la perfusión</p> <p>Riesgo potencial de infecciones, incluyendo LMP</p> <p>Vigilar desarrollo de neutropenia tardía</p>	
Suspensión del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Aparición de cáncer, enfermedad desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave, neumopatía intersticial nueva o agravamiento de previa, u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en período perioperatorio. Valorar si embarazo o lactancia 					

EPI: enfermedad pulmonar intersticial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: insuficiencia cardíaca; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; TB: terapias biológicas; TNF: factor de necrosis tumoral; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C.

La estrategia «*treat to target*» ha demostrado beneficios claros en eficacia en cuanto a la evolución global de la enfermedad a medio y largo plazo, independientemente del tratamiento farmacológico aplicado. Esta recomendación intenta, en el contexto de dicha estrategia, establecer tiempos de monitorización y cambios terapéuticos.

No existen datos concretos sobre la periodicidad adecuada que requiere la monitorización del paciente con AR, ya que los estudios incluidos tanto en la RS EULAR 2013 sobre eficacia de FAME^{4,5} como en las actualizaciones de dichas revisiones llevadas a cabo por la SER para este consenso son estudios diseñados para valorar la eficacia del tratamiento y no las estrategias de monitorización.

No obstante, diversos estudios diseñados para valorar la estrategia terapéutica plantean periodos de monitorización que oscilan entre las 4 semanas y los 4 meses^{16,38–49} (NE 1b-2b). Solo en un estudio la valoración de la actividad de la enfermedad se realiza cada 24 semanas⁵⁰. El período que se considera adecuado antes de realizar un cambio en el tratamiento oscila, en estos estudios, entre las 4 y las 26 semanas.

En este sentido, el estudio de Aletaha et al.⁵¹ demuestra que, tras el inicio del tratamiento, la actividad de la enfermedad a los 3 meses se relaciona con la actividad de la enfermedad al año, por lo que la respuesta alcanzada tras 3 meses de tratamiento es altamente predictiva de la evolución clínica en el primer año.

Los resultados de los estudios comentados, en general, son aplicables a nuestro Sistema de Salud. Sin embargo, y dadas las diferencias organizativas en distintos centros, la creación de consultas monográficas o, al menos, de la estructura necesaria permitiría una atención preferente y frecuente en los períodos de adecuación del tratamiento o de actividad inflamatoria. Además, dada la variabilidad de recursos de nuestro sistema sanitario, el panel considera útil para el cumplimiento de esta recomendación la colaboración de otros profesionales de la salud, como enfermería.

Recomendación 4. Se recomienda incluir MTX en la estrategia terapéutica inicial de los pacientes con AR

Esta recomendación, incluida en las recomendaciones EULAR 2013³, ha sido adoptada sin cambios por el panel de expertos elaborador de este consenso. Dicha recomendación contempla la inclusión del MTX dentro de la estrategia terapéutica sin hacer alusión a la administración en monoterapia, terapia combinada con otros FAME sintéticos o, incluso, a los casos excepcionales en los que se pudiera iniciar una terapia combinada con un agente biológico.

El MTX es muy eficaz para el tratamiento de la AR y, de hecho, se considera el «fármaco de referencia» para su tratamiento. En los principales estudios realizados con MTX en monoterapia en pacientes que no lo habían recibido previamente, entre el 25-50% alcanzaron ACR70, lo que en muchos casos se corresponde con remisión o baja actividad^{52–54}. No menos relevante es su impacto en el daño estructural. En los primeros estudios en los que el MTX en monoterapia se comparaba con un agente biológico (etanercept) en monoterapia o combinado con MTX, se demostró que, a lo largo de 2 años, el 60% de los pacientes que recibían MTX en monoterapia no progresaban radiológicamente y en el 85% el cambio en la puntuación del índice de Sharp era menor o igual al cambio mínimo detectable (5,72 unidades)⁵⁵. El MTX debe utilizarse en forma de escalada rápida, de forma que en el periodo de 8 a 16 semanas se alcance la dosis óptima, que se considera como mínimo de 15 mg y como máximo generalmente 25 mg⁵⁶, siempre administrado semanalmente, preferiblemente en una toma oral o por vía parenteral. Aunque es difícil determinar el grado de implementación de la escalada rápida de dosis en nuestro país, es fundamental conocer que en la mayoría de los casos la dosis mínima eficaz es aproximadamente de 15 mg semanales y que se puede incrementar hasta los 25-30 mg a la semana. El estudio emARII puso de manifiesto que la mediana de la dosis máxima de MTX en 2008-2009 en pacientes con AR era de 15 mg/semana (rango intercuartílico de 10 a 20 mg/semana), por lo que un número significativo de pacientes no estaba recibiendo probablemente la dosis óptima del fármaco⁵⁷.

El tratamiento con MTX implica la administración de ácido fólico o folínico a las 24 h de haber recibido la dosis de MTX, ya que su administración no afecta a la eficacia del MTX y disminuye la toxicidad de este fármaco^{58,59}. Cuando esta aparece, si no es grave y no obliga a suspender el tratamiento, una práctica habitual es incrementar la suplementación con folatos^{58,59}. En los pacientes que no toleran dosis de 15 mg semanales se tiende a administrar dosis menores, que oscilan entre 7,5 y 12,5 mg semanales.

En líneas generales, el MTX es administrado por vía oral; sin embargo, cuando el paciente recibe dosis de 20 mg semanales o superiores, es preferible administrar el MTX por vía parenteral, ya que la biodisponibilidad de este fármaco por vía oral disminuye al aumentar la dosis, mientras que por vía parenteral la biodisponibilidad aumenta de forma lineal⁶⁰. Existe amplia evidencia de que pacientes que responden insuficientemente a una dosis por vía oral tienen una mejor respuesta cuando se administra por vía parenteral^{61–64}. La tolerabilidad digestiva y de otros órganos parece ser mejor por vía parenteral^{61–64}.

Los datos de eficacia de MTX son incontestables, tanto en monoterapia como cuando se administra combinado, bien con FAME sintéticos o biológicos. De hecho, solo 2 agentes, tocilizumab y tofacitinib, han mostrado ser superiores en monoterapia cuando se comparan con MTX^{65,66}.

En general, el MTX es bien tolerado por una gran parte de los pacientes. A pesar de ello, existe un grupo de pacientes —con afectación pulmonar, hepática o hematológica grave— en los cuales el MTX estaría contraindicado desde el inicio. En estos casos, es necesario comenzar el tratamiento con otros fármacos que también se han mostrado eficaces. Ver recomendación 5.

Recomendación 5. En los casos en que exista una contraindicación al MTX, se recomienda iniciar el tratamiento con otros FAME sintéticos, de los cuales el más utilizado en nuestro país es la leflunomida. La sulfasalazina es también una alternativa terapéutica eficaz

La leflunomida es un fármaco eficaz en la AR, tanto desde el punto de vista clínico como de progresión radiológica, sin haberse encontrado diferencias en los estudios comparativos con MTX, aunque se ha discutido si las dosis de MTX empleadas en estos estudios eran las óptimas para este fármaco^{67,68}. La leflunomida es también eficaz cuando se combina con agentes biológicos^{69,70}, aunque la evidencia existente es menor a la disponible con MTX, ya que los ensayos clínicos principales con agentes biológicos se han llevado a cabo usándolos junto con MTX.

Los resultados de los estudios realizados con leflunomida son consistentes, por lo que este fármaco puede considerarse como la primera alternativa al MTX cuando este no se puede administrar. En España la leflunomida a una dosis de 20 mg diarios administrada en monoterapia se ha implantado como el fármaco alternativo más utilizado en caso de intolerancia o contraindicación al MTX⁵⁷.

La sulfasalazina con cubierta entérica a dosis de 3 a 4 g diarios ha demostrado una eficacia similar al MTX, desde el punto de vista tanto clínico como radiológico^{71–75}. La sulfasalazina tiene la ventaja de ser segura durante el embarazo, lo cual ofrece una ventaja añadida al uso de MTX o leflunomida. Un inconveniente de utilizar estas dosis supone el número diario de comprimidos que el paciente debe ingerir (entre 6 y 8), lo cual podría afectar a la adherencia al tratamiento. No obstante, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de 3 ramas en pacientes con AR que recibieron: a) leflunomida a la dosis de 20 mg diarios, tras una carga de 100 mg los 3 primeros días; b) placebo, y c) sulfasalazina hasta un máximo de 2 g/diarios, durante 24 semanas, demostró una eficacia superior de ambos fármacos frente a placebo, sin que hubiese diferencias entre los dos⁷⁶. La decisión de administrar 2 g de sulfasalazina en monoterapia se basó en estudios previos en los cuales esta dosis se había mostrado efectiva tanto al inicio como durante el mantenimiento del tratamiento^{74,75,77–79}, aunque en ocasiones la dosis de 2 g en estos estudios fue administrada en terapia combinada.

Por tanto, en aquellos pacientes en los que el MTX esté contraindicado se podría administrar sulfasalazina a la dosis de 2 g en monoterapia si el paciente no tolera dosis superiores. Sin embargo, lo más habitual es utilizar estas dosis cuando se emplea la terapia combinada, que incluye además al MTX y a

la hidroxicloroquina⁸⁰⁻⁸². En España la sulfasalazina con cubierta entérica no está disponible, lo que explica la mala tolerabilidad de las dosis de 3-4 g en un número importante de pacientes, por lo que el uso de este fármaco en la AR es muy bajo en nuestro país^{57,83}.

Otro de los fármacos ampliamente utilizado en los años setenta y ochenta fueron las sales de oro. Este fármaco fue considerado como una alternativa al MTX en las primeras recomendaciones EULAR⁸⁴; no obstante, en las recomendaciones EULAR 2013 las sales de oro desaparecen como fármaco aconsejado³. El motivo principal por el cual ya no se utilizan las sales de oro se debe al advenimiento del MTX y a los graves efectos secundarios (toxicidad hematológica y renal) que producen las sales de oro en algunos pacientes. A todo ello ha contribuido el que en muchos países, incluido España, el fármaco es de difícil disponibilidad.

Por último la cloroquina y, fundamentalmente, la hidroxicloroquina son fármacos que en AR muy leves y con poco componente inflamatorio suelen mostrarse como agentes seguros y eficaces^{85,86}. No obstante, su uso en monoterapia en la AR está prácticamente desechado y ha quedado prácticamente limitado a la terapia combinada, donde se ha utilizado ampliamente con sulfasalazina y MTX⁸⁰⁻⁸². La hidroxicloroquina, al igual que la sulfasalazina, es un fármaco seguro en el embarazo⁸⁷, lo cual puede facilitar su administración en algunas situaciones clínicas. Otros fármacos, como la azatioprina, la ciclosporina o la ciclofosfamida, no se discuten en este apartado, ya que su uso de inicio en la AR es prácticamente nulo.

Recomendación 6. En los pacientes con AR que no los hayan tomado previamente, se recomienda el uso de FAME sintéticos, ya sea en monoterapia o en terapia combinada. Esta recomendación es independiente del uso concomitante de glucocorticoides.

La presente recomendación incide nuevamente en que la primera estrategia de tratamiento en un paciente con AR de inicio debe incluir FAME sintéticos. Dada la controversia existente entre el empleo de monoterapia o terapia combinada, esta recomendación fue objeto de discusión inicialmente, adoptándose finalmente la presente con un nivel alto de acuerdo.

La RS EULAR 2013 sobre eficacia de los FAME sintéticos⁴ confirma la eficacia de estos fármacos en la AR en base a múltiples ECA que lo ratifican (NE 1a). En concreto, la eficacia de MTX está demostrada tanto en primera como en segunda línea de FAME (NE 1a). En el mismo sentido, las recomendaciones EULAR 2013³ identifican hasta 5 estudios^{43,88-91} que sugieren que la terapia combinada de FAME sintéticos es superior a la monoterapia con MTX (NE 1a). De estos 5 estudios, incluso alguno propone que la eficacia de la terapia combinada de FAME sintéticos podría ser igual a la de las terapias biológicas en combinación con MTX. No obstante, en las RS EULAR 2013 se discute también que dichos estudios presentan limitaciones metodológicas que dificultan su interpretación. También se comenta que otros estudios han demostrado que una monoterapia secuencial (ir cambiando de FAME en ausencia de respuesta) es tan efectiva como una terapia combinada en lo que se refiere a resultados clínicos, funcionales y estructurales⁹². A pesar de esto último, las recomendaciones EULAR 2013 concluyen que la terapia combinada, con o sin esteroides, es una estrategia adecuada en los pacientes con AR. Esta terapia combinada, en general, debería incluir MTX, ya que otro tipo de combinaciones que no lo incluyen no han sido suficientemente estudiadas.

En la RS antes mencionada⁴ se comentan específicamente 2 de los 5 estudios citados anteriormente. El estudio tREACH (NE 1b) es un ECA de 3 ramas de tratamiento en el que pacientes con AR de reciente comienzo son aleatorizados a recibir: a) una combinación de MTX, sulfasalazina e hidroxicloroquina con glucocorticoides intramusculares; b) la misma combinación pero con

glucocorticoides orales en pauta descendente, y c) solo MTX junto con la misma pauta descendente de glucocorticoides orales. El estudio encuentra que a los 3 meses de seguimiento no había diferencias en DAS28, VSG y articulaciones tumefactas entre las 3 ramas de tratamiento, pero sí en los valores de HAQ, articulaciones dolorosas y PCR, siendo superiores en la rama de monoterapia frente a las ramas de terapia combinada⁸⁸. El estudio TEAR (NE 1b), por el contrario, no encuentra diferencias en resultados clínicos ni de daño radiológico entre terapia combinada desde el inicio frente a la terapia secuencial⁸⁹.

La actualización de esta RS ha identificado además 2 nuevos estudios sobre este tema. El primero de ellos (NE 1b), un estudio de no inferioridad, compara un esquema COBRA-light (prednisolona en pauta descendente+MTX) frente al esquema original COBRA (prednisolona en pauta descendente+MTX+sulfasalazina). A los 6 meses encuentran que ambas intervenciones disminuyen la actividad de la enfermedad en AR temprana sin diferencias entre las mismas⁹³. El segundo estudio (NE 1b), un estudio *post hoc* del antes mencionado estudio TEAR, analiza el grupo MTX frente a los grupos de terapia combinada (etanercept+MTX) y (MTX+sulfasalazina+hidroxicloroquina), encontrando que los pacientes que recibieron MTX en monoterapia, a las 102 semanas mantuvieron los beneficios de forma similar a los grupos que recibieron tratamientos combinados⁹.

En lo que se refiere a seguridad, los diferentes estudios analizados muestran que los FAME sintéticos son seguros, tanto en monoterapia como en terapia combinada. Solo 2 estudios (NE 2a) sugieren un incremento de cáncer⁹⁴ y de enfermedad pulmonar infecciosa⁹⁵ con MTX en comparación con otros FAME sintéticos.

Los resultados de los estudios identificados son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario, ya que los agentes terapéuticos evaluados son de uso común en nuestro entorno. Ambas estrategias —monoterapia y terapia combinada— son eficaces en pacientes con AR, con o sin esteroides. Las preferencias, expectativas y efectos secundarios deberán tenerse en cuenta a la hora de discutir las opciones de tratamiento con el paciente.

Recomendación 7. Se recomienda el uso de bajas dosis de glucocorticoides en el tratamiento inicial de la AR (en combinación con uno o más FAME sintéticos) durante los primeros meses y reducir la dosis progresivamente con el objetivo de su retirada definitiva

Existen evidencias de la utilidad de las dosis bajas de glucocorticoides como tratamiento inicial de la AR, pero no se conoce cuál es la duración óptima del tratamiento debido a que solo existen estudios hasta 2 años. Por su parte, las recomendaciones EULAR 2013 sugieren, basándose en la opinión de expertos, no prolongar su administración más de 6 meses.

La RS EULAR 2010 sobre el manejo de la AR con glucocorticoides⁹⁶ identificó 11 ECA (incluyendo 3 RS Cochrane) y concluyó que la adición de dosis bajas de glucocorticoides (7,5 mg/día o menos) a los FAME sintéticos en el tratamiento inicial de la AR de reciente comienzo son efectivos clínicamente y reducen la progresión radiológica cuando son utilizados durante 2 años de forma ininterrumpida (NE 1b)⁹⁷⁻⁹⁹. El uso de los glucocorticoides en los pacientes con AR de más de 2 años de evolución solo produjo una mejoría de los signos, síntomas y el estado funcional¹⁰⁰. El uso de los glucocorticoides como tratamiento puente hasta conseguir el efecto de un nuevo FAME en la AR produce mejores resultados clínicos después de un mes de tratamiento (NE 1b), pero su utilidad clínica y radiológica a la largo plazo es desconocida^{101,102}.

La RS EULAR 2013⁴ identificó 2 nuevos ECA, los estudios SAVE y CAMERA-II (NE 1b), que evaluaban la eficacia de los glucocorticoides en la AR de reciente inicio combinados con FAME sintéticos. El estudio CAMERA-II demostró que 10 mg diarios de

prednisona en una estrategia de control estrecho asociado a MTX (hasta 30 mg/semana) reduce el daño radiológico después de 2 años de tratamiento y aumenta la probabilidad de respuesta clínica (p. ej., mayor tasa de remisión, niveles más bajos de DAS y mejores resultados en HAQ). Esta estrategia de tratamiento además permitió que la mejoría clínica se alcanzara en menos tiempo y que disminuyeran las necesidades posteriores de otros tratamientos (p. ej., otros FAME sintéticos o biológicos)¹⁰³.

El estudio SAVE demostró que la administración de una dosis única de 120 mg de prednisona a los pacientes con artritis indiferenciada muy precoz no era capaz de prevenir el desarrollo ulterior de AR, no inducía la remisión clínica, ni disminuía las necesidades de iniciar un FAME sintético¹⁰⁴. El ensayo tREACH (NE 1b), mencionado anteriormente, compara la eficacia clínica en pacientes con AR precoz (<1 año de síntomas) durante un año en 3 ramas de tratamiento: a) triple terapia inicial con una única dosis intramuscular de glucocorticoides (6-metilprednisona 120 mg o triamcinolona 80 mg); b) triple terapia inicial con glucocorticoides orales en retirada a lo largo de 10 semanas, y c) MTX en monoterapia con glucocorticoides como en (b). Los autores usaron una estrategia «*treat to target*» para los ajustes de dosis e intensificación a terapia biológica. A los 3 meses se produjeron mejores resultados clínicos (40% menos intensificaciones), pero no hubo diferencias en la progresión radiológica después de un año. No se hallaron diferencias clínicas ni radiológicas entre las 2 terapias puentes de glucocorticoides¹⁰⁵.

Los resultados de los distintos estudios identificados en las 2 RS de EULAR son consistentes y demuestran la eficacia de la adición de glucocorticoides al tratamiento inicial (hasta 24 meses) de la AR de reciente inicio. Algunos estudios demuestran también que la monoterapia de glucocorticoides (p. ej., sin FAME sintético o biológico asociado) es eficaz en el control de los síntomas y signos de la AR^{106,107}. A pesar de que algunos ensayos clínicos controlados sugieren que los efectos adversos asociados al uso de dosis bajas de prednisona podrían ser modestos¹⁰⁸, todavía no hay suficientes evidencias sobre su eficacia y seguridad a largo plazo como para recomendar su uso prolongado, excepto en situaciones excepcionales.

Recomendación 8. Cuando el objetivo terapéutico no se ha alcanzado con la primera estrategia de uso de FAME sintético se pueden utilizar otros FAME sintéticos en terapia secuencial o combinada o añadir un biológico en función de las características del paciente y de la presencia de factores de mal pronóstico

El panel considera que la estratificación del riesgo es un aspecto importante en el manejo de la AR. Un estado de alta actividad de la enfermedad, positividad del factor reumatoide y/o de los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (ACPA) y la presencia de erosiones son factores de mal pronóstico^{109,110}.

En los pacientes sin factores de mal pronóstico que han fallado a una primera estrategia con FAME sintético (que casi siempre incluye MTX) se recomienda otra estrategia con FAME sintético en monoterapia (leflunomida o sulfasalazina) o en combinación (MTX + hidroxicloroquina + sulfasalazina o MTX + leflunomida). En los pacientes con algún factor de mal pronóstico se recomienda añadir un FAME biológico o, en caso de que la primera estrategia hubiera sido usar un primer FAME sintético en monoterapia, se podría usar una combinación de FAME sintéticos (MTX + hidroxicloroquina + sulfasalazina o MTX + leflunomida).

En AR con respuesta inadecuada a MTX, la adición de hidroxicloroquina + sulfasalazina ha demostrado eficacia clínica equivalente a la adición de un agente anti-TNF en 3 ECA (IFX en el estudio SWEFOT⁹¹, etanercept en los estudios TEAR^{9,89} y RACAT⁹⁰) de alta calidad (NE 1b), aunque la evolución radiológica en uno de los

ensayos clínicos fue significativamente menor en el grupo de pacientes en los que se añadió el agente anti-TNF⁹¹.

No existen datos procedentes de ensayos clínicos sobre el uso de MTX + leflunomida comparado con la adición de un agente biológico en pacientes con AR y respuesta inadecuada a MTX, por lo que este panel no puede recomendar, en base a la evidencia científica existente, su utilización en AR con factores de mal pronóstico y respuesta inadecuada a MTX en monoterapia. No obstante, el panel es consciente de la mala tolerabilidad de los pacientes españoles a la sulfasalazina, así como de la percepción extendida en nuestro medio asistencial de eficacia y seguridad de la combinación de MTX y leflunomida, por lo que, en casos seleccionados, la combinación de MTX y leflunomida podría ser una alternativa razonable al uso de MTX + hidroxicloroquina + sulfasalazina.

Por otra parte, tras respuesta inadecuada a MTX en pacientes con AR sin factores de mal pronóstico, podría valorarse el uso de FAME biológicos en aquellos casos en que las características del paciente hagan previsible bien la aparición de efectos secundarios con otros FAME sintéticos, en monoterapia o en combinación, bien una deficiente adherencia al régimen terapéutico.

El panel enfatiza que, tras la respuesta inadecuada a la primera estrategia con FAME sintéticos, debe considerarse de la máxima importancia un seguimiento estrecho del paciente y considerar un objetivo fundamental alcanzar un estado de, al menos, baja actividad de la enfermedad e, idealmente, de remisión a los 6 meses de haber comenzado la terapia con FAME.

Dada la importancia del uso eficiente de los recursos sanitarios, el panel considera que la mayor eficiencia a medio y largo plazo se obtiene induciendo un estado de remisión de la enfermedad en los primeros 6 meses de tratamiento, por lo que el uso de FAME biológicos está justificado tras el fracaso a la primera estrategia con FAME sintéticos en pacientes con factores de mal pronóstico.

Recomendación 9. En pacientes con AR activa en los que se considere indicado comenzar terapia con un FAME biológico se pueden utilizar, en combinación con MTX/otros FAME sintéticos, fármacos anti-TNF, abatacept, tocilizumab o, en determinadas circunstancias, rituximab

En base a las nuevas indicaciones de algunos fármacos biológicos y de las nuevas evidencias disponibles, se incrementa el grupo de agentes terapéuticos disponibles.

En pacientes con AR y respuesta insuficiente (RI) al MTX existe evidencia (NE 1a) para los 9 agentes biológicos disponibles en España (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, IFX, rituximab y tocilizumab), que confirma el efecto de rescate y la mayor eficacia terapéutica de la combinación FAME biológico + MTX frente a la continuación de la terapia con MTX en monoterapia¹¹¹⁻¹¹⁶. En esta situación clínica, la combinación FAME biológico + MTX vs. MTX presenta un riesgo relativo (RR) de alcanzar la respuesta ACR70 de 4,07 (IC 95%: 3,21-5,17). También existen datos que confirman para esta línea de tratamiento la mayor eficacia de la combinación FAME biológico + FAME sintético, distinto del MTX, vs. FAME sintético, en pacientes con RI a FAME sintético (RR para conseguir respuesta ACR70: 4,74 [IC 95%: 2,63-8,56])⁵.

No se recomienda la combinación de agentes biológicos entre sí porque no aportan mayor eficacia al control de la AR e incrementan el riesgo de desarrollar acontecimientos adversos, especialmente infecciones. No se ha encontrado evidencia científica de calidad suficiente para poder analizar la seguridad del uso combinado de denosumab con otras terapias biológicas en pacientes con AR.

Todos los FAME biológicos (excepto anakinra) muestran una eficacia terapéutica similar en el tratamiento de la AR con RI a MTX (NE 1a)⁵. Dos ensayos clínicos (NE 1b) han comparado directamente entre sí el efecto terapéutico de 2 agentes biológicos: el estudio

AMPLE¹¹⁶, que comparó abatacept + MTX vs. adalimumab + MTX en AR con menos de 2 años de evolución, y el estudio ADACTA¹¹⁷, que comparó la monoterapia con tocilizumab frente a la monoterapia con adalimumab. En el primero la respuesta clínica y radiológica fue similar, mientras que en el segundo tocilizumab fue más eficaz que adalimumab.

En la AR activa con RI a MTX se acostumbra iniciar el tratamiento biológico con anti-TNF combinado con MTX por razones diversas, entre las que se encuentran probablemente una mayor experiencia de los clínicos con estos agentes y mayor información de seguridad a largo plazo. Los ensayos clínicos y los metaanálisis^{52,118} (NE 1a) han demostrado que los anti-TNF combinados con MTX son superiores a la monoterapia con estos agentes biológicos, especialmente en lo que se refiere a la disminución de la velocidad de progresión del daño articular radiológico (puede haber dudas en el tamaño real de este efecto).

En la AR con respuesta insuficiente a MTX, la elección de abatacept, rituximab o tocilizumab depende de diferentes factores: preferencias del paciente, coste económico del fármaco, comorbilidades, vía de administración, experiencia del clínico e indicaciones (rituximab no tiene aprobación para la indicación en fallo a MTX). Estos agentes biológicos parecen muy similares entre sí, con las siguientes consideraciones (NE 1b)¹¹⁹⁻¹²²:

- La respuesta a rituximab es mayor en pacientes con factor reumatoide y/o ACPA+.
- La inmunosupresión/inmunomodulación ejercida por estos 3 FAME biológicos se revierte más rápidamente con abatacept y tocilizumab que con rituximab, cuyos efectos sobre la función inmune pueden durar más tiempo.
- Determinados condicionantes de comorbilidad (enfermedad desmielinizante, insuficiencia cardíaca congestiva, linfoma) pueden contraindicar la indicación de un anti-TNF y favorecer la indicación de alguno de estos agentes biológicos.
- Abatacept podría presentar un menor riesgo de desencadenar infecciones graves, lo cual resulta de especial interés en pacientes ancianos y con comorbilidades.

Recomendación 10. En pacientes con intolerancia o contraindicación a FAME sintéticos se puede utilizar tratamiento biológico en monoterapia. En este caso se puede considerar como opción preferente tocilizumab

Esta recomendación fue objeto de importantes discusiones entre los miembros del panel y fue necesario reescribirla en 2 ocasiones hasta lograr el acuerdo del 77% después de la tercera ronda Delphi. La redacción de la presente recomendación trata de matizar que, aunque se considera que tocilizumab tiene más probabilidades de ser eficaz en este perfil de pacientes, cualquiera de las otras opciones aprobadas en la AR son también aceptables.

La recomendación se basa en 3 líneas de evidencia. Primero, en el único estudio comparativo directo entre 2 FAME biológicos en monoterapia, el ADACTA¹¹⁷. Se trata de un estudio aleatorizado doble ciego, con bajo riesgo de sesgo (NE 1b), en el que se demuestra la superioridad de tocilizumab frente al anti-TNF adalimumab, ambos en monoterapia, tanto cuando se mide la eficacia mediante el DAS28, como cuando se utilizan otros índices con menos peso de los reactantes de fase (ACR20, 50, 70, SDAI o CDAI). Segundo, el tocilizumab es el único FAME biológico que ha demostrado superioridad en monoterapia frente a MTX^{65,123,124} (NE 1b). De hecho, ninguno de los otros FAME biológicos ha demostrado consistentemente en monoterapia una eficacia superior al MTX, salvo en el caso de su efecto sobre el daño estructural o su rapidez de acción^{5,56,118}. Tercero, tocilizumab tiene en monoterapia una eficacia similar a la de

la combinación con MTX¹²⁵ (NE 1b), mientras que los anti-TNF son menos eficaces en monoterapia que combinados con MTX^{5,118,126}. Por lo tanto, estas 3 líneas de evidencia apoyan que la eficacia de tocilizumab en monoterapia en AR es superior a la de los anti-TNF.

Una posible limitación de esta recomendación reside en que solo existen datos comparativos directos de tocilizumab con adalimumab. Sin embargo, se considera que, teniendo en cuenta los datos de múltiples estudios que avalan una eficacia muy similar de los otros FAME biológicos en monoterapia^{5,56,118,126} y los resultados mencionados en el párrafo anterior, resulta razonable extrapolar los datos de adalimumab a otros anti-TNF en este contexto, aunque por esta razón el GR se rebaja a B.

Cabe realizar una matización en el caso de etanercept. Existe un estudio abierto de 16 semanas (ADORE) en el que etanercept obtuvo en monoterapia una eficacia similar a su combinación con MTX¹²⁷. Sin embargo, otros 2 estudios, el TEMPO¹¹⁸, estudio aleatorizado doble ciego de 52 semanas de duración (NE 1b), y el JESMR¹²⁶, aleatorizado de 52 semanas de duración (NE 1b), muestran una mayor eficacia de la combinación etanercept + MTX frente a la monoterapia con etanercept. Además, esta mayor eficacia de la combinación se detecta también en un reciente metaanálisis de la Cochrane¹²⁸. No existen estudios que comparen etanercept con otros anti-TNF en monoterapia. Por lo tanto, a pesar de cierta evidencia contradictoria en el caso de este fármaco, y en ausencia de estudios comparativos directos con otros anti-TNF en monoterapia, el panel considera mayoritariamente que no hay evidencia consistente para considerar a etanercept de forma diferente a los otros anti-TNF en monoterapia.

Por último, el panel quiere resaltar que esta recomendación no pretende suponer un apoyo a la monoterapia con biológico. Existe acuerdo, en línea con las recomendaciones EULAR¹¹⁷, de que los FAME biológicos deben usarse preferentemente en combinación con FAME sintéticos, incluso en el caso del tocilizumab.

Recomendación 11. Se recomienda que, después del fracaso a un primer FAME biológico, el paciente sea tratado con otro FAME biológico. Si el primero ha sido un anti-TNF, el paciente puede recibir otro anti-TNF u otro FAME biológico con un mecanismo de acción diferente

Al menos 5 ensayos clínicos, doble ciego, aleatorizados¹²⁹⁻¹³³ han demostrado en el análisis del objetivo primario la eficacia de abatacept, rituximab, tocilizumab y golimumab, y en un subanálisis la de certolizumab en pacientes que previamente habían fracasado a otro biológico (NE 1b). No hay ensayos clínicos que comparen la eficacia entre sí del segundo biológico. Sin embargo, un reciente metaanálisis¹³⁴ de comparaciones indirectas en red concluye que, en pacientes que han fracasado a un anti-TNF, la utilización de abatacept, rituximab y tocilizumab puede ser superior a la utilización de un segundo anti-TNF (NE 1a). De alguna manera, este metaanálisis de comparaciones indirectas apoya los estudios observacionales de registros¹³⁵⁻¹³⁹ que comparan la eficacia de un segundo anti-TNF con rituximab, abatacept y certolizumab (NE 2b).

Toda la evidencia publicada muestra la eficacia de la utilización de un segundo biológico en pacientes que han fracasado a un anti-TNF. No existen suficientes datos publicados sobre la eficacia de un segundo biológico en pacientes que han fracasado a biológicos diferentes de anti-TNF.

Estos resultados son aplicables a nuestro sistema de salud, donde la utilización de los anti-TNF como primer biológico es la práctica más generalizada.

En los ensayos clínicos, la seguridad del segundo biológico no parece muy diferente del grupo control¹²⁹⁻¹³³ (NE 1b).

Recomendación 12. En pacientes con AR establecida en remisión o baja actividad persistente se puede considerar reducir progresivamente las dosis de biológico, sobre todo si están tratados en combinación con FAME sintéticos. No se recomienda la suspensión del tratamiento biológico sin reducción previa por el alto riesgo de recaída.

Un área de gran interés e incertidumbre es si una vez alcanzado el objetivo terapéutico se puede reducir la dosis o interrumpir el tratamiento biológico manteniendo el grado de eficacia conseguido.

Múltiples estudios^{46,140-147} indican que, en la AR establecida, habitualmente la retirada de los anti-TNF es poco eficaz.

En el estudio PRESERVE, a los 12 meses de la suspensión del anti-TNF, el 57% de los pacientes con baja actividad sufrieron un rebrote de la enfermedad, frente al 21% de los que redujeron la dosis del etanercept (25 mg etanercept/semana + MTX) y al 18% en los pacientes que continuaron con dosis plenas (50 mg etanercept/semana + MTX)¹⁴³. En el estudio CERTAIN, tan solo 3 de los 17 pacientes que habían alcanzado remisión (CDAI \leq 2,8) a la semana 24 de tratamiento con certolizumab consiguen mantenerla a la semana 52⁴⁶. Por último, en el estudio DOSERA solo el 13% de los pacientes que suspendieron el anti-TNF mantenían el estado de baja actividad/remisión (DAS28 \leq 3,2) frente al 44% de los pacientes que recibían la mitad de dosis y el 52% que continuaban con dosis plenas (50 mg etanercept/semana + MTX)¹⁴⁷.

En la AR establecida, diversos estudios observacionales de retirada del anti-TNF encuentran tasas de remisión a los 12 meses de entre el 25 y el 43%^{140,145}, y en baja actividad entre el 16%¹⁴⁶, el 18,5%¹⁴¹ y el 55%¹⁴⁵.

En la AR de reciente comienzo tratada inicialmente con anti-TNF, la retirada del biológico es más eficaz. Después de la suspensión del anti-TNF, el estudio TNF20 encuentra tasas de remisión del 70% a los 12 meses¹⁴⁸ y el BeST del 52% a los 5 años. El 48% restante de los pacientes requirieron la reintroducción del tratamiento a los 17 meses (RIQ 3-47)^{149,150}. En el estudio IDEA, el 78,6% de los pacientes en remisión más de 6 meses mantenían dicho estado cuando se suspendía el anti-TNF⁴⁴. En el estudio PRIZE, el 38,5% de los pacientes en remisión que continuaban solo con MTX seguían en remisión a la semana 39, frente al 63,5% de los pacientes tratados con la mitad de la dosis de etanercept + MTX y al 23% que se trataron con placebo¹⁵¹. Por último, en el estudio HIT-HARD no existen diferencias en el DAS 28 entre los pacientes aleatorizados a recibir MTX + placebo frente a MTX + adalimumab durante las primeras 24 semanas y a quienes se les interrumpe el tratamiento con adalimumab y continúan con MTX + placebo, aunque sí se observan diferencias significativas en la progresión radiográfica¹⁵². En el estudio OPTIMA se ha descrito que la mayoría de los pacientes que retiraron el tratamiento con adalimumab después de alcanzar el objetivo de baja actividad después de 6 meses de tratamiento con adalimumab + MTX siguieron en actividad baja o remisión durante las siguientes 52 semanas¹⁶.

Existen estudios con agentes diferentes a los anti-TNF. En el estudio ORION, en pacientes tratados con abatacept en remisión (DAS28-PCR $<$ 2,3), el 41,2% de los pacientes que suspendían el tratamiento mantenían la remisión a la semana 52 frente al 64,7% de los que continuaron el tratamiento¹⁵³. En el estudio AVERT, el 14,8% de los pacientes en remisión con abatacept + MTX a los 12 meses de tratamiento, la seguían manteniendo 6 meses después tras la retirada de todo tratamiento. En los tratados solamente con abatacept, el 12,4% conseguían mantener dicho estado a los 6 meses tras la suspensión del biológico¹⁵⁴.

El estudio DREAM, que evalúa las tasas de remisión tras la suspensión de tocilizumab, encuentra que a las 52 semanas el 13,4% de los pacientes seguía en baja actividad y el 9,1% alcanzaba la remisión¹⁵⁵. En el ACT-RAY el 50,4% de los pacientes en remisión a la semana 52 (ya fueran pacientes tratados con tocilizumab + MTX

o tratados con tocilizumab + placebo) mantenían la remisión 52 semanas tras la retirada del tocilizumab¹⁵⁶.

Con respecto a la eficacia de la reducción de dosis del tratamiento biológico, en el mantenimiento del estado de remisión o baja actividad, los estudios PRESERVE¹⁴³, DOSERA¹⁴⁷ y PRIZE¹⁵¹, que comparan la eficacia de la retirada completa del biológico + MTX (etanercept en los 3 casos) frente a una reducción de dosis, encuentran que la administración de una dosis reducida resulta en una menor eficacia con respecto a la administración de dosis plenas, siendo estas diferencias, no obstante, estadísticamente no significativas.

Adicionalmente, 3 estudios observacionales muestran que la reducción de dosis mediante una estrategia de «*treat to target*» puede ser eficaz en la práctica clínica^{146,157,158}.

Una actitud más realista aunque con mucha menos evidencia es la disminución de dosis una vez conseguidos los objetivos terapéuticos, ya que los resultados son ligeramente inferiores al tratamiento con dosis plenas. Recientemente la SER ha publicado un documento de consenso en el que se recogen las recomendaciones basadas principalmente en la opinión de expertos sobre esta cuestión¹⁵⁹.

Recomendación 13. A la hora de definir el objetivo terapéutico y la estrategia de tratamiento, incluidos los ajustes de dosis, además de los parámetros de actividad de la enfermedad y de la progresión del daño estructural, se deben tener en cuenta la presencia de comorbilidades y la seguridad del fármaco

El propósito de esta recomendación es que, cuando se indiquen tratamientos para la AR, se tengan en cuenta las comorbilidades, además de los riesgos y los posibles efectos adversos de estos fármacos.

La presencia de comorbilidad puede afectar tanto a la estrategia de los tratamientos como a los resultados de la eficacia (NE 2b)¹⁶⁰⁻¹⁶². Actualmente no existen criterios específicos de indicaciones de biológicos para su uso en pacientes con comorbilidades importantes, por lo que esta condición hace que en muchos de estos pacientes, incluso con actividad alta o deterioro progresivo del daño estructural, se retrase el inicio de estas terapias. En estos pacientes, valorando el riesgo/beneficio, se podría seleccionar el medicamento más apropiado y ajustar las dosis más recomendables (NE 5). En estudios de estrategias de ajustes de tratamiento, el perfil de seguridad en los diferentes regímenes de las dosis empleadas son similares^{16,143,163}.

El objetivo terapéutico debería ser conseguir la remisión o la baja actividad de la enfermedad. Sin embargo, por lo anteriormente expuesto, en los pacientes con comorbilidades o contraindicaciones, obtener la remisión o la baja actividad de la enfermedad no debería ser imprescindible, pudiéndose obtener también con ello un buen resultado.

En los pacientes con AR, un alto grado de inflamación de forma mantenida se puede asociar con la aparición de comorbilidades. Por lo tanto, un tratamiento efectivo puede a su vez también prevenir las (NE 2b)¹⁶⁴⁻¹⁶⁸.

Los resultados en los que se basa esta recomendación tienen bajo NE, dado que la presencia de comorbilidades suele ser una causa de exclusión en los ensayos clínicos. Las conclusiones son extraídas de forma indirecta de estudios caso-control o de ensayos clínicos en los que no eran precisamente objetivos primarios del estudio. Los ensayos clínicos suelen ser de corta duración y los estudios observacionales, debido a la heterogeneidad de los grupos de pacientes, hacen difícil la concreción de conclusiones.

No obstante, esta recomendación es de fácil consenso, en el sentido de que hay que tener en cuenta situaciones de práctica clínica en las que tengamos pacientes con comorbilidades, factores de mal pronóstico o con efectos secundarios y en los que no se debe

marcar como objetivo la remisión completa o la baja actividad de la enfermedad, sin que por ello dejemos de obtener también un buen resultado.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Raimon Sanmartí es miembro del Consejo Asesor de Medicación Hospitalaria de Dispensación Ambulatoria del Servei Català de la Salut (Catalut). Ha recibido financiación para asistir a cursos/congresos por parte de MSD, Abbvie, Roche y Pfizer; honorarios como ponente por MSD, Abbvie, Roche, Pfizer, UCB y Bristol; financiación de programas educativos o cursos por Bristol y MSD; financiación por participar en investigación por Roche; por consultoría por MSD, Abbvie, Roche, Pfizer, UCB y Bristol.

Susana García declara no tener ningún conflicto de intereses.

José María Álvaro-Gracia ha recibido financiación para asistir a cursos/congresos por parte de Pfizer y Roche; honorarios como ponente por BMS, Abbvie, MSD, Pfizer, UCB, Roche, Jansen-Cilag, Abbvie y Amgen; financiación por participar en investigación por UCB, Roche y Amgen; por consultoría por BMS, Pfizer, UCB, Roche y Jansen-Cilag.

José Luis Andreu ha recibido financiación para asistir a cursos/congresos por parte de Pfizer, Abbvie, Gebro y Menarini; honorarios como ponente por Abbvie, GSK, Roche y UCB; por consultoría por UCB y GSK.

Alejandro Balsa ha recibido financiación para asistir a cursos/congresos por parte de Roche, BMS, Pfizer, Abbvie y MSD; honorarios como ponente por Roche, BMS, Pfizer y Abbvie; financiación de programas educativos o cursos por Roche y Pfizer; financiación por participar en investigación por Pfizer; por consultoría por Roche, BMS, Pfizer, Abbvie y MSD.

Rafael Cáliz ha recibido financiación para asistir a cursos/congresos por parte de MSD, Roche, Abbvie y Pfizer; honorarios como ponente por BMS, Menarini, Roche, Pfizer y GSK.

Antonio Fernández-Nebro ha recibido financiación para asistir a cursos/congresos por parte de MSD, Pfizer, BMS, Abbvie, Roche y Amgen; honorarios como ponente por MSD, Pfizer, BMS, Abbvie y Roche; por consultoría por MSD, Pfizer, BMS, Abbvie y Roche.

Iván Ferraz-Amaro ha recibido financiación para asistir a cursos/congresos por parte de Abbvie, MSD y Pfizer; honorarios como ponente por Abbvie.

Juan Jesús Gómez-Reino ha recibido financiación para asistir a cursos/congresos por parte de Abbott, BMS, MSD, Pfizer, Roche y UCB; honorarios como ponente por Abbott, BMS, MSD, Pfizer, Roche y UCB; financiación de programas educativos o cursos por MSD, Pfizer, Roche y UCB; por consultoría por Abbott, BMS, MSD, Pfizer, Roche y UCB.

Isidoro González ha recibido financiación para asistir a cursos/congresos por parte de MSD, Actelion, Abbvie y Pfizer; honorarios como ponente por UCB, Roche, Abbott y BMS; financiación por participar en investigación por Amgen y Tigenix; por consultoría por Pfizer; es accionista de Zeltia.

Sara Marsal ha recibido financiación para asistir a cursos/congresos por parte de Pfizer y Roche; honorarios como ponente por BMS, Roche y UCB; financiación de programas educativos o cursos por Roche y UCB; financiación por participar en investigación por Roche; por consultoría por Pfizer, Roche, UCB y BMS.

Emilio Martín-Mola ha recibido honorarios como ponente por parte de Pfizer, MSD, BMS y Abbott; por consultoría por MSD, Pfizer, Celgene, Abbott y Roche.

Víctor Manuel Martínez-Taboada ha recibido financiación para asistir a cursos/congresos por parte de Abbott, Menarini y Pfizer; honorarios como ponente por Esteve, Abbott, Roche y UCB; financiación por participar en investigación por Roche, MSD, Amgen, GlaxoSmithKline, UCB y Pfizer; por consultoría por UCB, Roche, Cellerix, Pfizer, Sobi, Servier y Hospira.

José Vicente Moreno Muelas ha recibido financiación para asistir a cursos/congresos por parte de Gebro, Pfizer y Abbvie.

Ana M. Ortiz ha recibido financiación para asistir a cursos/congresos por parte de Abbvie, Amgen, GSK, Lilly, Menarini, MSD, Pfizer, Roche y UCB; honorarios como ponente por Abbvie, Esteve, MSD, Pfizer, Roche y UCB; financiación por participar en investigación por Roche; por consultoría por Abbvie.

Jesús Tornero ha recibido financiación para asistir a cursos/congresos por parte de Pfizer; honorarios como ponente por Gebro, Pfizer, FAES FARMA, UCB, Menarini y Grunenthal; por participar en investigación por Roche.

Agradecimientos

A los autores de las diferentes revisiones sistemáticas: Ana M. Ortiz, Miguel Ángel Abad, Claudia Alejandra Pereda, María Betina Nishishinya, Jesús Maese y Eugenio Chamizo. A Federico Díaz-González, director de la Unidad de Investigación de la SER, por contribuir a preservar la independencia de este documento. A Mercedes Guerra, documentalista de la SER, y Daniel Seoane, metodólogo de la SER.

Bibliografía

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094–108.
2. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Alvaro I, et al. Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2010;6:23–36.
3. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492–509.
4. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewe R, Buch MH, Smolen JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: A systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:510–5.
5. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:516–28.
6. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:529–35.
7. Centre for Evidence Based Medicine [Internet]. Oxford: CEBM. Levels of Evidence (March 2009); 2014 [consultado 2014]. Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
8. 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;73:861–70.
9. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, Cofield SS, Bridges SL Jr, Ranganath VK, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: Results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1985–94.

10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580–8.
11. Emery P, Durez P, Dougados M, Legerton CW, Becker JC, Vratisanos G, et al. 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;69:510–6.
12. Saleem B, Mackie S, Quinn M, Nizam S, Hensor E, Jarrett S, et al. Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1178–80.
13. Verstappen SM, McCoy MJ, Roberts C, Dale NE, Hassell AB, Symmons DP. 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;69:503–9.
14. Ma MH, Scott IC, Kingsley GH, Scott DL. Remission in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37:1444–53.
15. 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;372:375–82.
16. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: The randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet.* 2014;383:321–32.
17. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:263–9.
18. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra MO, Haagsma CJ, Den Broeder AA, et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: A study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:845–50.
19. Jayakumar K, Norton S, Dixey J, James D, Gough A, Williams P, et al. Sustained clinical remission in rheumatoid arthritis: Prevalence and prognostic factors in an inception cohort of patients treated with conventional DMARDs. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:169–75.
20. Prince FH, Bykerk VP, Shadick NA, Lu B, Cui J, Frits M, et al. Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R68.
21. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: Defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2625–36.
22. Van Tuyl LH, Felson DT, Wells G, Smolen J, Zhang B, Boers M. Evidence for predictive validity of remission on long-term outcome in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:108–17.
23. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: The impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:823–7.
24. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63:573–86.
25. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3702–11.
26. Zhang B, Combe B, Rincheval N, Felson DT. Validation of ACR/EULAR definition of remission in rheumatoid arthritis from RA practice: The ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R156.
27. Iking-Konert C, Aringer M, Wollenhaupt J, Mosch T, Tuerk S, Feist E, et al. Performance of the new 2011 ACR/EULAR remission criteria with tocilizumab using the phase IIIb study TAMARA as an example and their comparison with traditional remission criteria. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1986–90.
28. Navarro-Millan I, Chen L, Greenberg JD, Pappas DA, Curtis JR. Predictors and persistence of new-onset clinical remission in rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:137–43.
29. Thiele K, Huscher D, Bischoff S, Spathling-Mestekemper S, Backhaus M, Aringer M, et al. Performance of the 2011 ACR/EULAR preliminary remission criteria compared with DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1194–9.
30. Masri KR, Shaver TS, Shahouri SH, Wang S, Anderson JD, Busch RE, et al. Validity and reliability problems with patient global as a component of the ACR/EULAR remission criteria as used in clinical practice. *J Rheumatol.* 2012;39:1139–45.
31. Klarenbeek NB, Koevoets R, van der Heijde DM, Gerards AH, ten Wolde S, Kerstens PJ, et al. Association with joint damage and physical functioning of nine composite indices and the 2011 ACR/EULAR remission criteria in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1815–21.
32. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: Evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3761–73.
33. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2958–67.
34. Nguyen H, Ruysen-Witrand A, 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;53:2110–8.
35. Scire CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: Power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1092–7.
36. Balsa A, de Miguel E, Castillo C, Peiteado D, Martin-Mola E. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:683–90.
37. Sakellariou G, Scire CA, Verstappen SM, Montecucco C, Caporali R. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:245–9.
38. Combe B, Dasgupta B, Louw I, Pal S, Wollenhaupt J, Zerbini CA, et al. Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: Results of the GO-MORE study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1477–86.
39. 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 randomised, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381–90.
40. Heimans L, Boer KV, Koudijs KM, Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, Harbers JB, et al. Health-related quality of life and functional ability in patients with early arthritis during remission steered treatment: Results of the IMPROVED study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R173.
41. Heimans L, Wevers-de Boer KV, 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;73:1356–61.
42. Horslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, Podenphant 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;73:654–61.
43. 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;72:851–7.
44. 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;73:75–85.
45. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, 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;73:1027–36.
46. Smolen JS, Emery P, Ferraccioli GF, Samborski W, Berenbaum F, Davies OR, et al. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: The CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:843–50.
47. Van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Ewals JA, Han KH, Hazes JM, et al. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:4–12.
48. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Guler-Yuksel M, Zwiderman AH, Kerstens PJ, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:914–21.
49. Van Eijk IC, Nielen MM, van der Horst-Bruinsma I, Tjhuis GJ, Boers M, Dijkmans BA, et al. Aggressive therapy in patients with early arthritis results in similar outcome compared with conventional care: The STREAM randomized trial. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:686–94.
50. Pope JE, Haraoui B, Thorne JC, Vieira A, Poulin-Costello M, Keystone EC. The Canadian Methotrexate and Etanercept Outcome Study: A randomised trial of discontinuing versus continuing methotrexate after 6 months of etanercept and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:2144–51.
51. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3226–35.
52. 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;54:26–37.

53. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette 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;72:64–71.
54. 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;50:3432–43.
55. 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;54:1063–74.
56. 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;343:1586–93.
57. Sociedad Española de Reumatología. Proyecto EMAR II. Variabilidad en el manejo de la artritis reumatoide y las espondiloartritis en España. Informe de resultados. Madrid: SER, 2011 [updated February 2011] [consultado 5 Sep 2013]. Disponible en: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/Emar/EMAR.Informe.pdf>
58. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Austin JS, Veitch TA, Lee JY, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1994;121:833–41.
59. Shiroky JB, Neville C, Esdaile JM, Choquette D, Zimmer M, Hazeltine M, et al. Low-dose methotrexate with leucovorin (folic acid) in the management of rheumatoid arthritis. Results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1993;36:795–803.
60. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: Drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1549–51.
61. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Wahrlich 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;58:73–81.
62. Chalam VCST, Price T, Baskar S, Mulherin D, Molloy C, Keay F, et al. A retrospective study of the effects of switching from oral to subcutaneous methotrexate on disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2013;52 Suppl 1:i84.
63. Hazlewood G, Thorne C, Pope J, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al. The comparative effectiveness of oral methotrexate versus subcutaneous methotrexate for the initial treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:A246.
64. Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1232–4.
65. Jones G, Sebban 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;69:88–96.
66. 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;370:2377–86.
67. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurler F, Loew-Friedrich I, Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:495–505.
68. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al., Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med.* 1999;159:2542–50.
69. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Saez I, Malaise M, Tzioufas AG, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: The Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:732–9.
70. Strangfeld A, Hiese F, Kekow J, von Hinueber U, Tony HP, Dockhorn R, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1856–62.
71. Capell HA. Clinical efficacy of sulphasalazine—a review. *Br J Rheumatol.* 1995;34 Suppl 2:35–9.
72. Keystone EC, Wang MM, Layton M, Hollis S, McInnes IB. Clinical evaluation of the efficacy of the P2X7 purinergic receptor antagonist AZD9056 on the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in patients with active disease despite treatment with methotrexate or sulphasalazine. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1630–5.
73. Pullar T, Hunter JA, Capell HA. Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis: Relationship of dose and serum levels to efficacy. *Br J Rheumatol.* 1985;24:269–76.
74. Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1989;1:1036–8.
75. Van Riel PL, van Gestel AM, van de Putte LB. Long-term usage and side-effect profile of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995;34 Suppl 2:40–2.
76. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al., European Leflunomide Study Group. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: A double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 1999;353:259–66.
77. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1997;350:309–18.
78. Felton DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum.* 1992;35:1117–25.
79. Neumann VC, Grindulis KA, Hubball S, McConkey B, Wright V. Comparison between penicillamine and sulphasalazine in rheumatoid arthritis: Leeds-Birmingham trial. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;287:1099–102.
80. Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, Apras S, Kiraz S, Ertenli I, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:699–704.
81. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al., FIN-RACo trial group. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: A randomised trial. *Lancet.* 1999;353:1568–73.
82. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulphasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1996;334:1287–91.
83. Gonzalez-Alvaro I, Descalzo MA, Carmona L. Trends towards an improved disease state in rheumatoid arthritis over time: Influence of new therapies and changes in management approach: Analysis of the EMECAR cohort. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R138.
84. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964–75.
85. Katz SJ, Russell AS. Re-evaluation of antimalarials in treating rheumatic diseases: Re-appreciation and insights into new mechanisms of action. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:278–81.
86. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;Cd000959.
87. Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int.* 2011;31:445–9.
88. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: First results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:72–8.
89. 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;64:2824–35.
90. 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;369:307–18.
91. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslund K, Albertsson K, Ernestam S, Pettersson 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;379:1712–20.
92. Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, van der Kooij SM, Han KH, Runday HK, Kerstens PJ, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1039–46.
93. Den Uyl D, ter Wee M, Boers M, Kerstens P, Voskuyl A, Nurmohamed M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy ("COBRA-light") compared to the original COBRA strategy: Clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1071–8.
94. Solomon DH, Kremer JM, Fisher M, Curtis JR, Furer V, Harrold LR, et al. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43:489–97.
95. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:803–12.
96. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1010–4.
97. Choy EH, Kingsley GH, Khoshaba B, Pipitone N, Scott DL. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established

- rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1288–93.
98. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafstrom 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;52:3360–70.
 99. 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;52:3371–80.
 100. Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin 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;63:797–803.
 101. Van der Veen MJ, Bijlsma JW. The effect of methylprednisolone pulse therapy on methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 1993;12:500–5.
 102. Van Gestel AM, Laan RF, Haagsma CJ, van de Putte LB, van Riel PL. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol.* 1995;34:347–51.
 103. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, Verstappen SM, Tekstra J, Ton E, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156:329–39.
 104. Machold KP, Landewe R, Smolen JS, Stamm TA, van der Heijde DM, Verpoort KN, et al. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:495–502.
 105. De Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy: 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1331–9.
 106. Bijlsma JW, Hoes JN, van Everdingen AA, Verstappen SM, Jacobs JW. Are glucocorticoids DMARDs? *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:268–74.
 107. Kirwan JR. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1995;333:142–6.
 108. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Ines LB, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: Published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:285–93.
 109. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW, Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1114–21.
 110. Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Ronday HK, Seys PEH, Kerstens PJS, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: Post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1333–7.
 111. Choy E, McKenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, van Lunen B, et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology.* 2012;51:1226–34.
 112. 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;20:531–8.
 113. Kang YM, Park W, Park YE, Choe JY, Bae S-C, Cho CS, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) with concomitant methotrexate (MTX) in Korean rheumatoid arthritis (RA) patients (PTS) with an inadequate response to MTX. *Ann Rheum Dis.* 2013;71 Suppl 3:666.
 114. Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, Aletaha D, Burmester GR, Combe B, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:987–94.
 115. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:976–86.
 116. 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 IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:28–38.
 117. 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;381:1541–50.
 118. 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;363:675–81.
 119. Guyot P, Taylor P, Christensen R, Pericleous L, Poncet C, Lebmeier M, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: A network meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R204.
 120. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay JL, Carreno L, Armstrong G, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1683–93.
 121. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Paterly 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;70:39–46.
 122. Tanaka T, Narazaki M, Ogata A, Kishimoto T. A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukin-6 blockade strategy. *Semin Immunol.* 2014;26:88–96.
 123. Burmester GR, Rigby W, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab in combination therapy and monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis: Clinical and radiographic outcomes from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2013;65(S10):S1182–3.
 124. 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;66:1162–7.
 125. 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;72:43–50.
 126. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S. 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 Rheumatol.* 2011;38:1585–92.
 127. 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;65:1478–83.
 128. Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, Burls A, Tugwell P, Wells GA. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD004525.
 129. 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;54:2793–806.
 130. 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;67:1516–23.
 131. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:547–54.
 132. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe 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;374:210–21.
 133. Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TW, Emery P, Pope J, Massarotti EM, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: Results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:2204–14.
 134. Kim HL, Lee MY, Park SY, Park SK, Byun JH, Kwon S, et al. Comparative effectiveness of cycling of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors versus switching to non-TNF biologics in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF-alpha inhibitor using a Bayesian approach. *Arch Pharm Res.* 2014;37:662–70.
 135. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Moller B, Dehler S, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1417–23.
 136. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, Rosello R, Sanmarti R, Romero AB. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: The MIRAR Study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1861–4.
 137. Hirabara S, Takahashi N, Fukaya N, Miyake H, Yabe Y, Kaneko A, et al. Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies. *Clin Rheumatol.* 2014;33:1247–54.
 138. Leffers HC, Ostergaard M, Glinthorg B, Krogh NS, Foged H, Tarp U, et al. Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: Results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1216–22.
 139. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis

- patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1108–15.
140. Brocq O, Millasseau E, Albert C, Grisot C, Flory P, Roux CH, et al. Effect of discontinuing TNFalpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2009;76:350–5.
 141. Harigai M, Takeuchi T, Tanaka Y, Matsubara T, Yamanaka H, Miyasaka N. Discontinuation of adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients after achieving low disease activity. *Mod Rheumatol*. 2012;22:814–22.
 142. Nawata M, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Mod Rheumatol*. 2008;18:460–4.
 143. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381:918–29.
 144. 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;74:389–95.
 145. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1286–91.
 146. Van der Maas A, Kievit W, van den Bemt BJ, van den Hoogen FH, van Riel PL, den Broeder AA. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: An observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1849–54.
 147. Van Vollenhoven RF, Ostergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Klackenbergh A, et al. In rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity on methotrexate plus etanercept, continuation of etanercept 50 mg weekly or 25 mg weekly are both clinically superior to discontinuation: Results from a randomized, 3-armed, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:4171.
 148. 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;52:27–35.
 149. Van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, van Schaardenburg D, Hulsmans HM, Kerstens PJ, et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: Subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1389–94.
 150. Van der Kooij SM, le Cessie S, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, van Zeben D, Kerstens PJ, et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1153–8.
 151. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martin-Mola E, Buch MH, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;371:1781–92.
 152. 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-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:844–50.
 153. Takeuchi 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. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:A613.
 154. Emery P, Burmester G, Bykerk V, Combe B, Furst DE, Barre E, et al. Induction of clinical remission followed by drug-free withdrawal with abatacept combination and monotherapy in early RA: Results from the AVERT study over 18 months. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 Suppl 2:69.
 155. Nishimoto N, 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;24:17–25.
 156. Huizinga TW, 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*. 2014;73 Suppl 2:685.
 157. Van den Bemt BJ, den Broeder AA, Sniijders GF, Hekster YA, van Riel PL, Benraad B, et al. Sustained effect after lowering high-dose infliximab in patients with rheumatoid arthritis: A prospective dose titration study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1697–701.
 158. Van Herwaarden N, Herfkens-Hol S, van der Maas A, van den Bemt BJ, van Vollenhoven RF, Bijlsma JW, et al. Dose reduction of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:390–4.
 159. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, Garcia-Vicuna R, Hernandez-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014. Epub ahead of print.
 160. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:62–8.
 161. Nakajima A, Inoue E, Shimizu Y, Kobayashi A, Shidara K, Sugimoto N, et al. Presence of comorbidity affects both treatment strategies and outcomes in disease activity, physical function, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34:441–9.
 162. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, Woodworth T, Khanna D, Hahn T, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1809–17.
 163. Mariette X, Rouanet S, Sibilia J, Combe B, le Loet X, Tebib J, et al. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: A non-inferiority randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1508–14.
 164. Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Fored M, Backlin C, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: Relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:648–53.
 165. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:692–701.
 166. Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, Perez-Zafra B, Sellas A, de Abajo F, et al. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:71–80.
 167. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis*. 2008;67:64–9.
 168. Low A, Hyrich K, Lunt M, Mercer L, Gale C, Watson K, et al. P2. Incidence and severity of myocardial infarction in subjects receiving anti-tumour necrosis factor drugs for rheumatoid arthritis: Results from linking the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis and Myocardial Ischaemia National Audit Project. *Rheumatology*. 2014;53 Suppl 1:i34–5.