

Primer consenso cubano sobre el uso de terapia convencional y biológica en pacientes con artritis reumatoide

First Cuban consensus on the use of conventional and biological therapy in patients with rheumatoid arthritis

Zoila Marlene Guibert Toledano,^{1*} Witjal Manuel Bermúdez Marrero, Alfredo Antonio Hernández Martínez, Ricardo Morasen Cuevas, Gil Alberto Reyes Llerena, Miguel Hernán Estévez Del Toro, Aracelis Chico Capote, Osvaldo Caliste Manzano, Eduardo Bicet Dorzón, Ana Marta López Mantecón, Beatriz Benítez Cuevas, Isabel Leyva Alfaro, Bernardo Martínez Despaigna, Zoe Alina González Otero, Celestino Fusté Jiménez, Ricardo Suárez Martín, Bárbara Lorenza Suárez Rodríguez, Jorge Luis Egües Mesa, Wonderly Nerey González, Eugenio Alejandro Reyes Medina, José Pedro Martínez Larrarte, Mercedes del Carmen de León Castillo, Jesús Alberto González Lemus, Eduardo del Campo Avilés, Adelaida García Stevens, Halie Mirabal Sánchez, Yanileydys Hernández Muñís, Mabel Caballé Ferreira, Rafael Gil Armenteros, Yusimí Reyes Pineda, Santa Yarelis Gómez Conde, María del Carmen Blanco de la Portilla, Margarita Hernández García, Zuzel Figueroa Puente, Dolores Cantera Ocegüera, Elsi Chall Rodríguez, Cecilia Coto Hermosilla, Yanet Rodríguez Zulueta, Silvia María Pozo Abreu

¹El número de ORCID y la afiliación de los autores se puede ver al final del artículo.

*Autor para la correspondencia: marleneg@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La elaboración de recomendaciones dirigidas al tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en el contexto cubano puede ser una de las vías para lograr un mejor control de esta enfermedad.

Objetivo: Consensar y actualizar aspectos relevantes de la terapia modificadora de la AR, convencional y biológica, en Cuba.

Métodos: Se convocó a 18 especialistas pertenecientes a 8 provincias de Cuba, expertos en la atención de la AR, según los años de dedicación a la especialidad, las conferencias sobre este tema y sus publicaciones. La primera reunión ocurrió en marzo del 2016 en el hospital provincial de Villa Clara, Cuba, con la participación de todos los expertos. Se desarrolló la revisión de la bibliografía sobre terapia convencional y biológica recopilada previamente por los participantes, y se formaron dos equipos: el primero abordaría todo lo referente a la terapia convencional en AR (TCAR) y el otro la terapia biológica en AR (TBAR). Se confeccionaron tres cuestionarios relacionados con el uso de corticoesteroides, TCAR y TBAR, respondidos por los participantes mediante correo electrónico. En una segunda reunión, efectuada en octubre del 2016 en La Habana, se llevó a cabo el análisis de todas las respuestas aportadas. Las preguntas cuya respuesta tuviera 90 % o más votos se consideraron como recomendación.

Resultados: Los cuestionarios fueron respondidos por el 95 % de los participantes. Se establecieron 9 recomendaciones y 1 algoritmo. Las recomendaciones son las siguientes: el metotrexato es la droga de elección en el tratamiento de la AR después del diagnóstico; se recomienda la administración de otro fármaco convencional (DMARDc) (azatioprina, salazosulfapiridina, antimaláricos y leflunomida) en los enfermos con diagnóstico de AR activa en quienes el metotrexato estuviera contraindicado o existiera fallo en la respuesta—contemplar la administración de bajas dosis de prednisona o equivalente (< 7,5 mg/día) asociadas a DMARDc en pacientes con AR activa de moderada a grave, por el menor tiempo posible—; realizar control serológico incluyendo pruebas para virus de hepatitis B, C y pesquisaje para VIH en todos los pacientes con diagnóstico de AR antes de iniciar tratamiento con DMARDc y biológicos; en los pacientes en remisión o, al menos, con un DAS-28 por debajo de 3.2, se debe considerar retirar uno de los DMARD o la reducción, a la mínima expresión posible, de la dosis de ambos modificadores de la enfermedad; si falla el metotrexato, se indicará tocilizumab combinado con metotrexato o en monoterapia.

Conclusiones: Se consensaron aspectos relacionados con la terapia convencional con metotrexato, azatioprina, salazosulfapiridina, antimaláricos y leflunomida. Se analizó el valor del diagnóstico precoz e inicio inmediato de la terapia con DMARDc y el uso de glucocorticoides. El tratamiento con tocilizumab, único biológico disponible en Cuba contra la AR, se administrará cuando exista fallo en la respuesta a la terapia convencional y

combinaciones entre estos fármacos. Se recomienda la realización de conferencias educativas a través de los medios de comunicación masiva dirigidas a los pacientes.

Palabras clave: artritis reumatoide; consenso cubano; terapia biológica en Cuba.

ABSTRACT

Introduction: The development of recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Cuban context may be one of the ways to achieve better control of this disease.

Objective: To reach a consensus and update relevant aspects of conventional and biological RA modifier therapy in Cuba.

Methods: 18 specialists from 8 Cuban provinces, experts in RA care, were summoned, according to the years of dedication to the specialty, the conferences on this topic and their publications. The first meeting took place in March 2016 in the provincial hospital of Villa Clara, Cuba, with the participation of all the experts. A review of the literature on conventional and biological therapy previously collected by the participants was developed, and two teams were formed: the first would address everything related to conventional therapy in RA (HRCT) and the other, biological therapy in RA (TBAR). Three questionnaires related to the use of corticosteroids, HRCT and TBAR, were prepared, answered by the participants via email. In a second meeting, held in October 2016 in Havana, the analysis of all the responses provided was carried out. Questions with a response of 90% or more votes were considered as recommendations.

Results: The questionnaires were answered by 95% of the participants. 9 recommendations and 1 algorithm were established. The recommendations are as follows: methotrexate is the drug of choice in the treatment of RA after diagnosis; The administration of another conventional drug (DMARDc) (azathioprine, salazosulfapyridine, antimalarials and leflunomide) is recommended in patients with a diagnosis of active RA in whom methotrexate is contraindicated or there is a failure in response - consider the administration of low doses of prednisone or equivalent (<7.5 mg/d) associated with DMARDc in patients with active moderate to severe RA, for the shortest possible time; perform serological control including tests for hepatitis B and C viruses and screening for HIV in all patients diagnosed with RA before starting treatment with DMARDc and biologics; in patients in remission or,

at least, with a DAS-28 below 3.2, consideration should be given to withdrawing one of the DMARDs or reducing, to the minimum possible expression, the dose of both disease modifiers; if methotrexate fails, tocilizumab in combination with methotrexate or as monotherapy will be indicated.

Conclusions: Aspects related to conventional therapy with methotrexate, azathioprine, salazosulfapyridine, antimalarials and leflunomide were agreed. The value of early diagnosis and immediate initiation of DMARDc therapy and the use of glucocorticoids was analyzed. Treatment with tocilizumab, the only biological available in Cuba against RA, will be administered when there is a failure in the response to conventional therapy and combinations between these drugs. It is recommended to hold educational conferences through the mass media aimed at patients.

Keywords: rheumatoid arthritis, Cuban consensus, biological therapy in Cuba.

Recibido: 22/05/2021

Aprobado: 10/07/2021

Introducción

La artritis reumatoide (AR)^a es la enfermedad inflamatoria autoinmune más frecuente en adultos.⁽¹⁾ Esta entidad tiene impacto negativo y significativo en la capacidad de los individuos para la realización de las actividades diarias, así como en la calidad de vida y se acompaña de una mortalidad incrementada.^(2,3,4) La causa de la AR se desconoce, no obstante, están implicados factores genéticos y no genéticos en su patogenia. El proceso inflamatorio presente en esta enfermedad está sustentado en la proliferación de células sinoviales, formación de pannus y la infiltración de células inflamatorias. El pannus suele provocar la destrucción del hueso y el cartílago con consecuencias irreversibles como son, entre otras, las deformidades.⁽⁵⁾

El uso de drogas modificadoras de la AR (DMARD) constituye la primera línea de tratamiento una vez realizado el diagnóstico de AR.⁽⁶⁾ En los últimos años, se han producido importantes avances en el manejo y tratamiento de esta enfermedad, debido, principalmente

a la estrategia “tratar el objetivo”, es decir, aspirar a la remisión clínica, y cuando esto no sea posible, minimizar la actividad de la enfermedad y sus consecuencias.⁽⁵⁾

Tratar al objetivo o *treat to target* (T2T, por sus siglas en inglés), es una estrategia terapéutica en virtud de la cual el médico aplica tratamientos enérgicos a sus pacientes en aras de alcanzar y mantener un estado de remisión o de baja actividad de la enfermedad. T2T es una estrategia proactiva, con una meta clara y puede materializarse en forma de un algoritmo terapéutico específico, simplificando así las variadas y complejas secuencias de medicamentos que pueden ser usados en el tratamiento de la AR. Dicha estrategia emerge y está sustentada en varios ensayos clínicos, aleatorizados y controlados, llevados a cabo en la pasada década que sugieren los beneficios de un enfoque terapéutico intenso.^(7,8,9)

En el transcurso de los últimos 15 a 20 años, varios estudios controlados y aleatorizados han demostrado que la estrategia T2T puede lograr resultados clínicos superiores cuando se compara con las opciones usuales. Los estudios que contienen evidencias que apoyan dicha estrategia pueden ser divididos en: estrategias aleatorizadas que evalúan la eficacia de la terapéutica que va dirigida a un blanco específico frente a tratamientos habituales, y en otro brazo se encuentran todos los tratamientos con un blanco u objetivo definido, pero con diferentes estrategias de tratamientos para lograrlo. Todos estos estudios han incluido, con relativa frecuencia, su valoración con recomendaciones, lo que ha permitido intensificar el tratamiento cuando no se ha logrado el objetivo propuesto en determinado paciente.^(10,11,12,13,14,15,16,17)

La estrategia T2T se ha establecido como un principio que guía el tratamiento de la AR e incluye elementos como la selección del objetivo y el método para su medición, la evaluación de la meta en los periodos predeterminados, el compromiso de cambiar de terapia si el objetivo no es alcanzado y compartir las decisiones en equipo.⁽¹⁸⁾

Hoy se acepta ampliamente que la remisión clínica constituye la meta primordial en pacientes con AR, y que una baja actividad de la enfermedad es la mejor alternativa posible. De manera que la estrategia T2T debe ser aplicada a todo paciente atendido con AR.^(19,20,21,22) No obstante, existe la conciencia de que aún estamos lejos de la curación definitiva.⁽²³⁾

En la actualidad, el tocilizumab es el único fármaco antirreumático de tipo biológico (DMARDb) disponible en Cuba para el tratamiento de la AR. En el caso del rituximab (RTX), este forma parte del Cuadro Básico de Medicamentos Cubano y su uso ha estado

destinado a pacientes con diagnóstico de linfoma. Hay muy pocos enfermos cubanos con AR refractarios a fármacos antirreumáticos convencionales (DMARDc) tratados con RTX, pues hoy las posibilidades de adquirir este fármaco contra la AR son prácticamente nulas.

En Cuba, esta primera reunión de consenso sobre el uso de terapia convencional y el fármaco biológico tocilizumab (TCZ) en pacientes cubanos con AR se lleva a efecto a propuesta de la Sociedad Cubana de Reumatología (SCUR) y el Grupo Nacional de la especialidad. En el primer encuentro se contó con la presencia del presidente de la Sociedad Cubana y el jefe del Grupo Nacional de la especialidad, representantes del Departamento de Farmacología del Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP), y los reumatólogos con experiencia en la atención de pacientes con diagnóstico de AR.

En la primera etapa de este cónclave el 100 % de los participantes acordó que las recomendaciones fruto del análisis y discusión de cada acápite contemplado estarían dirigidas, fundamentalmente, a especialistas en reumatología e, igualmente, a las autoridades de la salud pública cubana.

Estas recomendaciones reflejan los principales aspectos inherentes, no solo a la enfermedad en sí, sino también a los criterios de aplicación de la terapia convencional y biológica, partiendo siempre de la evidencia y contemplando el estado de estos aspectos en el contexto de la realidad nacional.

Las recomendaciones aquí reflejadas, fruto de sucesivas rondas de preguntas, respuestas y análisis de las discrepancias, no son de estricto u obligatorio cumplimiento, más bien constituyen una guía para el enfoque y la atención de estos pacientes.

Las temáticas objetos de análisis fueron las siguientes:

1. uso de glucocorticoides,
2. uso de DMARDc y
3. uso de DMARDb.

Glucocorticoides en la artritis reumatoide: análisis de la evidencia

Uno de los aspectos más debatidos en reumatología en las últimas décadas ha sido definir la utilidad de los glucocorticoides (GC) en la artritis reumatoide. Desde los años 50 del siglo xx se conoce su gran poder antiinflamatorio, y son ampliamente utilizados como tratamiento

sintomático en periodos de exacerbación clínica. No obstante, su empleo se ha visto condicionado y cuestionado por sus potenciales efectos adversos.⁽²⁴⁾

Los GC constituyen un componente fundamental en el tratamiento de la AR. Numerosos ensayos clínicos controlados de alta calidad metodológica han demostrado su acción como DMARD y un favorable perfil de seguridad en la AR de reciente comienzo. No obstante, más que auténticos agentes modificadores de enfermedad, lo más frecuente es que se usen como terapia puente hasta que el DMARD comience a actuar.⁽²⁵⁾

Varios estudios han apoyado la capacidad de los GC como inhibidores del daño radiológico.^(26,27,28) Uno de ellos es el estudio COBRA(D), ensayo multicéntrico, aleatorio, a doble ciegas, donde se compara en la AR de 4 meses de duración (como media) una triple terapia compuesta por prednisolona, SSZ y MTX frente a SSZ en monoterapia. En la semana 28, se midió la respuesta ACR 20 (72 % triple terapia; 49 % monoterapia) y ACR 50 (49 % triple terapia; 27 % monoterapia), y se constató mejor respuesta en el grupo de la triple terapia. En cuanto a la destrucción articular, los resultados en ambos tratamientos medidos por el método de Sharp modificado fueron superiores en el grupo de la terapia combinada en las semanas 28, 56 y 80. Se concluyó que la triple terapia permitió un mejor control de la enfermedad, lo cual persistió un año después de la suspensión de la prednisona. El seguimiento a los 47 y 118 años tras finalizar dicho estudio, ha demostrado que continúa existiendo una disminución de la progresión radiológica del grupo de la triple terapia frente al grupo de monoterapia, independientemente del tratamiento recibido con posterioridad. Teniendo en cuenta que no se han encontrado diferencias en los estudios que comparaban la terapia combinada de MTX y SSZ, frente a SSZ en monoterapia, se puede concluir que la adición de los GC es la responsable del menor daño radiológico observado en el grupo de la triple terapia.⁽²⁸⁾

Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciegas, en pacientes con AR de menos de 1 año de evolución, comparó el uso de prednisona (10 mg) frente a placebo, y se permitió el uso de SSZ de rescate tras los primeros 6 meses en pacientes que no habían utilizado previamente DMARD. En el grupo de prednisona se demostraron beneficios clínicos en los primeros 6 meses, tras lo cual solo persistió superioridad estadísticamente significativa en el número de articulaciones dolorosas y la fuerza de prensión. El beneficio en cuanto al daño estructural sí perduró incluso 2 años después de finalizar el estudio.^(29,30)

El estudio BEST⁽³¹⁾ se diseñó para evaluar la estrategia óptima de tratamiento para prevenir el daño radiológico y conseguir un mejor estado funcional en AR reciente. Se trata de un estudio multicéntrico y aleatorio, en el que se compararon cuatro estrategias de tratamiento: grupo 1 (monoterapia secuencial con DMARD); grupo 2 (terapia *step-up*); grupo 3 (esquema similar a la triple terapia del estudio COBRA: prednisona, MTX y SSZ); grupo 4 (infliximab y MTX). El seguimiento de los pacientes fue de un año, y durante las revisiones periódicas se modificaban los tratamientos según un esquema preestablecido para cada grupo. En cuanto al estado funcional, los grupos 3 y 4 (terapia combinada inicial) presentaron una mejoría más rápida medida por el Health Assessment Questionnaire (HAQ). El mantenimiento del Disease Activity Score (DAS) 44 menor o igual a 2.4, que define baja actividad de la enfermedad fue la siguiente: 53 %, 64 %, 71 % y 74 %, para los grupos 1, 2, 3 y 4, respectivamente. El estudio concluyó que el tratamiento combinado inicial proporcionó una mejoría funcional más temprana junto con una disminución de la progresión radiológica.⁽³¹⁾

Un estudio longitudinal observacional que incluyó a más de 12 000 pacientes, evaluó las características asociadas al uso de GC, prevalencia, factores pronósticos y variables de desenlace. Se estima que más del 65 % de los pacientes reciben GC a lo largo de la evolución, y que en el 33 % se emplean de forma habitual (el 35 % de estos durante más de 5 años).⁽³²⁾ Hoy día la combinación de DMARDb con MTX no ha mostrado superioridad comparada con MTX y GC en pacientes con AR recién diagnosticada.^(33,34)

Las recomendaciones del 2019 de la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR, por sus siglas en inglés) incluyen que los GC a corto plazo deben contemplarse cuando se inicia o se cambia a un DMARDc en diferentes dosis, regímenes y vías de administración, pero la dosis de estos debe ser reducida tan rápido exista respuesta favorable al DMARDc. Esto último debe efectuarse en un plazo de 3 meses. Una respuesta similar se reportó entre la combinación MTX más GC y el tratamiento con DMARDb o DMARD inhibidores selectivos de la molécula de janus quinasa intracelular (DMARDjk).^(35,36,37)

Terapia modificadora convencional de la artritis reumatoide, análisis de la evidencia

Metotrexato

La eficacia del MTX como droga modificadora de la AR se puso de manifiesto a partir de la década de los 80.^(38,39,40,41,42) Posterior a los estudios controlados con placebos, tuvo lugar la publicación de ensayos clínicos abiertos, comparativos, a ciegas y a largo plazo. Estas investigaciones prospectivas mostraron el papel del MTX en enfermedades crónicas como la AR.^(42,43,44) En el transcurso del tiempo, el interés por esta droga fue aumentando, y además de su eficacia clínica, aparecen observaciones de aspectos interesantes tales como su capacidad para permitir reducir o retirar el tratamiento con GC con escasos efectos adversos graves^(45,46,47) y la posibilidad de mantener el tratamiento por 5 y 6 años.^(48,49)

Estudios posteriores, en los que se comparó el MTX con otros DMARD (azatioprina (AZA) y sales de oro intramuscular), mostraron que el MTX fue superior en lograr mejoría de la actividad clínica de la AR y en el retardo de la progresión radiológica. En el caso de las sales de oro intramusculares, el MTX mostró, además, mejor tolerancia.^(50,51,52)

A partir de los estudios comparativos, controlados, con placebos, del MTX con otros DMARD y la experiencia adquirida en el seguimiento prospectivo a largo plazo, el primero se convierte en el estándar del tratamiento de la AR a inicios de la década del 90. El MTX fue clínicamente eficaz, redujo el índice de progresión radiológica, mejoró el estado funcional y mostró un perfil razonable de buena tolerancia en los pacientes.⁽⁵³⁾

También se han publicado varios estudios relacionados con la terapia combinada del MTX con otros DMARD.^(54,55,56,57) La combinación de MTX con AZA, CPA, HCQ y SSZ mostró mejores resultados que el MTX en monoterapia.^(54,55,57) Resultados diferentes a lo anterior se observaron con dosis muy bajas o subterapéuticas de MTX.^(56,57)

Aunque el 30 % de los pacientes alcanzó la remisión con MTX como monoterapia, el 70 % requiere la combinación de dicha droga con DMARDc o DMARDb.⁽⁵⁸⁾ Varios estudios han sugerido que iniciar tratamiento con terapia convencional combinada (MTX, antimaláricos y SSZ) o la combinación de MTX con inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), es superior a la monoterapia con MTX.^(59,60,61,62,63,64,65,66)

El MTX puede ser administrado por las vías oral, subcutánea o intramuscular. La absorción del MTX oral es variable y de acuerdo con el rango de dosis utilizada en el tratamiento de la AR. Los alimentos no afectan la absorción del MTX en grado significativo.

De acuerdo con las recomendaciones del 2019 de la EULAR para el tratamiento de la AR con DMARD sintéticos y biológicos, el MTX es la droga de elección, no solo por su eficacia como modificadora de la AR en sí, sino también por constituir la base de las terapias combinadas, ya sea con GC o con otros DMARDc, DMARDb o DMARDjk. Igualmente se reiteró la importancia de que el MTX (oral o subcutáneo) sea administrado semanalmente, en dosis escalonadas, cada 4 a 6 semanas.⁽³⁵⁾ Se ha insistido en la importancia de la administración del ácido fólico como aspecto central en la terapéutica con MTX.⁽³⁵⁾

Antimaláricos

Los antimaláricos se han utilizado en el tratamiento de la AR por cerca de 65 años. Esta terapia reduce el número de articulaciones dolorosas e inflamadas y la actividad de la AR de acuerdo con la evaluación, tanto del médico como por parte del paciente.⁽⁶⁷⁾ Al ser comparados con otros DMARD, la cloroquina (CQ) e HCQ tienen un menor efecto, demoran más tiempo en lograr mejoría clínica y no inhiben la progresión radiológica.⁽⁶⁷⁾ Se ha sugerido que los AM, especialmente la HCQ, deben reservarse como monoterapia fundamentalmente para pacientes con formas leves-moderadas de la enfermedad. Igualmente, constituyen terapias de combinación.^(67,68)

El uso de HCQ como monoterapia tiene eficacia moderada para el tratamiento de la AR. Por lo general se emplea en triple terapia en combinación con otros DMARDs, MTX, SSZ e HCQ.⁽⁶⁹⁾ En este sentido, se ha demostrado que esa combinación está indicada en pacientes con AR que tienen factores de mal pronóstico, de curso moderado o agresivo e independientemente del tiempo de duración.⁽⁷⁰⁾

En general, los AM son buenos en cuanto a seguridad y tolerancia para los pacientes, y aún en la era de las drogas inmunosupresoras y biológicos, la CQ e HCQ ocupan un lugar importante en la práctica clínica de los reumatólogos.⁽⁷⁰⁾

Salazosulfapiridina

Investigaciones publicadas no han podido demostrar que factores como la edad y el género sean predictivos de respuesta satisfactoria a la SSZ.^(71,72,73,74,75)

Para los pacientes con diagnóstico de AR con inadecuada respuesta a las DMARDc, tales como el MTX y la SSZ, una de las opciones terapéuticas recomendadas es su combinación con DMARDb, como es el caso de los inhibidores del anti-TNF.^(76,77)

Un estudio publicado cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad del etanercept y etanercept más SSZ contra SSZ sola, en pacientes con AR activa, mostró que la combinación de un anti-TNF, como el etanercept, con SSZ es eficaz y no se asocia con mayor toxicidad que ambos medicamentos por separado.^(78,79)

Leflunomida

Los DMARD se han administrado ampliamente para el tratamiento de la AR por más de 20 años,^(80,81) y esto se debe a su capacidad para mejorar los síntomas y signos de la AR activa y, en algunos casos, retardar la progresión radiológica hacia la destrucción articular. La leflunomida (LFD) es un derivado del isoxazol y uno de los DMARDc para tratar a pacientes con AR. La LFD es convertida, a nivel del hígado y del intestino, en un metabolito activo, A77 1726, el cual inhibe a la dihidroorotato deshidrogenasa, enzima que interviene en la vía de la síntesis de la pirimidina.^(82,83)

La eficacia de la LFD en la AR ha sido demostrada en varios ensayos clínicos. Fue aplicada con buenos resultados a pacientes con AR activa, en el marco de un ensayo fase II, aleatorizado, controlado con placebo (Ao). Tres ensayos clínicos de 6 a 12 meses de duración, fase III, a doble ciegas y aleatorizados,^(84,85,86,87) establecieron, igualmente, la eficacia clínica de dicho medicamento. La LFD fue comparada con el MTX (Pp) y la SSZ⁽⁸⁴⁾ en dos ensayos controlados con placebo. Estos estudios incluyeron a pacientes que habían recibido previamente DMARDc, así como casos que nunca habían tenido tratamiento con drogas modificadoras de la AR. Los pacientes recibieron placebo o LFD a diferentes dosis: 5 mg, 10 mg o 25 mg diarios. Una sola dosis de carga fue suministrada (50 mg) para el grupo de 5 mg diarios y 100 mg para los grupos de 10 y 25 mg diarios. Se observó evidente dosis/respuesta en los casos con 25 mg diarios comparado con las dosis de 5 y 10 mg/día.⁽⁸⁸⁾

Un estudio comparativo de la eficacia clínica y seguridad de la LFD y MTX, con evaluación de los casos durante 2 años mostró, en el primer año de seguimiento, que tanto el tratamiento de la AR con MTX como con LFD fue eficaz. Este resultado se mantuvo en los diferentes puntos de corte de evaluación de la eficacia.⁽⁸⁹⁾ A 2 años de seguimiento, hubo disminución de la progresión radiológica en los enfermos tratados con LFD.⁽⁸⁹⁾ En general, se ha visto que tanto la LFD como el MTX enlentecen el daño radiológico articular comparado con los casos controles tratados con placebo, pero la LFD ha sido significativamente más eficaz que el MTX en enlentecer la progresión radiológica de la AR en un año de tratamiento.⁽⁸⁶⁾

Una evaluación inicial de la American College of Rheumatology 20 (ACR 20) de respuesta al tratamiento con LFD en la AR fue constatada cerca de las 8 semanas, y la respuesta máxima se observó a las 12 semanas.⁽⁸⁶⁾ La mejoría en la evaluación de los parámetros clínicos (conteo de articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluación global por el médico y por el paciente) ocurrió más tempranamente con la LFD comparado con la SSZ. La calidad de vida evaluada por el Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ DI) fue significativamente mejor con la LFD al compararse con placebo e incluso con el MTX.⁽⁸⁷⁾

En el 2008 se realizó una revisión de 33 estudios publicados sobre terapéutica en la AR con la LFD,⁽⁹⁰⁾ y se concluyó que mejora los parámetros clínicos y retrasa la progresión radiológica a los 6 y 12 meses comparado con placebo.

Más recientemente se observó que en pacientes con AR con diagnóstico de osteoporosis, la LFD fue el único DMARDc asociado a incremento significativo de la densidad mineral ósea.⁽⁹¹⁾

Tocilizumab

La interleucina 6 (IL-6) tiene un papel primordial en la patogenia de la AR, tiene protagonismo en el desarrollo de síntomas sistémicos, inflamación articular y resorción ósea, y es el daño articular el resultado final.^(92,93,94,95) Las acciones y los efectos de la IL-6 tienen lugar a través de señalizaciones que incluyen a los receptores de unión de la membrana soluble,⁽⁹²⁾ y sus niveles elevados coinciden con la activación de la enfermedad en los pacientes con AR.^(94,95)

El TCZ es un anticuerpo monoclonal, humanizado, recombinante que bloquea la unión de esta citocina a la membrana de su receptor α soluble.^(96,97,98) Su eficacia ha sido demostrada

en investigaciones fase III y se ha reflejado en el alivio de los síntomas subjetivos e inflamatorios, la inhibición del daño estructural y la mejoría de la función física.^(99,100)

Un estudio sobre la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes con AR activa a 5 años de su empleo y respuesta inadecuada al MTX⁽¹⁰¹⁾ mostró inhibición de la progresión radiológica, mejoría mantenida de los síntomas y signos y de la función física.

Varios ensayos fase III han reflejado que la administración intravenosa del TCZ es igualmente segura y eficaz en monoterapia y en combinación con otros DMARD en pacientes adultos con AR.⁽¹⁰²⁾ Hoy día, la administración puede realizarse con infusión intravenosa o con la inyección subcutánea. La comparación del TCZ subcutáneo, a 162 mg, con TCZ intravenoso, a 8 mg/kg, cada 4 semanas en pacientes adultos con AR que no habían tenido respuesta adecuada a uno o más DMARD, demostró eficacia y perfil de seguridad comparable.⁽¹⁰³⁾

Más recientemente, se ha observado la remisión sustancial de la enfermedad al iniciarse el tratamiento con TCZ con MTX o no, en pacientes con AR de reciente comienzo que no han sido tratados nunca con DMARD. Esta estrategia tan contemporánea incluyó la reducción gradual de la dosis de TCZ en la medida que se vaya obteniendo remisión sustancial.^(104,105)

Objetivo

Consensar y actualizar aspectos relevantes de la terapia modificadora de la AR, convencional y biológica, en CUBA.

Métodos

Se convocó a reumatólogos de todo el país (18 especialistas correspondientes a ocho provincias) expertos en el tratamiento de la AR. La mayoría ya había integrado el Comité Farmacológico de sus respectivos centros atendiendo lo referente a los DMARDc y biológicos, y otros ya habían participado en reuniones de consenso y casi todos estaban dedicados a la investigación en esta área. Diez expertos se ocuparon de la recopilación de información, revisión y confección de cuestionarios relacionados con la terapia convencional y GC en la AR, mientras ocho expertos tuvieron a cargo la recopilación de información, revisión y confección de cuestionarios relacionados con la terapia biológica.

Se efectuó una primera reunión en marzo del 2016, en el hospital provincial de Villa Clara, Cuba, con la participación de todos los expertos. En ese momento se desarrollaron las tareas siguientes: se mostró la bibliografía seleccionada sobre terapia convencional y biológica recopilada previamente por los reumatólogos participantes, se estructuraron dos equipos, uno de ellos abordaría todo lo referente a la terapia convencional en la AR (TCAR) y el uso de GC, mientras que el otro se enfocaría en la terapia biológica en la AR (TBAR). Además, en este primer encuentro se propusieron y fueron acordados los aspectos siguientes: el consenso debía ser dirigido a los reumatólogos. La totalidad de los miembros acordaron incluir en el análisis, no solo la terapia con agentes biológicos, sino también actualizar la terapia convencional existente o disponible en el país. El biológico incluido fue el TCZ por ser el único existente y disponible en Cuba para los pacientes con AR.

Se confeccionaron tres cuestionarios relacionados con el uso de corticoesteroides, TCAR y TBAR. Ambos grupos confeccionaron preguntas que fueron enviadas a los miembros del consenso mediante el correo electrónico, las que debían ser respondidas por todos los integrantes del panel de expertos.

En una segunda reunión, efectuada en octubre del 2016, en la Ciudad de La Habana, se llevó a cabo el análisis de cada una de las respuestas aportadas por los expertos. Las preguntas cuya respuesta contó con el 90 % o más de votos a favor se consideraron como recomendación.

Para su análisis, fueron identificados nueve tópicos que respondieron a las interrogantes siguientes:

- ¿En qué momento de la evolución de la AR debe ser iniciado el tratamiento con DMARD?
- Teniendo en cuenta la evidencia científica, y de acuerdo con la disponibilidad de medicamentos existente en nuestro país, ¿cuál será nuestra posición respecto a la leflunomida, sulfazalacina, cloroquina/hidroxicloroquina, como alternativas terapéuticas en la AR?
- ¿Cuál sería la indicación, dosis y tiempo de administración de los GC en la AR?
- ¿Cuándo indicar las pruebas de serología para el virus B, C o virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) en pacientes con diagnóstico de AR?

- ¿En qué debe consistir la evaluación de un paciente con diagnóstico de AR previa a la terapia con DMARDc y DMARDb?
- ¿Qué conducta adoptar una vez obtenida la remisión definida como la ausencia de inflamación articular y extraarticular y de actividad de la enfermedad o un estado de baja actividad de la AR (estado en el cual los síntomas están bajo control ayudando al paciente a tener una buena calidad de vida)?
- ¿Cuándo indicar TCZ en pacientes con AR?
- ¿Qué factores inciden en la evolución de la AR en nuestro medio?
- ¿Quién debe indicar biológicos?

Resultados del Consenso

El presente documento consta de 9 recomendaciones (Tabla 1). El nivel de evidencia (NE), grado de recomendación (GR), grado de acuerdo (GA) (porcentaje de panelistas que se mostraron a favor de cada recomendación) y las opiniones de los expertos (OE) fueron conceptos contemplados (Tabla 2). Las recomendaciones presentadas dieron lugar a la elaboración de 1 algoritmo terapéutico (Fig.).

¿En qué momento de la evolución de la artritis reumatoide debe ser iniciado el tratamiento con DMARD?

El 96 % de los expertos consideró que los DMARDc constituyen la primera línea de tratamiento una vez realizado el diagnóstico de la AR, los que deben ser iniciados de forma inmediata. Asimismo, la totalidad de los presentes (100 %) consideró al MTX como la droga de elección en pacientes que han sido diagnosticados de AR.

Teniendo en cuenta la evidencia científica, y de acuerdo con la disponibilidad de medicamentos existente en el país, ¿cuál será nuestra posición respecto a la leflunomida, sulfazosulfasalazina, cloroquina/hidroxicloroquina como alternativas terapéuticas en la artritis reumatoide?

Se consideró que en los enfermos con diagnóstico de AR activa en los que el MTX estuviera contraindicado o existiera falla en la respuesta a este, la alternativa sería otro DMARDc. En

estos casos, el uso de antimaláricos, SSZ o LFD fueron las opciones que prevalecieron (92 %). Las drogas mencionadas no se aconsejarán en la terapéutica de los enfermos con AR, como terapia de primera línea, a menos que el MTX estuviera contraindicado e, igualmente, como parte del tratamiento combinado.

Tabla 1 - Recomendaciones finales del Consenso cubano sobre artritis reumatoide

No.	Recomendaciones
1	Los DMARDc constituyen la primera línea de tratamiento una vez realizado el diagnóstico de AR, y el MTX es la droga de elección.
2	Mantener en el arsenal terapéutico y modificador de la AR a la AZA, pero no la CPA ni a la CF.
3	Utilizar bajas dosis de prednisona o equivalente (10 mg/día) asociados a DMARDc en pacientes con AR activa de moderada a grave. Se debe valorar su uso por el menor tiempo posible (3 a 6 meses de tratamiento).
4	Realizar pruebas de serología para virus de hepatitis B, C y pesquisaje para VIH en todos los pacientes con diagnóstico de AR antes de iniciar tratamiento con DMARDc y DMARDb. Asimismo, en los pacientes con AR infectados con el virus de la hepatitis B, C, o VIH, las opciones de tratamiento modificador conservador deben ser SSZ o antimaláricos, siempre y cuando hayan tenido tratamiento previo antiviral y un monitoreo hematológico estricto en estos casos.
5	Los pacientes en remisión o, al menos, con un DAS-28 por debajo de 3.2, se debe considerar retirar uno de los DMARD o la reducción, a la mínima expresión posible, de la dosis de ambos modificadores de la enfermedad, según el caso.
6	La evaluación clínica y serológica minuciosa del paciente con AR antes de iniciar terapia con DMARDc y biológicos es fundamental.
7	Existen factores particulares en Cuba que inciden en el pronóstico no satisfactorio de los enfermos.
8	El uso del TCZ combinado con MTX o en monoterapia se acepta una vez que haya existido falla al MTX, solo o en combinación.
9	En Cuba, los biológicos deben ser indicados por el reumatólogo. La administración del TCZ debe ser por la vía y dosis establecidas.

Teniendo en cuenta la evidencia científica, y de acuerdo con la disponibilidad de medicamentos existentes en el país, ¿cuál será nuestra posición respecto al uso de azatioprina, ciclofosfamida y ciclosporina A como alternativas terapéuticas en la artritis reumatoide?

La idea general es ampliar las posibilidades terapéuticas, especialmente ante las irregularidades de disponibilidad de los DMARDc antes expuestos que en ocasiones existen. Igualmente, se tomó como consenso la no utilización de la ciclofosfamida (CF), excepto en los casos de manifestaciones extraarticulares graves (neumonitis intersticial, vasculitis reumatoidea) (100 %).

En las recomendaciones de la EULAR del 2013 para el tratamiento de la AR con drogas convencionales y biológicas, fueron eliminados tres acápites que habían sido adoptados previamente en las recomendaciones del 2010. Uno de ellos fue descartar el uso potencial de AZA, CPA e incluso CF del arsenal terapéutico de estos pacientes.⁽¹⁰⁶⁾

El grupo de expertos cubanos (100 %) consideró mantener en el arsenal terapéutico y modificador de la AR a la AZA. Fue consensado mantener, específicamente, la AZA cuando el paciente con AR no pueda utilizar los DMARDc, MTX, SSZ, antimaláricos y LFD, ya sea por falla previa o intolerancia (100 %).

¿Cuál sería la indicación, dosis y tiempo de administración de los glucocorticoides en la artritis reumatoide?

El grupo de expertos cubano (100 %) consideró contemplar la administración de bajas dosis de prednisona o equivalente (< 7,5 mg/día) asociados a DMARDc en pacientes con AR activa de moderada a grave. Se debe valorar su uso por el menor tiempo posible (3 a 6 meses de tratamiento).

¿Cuándo indicar las pruebas de serología para virus B, C o virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide?

Recomendación 4. Se llegó al consenso (100 %) de realizar prueba de serología para virus de hepatitis B, C y pesquisaje para VIH a todos los pacientes con diagnóstico de AR antes de iniciar el tratamiento con DMARDc y DMARDb. Asimismo, hubo 100 % de acuerdo en que

en los pacientes con AR infectados con el virus de la hepatitis B, C, o VIH, las opciones de tratamiento modificador conservador deben ser SSZ o antimaláricos, siempre y cuando hayan tenido tratamiento previo antiviral y un monitoreo hematológico estricto en estos casos.

Tabla 2 - Recomendaciones con sus correspondientes niveles de evidencia, grado de recomendación, opinión de expertos presentes y grado de acuerdo. (Basado en las recomendaciones de Oxford Centre para la medicina basada en la evidencia)⁽⁸⁴⁾.

No. de la recomendación	NE	GR	OE	GA (%)
1	1a	A		100
2	1a	A		96
3	2	C	X	100
4	1a	A		100
5	2	C		100
6	1a	A		96
7	2b	B		100
8	1a	A		100
9	1a	A		100
10	3b	C		100
11	1a	A		100
12	1a	A		100
13	1a	A		100
14	-	-	X	100

Leyenda: NE: Nivel de evidencia, GR: Grado de recomendación, OE: Opinión de expertos del consenso, GA: Grado de acuerdo (en porcentaje).

¿En qué debe consistir la evaluación de un paciente con diagnóstico de artritis reumatoide previa a la terapia con DMARDc y DMARDb?

Recomendación 6. Se acordó que el seguimiento serológico del paciente con AR debe ser antes del inicio y durante la terapia con DMARDc y biológicos (100 % de votos).

¿Qué conducta adoptar una vez obtenida la remisión o un estado de baja actividad de la artritis reumatoide?

Recomendación 5. En los pacientes en quienes se obtuviera la remisión o, al menos, un DAS-28 por debajo de 3.2, se debe considerar retirar uno de los DMARD o la reducción, a la

mínima expresión posible, de la dosis de ambos modificadores de la enfermedad, según el caso evaluado (100 % de expertos).

El panel de expertos decidió que a los pacientes que en un momento determinado de la evolución de la AR alcanzaran la remisión o, al menos, un DAS-28 por debajo de 3.2, se considere retirar uno de los DMARD, o la reducción, a la mínima expresión posible, de la dosis de ambos modificadores de la enfermedad, a consideración del especialista.

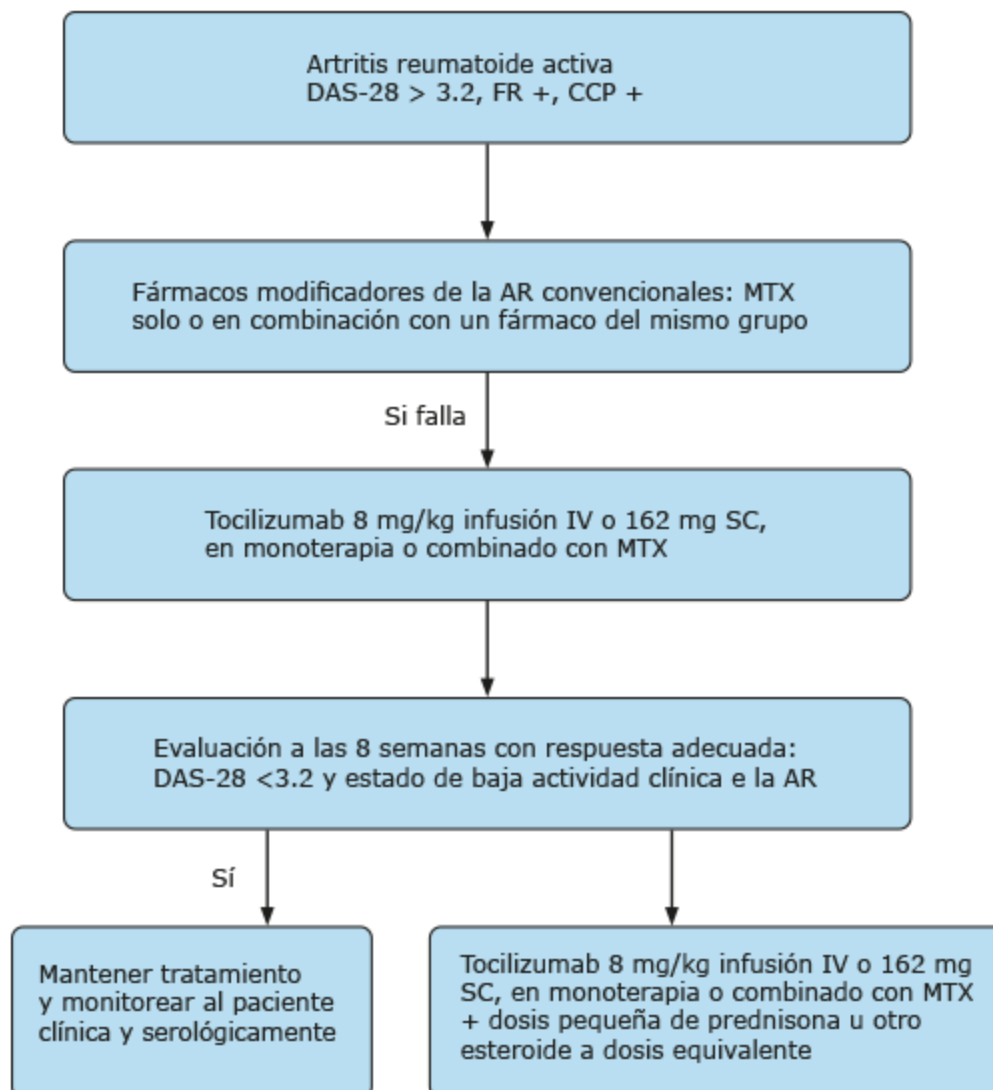
La idea de pasar de la terapia combinada con DMARDc a monoterapia (con una de estas drogas convencionales) una vez que la respuesta terapéutica haya sido lograda, no fue aceptada por la mayor parte de los expertos (72 %). Ese resultado estuvo sustentado en las consideraciones siguientes: si un paciente estuvo con terapia combinada previa fue debido a la gravedad de la enfermedad, luego la evaluación de los aspectos que realmente mejoraron con la esta se considera fundamental para la decisión de dejar al enfermo con una sola droga tradicional. Se trata de individualizar la decisión.

¿Qué factores inciden en la evolución de la artritis reumatoide en nuestro medio?

Recomendación 7. Realizar conferencias educativas a través de los medios de comunicación masiva y la instrumentación de la maestría y diplomados en reumatología dirigidos a especialistas de otras esferas, particularmente especialistas de medicina general integral.

¿Cuándo indicar tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide?

Recomendación 8. El grupo del consenso acordó (100 %) el uso del TCZ combinado con MTX o en monoterapia una vez que haya existido falla al tratamiento con MTX solo o en combinación. Su empleo como terapia de primera línea debe ser individualizado, y se destinará a los pacientes con AR activa en los que el MTX estuviera contraindicado, pacientes que no respondan al MTX después de usar varias dosis escalonadas y en caso de no mejoría con MTX combinado con otros DMARDc (Fig.).



Legenda: FR: factor reumatoide; CCP: antipéptidos cíclicos citrulinados; MTX: metotrexato; DAS Disease Activity Score.

Fig. 1 - Algoritmo para el uso de tocilizumab en la artritis reumatoide.

¿Quién y en cuál entorno hospitalario debe ser indicada la terapia biológica con tocilizumab en Cuba?

Recomendación 9. Se acordó que el TCZ debe ser indicado por el especialista en Reumatología (100 %) y que esta terapéutica se debe administrar en sala de hospitalización con experiencia en infusión intravenosa y cuidados de urgencias adecuados (100 %).

El grupo de expertos acordó utilizar las dos vías de administración existentes del TCZ, en dependencia de la disponibilidad en el país. En el caso de la vía intravenosa se acordó la dosis

de 8 mg/kg, en infusión, una vez cada 4 semanas (100 %). En los casos de pacientes con peso corporal superior a los 100 kg, la dosis no debe exceder los 800 mg por infusión. La dosis de TCZ subcutánea recomendada es de 162 mg, una vez por semana.

Discusión

Los DMARDc constituyen la primera línea de tratamiento en la AR los que deben ser iniciados de forma inmediata una vez realizado el diagnóstico. El MTX es el medicamento de elección para iniciar la terapia por su eficacia tanto por sí mismo como en terapias combinadas con otros DMARDs, con GC y DMARDb.^(102,107,108,109,110) Su administración oral o subcutánea debe ser de forma escalonada, semanalmente comenzando por 0,3 mg/kg. El aumento lento de la dosis debe llevarse a cabo cada 4 a 6 semanas.^(110,111) A modo de comentario, se ha sugerido que su uso a dosis altas (20-30 mg) es más eficaz que dosis más bajas (7,5-15 mg).^(24,25) La evidencia ha mostrado su beneficio en cuanto a la mejoría de los síntomas y signos de la enfermedad (NE: 1A). Infelizmente, estudios publicados han señalado que la mitad de los pacientes no son derivados al reumatólogo dentro de los 6 meses de iniciada la enfermedad y, por tanto, no reciben el tratamiento adecuado.^(113,114,115,116)

Los antimaláricos han mostrado alguna eficacia como monoterapia en relación con los síntomas y signos⁽¹¹⁷⁾ y suelen utilizarse con mayor frecuencia en terapias combinadas.^(118,119,120,121)

Mientras que los GC han demostrado tener propiedades antiinflamatorias y modificadoras de la enfermedad.^(122,123,124) Existen evidencias de que la adición de GC a los DMARDc en monoterapia es beneficiosa, especialmente a bajas dosis.^(125,126,127)

Se consideró importante tener presente el pesquijaje de las diferentes serologías antes de iniciar el tratamiento modificador de la AR. La ocurrencia de hepatitis C, coincidiendo con AR en un mismo paciente, detectada en el quehacer diario ha llamado la atención de algunos especialistas en reumatología cubanos. La realización de la serología para virus de hepatitis C en los pacientes con AR, antes y durante la terapéutica con MTX ha propiciado la detección más certera de esa entidad. Lo anterior ha permitido detectar pacientes con AR y virus de hepatitis C, B o VIH.⁽¹²¹⁾

Antes de comenzar con DMARDc y DMARDb, es fundamental la redacción de una historia clínica con calidad, entiéndase, un interrogatorio minucioso y examen clínico completos en todos los pacientes con AR. Es igualmente importante conocer los antecedentes patológicos personales relacionados con comorbilidades e infecciones recurrentes. Debe ser incluido un hemograma completo, reactantes de fase aguda, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), hemoquímica (glicemia, enzimas de función hepática, creatinina, ácido úrico, urea, estudio del perfil lipídico) y examen de orina.

El tratamiento con TCZ puede alterar el perfil lipídico sérico, incremento de la lipoproteína de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y de los niveles del colesterol total (Categoría B),^(128,129) por lo que se deben monitorizar estos parámetros y corregirlos con la dieta y tratamiento oral (estatinas). La administración con TCZ se ha asociado con la perforación intestinal y la peritonitis, por lo cual los pacientes con antecedentes de diverticulitis o ulceración intestinal deben ser controlados estrechamente (Categoría B).⁽¹²⁰⁾ Debe tenerse en cuenta el conteo de neutrófilos para el uso del TCZ (Categoría A).^(120,130,131,132)

Se ha reportado el riesgo de contraer infecciones graves por el uso de biológicos (Categoría A).^(119,133) El pesquisaje de la tuberculosis debe realizarse en los casos con antecedente de tuberculosis o convivencia con personas que tuvieron la infección. Los pacientes con tos productiva de más de 21 días de duración deben ser remitidos a su área de salud para descartar la existencia de esta infección. Se estimó la indicación de radiografía de tórax antes de iniciar la terapia con DMARDb, lo que permitiría detectar alguna reactivación de tuberculosis latente o neoformación asintomática.

El pesquisaje de los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) puede contribuir a confirmar el diagnóstico de AR en los casos que no tengan criterios diagnósticos suficientes o en los casos atípicos. Nos estamos refiriendo específicamente a la AR temprana.⁽¹³⁴⁾ Los anti-CCP son más específicos que el factor reumatoide para el diagnóstico de AR, e incluso mejor predictor de progresión de las erosiones articulares.⁽¹³⁵⁾

El índice DAS-28 es un instrumento útil en la práctica clínica para la evaluación objetiva tanto de la progresión de la enfermedad como de la respuesta a la terapéutica.⁽¹³⁶⁾ Está compuesto por 4 variables: número de articulaciones dolorosas hasta 28, número de articulaciones inflamadas hasta 28, VSG y evaluación, según el paciente, de su estado general de salud. La PCR puede ser utilizada, indistintamente, en lugar de la VSG en el DAS-28.⁽¹³⁷⁾

La evidencia ha mostrado que, tanto para obtener la remisión como para lograr un estado de baja actividad, debe evaluarse al paciente y realizar adecuaciones en el tratamiento cada 1 a 3 meses. Esto se ha asociado con mejores resultados desde el punto de vista clínico, radiográfico y funcional.^(138,139,140) De manera que en los casos donde se obtuviera la remisión o, al menos, un DAS-28 por debajo de 3.2, se puede considerar retirar uno de los medicamentos modificadores de la enfermedad o la reducción, a la mínima expresión posible, de la dosis de ambos modificadores de la enfermedad.^(98,107)

La eficacia del TCZ en monoterapia ha sido probada en pacientes con AR activa tanto clínica como radiológicamente^(102,141,142) y, asimismo, su eficacia en la AR se ha comprobado cuando ha fallado la terapia con DMARDc.⁽¹⁴³⁾ En este sentido, existen evidencias de que en caso de intolerancia al MTX o en el caso de que su uso mantenido no sea apropiado, el TCZ ha sido superior al MTX y a otros DMARDc.^(142,144,145,146) Además, el TCZ suele ser eficaz en la AR refractaria a los anti-TNF.⁽⁹⁷⁾ La Liga Europea contra el Reumatismo recomendó el uso de todos los biológicos en combinación con MTX;⁽¹⁰⁶⁾ sin embargo, los datos registrados muestran que aproximadamente la tercera parte de los pacientes están siendo tratados con biológicos como monoterapia.^(147,148,149,150)

Se han confirmado mejores resultados con el TCZ comparado con adalimumab.⁽¹⁵¹⁾ Investigaciones realizadas han demostrado una disminución de la actividad de la enfermedad y mejor remisión con este fármaco.^(102,132) Se ha estudiado la combinación de TCZ con MTX en AR y se ha comprobado que existe retardo en la progresión radiográfica del daño estructural articular de forma significativa cuando se compara con el MTX solo en pacientes que no responden a este último.^(152,153) La administración de TCZ por vía intravenosa para el tratamiento de la AR ha sido aprobada en múltiples países. La aplicación de la formulación subcutánea de este producto no requiere de un centro hospitalario, es decir, después de los primeros 6 tratamientos en la clínica u hospital, la aplicación subcutánea puede realizarse en la casa por el propio paciente o por un trabajador de enfermería o por su cuidador.^(154,155) Cuando existen resultados eficaces con ambas vías de aplicación de un medicamento, los pacientes suelen preferir la opción subcutánea frente a la intravenosa.⁽¹⁵⁶⁾

En la literatura, se han reflejado los factores de riesgo asociados a mal pronóstico de la AR.^(157,158,159,160) A partir de la experiencia y vivencias en la atención y el manejo de pacientes con AR, la mayor parte de los expertos consideró que existen factores particulares en Cuba

que inciden en el pronóstico no satisfactorio de los enfermos, entre los que se destacan: derivación tardía al especialista (no es infrecuente recibir al paciente ya tratado varios meses o años atrás por médicos no reumatólogos con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o GC sin ningún DMARDc); la no disponibilidad de los DMARDc, especialmente el MTX en muchas zonas del país, lo que imposibilita el acceso, sobre todo de los enfermos que viven distantes a los servicios de salud que dispensan dicha droga. En el orden diagnóstico y terapéutico, el abordaje temprano de los casos con AR favorece ostensiblemente el pronóstico clínico y radiológico.^(161,162,163,164,165) No se debe pasar por alto los casos de inicio temprano y los de inicio muy temprano (menos de 3 meses o 6 semanas, respectivamente) a partir del comienzo de los síntomas, en los que el inicio del tratamiento de forma inmediata tiene un gran impacto en el pronóstico de estos enfermos.⁽¹⁶⁶⁾ Otro factor de riesgo en nuestro medio es la no inclusión y la falta de divulgación de los aspectos más relevantes del sistema osteomioarticular y de las conectivopatías en la enseñanza pregrado y en la maestría de la especialidad de reumatología. La intervención educativa a los pacientes con esta enfermedad ha probado ser útil y beneficiosa para estos enfermos.⁽¹⁶⁷⁾

Conclusiones

El presente documento refleja las recomendaciones derivadas del análisis de la evidencia y de la realidad cubana en relación con la terapia convencional y biológica en pacientes con AR. Se expusieron aspectos vitales como la importancia del diagnóstico precoz y tratamiento inmediato con DMARDc y DMARDb, la valoración y seguimiento mantenido a estos pacientes, la inmediatez en la instauración del tratamiento biológico y aspectos relacionados con su indicaciones y modo de uso, así como lo referente al uso de los GC. Se consensó modos de actuación para la modificación de los factores de riesgo modificables y particulares en Cuba que inciden en el pronóstico no satisfactorio de los pacientes y la convicción de que los biológicos en la AR debe ser indicado solamente por el especialista en reumatología.

Referencias bibliográficas

1. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, *et al.* Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: part I.

- Arthritis Rheum [Internet]. 2008 [Acceso 18/09/2020];58(1):15-25. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.23177>
2. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne L, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. Arthritis Rheum [Internet]. 1984 [Acceso 18/09/2020];27(2):864-72. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780270805>
3. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. Circulation [Internet]. 2003 [Acceso 18/09/2020];107(9):1303-7. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2>
4. Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Girolimetti R, Atzeni F, Gasparini S, Grassi W. Health-related quality of life in fibromyalgia patients: a comparison with rheumatoid arthritis patients and the general population using the SF-36 health survey. Clin Exp Rheumatol [Internet]. 2009 [Acceso 18/09/2020];27(Suppl56):S67-74. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=531>
5. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med [Internet]. 2001 [Acceso 18/09/2020];344(12):907-16. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200103223441207>
6. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for the treatment of rheumatoid arthritis. Lancet [Internet]. 2007 [Acceso 18/09/2020];370(9602):1861-74. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673607607843>
7. Saunders SA, Capell HA, Stirling A, Vallance R, Kincaid W, McMahon AD, *et al.* Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. Arthritis Rheum [Internet]. 2008 [Acceso 18/09/2020];58(5):1310-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.23449>
8. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, *et al.* Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. Arthritis & Rheumatism [Internet]. 2002 [Acceso 18/09/2020];46(6):1443-50. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.10308>

9. 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* [Internet]. 2000 [Acceso 18/09/2020];343(22):1586-93. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200011303432201>
10. 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* [Internet]. 2004 [Acceso 18/04/2020];364(9430):263-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673604166762>
11. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, Ter Borg EJ, *et al.* Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial) *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007 [Acceso 18/09/2020];66(11):1443-9. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/66/11/1443.short>
12. Fransen J, Moens HB, Speyer I, van Riel PL. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: A multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 [Acceso 18/04/2020];64(9):1294-8. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/64/9/1294.short>
13. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Nissilä M, Kautiainen H, Ilonen J, *et al.* Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2002 [Acceso 18/04/2020];46(4):894-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.10135>
14. Saunders SA, Capell HA, Stirling A, Vallance R, Kincaid W, McMahon AD, *et al.* Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. *Arthritis Rheum.* [Internet]. 2008 [Acceso 18/04/2020];58(5):1310-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.23449>
15. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, *et al.* Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2007 [Acceso 18/04/2020];146(6):406-15.

Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005>

16. Symmons D, Tricker K, Roberts C, Davies L, Dawes P, Scott DL. The British Rheumatoid Outcome Study Group (BROSG) randomised controlled trial to compare the effectiveness and cost-effectiveness of aggressive versus symptomatic therapy in established rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess* [Internet]. 2005 [Acceso 18/04/2020];9(34):III-IV. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/16153351>

17. van Tuyll LH, Lems WF, Voskuyl AE, Kerstens PJ, Garnero P, Dijkmans BA, *et al.* Tight control and intensified COBRA combination treatment in early rheumatoid arthritis: 90% remission in a pilot trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2008 [Acceso 18/04/2020];67(11):1574-7. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/67/11/1574.short>

18. van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis —Are we there yet? *Nature Reviews Rheumatology* [Internet]. 2019 [Acceso 18/04/2020];15(3):180-6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41584-019-0170-5>

19. Smolen JS, Landewé 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* [Internet]. 2010 [Acceso 18/04/2020];69(6):964-75. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/69/6/964.short>

20. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester GR, Chatzidionysiou K, Dougados M, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 [Acceso 18/04/2020];76(6):960-77. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/76/6/960.abstract>

21. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, *et al.* 2015 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* [Internet]. 2016 [Acceso 18/04/2020];68(1):1-25. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.39480>

22. Lau CS, Chia F, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung S, *et al.* APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2015 [Acceso 18/04/2020];18(7):685-713. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1756-185X.12754>

23. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010; 376:1094-108.
24. López Gómez JM, Vela Casasempere P. Glucocorticoides en la artritis reumatoide. Seminario de la Fundación Española de Reumatología [Internet]. 2009 [Acceso 18/04/2020];10(2):44-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1577356609714940>
25. García-Magallón B, Silva-Fernández L, Andreu-Sánchez JL. Eficacia de los glucocorticoides sistémicos en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica* [Internet]. 2013 [Acceso 18/04/2020];9(5):297-302. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X13000624>
26. Van Schaardenburg D, Valkema R, Dijkmans B, Papapoulos S, Han H. Prednisone treatment of elderly-onset rheumatoid arthritis. Disease activity and bone mass in comparison with chloroquine treatment. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1995 [Acceso 18/04/2020];38(3):334-42. Disponible en: <https://repub.eur.nl/pub/59482/>
27. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. *Br J Rheumatol* [Internet]. 1998 [[Acceso 18/04/2020];37(9):930-6. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-abstract/37/9/930/1783516>
28. Boers M, Verhoeven AC, Markusse MH, van de Laar MA, Westhovens R, van der Linder S, *et al*. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *The Lancet* [Internet]. 1997 [Acceso 18/04/2020];350(9074):309-18. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673697013007>
29. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2002 [Acceso 18/04/2020];136(1):1-12. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00006>
30. Jacobs JW, van Everdingen AA, Verstappen SM, Bijlsma JW. Follow-up radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone

therapy or placebo. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 [Acceso 18/04/2020];54(5):1422-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.21809>

31. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, *et al.* Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 [Acceso 18/04/2020];58(52):S126-35. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.21405>

32. Caplan L, Wolfe F, Russell AS, Michaud K. Corticosteroid use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates and outcomes. *J Rheumatol* [Internet]. 2007 [Acceso 18/04/2020];34(4):696-705. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/34/4/696.short>

33. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, 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-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 [Acceso 18/04/2020];73(1):75-85. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/73/1/75.short>

34. Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A, Nordström D, Nurmohamed M, Gudbjornsson B, *et al.* A multicenter randomized study in early rheumatoid arthritis to compare active conventional therapy versus three biological treatments: 24-week efficacy and safety results of the NORD-STAR trial. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2019 [Acceso 18/04/2020];71(Suppl.10):5237-40. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/a-multicenter-randomized-study-in-early-rheumatoid-arthritis-to-compare-active-conventional-therapy-versus-three-biological-treatments-24-week-efficacy-and-safety-results-of-the-nord-star-trial/>

35. Smolen JS, Landewé RB, Bijlsma JW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 [Acceso 18/04/2020];76(6):685-99. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/79/6/685.abstract>

36. Cando Ger AE, Valencia Catacta EE, Segovia Torres GA, Tutillo León JA, Paucar Tipantuña LE, Zambrano Carrión MC. Avances en la atención de salud a los pacientes con

enfermedades reumáticas. Rev Cubana Reumatol [Internet]. 2018;20(3):43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1467763>

37. Torre Alonso JC, Díaz del Campo Fontecha P, Almodóvar R, Cañete JD, Montilla Morales C, Moreno M, *et al.* Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. Reumatol Clin [Internet]. 2018 [Acceso 12/08/2020];14(5):254-68. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X17302310>

38. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, *et al.* Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. N Engl J Med [Internet]. 1985 [citado 18 Abr 2020];312(13):818-22. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198503283121303>

39. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson Jr CO, Alarcón GS, Guttadauria M, Yarboro C, *et al.* Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. Arthritis Rheum [Internet]. 1985 [Acceso 18/04/2020];28(7):721-30. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780280702>

40. Thompson RN, Watts C, Edelman J, Esdaile J, Russell AS. A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. J Rheumatol [Internet]. 1984 [Acceso 18/04/2020];11(6):760-63. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/6394758>

41. Andersen PA, West SG, O'Dell JR, Via CS, Claypool RG, Kotzin BL. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. Ann Intern Med [Internet]. 1985 [Acceso 18/04/2020];103(4):489-96. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-103-4-489>

42. Weinblatt ME, Trentham DE, Fraser PA, Holdsworth DE, Falchuk KR, Weissman BN, *et al.* Long-term prospective trial of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum [Internet]. 1988 [Acceso 18/04/2020];31(2):167-75. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780310203>

43. Weinblatt ME, Weissman BN, Holdsworth DE, Fraser PA, Maier AL, Falchuk KR, *et al.* Long-term prospective study of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis eighty-

four-month update. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1992 [Acceso 18/04/2020];35(2):129-37. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780350202>

44. Weinblatt ME, Maier AL, Fraser PA, Coblyn JS. Long-term prospective study of methotrexate in rheumatoid arthritis: conclusion after 132 months of therapy. *J Rheumatol* [Internet]. 1998 [Acceso 18/04/2020];25(2):238-42. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/9489813>

45. Kremer JM, Lee JK. The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1986 [Acceso 18/04/2020];29(7):822-31. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780290702>

46. Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1992 [Acceso 18/04/2020];35(2):138-45. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780350203>

47. Kremer JM. Safety, efficacy, and mortality in a long-term cohort of patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate: follow-up after a mean of 13.3 years. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1998 [Acceso 18/04/2020];40(5):984-5. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780400533>

48. Sany J, Anaya JM, Lussiez V, Couret M, Combenet B, Daures JP. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate: A prospective open long-term study of 191 cases. *J Rheumatol* [Internet]. 1991 [Acceso 18/04/2020];18(9):1323-7. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/1757932>

49. Alarcón GS, Anaya JM, Blackburn Jr WD. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1989 [Acceso 18/04/2020];32(6):671-6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anr.1780320603>

50. Jeurissen ME, Boerbooms AM, Van de Putte LB, Doesburg WH, Mulder A, Rasker JJ, *et al.* Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight week randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1991 [Acceso 18/04/2020];34(8):961-72. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780340805>

51. Suárez-Almazor ME, Fitzgerald A, Grace M, Russell AS. A randomized controlled trial of parenteral methotrexate compared with sodium aurothiomalate (Myochrysin) in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 1988 [Acceso 18/04/2020];15(5):753-6. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/3139877>
52. Rau R, Herborn G, Karger T, Menninger H, Elhardt D, Schmitt J. A double blind randomized parallel trial of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in early erosive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 1991 [Acceso 18/04/2020];18(3):328-33. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/1906935>
53. Weinblatt ME. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: A Quarter Century of Development. *Trans Am Clin Climatol Assoc* [Internet]. 2013 [Acceso 18/04/2020];124:16-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3715949/>
54. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, *et al.* Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 [Acceso 18/04/2020];333:137-42. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199507203330301>
55. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff J, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 [Acceso 18/04/2020];334(20):1287-91. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199605163342002>
56. Williams HJ, Ward JR, Reading JC, Brooks RH, Clegg DO, Skosey JL, *et al.* Comparison of auranofin, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis: A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1992 [Acceso 18/04/2020];35(3):259-69. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780350304>
57. Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, Mckedry RJR, Berger RG, Box JH, *et al.* Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1992 [Acceso 18/04/2020];35(8):849-56. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780350802>

58. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Cöster L, Waltbrand E, *et al.* Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2009 [Acceso 18/04/2020];374(9688):459-66. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673609609442>
59. 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* [Internet]. 2008 [Acceso 18/04/2020];372(9636):375-82. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673608610004>
60. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, Williams E, *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* [Internet]. 2012 [Acceso 18/04/2020];64(9):2824-35. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.34498>
61. van der Heijde D, Klareskog L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenead S. Sustained halting of joint damage with combination etanercept and methotrexate: 3-year results from the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:509.
62. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollehoven 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* [Internet]. 2006 [Acceso 18/08/2020];54(1):26-37. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.21519>
63. 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* [Internet]. 2014 [Acceso 18/04/2020];73(7):1331-9. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/73/7/1331>

64. Keystone EC, Breedveld FC, van der Heijde D, Landewé R, Florentinus S, Arulmani U, *et al.* Long-term effect of delaying combination therapy with tumor necrosis factor inhibitor in patients with aggressive early rheumatoid arthritis: 10-year efficacy and safety of adalimumab from the randomized controlled PREMIER trial with Open-label extension. *J Rheumatol* [Internet]. 2014 [Acceso 18/04/2020];41(1):5-14. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/41/1/5.short>
65. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, Kautiainen H, Järvenpää S, Hannonen P, *et al.* Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2010 [Acceso 18/04/2020];12:R122. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/ar3060>
66. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kersten PJS, Hazes JMW, *et al.* Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 [Acceso 18/04/2020];52(11):3381-90. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.21405>
67. Iredale J, Fieger H, Wainer IW. Determination of the stereoisomers of hydroxychloroquine and its major metabolites in plasma and urine following a single oral administration of racemic hydroxychloroquine. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 1993 [Acceso 18/04/2020];23(Suppl 1):74-81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017210800113>
68. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, va de Putte LB. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *The Lancet* [Internet]. 1990 [Acceso 18/08/2020];335(8688):539. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/1968547>
69. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Disease-modifying antirheumatic drugs 2: sulfasalazine. In: Capell HA, Madhok R, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2008. pp. 437-45.
70. Haładyj E, Sikora M, Felis-Giemska A, Olensinska A. Antimalarials –are they effective and safe in rheumatic diseases? *Reumatologia* [Internet]. 2018 [Acceso

18/08/2020];56(3):164-73. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc6052376/>

71. Maillefert JF, Puéchal X, Falgarone G, Lizard G, Ornetti P, Solau E, *et al.* Prediction of response to disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine [Internet]. 2010 [Acceso 18/08/2020];77(6):558-63. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X10000813>

72. Capell HA, Porter DR, Madhok R, Hunter JA. Second line (disease modifying) treatment in rheumatoid arthritis: which drug for which patient? Ann Rheum Dis [Internet]. 1993 [Acceso 18/08/2020];52(6):423-8. Disponible en:

<https://ard.bmj.com/content/52/6/423.short>

73. van den Borne BEEM, Landewé RBM, Rietveld JH, Goei HS, Griep EN, Breedveld FC, *et al.* Chloroquine therapy in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: the clinical response can be predicted by the low level of acute-phase reaction at baseline. Clin Rheumatol [Internet]. 1999 [Acceso 18/08/2020];18(5):369-72. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s100670050121>

74. van Roon EN, Hoekstra M, Tobi H, Jansen TLTH, Bernelot Moens HJ, Brouwers JRBJ, *et al.* Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. An analysis of predictors for treatment continuation. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2005 [Acceso 18/08/2020];60(3):319-25. Disponible en:

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2125.2005.02430.x>

75. Reed GW, Gerber RA, Shan Y, Takiya L, Dandreo KJ, Gruben D, *et al.* Real-World Comparative effectiveness of Tofacitinib and Tumor Necrosis Factor Inhibitors as Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Rheumatoid Arthritis. Rheumatol Ther [Internet]. 2019 [Acceso 12/08/2020];6(4):573-86. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858427/>

76. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. N Engl J Med [Internet]. 2004 [Acceso 18/08/2020];350(25):2591-602. Disponible en:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra040226>

77. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Emery P, *et al.* Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. Ann

Rheum Dis [Internet]. 2006 [Acceso 18/08/2020];65:iii2-15. Disponible en: https://ard.bmj.com/content/65/suppl_3/iii2.short

78. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, *et al.* Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. Ann Rheum Dis [Internet]. 2009 Jul [Acceso 18/08/2020];68(7):1146-52. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/68/7/1146.short>

79. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, *et al.* Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: A double-blind comparison. Ann Rheum Dis [Internet]. 2006 [Acceso 18/08/2020];65(10):1357-62. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/65/10/1357.short>

80. Ward MM, Fries JF. Trends in antirheumatic medication use among patients with rheumatoid arthritis, 1981-1996. J Rheumatol [Internet]. 1998 [Acceso 18/08/2020];25(3):408-16. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/9517756>

81. Panayi GS, Lanchbury JS, Kingsley GH. The importance of the T cell in initiating and maintaining the chronic synovitis of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum [Internet]. 1992 [Acceso 18/08/2020];35(7):729-35. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/1622409>

82. Davis JP, Cain GA, Pitts WJ, Magolda RL, Copeland RA. The immunosuppressive metabolite of leflunomide is a potent inhibitor of human dihydroorotate dehydrogenase. Biochemistry [Internet]. 1996 [Acceso 18/08/2020];35(4):1270-3. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi952168g>

83. Rückemann K, Fairbanks LD, Carrey EA, Hawrylowicz, Richard DF, Kirschbaum B, *et al.* Leflunomide inhibits pyrimidine de novo synthesis in mitogen-stimulated T lymphocytes from healthy humans. J Biol Chem [Internet]. 1998 [Acceso 18/08/2020];273(34):21682-91. Disponible en: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)48838-2/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)48838-2/abstract)

84. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, *et al.* Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. European Leflunomide Study Group.

- Lancet [Internet]. 1999 [Acceso 18/08/2020];353(9149):259-66. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673698094033>
85. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B, *et al.* A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2000 [Acceso 18/08/2020];39(6):655-65. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/39/6/655/1783994?login=true>
86. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, *et al.* Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med [Internet]. 1999 [Acceso 18/08/2020];159(21):2542-50. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/485189>
87. Strand V, Tugwell P, Bombardier C, Maetzel A, Crawford B, Dorrier C, *et al.* Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum [Internet]. 1999 [Acceso 18/08/2020];42(9):1870-78. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1529-0131\(199909\)42:9%3C1870::AID-ANR11%3E3.0.CO;2-D](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1529-0131(199909)42:9%3C1870::AID-ANR11%3E3.0.CO;2-D)
88. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, Jajic I, Mihajlovic D, Dordevic J, *et al.* Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. Arthritis Rheum [Internet]. 1995 [Acceso 18/08/2020];38(11):1595-1603. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780381111>
89. Turrión Nieves A, Martín Holguera R, Pérez Gómez A, Álvarez de Mon-Soto M. Artritis reumatoide. Medicina-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. 2017 [Acceso 12/08/2020];12(28):1615-25. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541217300434>
90. Osiri M, Shea B, Welch V, Suarez-Almazor ME, Strand V, Tugwell P, *et al.* Leflunomide for treating of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2002 [Acceso

- 18/08/2020];CD002047. Disponible en:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002047/full>
91. Kwon OC, Oh JS, Hong S, Lee CK, Yoo B, Kim YG. Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and bone mineral density in rheumatoid arthritis patients with osteoporosis: possible beneficial effect of leflunomide. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2019 Sep-Oct [Acceso 18/08/2020];37(5):813-9. Disponible en:
<https://europepmc.org/article/med/30767868>
92. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology* [Internet]. 2010 [Acceso 18/08/2020];49(1):15-24. Disponible en:
<https://academic.oup.com/rheumatology/article-abstract/49/1/15/1789473>
93. Assier E, Boissier MC, Dayer JM. Interleukin-6: from identification of the cytokine to development of targeted treatments. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2010 [Acceso 18/08/2020];77(6):532-6. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X10001983>
94. Hashizume M, Mihara M. The roles of Interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis* [Internet]. 2011 [Acceso 18/08/2020];2011:765624. Disponible en:
<https://www.hindawi.com/journals/arth/2011/765624/abs/>
95. Houssiau FA, Devogelaer JP, van Damme J, Nagant de Deuxchaisnes C, Van Snick J. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1988 [Acceso 18/08/2020];31(6):784-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780310614>
96. Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, Nakamura A, Kawai S, Sugimoto M, *et al.* Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2005 [Acceso 18/08/2020];5(12):1731-40. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576905001360>
97. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhove R, Sanchez A, *et al.* IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2008

[Acceso 18/08/2020];67(11):1516-23. Disponible en:
<https://ard.bmj.com/content/67/11/1516.short>

98. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Takeuchi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* [Internet]. 2008 [Acceso 18/08/2020];112(10):3959-64. Disponible en:

<https://ashpublications.org/blood/article/112/10/3959/24657/Mechanisms-and-pathologic-significances-in>

99. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reio JJ, *et al.* Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 [Acceso 18/08/2020];69(10):88-96. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/69/10/88.short>

100. Bykerk V, Östör AJK, Álvaro-Gracia J, Pavelka K, Román Ivorra JA, Graninger W, *et al.* Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: A large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 [Acceso 18/08/2020];71(12):1950-4. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/71/12/1950.short>

101. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, Bathon J, Salmon JE, Beaulieu A, *et al.* Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 [Acceso 18/08/2020];74(4):694-702. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/74/4/694.short>

102. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, *et al.* Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 [Acceso 18/08/2020];54(9):2817-29. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.22033>

103. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, *et al.* A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional

disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study) Clinical and epidemiological research. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 [Acceso 18/08/2020];73(1):69-74. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/73/1/69.short>

104. Bijlsma JWJ, Welsing PMJ, Woodworth TG, Middelink LM, Pethö-Schramm A, Bernasconi C, *et al.* Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet* [Internet]. 2016 [Acceso 18/08/2020];388(10042):309-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616303634>

105. Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, Inoue H, Urata Y, Matsubara T, *et al.* Phase III study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* [Internet]. 2014 [Acceso 18/08/2020];66(3):344-54. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.22110>

106. Smolen S, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester GR, Dougados M, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 [Acceso 18/08/2020];73(3):492-509. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/73/3/492.short>

107. Weinblatt ME. Efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* [Internet]. 1995 [Acceso 18/08/2020];34(Suppl 2):43-8. Disponible en: https://academic.oup.com/rheumatology/article-abstract/XXXIV/suppl_2/43/1869408

108. Camacho Castillo KP, Martínez Verdezoto TD, Urbina Aucancela KD, Urbina Aucancela CY, Callay Vimos JJ. Actualidades médicas en Reumatología y su aplicación en América Latina: tratamiento de artritis reumáticas inflamatorias. *CCM* [Internet]. 2020 [Acceso 12/08/2020];24(1):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3386>

109. 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 [Internet]. 2004 [Acceso 18/08/2020];363(9410):675-81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673604156407>

110. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed (TA375); 2019 Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta375/resources/adalimumab-etanercept-infliximab-certolizumab-pegol-golimumab-tocilizumab-and-abatacept-for-rheumatoid-arthritis-not-previously-treated-with-dmards-or-after-conventional-dmards-only-have-failed-pdf-82602790920133>

111. Gaujoux-Viala C, Rincheval N, Dougados M, Combe B, Fautrel B. Optimal methotrexate dose is associated with better clinical outcomes than non-optimal dose in daily practice: results from the ESPOIR early arthritis cohort. Ann Rheum Dis [Internet]. 2017 [Acceso 18/08/2020];76(12):2054-60. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/76/12/2054.abstract>

112. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis [Internet]. 2009 [Acceso 18/08/2020];68(7):1094-9. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/68/7/1094.short>

113. Aletaha D, Smolen JS. Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. J Rheumatol [Internet]. 2002 [Acceso 18/08/2020];29(8):1631-8. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/29/8/1631.short>

114. van der Linden MPM, Le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TWJ, *et al.* Long-term impact of delay in assessments of patient with early arthritis. Arthritis Rheum [Internet]. 2010 [Acceso 18/08/2020];62(12):3537-46. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.27692>

115. Irvine S, Munro R, Porter D. Early referral, diagnosis, and treatment of rheumatoid arthritis: evidence for changing medical practice. Ann Rheum Dis [Internet]. 1999 [Acceso 18/08/2020];58(8):510-3. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/58/8/510.short>

116. Aletaha D, Eberl G, Nell VP, Machold KP, Smolen JS. Practical progress in realization of early diagnosis and treatment of patients with suspected rheumatoid arthritis: results from two matched questionnaires within three years. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2002 [Acceso 18/08/2020];61(7):630-4. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/61/7/630.short>
117. Suárez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells GA, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000;4:CD000959. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000959/abstract?cookiesEnabled>
118. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, *et al.* Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* [Internet]. 1999 [Acceso 18/08/2020];353(9164):1568-73. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673698085134>
119. Fornaro M, Dal Pra F, Schneeberger EE, Cerda O, Landi M, Correa MA, *et al.* Patrones de tratamiento, sobrevida y efectividad a largo plazo de agentes biológicos en pacientes con Artritis Psoriásica. *Rev Argentina Reumatol* [Internet]. 2018 [Acceso 12/08/2020];29(3):18-23. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2362-36752018000300004&lng=es
120. Çalgüneri M, Pay S, Çalişkaner Z, Apraş S, Kiraz S, Ertenli I, *et al.* Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 1999 [Acceso 18/08/2020];17(6):699-704. Disponible en: <https://www.clinexp Rheumatol.org/article.asp?a=1958>
121. Cardiel MH, Díaz-Borjón A, Vázquez del Mercado Espinosa M, Gámez-Nava JI, Barile Fabris LA, Pacheco Tena C, *et al.* Update of the Mexican College of Rheumatology Guidelines for the Pharmacologic Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clin* [Internet]. 2014 [Acceso 18/08/2020];10(4):227-40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2173574314000288>
122. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 [Acceso 18/08/2020];333(3):142-6. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199507203330302>

123. Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M, Shea B. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD006356. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006356/abstract>
124. Urbina Aucancela CY, Carrera Montero GY, Quintana Domínguez OS, Guama Bonilla LN. Actividad y tratamiento de la artritis reumatoide. *Rev Cuba Reumatol* [Internet]. 2020 [Acceso 12/08/2020];22(3):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/856>
125. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström A, *et al.* 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* [Internet]. 2005 [Acceso 18/08/2020];52(11):3360-70. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.21298>
126. 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* [Internet]. 2005 [Acceso 18/08/2020];52(11):3371-80. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.21421>
127. Buttgerit F, Burmester GR, Straub RH, Seibel MJ, Zhou H. Exogenous and endogenous glucocorticoids in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 [Acceso 18/08/2020];63(1):1-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.30070>
128. Schimmel EK, Yazici Y. Increased lipid levels but unchanged atherogenic index in rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease modifying antirheumatic drugs: published experience. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2009 [Acceso 18/08/2020];27(3):446-51. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=3634>
129. Mok CC, Tam LS, Chan TH, Lee GKW, Li EKM. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2011 [Acceso 18/08/2020];30(3):303-12. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-010-1596-y>

130. Movasat Hajkhan A, Turrión Nieves A, Bohorquez Heras C, Pérez Gómez A. Tratamiento de la artritis reumatoide. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. 2017 [Acceso 12/08/2020];12(28):1626-38. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541217300446>
131. Cañete JD, Hernández MV, Sanmartí R. Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis. Expert Opin Biol Ther [Internet]. 2017 [Acceso 12/08/2020];17(9):1089-103. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14712598.2017.1346078>
132. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, *et al.* Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet [Internet]. 2008 [Acceso 18/08/2020];37(9617):987-97. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673608604535>
133. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski P, *et al.* Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2011 [Acceso 18/08/2020];50(1):124-31. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/50/1/124/1789740?login=true>
134. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69(10):1892.
135. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, *et al.* Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med [Internet]. 2007 [Acceso 18/08/2020];146(11):797-808. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008>
136. van Riel FL. The disease activity score and the EULAR response criteria. Rheum Dis Clin North Am [Internet]. 2009 [Acceso 18/08/2020];35(4):745-57. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/19962619>

137. University Medical Centre Nijmegen. DAS-SCORE.NL. Home of the DAS. [Internet]. 2010 [Acceso 18/08/2020]. Disponible en: <http://www.das-score.nl/www.das-score.nl/>
138. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* [Internet]. 2017;77(17):1865-79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0829-7>
139. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA* [Internet]. 2018 [Acceso 12/08/2020];320(13):1360-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285183/>
140. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide. Madrid: SER; 2019. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/03/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
141. Hu Y, Cui J, Sparks JA, Malspeis S, Constenbader K, Karlson EW, *et al.* Circulating carotenoids and subsequent risk of rheumatoid arthritis in women. *Clinical and Experimental Rheumatology* [Internet]. 2017 [Acceso 18/08/2020];35(2):309-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556698/>
142. 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 randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007 [Acceso 18/08/2020];66(9):1162-7. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/66/9/1162.short>
143. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, *et al.* Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 [Acceso 18/08/2020];58(10):2968-80. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.23940>
144. Cardiel MH, Carrillo S, Pérez M, Andrade L, Pacheco Tena C, Silveira LH, *et al.* Actualización de las guías del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología 2018. *Reumatol Clin* [Internet]. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.04.002>

145. Pablos JL, Navarro F, Blanco FJ, Román-Ivorra JA, Alonso A, Cantalejo M, *et al.* Efficacy of tocilizumab monotherapy after response to combined tocilizumab and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: The randomised JUST-ACT study. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2019 [Acceso 18/08/2020];37(3):437-44. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/30299241>
146. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, *et al.* Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2009 [Acceso 18/08/2020];19(1):12-9. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/s10165-008-0125-1>
147. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, Hyrich KL. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011 [Acceso 18/08/2020];70(4):583-9. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/70/4/583.short>
148. Lee SJ, Chang H, Yazici Y, Greenberg JD, Kremer JM, Kavanaugh A. Utilization trends of tumor necrosis factor inhibitors among patients with rheumatoid arthritis in a United States observational cohort study. *J Rheumatol* [Internet]. 2009 [Acceso 18/08/2020];36(8):1611-7. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/36/8/1611.short>
149. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2011 [Acceso 18/08/2020];50(1):222-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/50/1/222/1791221?login=true>
150. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K. ADACTA Study investigators Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* [Internet]. 2013 [Acceso 18/08/2020];381(9877):1541-50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673613602500>
151. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, *et al.* Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Patients with

Inadequate Responses to Methotrexate. *Arthritis and Rheumat* [Internet]. 2011 [Acceso 18/08/2020];63(3):609-21. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.30158>

152. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2018 [Acceso 18/08/2020];19:57-70. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6304084/>

153. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, Zazueta BM, Navarro-Sarabia F, Radominski SC, *et al*. Subcutaneous Tocilizumab versus placebo in Combination with Disease-Modifying antirheumatic drugs in patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* [Internet]. 2014 [Acceso 18/08/2020];66(11):1653-61. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.22384>

154. Barton JL. Patient preferences and satisfaction in the treatment of rheumatoid arthritis with biologic therapy. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2009 [Acceso 18/08/2020];3:335-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2792871/>

155. Chilton F, Collett RA. Treatment choices, preferences and decision-making by patients with rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care* [Internet]. 2008 [Acceso 18/08/2020];6(1):1-14. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/msc.110>

156. Xu B, Lin J. Characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis in the United States: an NHANES analysis. *Peer J* (Published online). 2017 Nov [Acceso 18/08/2020];5:e4035. Disponible en: <https://peerj.com/articles/4035/>

157. Díaz-Jouanen E, Abud-Mendoza C, Garza-Elizondo MA, Medrano-Ramírez G, Orozco-Alcalá JJ, Pacheco-Tena CF, *et al*. Recomendaciones para el tratamiento médico de la artritis reumatoide. *Rev Investigación Clínica* [Internet]. 2005 [Acceso 18/08/2020];57(5):735. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=6483>

158. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1997 [Acceso 18/08/2020];56(8):463-69. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/56/8/463.short>

159. Masdottir B, Jónsson T, Manfredsdottir V, Víkingsson A, Brekkan Á, Valdimarsson H. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2000 [Acceso 18/08/2020];39(11):1202-5. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-abstract/39/11/1202/1783829>
160. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Thorne JC, Cividino A, Pope J, *et al.* Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: A Canadian perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011 [Acceso 18/08/2020];63(1):53-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.20304>
161. Neira F, Ortega JL. Tratamiento del dolor en la artritis reumatoide fundamentado en medicina basada en la evidencia. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* [Internet]. 2006 [Acceso 18/08/2020];13(8):561-6. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462006000800008
162. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2004 [Acceso 18/08/2020];43(7):906-14. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-abstract/43/7/906/1788304>
163. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 [Acceso 18/08/2020];55(6):864-72. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.22353>
164. Emery P, Kvien TK, Combe B, Freundlich B, Robertson D, Ferdousi T, *et al.* Combination etanercept and methotrexate provides better disease control in very early (≤ 4 months) versus early rheumatoid arthritis (> 4 months and < 2 years): post hoc analyses from the COMET Study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 [Acceso 18/08/2020];71(6):989-92. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/71/6/989.short>
165. van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2007 [Acceso 18/08/2020];56(2):433-40. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.22380>

166. Ogata A, Amano K, Dobashi H, Inoo M, Ishii T, Kasama T. Long-term Safety and Efficacy of Subcutaneous Tocilizumab Monotherapy: results from the 2-year Open-label Extension of the Musashi Study. J Rheumatol 2015 [Acceso 18/08/2020];42(5):799-809. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/42/5/799.short>

167. Zangi HA, Ndosu M, Adams J, Andersen L, Bode C, Boström C. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. 2015 [Acceso 18/08/2020];74(6):954-62. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/74/6/954.short>

Conflictos de intereses

Hubo apoyo logístico e irrestricto del Laboratorio ROCHE en las dos reuniones llevadas a cabo con los reumatólogos expertos en este tema.

Contribución de autores

Los autores principales escribieron el borrador del primer manuscrito. Todos los autores participaron en el estudio, en la gestión y revisión bibliográfica y la revisión de los cuestionarios. Asimismo, todos leyeron y aprobaron el manuscrito final para su publicación.

ORCID y afiliación de autores

Guibert Toledano ZM^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3521-6349>

Bermúdez Marrero WM² <https://orcid.org/0000-0002-2323-7065>

Hernández Martínez AA³ <https://orcid.org/0000-0002-7666-9056>

Morasan Cuevas JR⁴ <https://orcid.org/0000-0003-1670-5112>

Reyes Llerena G³ <https://orcid.org/0000-0001-7749-5652>

Estévez Del Toro M⁵ <https://orcid.org/0000-0003-0574-8707>

Chico Capote A⁵ <https://orcid.org/0000-0003-1636-2658>

Caliste Manzano O⁴ <https://orcid.org/0000-0002-4967-9275>

Bicet Dorzón E⁴ <https://orcid.org/0000-0002-5968-2160>

López Mantecón AM¹ <https://orcid.org/0000-0001-7952-0225>

Benítez Cuevas B⁴ <https://orcid.org/0000-0003-2875-0105>

Leyva Alfaro I⁴ <https://orcid.org/0000-0003-4368-1232>
Martínez Despaigna B⁴ <https://orcid.org/0000-0003-3948-6768>
González Otero ZA² <https://orcid.org/0000-0001-8099-8306>
Fusté Jiménez C² <https://orcid.org/0000-0002-8129-9897>
Suárez Martín R¹ <https://orcid.org/0000-0001-5512-6979>
Suárez Rodríguez BL² <https://orcid.org/0000-0001-6348-6923>
Egües Mesa JL² <https://orcid.org/0000-0002-0861-7991>
Nerey González W² <https://orcid.org/0000-0002-6380-5709>
Reyes Medina EA² <https://orcid.org/0000-0002-8792-1405>
Martínez Larrarte JP⁶ <https://orcid.org/0000-0001-9323-9443>
De León Castillo MC⁷ <https://orcid.org/0000-0002-5697-7094>
González Lemus JA⁸ <https://orcid.org/0000-0001-5386-2868>
Del Campo Avilés E⁹ <https://orcid.org/0000-0002-5257-4191>
García Stevens A¹⁰ <https://orcid.org/0000-0002-2484-9223>
Mirabal Sánchez H¹¹ <https://orcid.org/0000-0003-3570-908X>
Hernández Muñís Y¹ <https://orcid.org/0000-0001-7059-3962>
Caballé Ferreira M¹² <https://orcid.org/0000-0002-0672-8751>
Gil Armenteros R¹ <https://orcid.org/0000-0002-9970-2154>
Reyes Pineda Y¹ <https://orcid.org/0000-0003-4641-5079>
Gómez Conde SY¹³ <https://orcid.org/0000-0003-2906-721X>
Blanco de la Portilla MC⁸ <https://orcid.org/0000-0001-8988-1569>
Hernández García M¹⁴ <https://orcid.org/0000-0003-2857-2572>
Figueroa Puente Z¹⁵ <https://orcid.org/0000-0001-7922-9104>
Cantera Ocegüera D¹⁶ <https://orcid.org/0000-0003-4203-8763>
Chall Rodríguez E¹⁷ <https://orcid.org/0000-0002-5959-4312>
Coto Hermsilla C¹³ <https://orcid.org/0000-0001-9135-3896>
Rodríguez Zulueta Y¹⁸ <https://orcid.org/0000-0001-5094-7890>
Pozo Abreu SM¹⁹ <https://orcid.org/0000-0001-7125-3572>

¹Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Diez de Octubre. Centro de Referencia de enfermedades reumáticas. La Habana, Cuba.

²Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, Servicio de Medicina interna y especialidades clínicas. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

³Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, Servicio de Reumatología. La Habana, Cuba.

⁴Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Saturnino Lora Torres, Servicio de Reumatología. Santiago de Cuba.

⁵Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, Servicio de Reumatología. La Habana, Cuba.

⁶Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez, Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo. La Habana, Cuba.

⁷Hospital General de Trinidad Tomás Carrera Galiano, Servicio de Medicina interna. Trinidad, Sancti Spíritus, Cuba.

⁸Hospital Provincial Docente Clínico-Quirúrgico León Cuervo Rubio, Servicio de Reumatología. Pinar del Río, Cuba.

⁹Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín, Servicio de Reumatología. Holguín, Cuba.

¹⁰Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Manuel Fajardo. La Habana, Cuba.

¹¹Hospital General Provincial Docente Antonio Loaces Iraola, Servicio de Medicina interna. Ciego de Ávila, Cuba.

¹²Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Freyre Andrade, Servicio de Medicina interna. La Habana, Cuba.

¹³Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez, Servicio de Reumatología. La Habana, Cuba.

¹⁴Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Servicio de Cardiología. Villa Clara, Cuba.

¹⁵Hospital Pediátrico Dr. Antonio María Bégue César, Servicio de Pediatría. Santiago de Cuba.

¹⁶Hospital Pediátrico Docente Borrás-Marfán, Servicio de Pediatría. La Habana, Cuba.

¹⁷Hospital Pediátrico Docente Centro Habana, Servicio de Medicina interna. La Habana, Cuba.

¹⁸Hospital Clínico-Quirúrgico Gustavo Aldereguía, Servicio de Medicina interna. Cienfuegos, Cuba.

^aSiglas y abreviaturas

AINE antiinflamatorios no esteroideos

anti-CCP Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados

anti-TNF inhibidores del factor de necrosis tumoral

AZA azatioprina

CF ciclofosfamida

CPA ciclosporina

CQ cloroquina

DAS Disease Activity Score

DMARD drogas modificadoras de la artritis reumatoide

DMARDb drogas modificadoras de la artritis reumatoide de tipo biológica

DMARDc drogas modificadoras de la artritis reumatoide de tipo convencional

DMARDjk inhibidores selectivos de la molécula de janus quinasa intracelular

EULAR Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (por sus siglas en inglés)

GC glucocorticoides

HAQ DI Health Assessment Questionnaire Disability Index

HAQ Health Assesment Questionnaire

HCQ hidroxicloroquina

LFD leflunomida

MINSAP Ministerio de Salud Pública de Cuba

RTX rituximab

SCUR Sociedad Cubana de Reumatología

SFZ sulfasalazina

SSZ Salazosulfapiridina

TBAR terapia biológica en la AR

TCAR terapia convencional en la AR

TCZ Tocilizumab