

Autores:

Ana Ortiz García / Miguel Ángel Abad Hernández

Pregunta a responder:

¿Cuánto progresan radiológicamente los pacientes con artritis reumatoide que reducen la dosis de la terapia biológica?

1.- Metodología:

1.1 - Criterios de inclusión y exclusión de estudios:

1.1.1 - Criterios de inclusión

Se seleccionaron aquellos estudios que cumplieran con las siguientes características:

Pacientes: pacientes adultos con AR en remisión o con bajo grado de actividad (o *minimal disease activity*) de la enfermedad tras tratamiento con TB.

Intervención: reducción de la dosis de terapias biológicas (excepto RTX)

Comparador: mantenimiento de dosis habitual de TB o sin comparación.

Diseño:

- Revisión sistemática de ensayos clínicos (RS)
- Metaanálisis
- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)
- Cohortes
- Estudios descriptivos

Medidas de resultado de eficacia en términos de cambios

- Progresión radiográfica:
 - Índice de Sharp
 - Índice de Larsen

1.1.2.- Criterios de exclusión

Estudios que no se ajustaron a los componentes del PICO por el tamaño de la muestra, las características de los pacientes, la intervención, el comparador, el diseño del estudio o el desenlace.

Inicialmente se planteó excluir resúmenes, revisiones narrativas, cartas, editoriales y cualquier tipo de estudio no publicado.

En caso de que existieran estudios con otros índices radiológicos no recogidos en los anteriores, se recogieron aquellos índices documentados en el estudio.

1.2 - Estrategia de búsqueda para los estudios de eficacia

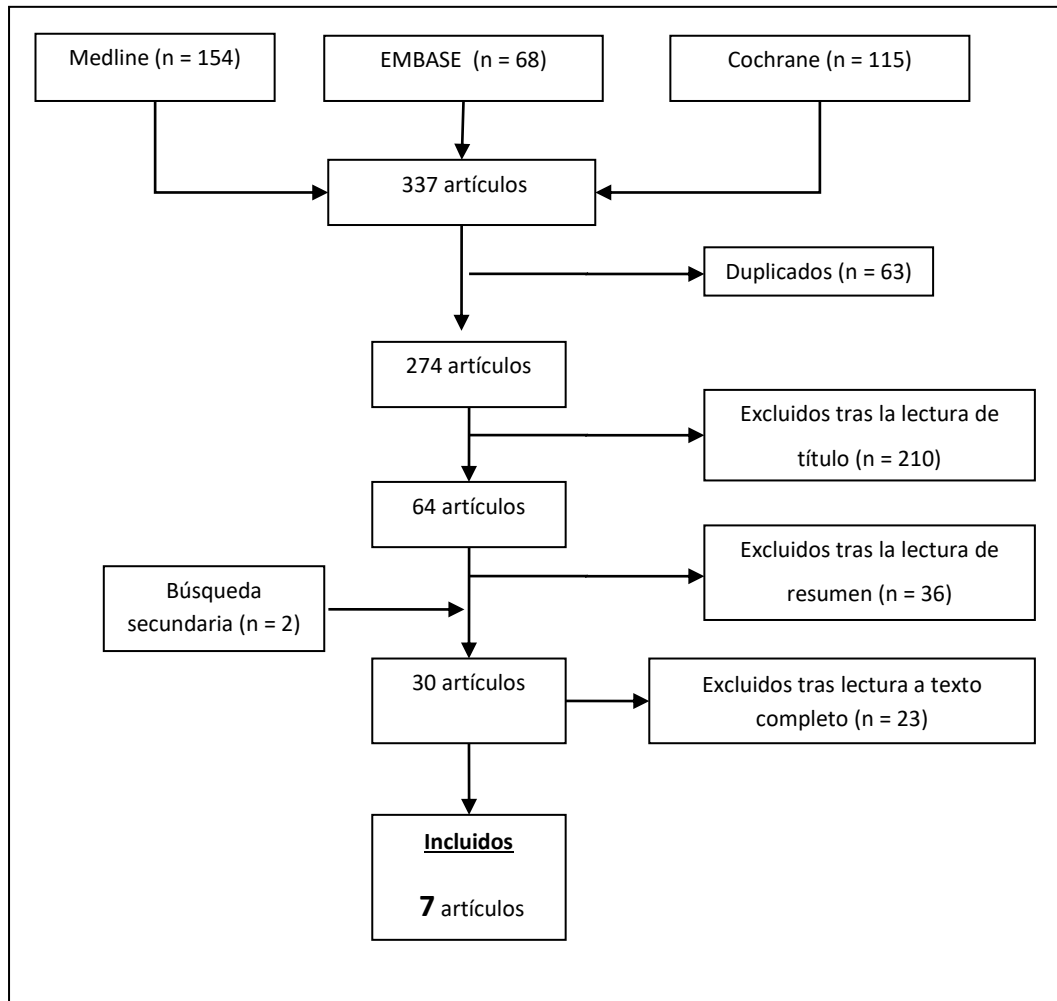
Para esta revisión se evaluaron las siguientes bases de datos bibliográficas:

- **Medline:** desde el 1 de enero de 2013 hasta el 30 de junio de 2015.
- **Embase:** desde el 1 de enero de 2013 hasta el 1 de julio de 2015.
- **Cochrane Central:** desde su inicio hasta el 2 de julio de 2015.

Se diseñó la **estrategia de búsqueda** que se incluye en el ANEXO 1.

Se realizó una **búsqueda manual** en la bibliografía de todos los artículos incluidos en la revisión.

1.3.- Flujo de artículos:



1.4.- Selección de estudios y evaluación de la calidad

La búsqueda y la selección de estudios para la revisión fueron realizadas por dos revisores (MAAH y AOG) en cuatro pasos:

- Selección tras la lectura de título.
- Selección tras la lectura de resumen de los seleccionados tras la lectura de título.
- Recopilación del texto completo de los estudios seleccionados tras la lectura de resumen, evaluación de los mismos y exclusión de aquellos que no cumplían los criterios de inclusión.
- Evaluación del texto completo de los artículos finalmente seleccionados.

Las dudas durante el proceso de selección fueron contrastadas entre los revisores y decididas por consenso.

Para evaluar el nivel de evidencia se utilizó la modificación de los niveles de evidencia del Centro Oxford de Medicina basada en la evidencia (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>) y los niveles de evidencia científica y grados de recomendación SIGN.

De las 337 citas iniciales se eliminaron las duplicadas en las tres bases de datos (63), quedando un total de 274 citas. Se excluyeron 210 tras la lectura de título y, las 64 citas seleccionadas, se redujeron a 30, al eliminar 36 tras la lectura de resumen a las que se añadieron las 2 encontradas

en búsqueda secundaria. De estas 30 citas restantes finalmente se incluyeron 7 en la revisión tras la lectura del texto completo de todas ellas.

De estas 7 citas, 5 hacen referencia a ETA y corresponden a un total de 5 estudios. De ellos, 3 son estudios randomizados (**Emery 2014 – 1**, **Raffeiner 2015** y **Smolen 2013**), 1 es un análisis pos hoc de un estudio randomizado (**Ostergaard 2013**) y 1 es una cohorte prospectiva (**Raffeiner 2013**). En el caso de los ensayos randomizados, sólo uno de ellos (**Raffeiner 2015**) está diseñado para comparar dosis estándar con dosis optimizada de ETA. En los otros dos, se analizan datos de ambas dosis pero el diseño no está dirigido exactamente a contestar a la pregunta en revisión.

Dos de las citas (**Fautrel 2015** y **van Herwaarden 2015**) estudian ADA y ETA y son ensayos randomizados con diseño adecuado para responder a la pregunta en revisión.

ESTUDIOS EXCLUIDOS: ANEXO 2

ABREVIATURAS: ANEXO 3

2. Resultados:

Para facilitar la exposición se han ordenado los artículos, tanto en este resumen como en la tabla de evidencia, por fármaco y, dentro de cada fármaco, por orden alfabético del primer autor.

2.1 ETANERCEPT

Emery P. 2014 - 1

- Estudio PRIZE (The three phase Productivity and Remission in a Randomized Controlled Trial of Etanercept vs Standard of Care in Early Arthritis).
- NCT00913458

- **Objetivo del estudio:** evaluar la eficacia de ETA + MTX en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con AR precoz moderada-severa y determinar el efecto de la reducción o suspensión del tratamiento.
- **Diseño del estudio:**
 - o Tiene tres fases
 - Fase 1: abierta; tratamiento con MTX + ETA
 - Fase 2: randomizado; doble ciego; tres ramas.
 - Fase 3: sin tratamiento; se mantiene doble ciego.
 - o Participan 57 centros en Europa y Asia
- **Periodo de realización:**
 - o Del 20 de octubre de 2009 al 17 de diciembre de 2012
 - o 117 semanas de duración total:
 - Fase 1: 52 semanas
 - Fase 2: 39 semanas
 - Fase 3: 26 semanas
- **Población:**

Pacientes adultos con AR con actividad moderada-severa (DAS28 > 3.2), inicio de los síntomas en los 12 meses previos, no tratamiento previo con MTX ni biológicos y en activo profesionalmente.

 - o Si otros FAMEs se hacía período de lavado
 - o Se permitían corticoides (≤ 10 mg/día) estables las cuatro semanas previas a la inclusión y hasta la semana 26.

Fase 2: Pacientes con respuesta en la fase 1 (DAS28 ≤ 3.2 en la semana 39 y < 2.6 en la 52).

Fase 3: Pacientes con respuesta en la fase 2 (DAS28 ≤ 3.2)
- **Intervenciones:**
 - o Fase 1:
 - ETA (50 mg/semana) + MTX (de 10 a 25 mg/semana en 8 semanas)
 - o Fase 2:
 - Intervención (ETA25): ETA (25 mg/semana) + MTX.
 - Control: PBO + MTX (MTX) / PBO + PBO (PBO)
 - o Fase 3:
 - Suspensión del tratamiento.

- **Variables de desenlace:**
 - Variable principal: porcentaje de pacientes en remisión mantenida DAS28 (DAS28 < 2.6 en semanas 24 y 39 de la fase doble ciego y no corticoides entre semanas 52 y 64
 - Variables secundarias:
 - Remisión DAS28 (DAX28 < 2.6)
 - Remisión booleana ACR/EULAR
 - LDA (DAS28 ≤ 3.2)
 - Respuestas ACR20, 50, 70 y 90.
 - Cambios respecto a DAS28 basal
 - HAQ normal (≤ 0.5)
 - TSSm ≤ 0.5 respecto a basal de la fase 2 (un único observador).
- **Valoraciones:**
 - No se aporta la frecuencia de las evaluaciones
- **Metodología:**
 - Se exponen aspectos éticos.
 - No se describe método de randomización ni doble ciego.
 - Análisis por intención de tratar.
 - LOCF
- **Resultados**
 - n = 306
 - 222 completan la semana 52 de la fase 1
 - 198 se incluyen en la fase 2.
 - 193 se randomizan en la fase 2.
 - 63 ETA25
 - 65 MTX
 - 65 PBO
 - 131 completan la fase 3.
 - Características basales similares salvo
 - tratamiento con esteroides en la fase 2
 - factor reumatoide en la fase 3
 - Tiempo de evolución de la enfermedad entre 6.5 y 7.1 años en las distintas fases y grupos.
 - Se describen las pérdidas.

Realmente todos los datos reportados comparan ETA25 con MTX y con PBO y lo único que interesaría sería la evolución de los ETA25

	ETA25	MTX	PBO	p ETA/MTX	p ETA/PBO
ΔTSSm	0.1 ± 0.1	-0.0 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.79	0.48
ΔTSSm (erosiones)	-0.0 ± 0.1	-0.0 ± 0.1	0.3 ± 0.1		
ΔTSSm (pinzamiento)	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.1 ± 0.1		

- **Conclusión autores**
 - Tras la inducción de remisión o LDA, con tratamiento precoz y agresivo, la reducción o suspensión del biológico puede ser razonable en algunos

pacientes sobre todo los que han alcanzado remisión según los criterios de remisión booleana ACR-EULAR

- No hay progresión radiográfica significativa.
- Reconocen limitaciones
 - La fase inicial abierta, aunque tienen resultados similares a los de otros estudios randomizados
 - Los pacientes no han recibido tratamiento previo por lo que los resultados no son extrapolables a pacientes tratados previamente.
 - El estudio tiene unos tiempos por lo que los resultados no son generalizables fuera de este contexto temporal.
- **Comentario**
 - Es un estudio financiado por Pfizer
 - Realmente y tal y como discuten los autores, el estudio está dirigido a analizar si el tratamiento biológico sigue siendo efectivo tras la reducción o suspensión en pacientes que han respondido inicialmente. En realidad es un estudio de suspensión ya que, aunque mantienen una rama de optimización no mantienen una rama de dosis estándar. El análisis fundamental está dirigido a comparar la evolución de los pacientes con reducción de dosis frente a suspensión de ETA pero dicho análisis no responde a la pregunta en revisión por lo que se seleccionan sólo los datos de evolución del grupo con optimización de dosis.
- SIGN Checklist
 - 1.1 Si
 - 1.2 Sí
 - 1.3 No se puede saber (no especifican el método de randomización)
 - 1.4 Si (aunque no especifican el método)
 - 1.5 Si
 - 1.6 Sí
 - 1.7 Si
 - 1.8 Sí
 - 1.9 Si
 - 1.10 No se puede saber (no se aportan datos individuales de los centros).
- 2.1 Calidad alta
- 2.2 Si
- 2.3 Si
- Jadad 3
- Nivel de evidencia:
 - SIGN: 1+
 - Oxford: 1b

Pero en realidad el diseño está dirigido a comparar dosis optimizada con suspensión, no dosis optimizada con dosis estándar que es la pregunta en revisión.

Otergaard M. 2013

- Resumen al Congreso ACR 2013
- Estudio DOSERA (Dose Reduction or Discontinuation of Etanercept in Methotrexate Treated Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Achieved a Stable Low Disease Activity-State).
- Es un análisis pos hoc.

- **Objetivo del estudio:** Investigar las diferencias en la progresión radiográfica entre los grupos de tratamiento.
- **Diseño del estudio:**
 - Estudio randomizado, de tres ramas, doble ciego y controlado con PBO.
 - Participan 16 centros.
- **Periodo de realización:**
 - De septiembre de 2009 a junio de 2012.
 - 48 semanas.
- **Población:** Pacientes adultos con AR (1987) tratados según práctica clínica habitual con ETA (50 mg/semana) + MTX (7.5 – 25 mg/semana; dosis estable durante 4 meses) durante al menos 14 meses y con LDA (DAS28 \leq 3.2) estable durante al menos 11 meses antes de la inclusión.
- **Intervenciones:**
 - En una primera fase abierta, de 8 semanas de duración, se administra ETA (50 mg/semana en una sola dosis) + MTX a todos los pacientes, con valoraciones cada 4 semanas.
 - La segunda fase es la randomizada y doble ciego con:
 - Intervención: ETA 25 mg /semana + MTX (ETA25)
 - Control:
 - ETA 50 mg / semana + MTX (ETA50).
 - PBO + MTX (PBO).
- **Variables de desenlace:**
 - Variable primaria: progresión radiográfica:
 - TSS.
 - Dos investigadores
- **Valoraciones:**
 - Basal y a las 48 semanas.
- **Otra metodología:**
 - Análisis estadístico: análisis por intención de tratar.
- **Resultados**
 - Muestra
 - Inicialmente 106 pacientes.
 - Incluidos 73.
 - 23: ETA50.
 - 27: ETA25.
 - 23: PBO.

- Con radiografías:
 - 64 basal
 - 40 a 48 s
- Se describen la n de pacientes con radiografía pero no los motivos de pérdida
- o Características basales similares en ambos grupos aunque ETA25 con TSS basal más alto.
- o Duración de la enfermedad: 13.6 ± 8.8

	ETA50	ETA25	PBO	Global
Progresión radiológica	-0.13	0.10	0.43	0.13
n con progresión ($\Delta TSS > 3$)	2/20 (10%)	6/24 (25%)	9/20 (45%)	

Progresión radiológica ≤ 2 en todos los pacientes excepto uno del grupo PBO

- **Conclusión autores**

- o Más pacientes del grupo PBO tienen progresión radiológica que de los grupos ETA50 y ETA25.
- o Estos datos sugieren que la suspensión de ETA después de alcanzar remisión o LDA estable puede conducir a daño radiológico y por lo tanto no debería recomendarse.
 - Los resultados de las dosis reducidas de ETA aportan evidencia de que es posible una estrategia de inducción-mantenimiento en pacientes con AR establecida.

- **Comentario**

- o Es un ensayo de buena calidad aunque los resultados radiológicos sólo están reportados en forma de resumen y son derivados de un análisis pos hoc.
- o No se reportan datos de significación tras la aplicación de tests estadísticos.
- o En la segunda conclusión no se hace referencia específica a los datos radiológicos.
- o El diseño está dirigido a demostrar diferencia entre ETA y PBO, no entre ETA50 y ETA25.
- o Patrocinado por Pfizer

- SIGN Checklist

- 1.1 Sí
- 1.2 Sí
- 1.3 No se puede saber (no lo especifican)
- 1.4 Sí
- 1.5 Sí
- 1.6 Sí
- 1.7 Sí
- 1.8 Sí
- 1.9 Sí
- 1.10 No.

- 2.1 Calidad alta
- 2.2 Si
- 2.3 Si

- Jadad 3

- Nivel de evidencia:
 - o SIGN: 1+
 - o Oxford: 1b

Pero en realidad es un análisis pos hoc y el diseño está dirigido a comparar tratamiento con suspensión, no dosis optimizada con dosis estándar que es la pregunta en revisión.

Raffeiner B. 2013

- **Objetivo del estudio:** Evaluar la eficacia de dosis bajas de ETA en el mantenimiento de la remisión inducida por la dosis estándar; comparar la progresión radiológica y la seguridad de la dosis optimizada vs la estándar.
- **Diseño del estudio:**
 - o Cohorte prospectiva, no randomizada.
 - o Participa un solo centro.
- **Periodo de realización:**
 - o De enero de 2004 a diciembre de 2009.
- **Población:** Pacientes con AR que alcanzan remisión estable (DAS28 < 2.6 durante 12 meses) tras tratamiento con dosis estándar de ETA (25 mg dos veces en semana).
- **Intervenciones:**
 - o Intervención: ETA 25 mg /semana (ETA25)
 - o Control: ETA 25 mg dos veces en semana (ETA50)

- Pacientes con actividad moderada (DAS28 > 3.5 y < 5.1) antes del inicio de ETA: ETA25.
- Pacientes con actividad alta (DAS28 ≥ 5.1) antes del inicio de ETA se asignan consecutivamente a ETA25 / ETA50.

- Si reactivación se vuelve a dosis estándar.

- **Variables de desenlace:**
 - o Variable primaria: remisión (DAS28 < 2.6).
 - o Variables secundarias:
 - Progresión radiológica al año (TSS):
 - Progresión radiológica absoluta (Δ TSS > 0)
 - Progresión radiológica real (Δ TSS ≥ 5)
 - Proporción de pacientes sin progresión radiológica.
 - Estimación de progresión anual de erosiones antes de inicio de ETA
 - Frecuencia de eventos adversos.
 - Ahorro con la reducción de dosis.

- **Valoraciones:**
 - Basal y cada 3 meses.
 - Valoración radiológica basal y al año.
- **Otra metodología:**
 - Análisis estadístico: tasas de retención de remisión con curvas de supervivencia Kaplan-Meier.
- **Resultados**
 - Muestra
 - 163:
 - 110 con actividad alta
 - 56 ETA25
 - 54 ETA50
 - 53 con actividad moderada.
 - 53 ETA25
 - Características basales similares en ambos grupos aunque el grupo de actividad alta tenían una mayor progresión radiológica (12.1 ± 8.9 vs 8.4 ± 5.3 ; $p < 0.05$) y con mayor frecuencia recibía un FAME que el grupo de actividad moderada (76.7% vs 59.5%; $p < 0.05$).
 - No comunican la evolución media de la enfermedad.
 - Progresión radiográfica:

	ETA25	ETA50
$\Delta TSS > 0$	13.7	13
$\Delta TSS \geq 5$	0.9	1.8
 - No hubo diferencias en la progresión radiológica entre los pacientes con ETA25, ETA50 y en los que falló la reducción de dosis.
- **Conclusión autores**
 - El tratamiento con dosis bajas de ETA mantiene la remisión en pacientes con RA y se asocia con menor incidencia de infecciones y menor coste que la continuación con dosis estándar de ETA.
- **Comentario**
 - Es un ensayo no randomizado pero muy bien implementado y que se adecúa perfectamente a la pregunta en revisión.
 - Llama la atención que el período de realización se solapa con el ensayo randomizado publicado por los mismos autores (Rafferiner 2015).
- SIGN Checklist
- 1.1 Si
- 1.2 No
- 1.3 No aplica
- 1.4 No
- 1.5 Si (aunque hay diferencias en edad y tratamiento con FAMES)
- 1.6 Sí
- 1.7 Si

- 1.8 No
- 1.9 No aplica
- 1.10 No aplica.

- 2.1 Calidad aceptable
- 2.2 Si
- 2.3 Si

- Jadad 1

- Nivel de evidencia:
 - o SIGN: 2+
 - o Oxford: 3b

Raffeiner B. 2015

- **Objetivo del estudio:** Evaluar los efectos de ETA a mitad de dosis (25 mg/semana) en la remisión clínica y la progresión radiológica en pacientes con AR en remisión clínica tras dosis estándar de ETA.
- **Diseño del estudio:**
 - o Estudio randomizado, prospectivo de seguimiento a largo plazo.
 - o Participa un solo centro.
- **Periodo de realización:**
 - o De enero de 2006 a diciembre de 2012.
 - o Seguimiento hasta brote.
- **Población:** Pacientes con AR (criterios de 1987) naive a biológicos y con fallo a FAMEcs tratados con ETA (25 mg dos veces en semana) con DAS28VSG < 2.6 durante al menos 12 meses.
- **Intervenciones:**
 - o Intervención: ETA 25 mg /semana (ETA25)
 - o Control: ETA 25 mg dos veces en semana (ETA50).

- No se permite cambio de la dosis de esteroides, AINEs ni FAMEcs ni infiltraciones.
- Si dolor se permite paracetamol o tramadol.
- Si reactivación se vuelve a dosis estándar.
- **Variables de desenlace:**
 - o Variable primaria: remisión.
Actividad de la enfermedad (DAS28 VSG; brote si DAS28 > 2.6).
 - o Variables secundarias:
 - Progresión radiológica al año y dos años (TSS):
 - Un solo evaluador
 - Progresión radiológica absoluta ($\Delta TSS > 0$)
 - Progresión radiológica real ($\Delta TSS \geq 5$)
 - Progresión radiológica anual previa al biológico
 - Frecuencia de eventos adversos.

- Ahorro con la reducción de dosis.

- **Valoraciones:**

- Basal y cada 3 meses.
- Valoración radiológica basal, al año y a los dos años.

- **Otra metodología:**

- Describen método de randomización
- No está claro que sea ciego salvo para el radiólogo aunque se deduce de la descripción de la medicación que se entrega al paciente.
- Valoración radiológica por un observador ciego.
- Análisis estadístico: tasas de retención de remisión con curvas de supervivencia Kaplan-Meier.

- **Resultados**

○ Muestra

- Inicialmente 524 pacientes (duración media de la enfermedad: 11.5 ± 8.7 años.
 - En remisión 347 (66.2%) tras 18 ± 11 meses.
 - Finalmente incluidos: 323
 - 159: ETA25
 - 164: ETA50
 - Pérdidas: 15 (9.4%)
 - 7 (4.4%) por ineficacia.
 - 6 (3.8%) por EA.
 - 1 por embarazo
 - 1 por pérdida de seguimiento
- No diferencias entre ETA25 y ETA50

○ Características basales similares en ambos grupos

○ Duración de la enfermedad: 14.3 ± 9

○ Progresión radiográfica:

(Porcentaje de pacientes)

	Primer año		Segundo año	
	ETA25	ETA50	ETA25	ETA50
Δ TSS = 0	82.4	82.3	84.5	80
Δ TSS > 0	17.6	17.8	15.5	20
Δ TSS \geq 0	1.3	1.2	1.4	1.1

p = ns

No hubo diferencias en la progresión radiológica incluso con los pacientes que no mantuvieron la remisión

○ Seguridad:

ETA 25 menos infecciones (104 vs 172; p < 0.001)

ETA 25 menos infecciones severas (2.3 vs 6.7/1000 pacientes año; ns)

○ Costes

La reducción de dosis de ETA supone un ahorro de:

- 3.190.545.13 euros desde su introducción
- 827.318.71 euros/año.

- **Conclusión autores**

- La remisión clínica y la detección de la progresión radiológica persisten en un elevado porcentaje de pacientes tras la reducción de la dosis de ETA.
- Hacen una serie de puntualizaciones en la discusión:
 - Es previsible que, en remisión, los niveles circulantes de TNF sean menores que en actividad por lo que dosis menores de ETA podrían ser suficientes.
 - La farmacocinética y dinámica de ETA es diferente a otros anti-TNF lo que le hace más versátil para modificaciones de dosis.
 - Las concentraciones máximas y el área bajo la curva son similares con ETA 25 mg/semana y 50 mg/semana.
 - Hay diferencias en la potencia en la neutralización de TNF soluble que depende de las concentraciones de TNF en suero. A altas concentraciones de TNF soluble todos los antiTNF neutralizan el TNF soluble igual pero a bajas concentraciones de TNF soluble, como ocurre en la remisión, ETA neutraliza el TNF soluble con una potencia hasta 20 veces mayor que otros antiTNF.
 - ETA parece especialmente apropiado para la reducción de dosis una vez alcanzada la remisión.
- **Comentario**
 - Es un ensayo de buena calidad con un diseño adecuado para contestar a la pregunta en revisión.
 - No queda claro si es ciego, se supone que sí.
 - No han analizado estadísticamente las diferencias en eficacia clínica en las tasas de retención de la remisión entre los grupos ETA25 y ETA50. Este análisis sólo se ha llevado a cabo para la progresión radiológica.
- SIGN Checklist
 - 1.1 Si
 - 1.2 Sí
 - 1.3 Sí
 - 1.4 Si (aunque no lo especifican, se puede deducir)
 - 1.5 Si
 - 1.6 Sí
 - 1.7 Si
 - 1.8 Sí
 - 1.9 Si
 - 1.10 No aplica.
- 2.1 Calidad alta
 - 2.2 Si
 - 2.3 Si
- Jadad 3
- Nivel de evidencia:

- SIGN: 1+
- Oxford: 1b

Smolen JS. 2013

- Estudio PRESERVE (A Prospective, Randomized Etanercept Study to Evaluate Reduced Dose Etanercept Combined with MTX versus Full Dose Etanercept combined with MTX versus MTX alone for Effectiveness and Radiographic Endpoints in a Moderate Rheumatoid Arthritis Population)
- NCT00565409
- **Objetivo del estudio:** Evaluar si la respuesta al tratamiento con dosis convencionales de ETA con MTX en pacientes adultos con AR moderadamente activa a pesar de tratamiento con MTX se puede mantener cuando se reducen las dosis o se suspende ETA.
- **Diseño del estudio:**
 - Estudio randomizado, controlado y doble ciego.
 - Dos fases:
 - Una primera abierta
 - Una segunda randomizada
 - Participan 80 centros de Europa, Latinoamérica, Asia y Australia.
- **Periodo de realización:**
 - De 6 de marzo de 2008 a 9 de septiembre de 2009.
 - Seguimiento:
 - Fase 1: 36 semanas.
 - Fase 2: 52 semanas.
- **Población:**
 - Fase 1: pacientes entre 18 y 70 años con AR moderadamente activa ($3.2 < \text{DAS28} \leq 5.1$ a pesar de tratamiento con MTX.
Tiempo medio de evolución: 6.9 ± 7 años
Dosis estable de MTX 15 – 25 mg/semana, 8 semanas antes
No se permiten otros FAMES
Prednisona ≤ 10 mg estable los 14 días previos.
 - Fase 2: alcanzar LDA ($\text{DAS28} \leq 3.2$ de la semana 12 a la 36) tras completar la fase 1 (36 semanas).
No se permitió:
 - Cambio de dosis de AINEs o prednisona (> 10 mg/día) en los 14 días previos a la randomización.
 - Cambio de dosis de MTX en las 8 semanas previas a la randomización salvo por EA.
- **Intervenciones:**
 - Intervención: ETA 25 mg /semana (ETA25) + MTX / PBO + MTX
 - Control: ETA 50 mg / semana (ETA50) + MTX.
- **Variabes de desenlace:**
 - Variable primaria: proporción de pacientes con LDA ($\text{DAS28} \leq 3.2$) en la semana 88 en los pacientes ETA50 y PBO.

- Variable primaria condicional (si se cumplía la primaria): proporción de pacientes ETA25 que alcanzan LDA.
- Variable añadida pos hoc: remisión booleana según ACR y EULAR (NAD ≤ 1 ; NAI ≤ 1 ; PCR ≤ 1 mg/dl; valoración global por el enfermo ≤ 1 (de 0 a 10))
- Otras variables:
 - Proporción de pacientes con
 - LDA según SDAI (≤ 11)
 - ACR20, 50 y 70.
 - Respuesta EULAR buena o moderada.
 - HAQ normal (≤ 0.5)
 - Evolución radiológica (TSS modificado; dos evaluadores; mínima diferencia detectable: 2 unidades/año)
 - No progresión (≤ 0.5 unidades / año)
- **Valoraciones:**
 - No se describe la periodicidad de las evaluaciones clínicas.
 - Valoración radiológica basal, en las semanas 36 y 88 y en el momento de salida del ensayo entre las semanas 40 y 88.
- **Otra metodología:**
 - Se describen aspectos éticos
 - Describen método de randomización y ciego
 - Se calcula el tamaño muestral.
 - Análisis estadístico por intención de tratar.
 - Se describen exhaustivamente los métodos estadísticos empleados.
- **Resultados**
 - Muestra
 - Inicialmente 834 pacientes.
 - Elegibles para la segunda fase: 604
 - 202: ETA50
 - 202: ETA25
 - 200: PBO
 - Pérdidas :
 - 77 en la fase abierta:
 - 22 por ineficacia
 - 18 por EA
 - 14 por violación de protocolo
 - 1 por pérdida de seguimiento
 - 1 por muerte
 - 21 por otros
 - 107 en la fase randomizada:
 - 58 por ineficacia
 - 16 por EA
 - 10 por violación de protocolo
 - 2 por pérdida de seguimiento
 - 2 por muerte
 - 19 por otros

- Características basales similares en los tres grupos tanto en la fase abierta como randomizada.
- Tiempo medio de evolución: 6.9 ± 7 años
- Con respecto a las diferencias entre los grupos ETA50 y ETA25 se aportan pocos datos numéricos.
- En el apartado de resultados hay varios comentarios con respecto a la comparación entre estos grupos:
 - No hubo diferencias significativas entre grupos para no progresión radiográfica.
 - El cambio en el TSSm entre la semana 36 y la 88 en el grupo ETA50 (-0.06) no fue diferente al del grupo ETA25 (0.05) ($p = 0.67$).

Sin embargo no se aportan datos numéricos de estas diferencias ni significaciones estadísticas por lo que se aportan para esta revisión tablas de resultados para su valoración.

	Placebo plus methotrexate (n=200)	50 mg etanercept plus methotrexate (n=202)	25 mg etanercept plus methotrexate (n=202)
Radiographic outcomes**			
Modified total Sharp score (0-448 scale)	42.8 (48.3)	42.6 (58.8)	38.9 (59.8)
Rate of progression (units per year)	0.60 (0.13)	-0.06 (0.13)	0.05 (0.13)
Erosion score (0-280 scale)	26.4 (28.6)	25.7 (34.6)	24.7 (36.4)
Rate of progression (units per year)	0.33 (0.11)	-0.05 (0.10)	0.02 (0.10)
Joint space narrowing score (0-168 scale)	16.4 (21.5)	16.9 (25.4)	14.2 (24.6)
Rate of progression (units per year)	0.27 (0.07)	-0.01 (0.07)	0.02 (0.07)
Radiographic endpoints**			
Progression rate in modified total Sharp score ≤ 0.5 (units per year)††	138/167 (83)	164/184 (89)	163/184 (89)
Progression rate in modified total Sharp score ≤ 2.0 (units per year)††	149/167 (89)	179/184 (97)	176/184 (96)

- Seguridad:
 - No hubo diferencias de seguridad entre los tres grupos
- **Conclusión autores**
 - Las dosis convencionales o reducidas de ETA con MTX en pacientes con AR moderadamente activa mantienen la LDA con mayor efectividad el MTX en monoterapia tras la suspensión de ETA.
 - En la discusión, los autores comentan que aunque el ensayo no tiene potencia estadística para demostrar diferencias entre las dos dosis de ETA, los hallazgos con ambas dosis fueron similares. Las pequeñas diferencias a favor de la dosis de 50 mg/semana probablemente no son clínicamente relevantes

por lo que en pacientes con buena evolución con un anti-TNF podrían disminuir su dosis a la mitad sin gran pérdida de respuesta.

- También describen hallazgos similares en la progresión radiográfica
- Reconocen limitaciones:
 - No tiene suficiente potencia para demostrar diferencias entre las dos dosis de ETA.
 - La primera parte del ensayo es abierta.
 - Los resultados no son generalizables a poblaciones con AR precoz o severa.
 - Los resultados pueden no ser generalizables a todos los países.
 - La duración de la fase abierta hace que los resultados no sean generalizables a pacientes con baja actividad de la enfermedad o remisión durante un tiempo mayor o menor.
 - No se reintrodujo ETA en los pacientes con reaparición de actividad tras la suspensión de ETA.
- **Comentario**
 - Es un ensayo de excelente calidad.
 - El diseño del ensayo no está dirigido a demostrar diferencias entre dosis por lo que no tiene poder estadístico para hacerlo.
 - Financiado por Wyeth-Pfizer
- SIGN Checklist
 - 1.1 Sí
 - 1.2 Sí
 - 1.3 Sí
 - 1.4 Sí
 - 1.5 Sí
 - 1.6 Sí
 - 1.7 Sí
 - 1.8 Sí
 - 1.9 Sí
 - 1.10 No se sabe en este artículo aunque posteriormente se publican análisis diferenciados por áreas geográficas.
- 2.1 Calidad alta
- 2.2 Sí
- 2.3 Sí
- Jadad 5
- Nivel de evidencia:
 - Oxford: 1b
 - SIGN: 1++

Pero la calidad sería del ensayo global pero respondería a la diferencia entre ETA y PBO, no entre las dos dosis de ETA que sería la pregunta en revisión.

2.2 ADALIMUMAB Y ETANERCEPT

Fautrel B. 2015

- Estudio STRASS (Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study).
- NCT00780793; EudraCT 2007-004483-41

- **Objetivo del estudio:** Demostrar la equivalencia, en cuanto a actividad de la enfermedad, de la estrategia de disminución de dosis mediante el espaciamiento de las inyecciones de ADA y ETA respecto al régimen habitual de mantenimiento de la dosis total.
- **Diseño del estudio:**
 - o Estudio multicéntrico, randomizado y controlado.
 - o Metodología PROBE (Prospective Randomized Open Blinded End-point)
 - o Participan 22 centros de Francia y uno de Mónaco.
- **Periodo de realización:**
 - o De septiembre de 2008 a enero de 2011 (inclusión menor de la prevista y finalización prematura debido a falta de financiación).
 - o 18 meses.
- **Población:** Pacientes de ≥ 18 años de edad con AR (criterios de 1987) en tratamiento con ADA o ETA subcutáneos a dosis estándar (40 mg cada dos semanas y 50 mg semanales respectivamente) y estable durante al menos un año, en monoterapia o en combinación con FAMEcs (MTX o LFN) durante al menos 6 meses. Se permite prednisona (≤ 5 mg/día) estable durante al menos 6 meses. Los pacientes tienen que estar en remisión clínica ($\text{DAS28} \leq 2.6$) durante al menos 6 meses sin progresión radiológica en el año previo según el reumatólogo habitual.
- **Intervenciones:**
 - o Intervención: espaciamiento progresivo de las inyecciones subcutáneas siguiendo un algoritmo basado en el DAS28 (O).
 - o Control: inyecciones de anti-TNF subcutáneo según régimen estándar de dosis completa (M).

Se aumenta el intervalo entre inyecciones un 50% cada 3 meses según cuatro fases:

- Fase 0: dosis completa
- Fase 1: ADA 40 mg/3 semanas; ETA 50 mg/ 10 días
- Fase 2: ADA 40 mg/28 días; ETA 50 mg/14 días
- Fase 3: ADA 40 mg/6 semanas; ETA 50 mg/3 semanas
- Fase 4: suspensión

Cada 3 meses:

- Si $\text{DAS28} \leq 2.6$, se pasa a la siguiente fase
- Si $\text{DAS28} > 2.6$ y aumento ≤ 0.6 se mantiene en la misma fase

- Si DAS28 > 2.6, y un aumento > 0.6 se vuelve a la fase anterior.
- Si reactivación en la rama de mantenimiento o fase 0 de la rama de optimización se cambia el tratamiento a criterio de su reumatólogo pero se mantiene seguimiento del estudio.

El resto de tratamientos permanecen estables.

- **Variables de desenlace:**

- Variable primaria: DAS28 durante 18 meses con valoración cada 3 meses
- Variables secundarias:
 - DAS44 cada 3 meses.
 - Reactivación durante los 18 meses (DAS28 2.6 con incremento 0.6 respecto a la visita anterior.
 - HAQ.
 - Progresión radiológica a los 18 meses (TSSm).
 - Eventos adversos.
 - Predictores de reactivación.

- **Valoraciones:**

- Valoración clínica basal y cada 3 meses.
- Valoración radiológica basal y a los 18 meses.

- **Otra metodología:**

- Describen método de randomización
- Describen método de ciego hasta randomización para médicos y durante todo el estudio para pacientes. Los evaluadores de eficacia y evolución radiológica permanecen ciegos.
- Valoración radiológica por dos observadores independientes y ciegos con coeficiente interclase 0.97 y cambio mínimo detectable: 4.5.
- Se mencionan los aspectos éticos.
- Análisis estadístico exhaustivamente descrito y justificado.
- Análisis por protocolo y por intención de tratar.

- **Resultados**

- Muestra
 - 138 pacientes
 - 64: O
 - 74: M
 - 1 retira consentimiento informado (M)
 - 63: ADA
 - 74: ETA
 - 104 con FAMEcs
 - 33 en monoterapia
 - Analizables:
 - 71: mantenimiento

- 56: optimización
 - Pérdidas :
 - 1 retirada de consentimiento informado (M).
 - 10 desviaciones de protocolo (8 O; 2 M)
 - Características basales similares en ambos grupos
 - Duración de la enfermedad: 11 ± 10.3
- | | M | O | p |
|-------------------------------|------------|------------|-----|
| Cambio TSSm (mediana; p25-75) | 0; 0 – 1.5 | 0; 0 – 1.5 | 0.7 |
| No progresión radiológica | 69% | 66% | 0.8 |
- Se reportan también datos de seguridad.
 - **Conclusión autores**
 - No pueden demostrar la hipótesis nula de no inferioridad por muestra insuficiente.
 - La disminución de la dosis no es equivalente al mantenimiento (ocurren más reactivaciones con el espaciado de la dosis de FAMEb sin impacto en la evolución radiológica).
 - Reconocen limitaciones:
 - Muestra insuficiente (menor que la calculada) para el estudio de no inferioridad.
 - Imposibilidad de doble ciego que solucionan con la metodología PROBE.
 - Desviaciones de protocolo, aunque la mayoría menores que se evitan con distintos análisis de sensibilidad.
 - No se ha estudiado inmunogenicidad
 - Reconocen fortalezas
 - Estudio financiado oficialmente.
 - Multicéntrico, randomizado y controlado.
 - Dos antiTNF
 - Espaciado de dosis en lugar de disminución de dosis.
 - Estrategia de intensificación si reactivación.
 - **Comentario**
 - Es un ensayo de buena calidad con un diseño adecuado para contestar a la pregunta en revisión.
 - El principal problema es no haber podido alcanzar el tamaño muestral previsto para que tuviera suficiente potencia estadística.
 - SIGN Checklist
 - 1.1 Si
 - 1.2 Sí
 - 1.3 Sí
 - 1.4 Si (aunque sólo en algunos aspectos)
 - 1.5 Si (aunque no aportan datos del análisis)

- 1.6 Sí
- 1.7 Si
- 1.8 Sí
- 1.9 Si
- 1.10 No.

- 2.1 Calidad alta
- 2.2 Si
- 2.3 Si

- Jadad 3

- Nivel de evidencia 1b
 - o SIGN: 1+
 - o Oxford: 1b

van Herwaarden N. 2015

- Estudio DRESS (Dose Reduction Strategy of Subcutaneous TNF inhibitors).
- NTR 3216.

- **Objetivo del estudio:** demostrar la no inferioridad en cuanto a eficacia y seguridad entre una estrategia de reducción de dosis de anti-TNF guiada por actividad de la enfermedad respecto a manejo habitual (mantener anti-TNF) en práctica clínica habitual en pacientes con AR.
Un objetivo secundario es la detección de posibles predictores de reducción de dosis.
- **Diseño del estudio:**
 - o Ensayo pragmático, abierto, controlado, randomizado, de no inferioridad y estratificado por el anti-TNF utilizado.
 - o Participa un centro.
- **Periodo de realización:**
 - o De diciembre de 2011 a mayo de 2014.
 - o 18 meses.
- **Población:** Pacientes adultos con AR (1987 ó 2010 ó diagnóstico clínico por un reumatólogo) tratados con ADA o ETA en dosis estable los seis meses previos con LDA (DAS28PCR) estable en dos visitas consecutivas.
- **Intervenciones:**
 - o Intervención: reducción de dosis (R)
 - Manejo clínico igual que el grupo control
 - Reducción de dosis con aumento del intervalo de las inyecciones cada 3 meses:
 - ADA: 40/21 días; 40/28 días; suspensión
 - ETA: 50/10 días; 50/14 días; suspensión.
 - En caso de reactivación, varias fases: se vuelve a la última dosis eficaz, al intervalo más corto o se cambia de biológico.

- Sólo se hace un intento de optimización.
- Control: manejo habitual (H):
 - Mantener LDA
 - Visitas cada 3 meses (con contacto si empeoramiento)
 - Si reactivación (DAS28PCR > 1.2 o aumento > 0.6 respecto a basal y puntuación \geq 3.2.
 - Se permiten corticoides IART o IM.
- **VARIABLES DE DESENLACE:**
 - Variable primaria: Diferencia en la incidencia acumulada de brote mayor (brote según DAS28PCR con una duración mayor de tres meses) entre los dos grupos.
 - Variables secundarias:
 - Incidencia acumulada de brote menor (de menos de tres meses de duración).
 - HAQ
 - EuroQol-5D-5l
 - TSSm
 - Basal y 18 meses
 - Dos lectores
 - Proporción de pacientes con cambio mayor del mínimo clínicamente significativo (8 puntos).
 - Coste, coste-eficacia, valor predictivo de los niveles séricos de fármaco y del PET-TAC.
- **VALORACIONES:**
 - Cada 3 meses.
 - Contacto si reactivación.
- **OTRA METODOLOGÍA:**
 - Se describen datos éticos.
 - Se describe método de randomización ni de doble ciego.
 - Análisis estadístico:
 - Estudio de no inferioridad.
 - Análisis por intención de tratar.
 - Análisis uni y multivariante para predictores.
- **RESULTADOS**
 - Muestra
 - 180 pacientes.
 - 121 R
 - 59 H
 - 175 pacientes con radiografía
 - Duración de la enfermedad:
 - R: 10 (6-17)
 - H: 10 (6-16)
 - Se describen pérdidas.
 - Características basales similares en ambos grupos salvo más frecuente el tratamiento combinado con FAME en el grupo H.

- Datos radiológicos

- En ninguno de los dos grupos ningún paciente progresión de TTS superior al cambio mínimo clínicamente significativo de 8 puntos
- No diferencias teniendo en cuenta el mínimo cambio detectable de 4.1 puntos
- Mayor número de pacientes de R mostraron progresión > 0.5 puntos (no especifican si significativo o no)
- La diferencia de progresión media entre grupos fue pequeña pero significativa y sobre todo por pinzamiento.

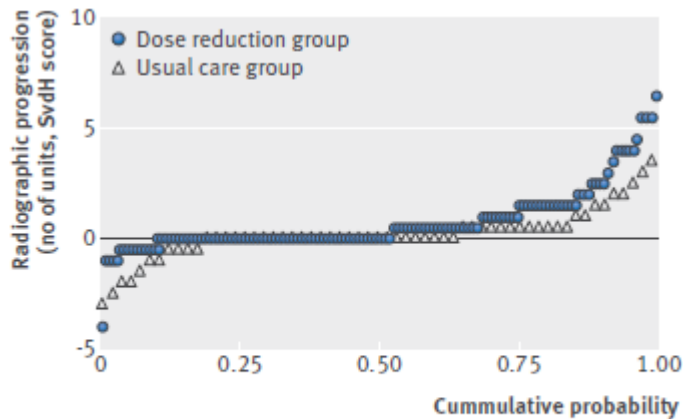


Fig 6 | Probability plot for radiological progression in dose reduction and usual care groups

- No se encontraron predictores
- Conclusión autores
 - Demuestran no inferioridad de la disminución de la dosis de ETA y ADA en cuanto a brotes mayores en pacientes con AR y LDA.
 - Un aspecto importante es la estrategia de tratamiento por objetivo (mantenimiento de LDA) siempre importante en la AR pero especialmente en la reducción de dosis debido al riesgo aumentado de brote mayor.
 - Hacen una serie de puntualizaciones en la discusión:
 - Es el primer estudio que muestra que la reducción de dosis de ADA y ETA guiada por actividad de la enfermedad en pacientes con AR no es inferior al manejo habitual y permite la reducción o suspensión del tratamiento en dos tercios de los pacientes.
 - Sin embargo, los brotes menores o la mínima progresión radiográfica son más frecuentes en el grupo R.
 - No encuentran factores predictores de éxito en la reducción de dosis.
 - Reconocen fortalezas
 - Diseño randomizado.
 - Variables validadas
 - Estrategia de tratamiento comparable salvo la reducción de dosis.
 - Alcanzan muestra necesaria.
 - Reconocen debilidades

- El margen de no inferioridad es arbitrario por la escasez de estudios previos de no inferioridad y ninguno de estrategia o basado en brotes.
- No es ciego pero el diseño del estudio cuyos resultados en el grupo de intervención son negativos (se espera mayor número de brotes) hace pensar que el ciego no habría mejorado los resultados.
- Falta de una definición de brote.
- Diferencias basales en los grupos.
- **Comentario**
 - Es un ensayo de buena calidad.
 - El diseño y las explicaciones de los autores al mismo son muy complejas (de hecho han publicado un artículo de contenido exclusivamente metodológico).
- SIGN Checklist
 - 1.1 Sí
 - 1.2 Sí
 - 1.3 No (no es ciego)
 - 1.4 No
 - 1.5 Sí (con mínimas diferencias)
 - 1.6 Sí
 - 1.7 Si
 - 1.8 Sí
 - 1.9 Si
 - 1.10 No aplica
- 2.1 Calidad alta
- 2.2 Si
- 2.3 Si
- Jadad 3
- Nivel de evidencia:
 - Oxford: 1b
 - SIGN: 1+

3. Resumen de la evidencia encontrada

RESUMEN DE LA EVIDENCIA	NE
Los pacientes con artritis reumatoide en remisión clínica en tratamiento con dosis estándar de ADA y ETA no sufren progresión radiográfica tras la optimización de dichos tratamientos (Raffeiner 2015, Fautrel 2015, van Hervaarden 2015).	NE: 1+ GR: A

Comentarios

Los tres estudios seleccionados para el resumen de la evidencia son aquellos con un diseño adecuado para la pregunta en revisión y con la mayor calidad desde el punto de vista de medicina basada en la evidencia.

El resto de estudios incluidos en la revisión:

- en uno de ellos (**Raffeiner 2013**) aunque el diseño es adecuado para la pregunta en revisión, la calidad es algo menor desde el punto de vista de medicina basada en la evidencia.
- en dos de ellos (**Emery 2014 – 1** y **Smolen 2015**), el diseño no está dirigido específicamente a contestar la pregunta en revisión a pesar de su buena calidad desde el punto de vista de medicina basada en la evidencia.
- uno de ellos (**Ostergaard 2013**) es un análisis pos hoc de un estudio de buena calidad pero de diseño no dirigido específicamente a la pregunta en estudio.

En cualquier caso todos los estudios, con sus peculiaridades de diseño y calidad son consistentes en los resultados y, en todos ellos, dichos resultados apoyan la conclusión de esta revisión.

La valoración de la evolución radiológica se ha realizado de distintas maneras:

- Δ TSS, que es el parámetro utilizado con más frecuencia.
- Número de pacientes sin o con progresión (Δ TSS > 0, 0.5, 3 ó 5)

Los revisores quieren hacer algunas puntualizaciones:

- La duración media de la enfermedad en el momento de la inclusión en los distintos estudios oscila entre 1 y más de 20 años
- Todos los pacientes de los estudios seleccionados habían estado previamente con la TB a dosis estándar.
- En la mayoría de los casos, la TB se administró en combinación con FAMEcs. En todos los casos en los estudios de **Emery 2014 – 1**, **Ostergaard 2013** y **Smolen 2013** y en un porcentaje de pacientes que osciló entre el 60 y el 80% según los distintos estudios y las distintas ramas de tratamiento en el resto de los estudios salvo en el de **Raffeiner 2013** que no especifica este dato.
- La pauta de optimización es constante en un primer paso tanto para ETA que se optimiza a 25 mg/semana en todos los estudios salvo en el estudio de **Fautrel 2015** en el que se aplica otra pauta como para ADA que se optimiza de la misma manera (40 mg cada 21 días) en los dos estudios que incluyen este fármaco.
- La duración del seguimiento en los estudios incluidos oscila entre las 39 semanas del estudio de seguimiento más corto y las 48 del de seguimiento más prolongado.
- Sólo en dos estudios se valoran factores predictores de eficacia, no específicamente radiológica.

4. Tablas de síntesis de la evidencia.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
ESTUDIOS SOBRE ETANERCEPT							
Cita abreviada: Emery P. 2014 - 1 Estudio PRIZE	Objetivo: evaluar la eficacia de ETA + MTX en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con AR precoz moderada-severa y determinar el efecto de la reducción o suspensión del tratamiento. Diseño: Tres fases - Fase 1: 52 semanas; abierta; tratamiento con MTX +	Número de participantes n = 306 222 completan la semana 52 de la fase 1 198 se incluyen en la fase 2. 193 se randomizan en la fase 2. 63 ETA25 65 MTX 65 PBO 131 completan la fase 3. Características de los participantes: Pacientes adultos con AR con actividad moderada-severa (DAS28 > 3.2),	Intervención grupo control / experimental Fase 1: ETA (50 mg/semana) + MTX (de 10 a 25 mg/semana en 8 semanas) Fase 2: Intervención (ETA25): ETA (25 mg/semana) + MTX. Control: PBO + MTX (MTX) / PBO + PBO (PBO) Fase 3: Suspensión del tratamiento. Seguimiento: 117 semanas total: - Fase1: 52 s	- Características basales similares salvo: .. tratamiento con esteroides en la fase 2 .. factor reumatoide en la fase 3 - Tiempo de evolución de la enfermedad 6.5 ± 7.1 ETA25 / MTX / PBO / p ETA/MTX / p ETA/PBO: - Δ TSSm (media \pm DE): $0.1 \pm 0.1 / -0.0 \pm 0.2 / 0.4 \pm 0.2 / 0.79 / 0.48$ - Δ TSSm (erosiones) (media \pm DE): $-0.0 \pm 0.1 / -0.0 \pm 0.1 / 0.3 \pm 0.1 / -- / --$ - Δ TSSm (pinzamiento) (media \pm DE): $0.1 \pm 0.1 / 0.0 \pm 0.1 / 0.1 \pm 0.1 / -- / --$	Conclusiones: - Tras la inducción de remisión o LDA, con tratamiento precoz y agresivo, la reducción o suspensión del biológico puede ser razonable en algunos pacientes sobre todo los que han alcanzado remisión según los criterios de remisión booleana ACR-EULAR - No hay progresión radiográfica significativa. Reconocen limitaciones	Comentarios: - Es un estudio financiado por Pfizer - Realmente y tal y como discuten los autores, el estudio está dirigido a analizar si el tratamiento biológico sigue siendo efectivo tras la reducción o suspensión en pacientes que han respondido inicialmente. En realidad es un estudio de suspensión ya que, aunque mantienen	SIGN Checklist 1.1 Sí 1.2 Sí 1.3 No se puede saber (no especifican el método de randomización) 1.4 Sí (aunque no especifican el método de doble ciego) 1.5 Sí 1.6 Sí 1.7 Si 1.8 Sí 1.9 Si 1.10 No se puede

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>ETA</p> <p>- Fase 2: 39 semanas; randomizado; doble ciego; tres ramas.</p> <p>- Fase 3: 26 semanas; sin tratamiento; se mantiene doble ciego.</p> <p>Características del diseño</p> <p>57 centros en Europa y Asia</p> <p>Periodo de realización:</p> <p>Del 20 de octubre de 2009 al 17 de diciembre de 2012</p>	<p>inicio de los síntomas en los 12 meses previos, no tratamiento previo con MTX ni biológicos y en activo profesionalmente</p> <p>.. Si otros FAMEcs se hacía período de lavado</p> <p>.. Se permitían corticoides (≤ 10 mg/día) estables las cuatro semanas previas a la inclusión y hasta la semana 26.</p> <p>- Fase 2: Pacientes con respuesta en la fase 1 ($DAS28 \leq 3.2$ en la semana 39 y < 2.6 en la 52).</p> <p>- Fase 3: Pacientes con respuesta en la fase 2 ($DAS28 \leq 3.2$)</p>	<p>- Fase 2: 39 s</p> <p>- Fase 3: 26 s</p> <p>Perdidas postaleatorización</p> <p>Se especifican</p> <p>No se especifica la frecuencia de las evaluaciones</p>		<p>- La fase inicial abierta, aunque tienen resultados similares a los de otros estudios randomizados</p> <p>- Los pacientes no han recibido tratamiento previo por lo que los resultados no son extrapolables a pacientes tratados previamente.</p> <p>- El estudio tiene unos tiempos por lo que los resultados no son generalizables fuera de este contexto temporal.</p>	<p>una rama de optimización no mantienen una rama de dosis estándar. El análisis fundamental está dirigido a comparar la evolución de los pacientes con reducción de dosis frente a suspensión de ETA pero dicho análisis no responde a la pregunta en revisión por lo que se seleccionan sólo los datos de evolución del grupo con optimización de dosis.</p>	<p>saber (no se aportan datos individuales de los centros).</p> <p>2.1 Calidad alta</p> <p>2.2 Si</p> <p>2.3 Si</p> <p>Jadad 3</p> <p>Nivel de evidencia:</p> <p>- SIGN: 1+</p> <p>- Oxford 1b</p> <p>Pero en realidad el diseño está dirigido a comparar dosis optimizada con suspensión , no dosis</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A		<p>Desenlaces:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variable principal: porcentaje de pacientes en remisión mantenida DAS28 (DAS28 < 2.6 en semanas 24 y 39 de la fase doble ciego y no corticoides entre semanas 52 y 64 - Variables secundarias: <ul style="list-style-type: none"> .. Remisión DAS28 (DAX28 < 2.6) .. Remisión booleana ACR/EULAR .. LDA (DAS28 ≤ 3.2) .. Respuestas ACR20, 50, 70 y 90. .. Cambios respecto a DAS28 basal .. HAQ normal (≤ 0.5) .. TSSm ≤ 0.5 respecto a basal 					optimizada con dosis estándar que es la pregunta en revisión.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		de la fase 2 (un único observador). Otra metodología: - Se exponen aspectos éticos. - No se describe método de randomización ni doble ciego. - Análisis por intención de tratar. - LOCF					
Cita abreviada: Ostergaard M. 2013 Resumen al Congreso ACR 2013 Estudio DOSERA Análisis pos hoc	Objetivo: Investigar las diferencias en la progresión radiográfica entre los grupos de tratamiento. Diseño: Estudio randomizado, de tres ramas, doble ciego y controlado	Número de participantes Inicialmente 106 pacientes. Incluidos 73. 23: ETA50. 27: ETA25. 23: PBO. Con radiografías: 64: basal 40: 48 s Características de los participantes:	Intervención grupo control - ETA 50 mg / semana + MTX (ETA50). - PBO + MTX (PBO). Intervención grupo experimental - Fase primera: ETA (50 mg/semana en una sola dosis) +	Características basales similares en ambos grupos aunque ETA25 TSS basal más alto Duración de la enfermedad: 13.6 ± 8.8 ETA50 / ETA25 / PBO Progresión radiológica: -0.13 / 0.10 / 0.43 N con progresión (Δ TSS > 3): 2/20 (10%) / 6/24 (25%) / 9/20 (45%) Progresión radiológica ≤ 2 en todos los pacientes excepto uno del grupo PBO	Conclusiones: - Más pacientes del grupo PBO tienen progresión radiológica que de los grupos ETA50 y ETA25. - Estos datos sugieren que la suspensión de ETA después de alcanzar remisión o LDA estable puede conducir a daño radiológico	Comentarios: - Es un ensayo de buena calidad aunque los resultados radiológicos sólo están reportados en forma de resumen y son derivados de un análisis pos hoc. - No se	SIGN Checklist 1.1 Sí 1.2 Sí 1.3 No se puede saber (no lo especifican) 1.4 Sí 1.5 Sí 1.6 Sí 1.7 Sí 1.8 Sí

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>con PBO.</p> <p>Hay una primera fase abierta, de 8 semanas de duración previa a la randomización.</p> <p>Características del diseño 16 centros</p> <p>Periodo de realización: De septiembre de 2009 a junio de 2012.</p>	<p>Pacientes adultos con AR (1987) tratados según práctica clínica habitual con ETA (50 mg/semana) + MTX (7.5 – 25 mg/semana; dosis estable durante 4 meses) durante al menos 14 meses y con LDA (DAS28 \leq 3.2) estable durante al menos 11 meses antes de la inclusión.</p> <p>Desenlaces: - Variable primaria: progresión radiográfica: .. TSS .. Dos investigadores</p> <p>Otra metodología: - Análisis estadístico: análisis por intención de</p>	<p>MTX a todos los pacientes.</p> <p>- Fase segunda: ETA 25 mg /semana + MTX (ETA25)</p> <p>Seguimiento: Basal y a las 48 s</p> <p>Perdidas postaleatorización (segunda fase) Se describe la n con radiografías pero no los motivos de pérdida</p>		<p>y por lo tanto no debería recomendarse.</p> <p>- Los resultados de las dosis reducidas de ETA aportan evidencia de que es posible una estrategia de inducción-mantenimiento en pacientes con AR establecida.</p>	<p>reportan datos de significación tras la aplicación de tests estadísticos.</p> <p>- En la última conclusión no se hace referencia específica a los datos radiológicos.</p> <p>- El diseño está dirigido a demostrar diferencia entre ETA y PBO, no entre ETA50 y ETA25.</p> <p>- Patrocinado por Pfizer</p>	<p>1.9 Si 1.10 No.</p> <p>2.1 Calidad alta 2.2 Si 2.3 Si</p> <p>Jadad 3</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 1+; - Oxford 1b</p> <p>Es un resumen a un Congreso.</p> <p>Pero en realidad es un análisis pos hoc y el diseño está dirigido a comparar tratamiento con</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		tratar.					suspensión , no dosis optimizada con dosis estándar que es la pregunta en revisión.
Cita abreviada: Raffeiner B. 2013	<p>Objetivo:</p> <p>Evaluar la eficacia de dosis bajas de ETA en el mantenimiento de la remisión inducida por la dosis estándar; comparar la progresión radiológica y la seguridad de la dosis optimizada vs la estándar.</p> <p>Diseño:</p> <p>Cohorte prospectiva,</p>	<p>Número de participantes</p> <p>163:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 110 con actividad alta .. 56 ETA25 .. 54 ETA50 - 53 con actividad moderada. .. 53 ETA25 <p>Características de los participantes:</p> <p>Pacientes con AR que alcanzan remisión estable (DAS28 < 2.6 durante 12 meses) tras tratamiento con dosis estándar de ETA (25 mg dos</p>	<p>Intervención grupo control</p> <p>ETA 25 mg dos veces en semana (ETA50).</p> <p>Intervención grupo experimental</p> <p>ETA 25 mg /semana (ETA25)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con actividad moderada (DAS28 > 3.5 y < 5.1) antes del inicio de ETA: ETA25. - Pacientes con actividad alta (DAS28 ≥ 5.1) antes del inicio de ETA se asignan 	<p>Características basales similares en ambos grupos aunque el grupo de actividad alta tenían una mayor progresión radiológica (12.1 ± 8.9 vs 8.4 ± 5.3; p< 0.05) y con mayor frecuencia recibía un FAME que el grupo de actividad moderada (76.7% vs 59.5%; p< 0.05).</p> <p>No comunican la evolución media de la enfermedad.</p> <p>Progresión radiográfica:</p> <p>ETA25 / ETA50</p> <p>ΔTSS > 0: 13.7 / 13</p> <p>ΔTSS ≥ 5: 0.9 / 1.8</p> <p>No hubo diferencias en la progresión radiológica entre los pacientes con ETA25, ETA50 y en los que falló la reducción de dosis.</p>	<p>Conclusiones:</p> <p>El tratamiento con dosis bajas de ETA mantiene la remisión en pacientes con RA y se asocia con menor incidencia de infecciones y menor coste que la continuación con dosis estándar de ETA.</p>	<p>Comentarios:</p> <p>Es un ensayo no randomizado pero muy bien implementado y que se adecúa perfectamente a la pregunta en revisión. Llama la atención que el período de realización se solapa con el ensayo randomizado publicado por los mismos autores (Raffeiner</p>	<p>SIGN Checklist</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1 Si 1.2 No 1.3 No aplica 1.4 No 1.5 Si (aunque hay diferencias en edad y tratamiento con FAMEcs) 1.6 Sí 1.7 Si 1.8 No 1.9 No aplica 1.10 No aplica.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>no randomizada.</p> <p>Características del diseño</p> <p>Un solo centro</p> <p>Periodo de realización:</p> <p>De enero de 2004 a diciembre de 2009.</p>	<p>veces en semana).</p> <p>Desenlaces:</p> <p>- Variable primaria: remisión (DAS28 < 2.6).</p> <p>- Variables secundarias:</p> <p>.. Progresión radiológica al año (TSS):</p> <p>.. Progresión radiológica absoluta (ΔTSS > 0)</p> <p>.. Progresión radiológica real (ΔTSS \geq 5)</p> <p>.. Proporción de pacientes sin progresión radiológica.</p> <p>.. Estimación de progresión anual de erosiones antes de inicio de ETA</p> <p>.. Frecuencia de eventos adversos.</p> <p>.. Ahorro con la</p>	<p>consecutivamente a ETA25 / ETA50.</p> <p>Si reactivación se vuelve a dosis estándar.</p> <p>Seguimiento:</p> <p>- Basal y cada 3 meses.</p> <p>- Valoración radiológica basal y al año.</p> <p>Perdidas postaleatorización</p> <p>No procede</p>			2015).	<p>2.1 Calidad aceptable</p> <p>2.2 Si</p> <p>2.3 Si</p> <p>Jadad 1</p> <p>Nivel de evidencia:</p> <p>- SIGN: 2+</p> <p>- Oxford 3b</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		reducción de dosis. Otra metodología: Análisis estadístico: tasas de retención de remisión con curvas de supervivencia Kaplan-Meier.					
Cita abreviada: Raffener B. 2015	Objetivo: Evaluar los efectos de ETA a mitad de dosis (25 mg/semana) en la remisión clínica y la progresión radiológica en pacientes con AR en remisión clínica tras dosis estándar de ETA. Diseño: Estudio	Número de participantes - Inicialmente 524 pacientes (duración media de la enfermedad: 11.5 ± 8.7 años. - En remisión 347 (66.2%) tras 18 ± 11 meses. - Finalmente incluidos: 323 .. 159: ETA25 .. 164: ETA50 Características de los participantes: Pacientes con AR	Intervención grupo control ETA 25 mg dos veces en semana (ETA50). Intervención grupo experimental ETA 25 mg /semana (ETA25) - No se permite cambio de la dosis de esteroides, AINEs ni FAMEcs ni infiltraciones. - Si dolor se permite	Características basales similares en ambos grupos Duración de la enfermedad: 14.3 ± 9 - Primer año (ETA25 / ETA50) .. ΔTSS = 0: 82.4 / 82.3 .. ΔTSS > 0: 17.6 / 17.8 .. ΔTSS ≥ 0: 1.3 / 1.2 - Segundo año (ETA25 / ETA50) .. ΔTSS = 0: 84.5 / 80 .. ΔTSS > 0: 15.5 / 20 .. ΔTSS ≥ 0: 1.4 / 1.1 p = ns en todos los casos No hubo diferencias en la progresión radiológica incluso con los pacientes que no mantuvieron la remisión.	Conclusiones: La remisión clínica y la detección de la progresión radiológica persisten en un elevado porcentaje de pacientes tras la reducción de la dosis de ETA.	Comentarios: - Es un ensayo de buena calidad con un diseño adecuado para contestar a la pregunta en revisión. - No queda claro si es ciego, se supone que sí. - No han analizado estadísticamente las diferencias en eficacia clínica en las tasas de	SIGN Checklist 1.1 Sí 1.2 Sí 1.3 Sí 1.4 Sí (aunque no lo especifican se puede deducir) 1.5 Sí 1.6 Sí 1.7 Sí 1.8 Sí 1.9 Sí 1.10 No aplica.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>randomizado, prospectivo de seguimiento a largo plazo</p> <p>Características del diseño</p> <p>Un solo centro</p> <p>Periodo de realización:</p> <p>De enero de 2006 a diciembre de 2012.</p>	<p>(criterios de 1987) naive a biológicos y con fallo a FAMEcs tratados con ETA (25 mg dos veces en semana) con DAS28VSG < 2.6 durante al menos 12 meses.</p> <p>Desenlaces:</p> <p>- Variable primaria: remisión. Actividad de la enfermedad (DAS28 VSG; brote si DAS28 > 2.6).</p> <p>- Variables secundarias: .. Progresión radiológica al año y dos años (TSS):</p> <p>* Un solo evaluador</p> <p>* Progresión radiológica absoluta (TSS > 0)</p> <p>* Progresión</p>	<p>paracetamol o tramadol.</p> <p>- Si reactivación se vuelve a dosis estándar.</p> <p>Seguimiento:</p> <p>Basal y cada 3 meses.</p> <p>Valoración radiológica basal, al año y a los dos años.</p> <p>Seguimiento hasta brote.</p> <p>Perdidas postaleatorización</p> <p>15 (9.4%)</p> <p>- 7 (4.4%) por ineficacia.</p> <p>- 6 (3.8%) por EA.</p> <p>- 1 por embarazo</p> <p>- 1 por pérdida de seguimiento</p> <p>No diferencias entre ETA25 y ETA50</p>			<p>retención de la remisión entre los grupos ETA25 y ETA50. Este análisis sólo se ha llevado a cabo para la progresión radiológica.</p>	<p>2.1 Calidad alta</p> <p>2.2 Si</p> <p>2.3 Si</p> <p>Jadad 3</p> <p>Nivel de evidencia:</p> <p>- Oxford 1b</p> <p>- SIGN: 1+; grado de recomendación B</p>

REFERENCIA A	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>radiológica real (TSS \geq 5) * Progresión radiológica anual previa al biológico - Frecuencia de eventos adversos. - Ahorro con la reducción de dosis.</p> <p>Otra metodología: - Describen método de randomización - No está claro que sea ciego salvo para el radiólogo aunque se deduce de la descripción de la medicación que se entrega al paciente. - Valoración radiológica por un observador ciego. - Análisis estadístico: tasas de retención de remisión con</p>					

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		curvas de supervivencia Kaplan-Meier.					
Cita abreviada: Smolen JS. 2013	Objetivo: Evaluar si la respuesta al tratamiento con dosis convencionales de ETA con MTX en pacientes adultos con AR moderadamente activa a pesar de tratamiento con MTX se puede mantener cuando se reducen las dosis o se suspende ETA. Diseño: Estudio randomizado, controlado y doble ciego.	Número de participantes - Inicialmente 834 pacientes. - Elegibles para la segunda fase: 604 .. 202: ETA50 .. 202: ETA25 .. 200: PBO Características de los participantes: - Fase 1: pacientes entre 18 y 70 años con AR moderadamente activa (3.2 < DAS28 ≤ 5.1 a pesar de tratamiento con MTX. Dosis estable de MTX 15 – 25 mg/semana, 8 semanas antes No se permiten otros FAMEs	Intervención grupo control ETA 50 mg / semana (ETA50) + MTX Intervención grupo experimental ETA 25 mg /semana (ETA25) + MTX / PBO + MTX Seguimiento: Fase 1: 36 semanas. Fase 2: 52 semanas. Perdidas postaleatorización - 77 en la fase abierta: .. 22 por ineficacia .. 18 por EA	- Características basales similares en los tres grupos tanto en la fase abierta como randomizada. - Tiempo medio de evolución: 6.9 ± 7 años - Diferencias entre los grupos ETA50 y ETA25: .. se aportan pocos datos numéricos. .. en el apartado de resultados hay varios comentarios con respecto a la comparación entre estos grupos: * No hubo diferencias significativas entre grupos para no progresión radiográfica. * El cambio en el TSSm entre la semana 36 y la 88 en el grupo ETA50 (-0.06) no fue diferente al del grupo ETA25 (0.05) (p = 0.67). .. sin embargo no se aportan datos numéricos de estas diferencias ni significaciones estadísticas por lo que se aportan para esta revisión tablas y figuras de resultados para su valoración (ver en apartado de resultados de la revisión) - Seguridad: No hubo diferencias de seguridad entre los tres grupos	Conclusiones: - Las dosis convencionales o reducidas de ETA con MTX en pacientes con AR moderadamente activa mantienen la LDA con mayor efectividad el MTX en monoterapia tras la suspensión de ETA. - En la discusión, los autores comentan que: .. aunque el ensayo no tiene potencia estadística para demostrar diferencias entre las dos dosis de ETA, los hallazgos con ambas dosis fueron similares. .. las pequeñas diferencias a favor de la dosis	Comentarios: - Es un ensayo de excelente calidad. - El diseño del ensayo no está dirigido a demostrar diferencias entre dosis por lo que no tiene poder estadístico para hacerlo. - Financiado por Wyeth-Pfizer	SIGN Checklist 1.1 Sí 1.2 Sí 1.3 Sí 1.4 Sí 1.5 Sí 1.6 Sí 1.7 Sí 1.8 Sí 1.9 Sí 1.10 No se sabe en este artículo aunque posteriormente se publican análisis diferenciados por áreas geográficas. 2.1 Calidad alta

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>Dos fases: Una primera abierta Una segunda randomizada</p> <p>Características del diseño 80 centros de Europa, Latinoamérica, Asia y Australia.</p> <p>Periodo de realización: De 6 de marzo de 2008 a 9 de septiembre de 2009.</p>	<p>Prednisona \leq 10 mg estable los 14 días previos. - Fase 2: alcanzar LDA (DAS28 \leq 3.2 de la semana 12 a la 36) tras completar la fase 1 (36 semanas).</p> <p>No se permitió: .. cambio de dosis de AINEs o prednisona ($>$ 10 mg/día) en los 14 días previos a la randomización. .. cambio de dosis de MTX en las 8 semanas previas a la randomización salvo por EA.</p> <p>Desenlaces: - Variable primaria: .. proporción de pacientes con LDA (DAS28 \leq 3.2) en la semana 88 en los pacientes ETA50 y PBO.</p>	<p>.. 14 por violación de protocolo .. 1 por pérdida de seguimiento .. 1 por muerte .. 21 por otros - 107 en la fase randomizada: .. 58 por ineficacia .. 16 por EA .. 10 por violación de protocolo .. 2 por pérdida de seguimiento .. 2 por muerte .. 19 por otros</p> <p>- No se describe la periodicidad de las evaluaciones clínicas. - Valoración radiológica basal, en las semanas 36 y 88 y en el momento de salida del ensayo entre las semanas 40 y 88.</p>		<p>de 50 mg/semana probablemente no son clínicamente relevantes por lo que en pacientes con buena evolución con un anti-TNF podrían disminuir su dosis a la mitad sin gran pérdida de respuesta. .. describen hallazgos similares en la progresión radiográfica</p> <p>- Reconocen limitaciones: .. no tiene suficiente potencia para demostrar diferencias entre las dos dosis de ETA. .. la primera parte del ensayo es abierta. .. os resultados no</p>		<p>2.2 Si 2.3 Si</p> <p>Jadad 5</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 1++ - Oxford : 1b</p> <p>Pero la calidad sería del ensayo global pero respondería a la diferencia entre ETA y PBO, no entre las dos dosis de ETA que sería la pregunta en revisión.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>- Variable primaria condicional (si se cumplía la primaria): .. Proporción de pacientes ETA25 que alcanzan LDA.</p> <p>- Variable añadida pos hoc: .. remisión booleana según ACR y EULAR (NAD \leq 1; NAI \leq 1; PCR \leq 1 mg/dl; valoración global por el enfermo \leq 1 (de 0 a 10))</p> <p>- Otras variables: .. Proporción de pacientes con LDA según SDAI (\leq 11) .. ACR20, 50 y 70. .. Respuesta EULAR buena o moderada. .. HAQ normal (\leq 0.5) .. evolución radiológica *TSS modificado</p>			<p>son generalizables a poblaciones con AR precoz o severa. .. los resultados pueden no ser generalizables a todos los países. .. la duración de la fase abierta hace que los resultados no sean generalizables a pacientes con baja actividad de la enfermedad o remisión durante un tiempo mayor o menor. .. no se reintrodujo ETA en los pacientes con reaparición de actividad tras la suspensión de ETA.</p>		

REFERENCIA A	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>* dos evaluadores * mínima diferencia detectable: 2 unidades/año) * no progresión (\leq 0.5 unidades / año)</p> <p>Otra metodología:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se describen aspectos éticos - Describen método de randomización y ciego - Se calcula el tamaño muestral. - Análisis estadístico por intención de tratar. - Se describen exhaustivamente los métodos estadísticos empleados. 					

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
ESTUDIOS SOBRE ADALIMUMAB Y ETANERCEPT							
Cita abreviada: Fautrel B. 2015 Estudio STRASS	Objetivo: Demostrar la equivalencia, en cuanto a actividad de la enfermedad, de la estrategia de disminución de dosis mediante el espaciamiento de las inyecciones de ADA y ETA respecto al régimen habitual de mantenimiento o de la dosis total. Diseño: Estudio multicéntrico, randomizado y controlado. Metodología	Número de participantes 138 Características de los participantes: Pacientes de ≥ 18 años de edad con AR (criterios de 1987) en tratamiento con ADA o ETA subcutáneos a dosis estándar (40 mg cada dos semanas y 50 mg semanales respectivamente) y estable durante al menos un año, en monoterapia o en combinación con FAMEcs (MTX o LFN) durante al menos 6 meses. Se permite prednisona (≤ 5 mg/día) estable	Intervención grupo control Control: inyecciones de anti-TNF subcutáneo según régimen estándar de dosis completa (M). Intervención grupo experimental Espaciamiento progresivo de las inyecciones subcutáneas siguiendo un algoritmo basado en el DAS28 (O). Se aumenta el intervalo entre inyecciones un 50% cada 3 meses según cuatro fases: - Fase 0: dosis	138 pacientes 64: O 74: M - 1 retira consentimiento informado (M) .. 63: ADA .. 74: ETA - 104 con FAMEcs - 33 en monoterapia Analizables: 71: M 56: O Pérdidas : 1 retirada de consentimiento informado (M). 10 desviaciones de protocolo (8 O; 2 M) Características basales similares en ambos grupos Duración de la enfermedad: 11 ± 10.3 O: - 13 (20.3%) vuelven a fase inicial, no pueden espaciar - 48 (75%) espacian: .. 25 (39.1%) suspenden medicación .. 10 (15.6%) optimizan dosis hasta fase 3,	Conclusiones: - Los autores no emiten ninguna conclusión específica sobre la evolución radiológica - Para el resto de comentarios, ver revisión de eficacia.	Comentarios: - Es un ensayo de buena calidad con un diseño adecuado para contestar a la pregunta en revisión. - El principal problema es no haber podido alcanzar el tamaño muestral previsto para que tuviera suficiente potencia estadística. - Los datos de evolución radiológica son sencillos pero suficientes	SIGN Checklist 1.1 Sí 1.2 Sí 1.3 Sí 1.4 Sí (aunque sólo en algunos aspectos) 1.5 Sí (aunque no aportan datos del análisis) 1.6 Sí 1.7 Sí 1.8 Sí 1.9 Sí 1.10 No. 2.1 Calidad alta 2.2 Sí 2.3 Sí Jadad 3

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>PROBE (Prospective Randomized Open Blinded End-point)</p> <p>Características del diseño</p> <p>22 centros en Francia y 1 centro en Mónaco</p> <p>Periodo de realización:</p> <p>De septiembre de 2008 a enero de 2011 (inclusión menor de la prevista y finalización prematura debido a falta de financiación).</p>	<p>durante al menos 6 meses. Los pacientes tienen que estar en remisión clínica (DAS28 \leq 2.6) durante al menos 6 meses sin progresión radiológica en el año previo según el reumatólogo habitual.</p> <p>Desenlaces:</p> <p>- Variable primaria: DAS28</p> <p>- Variables secundarias:</p> <p>.. DAS44 cada 3 meses</p> <p>.. Reactivación durante los 18 meses (DAS28\geq2.6 con incremento 0.6 respecto a la visita anterior.</p> <p>.. HAQ.</p> <p>.. Progresión radiológica a los 18 meses (TSSm).</p> <p>.. Eventos</p>	<p>completa</p> <p>- Fase 1: ADA 40 mg/3 semanas; - ETA 50 mg/ 10 días</p> <p>- Fase 2: ADA 40 mg/28 días; ETA 50 mg/14 días</p> <p>- Fase 3: ADA 40 mg/6 semanas; ETA 50 mg/3 semanas</p> <p>- Fase 4: suspensión</p> <p>Cada 3 meses:</p> <p>Si DAS28\leq2.6, se pasa a la siguiente fase</p> <p>Si DAS28\geq2.6 y aumento \leq0.6 se mantiene en la misma fase</p> <p>Si dAS28$>$2.6, y un aumento $>$ 0.6 se vuelve a la fase anterior.</p> <p>Si reactivación en la rama de mantenimiento o fase 0 de la rama</p>	<p>.. 7 (10.9%) hasta fase 2 y 6 (9.4%) hasta fase 1.</p> <p>- 49 (76.9%) sufren reactivación:</p> <p>.. 18 en la fase 0</p> <p>.. 7 en la fase 1</p> <p>.. 7 en la fase 2</p> <p>.. 14 en la fase 3</p> <p>.. 1 en la fase 4.</p> <p>- Tras reactivación e intensificación de anti-TNF:</p> <p>.. 20 (40.8%) vuelven a alcanzar remisión</p> <p>.. 19 (38.8%) alcanzan baja actividad de la enfermedad</p> <p>.. 4 (8.2%) moderada actividad que se considera aceptable.</p> <p>M / O / p</p> <p>- Cambio TSSm (mediana; p25-75): 0;0 – 1.5 / 0 (0 – 1.5) / 0.7</p> <p>- No progresión radiológica:69% / 66% / 0.8</p>			<p>Nivel de evidencia:</p> <p>- SIGN: 1+</p> <p>- Oxford: 1b</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A		<p>adversos. Predictores de reactivación.</p> <p>Otra metodología:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Describen método de randomización - Describen método de ciego hasta randomización para médicos y durante todo el estudio para pacientes. Los evaluadores de eficacia y evolución radiológica permanecen ciegos. - Valoración radiológica por dos observadores independientes y ciegos con coeficiente interclase 0.97 y cambio mínimo detectable: 4.5. 	<p>de optimización se cambia el tratamiento a criterio de su reumatólogo pero se mantiene seguimiento del estudio.</p> <p>El resto de tratamientos permanecen estables.</p> <p>Seguimiento: 18 meses</p> <p>Se valoran:</p> <ul style="list-style-type: none"> - basal y cada 3 meses clínica - basal y a los 18 meses radiológica <p>Perdidas postaleatorización Especificadas</p>				

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<ul style="list-style-type: none"> - Se mencionan los aspectos éticos. - Análisis estadístico exhaustivamente descrito y justificado. - Análisis por protocolo y por intención de tratar. 					
<p>Cita abreviada: van Herwaard en. 2015</p> <p>Estudio DRESS</p>	<p>Objetivo: Demostrar la no inferioridad en cuanto a eficacia y seguridad entre una estrategia de reducción de dosis de anti-TNF guiada por actividad de la enfermedad respecto a manejo habitual</p>	<p>Número de participantes 180 pacientes. - 121 R - 59 H 175 pacientes con radiografía</p> <p>Se describen pérdidas</p> <p>Características de los participantes: Pacientes adultos con AR (1987 ó 2010 ó diagnóstico clínico por un</p>	<p>Intervención grupo control Manejo habitual (H): - Mantener LDA - Visitas cada 3 meses (con contacto si empeoramiento) - Si reactivación (DAS28PCR > 1.2 o aumento > 0.6 respecto a basal y puntuación \geq 3.2. - Se permiten corticoides IART o IM.</p> <p>Intervención</p>	<p>Características basales similares en ambos grupos salvo más frecuente el tratamiento combinado con FAME en el grupo H.</p> <p>Duración de la enfermedad: R: 10 (6-17) H: 10 (6-16)</p> <ul style="list-style-type: none"> - En ninguno de los dos grupos ningún paciente progresión de TTS superior al cambio mínimo clínicamente significativo de 8 puntos - No diferencias teniendo en cuenta el mínimo cambio detectable de 4.1 puntos - Mayor número de pacientes de R mostraron progresión > 0.5 puntos (no especifican si significativo o no) - La diferencia de progresión media entre grupos fue pequeña pero significativa y 	<p>Conclusiones: Demuestran no inferioridad de la disminución de la dosis de ETA y ADA en cuanto a brotes mayores en pacientes con AR y LDA. - Un aspecto importante es la estrategia de tratamiento por objetivo (mantenimiento de LDA) siempre importante en la AR pero especialmente en</p>	<p>Comentarios: Es un ensayo de buena calidad. El diseño y las explicaciones de los autores al mismo son muy complejas (de hecho han publicado un artículo de contenido exclusivamente metodológico.</p>	<p>SIGN Checklist</p> <p>1.1 Sí 1.2 Sí 1.3 No (no es ciego) 1.4 No 1.5 Sí (con mínimas diferencias) 1.6 Sí 1.7 Sí 1.8 Sí 1.9 Sí 1.10 No aplica</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>(mantener anti-TNF) en práctica clínica habitual en pacientes con AR.</p> <p>Un objetivo secundario es la detección de posibles predictores de reducción de dosis.</p> <p>Diseño: Ensayo pragmático, abierto, controlado, randomizado, de no inferioridad y estratificado por el anti-TNF utilizado.</p> <p>Características del diseño 1 centro</p>	<p>reumatólogo) tratados con ADA o ETA en dosis estable los seis meses previos con LDA (DAS28PCR) estable en dos visitas consecutivas.</p> <p>Desenlaces: - Variable primaria: Diferencia en la incidencia acumulada de brote mayor (brote según DAS28PCR con una duración mayor de tres meses) entre los dos grupos. - Variables secundarias: .. Incidencia acumulada de brote menor (de menos de tres meses de duración).</p>	<p>grupo experimental</p> <p>Reducción de dosis (R) - Manejo clínico igual que el grupo control - Reducción de dosis con aumento del intervalo de las inyecciones cada 3 meses: .. ADA: 40/21 días; 40/28 días; suspensión .. ETA: 50/10 días; 50/14 días; suspensión. - En caso de reactivación, varias fases: se vuelve a la última dosis eficaz, al intervalo más corto o se cambia de biológico. - Sólo se hace un intento de optimización.</p>	<p>sobre todo por pinzamiento.</p> <p>Ver figura en el resumen.</p>	<p>la reducción de dosis debido al riesgo aumentado de brote mayor. - Hacen una serie de puntualizaciones en la discusión: .. Es el primer estudio que muestra que la reducción de dosis de ADA y ETA guiada por actividad de la enfermedad en pacientes con AR no es inferior al manejo habitual y permite la reducción o suspensión del tratamiento en dos tercios de los pacientes. .. Sin embargo, los brotes menores o la mínima progresión radiográfica son más frecuentes</p>		<p>2.1 Calidad alta 2.2 Si 2.3 Si</p> <p>Jadad 3</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 1+ - Oxford 1b</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>Periodo de realización: De diciembre de 2011 a mayo de 2014.</p>	<p>.. HAQ .. EuroQol-5D-5l .. TSSm * Basal y 18 meses * Dos lectores * Proporción de pacientes con cambio mayor del mínimo clínicamente significativo (8 puntos). .. Coste, coste-eficacia, valor predictivo de los niveles séricos de fármaco y del PET-TAC.</p> <p>Otra metodología: - Se describen datos éticos. - Se describe método de randomización ni de doble ciego. - Análisis estadístico: .. Estudio de no inferioridad.</p>	<p>Seguimiento: 18 meses.</p> <p>- Cada 3 meses. - Contacto si reactivación.</p> <p>Perdidas postaleatorización - 4 R - 0 H</p>		<p>en el grupo R. .. No encuentran factores predictores de éxito en la reducción de dosis.</p> <p>- Reconocen fortalezas .. Diseño randomizado. .. Variables validadas .. Estrategia de tratamiento comparable salvo la reducción de dosis. .. Alcanzan muestra necesaria.</p> <p>- Reconocen debilidades .. El margen de no inferioridad es arbitrario por la escasez de estudios previos de no inferioridad y ninguno de</p>		

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>.. Análisis por intención de tratar.</p> <p>.. Análisis uni y multivariante para predictores.</p>			<p>estrategia o basado en brotes. No es ciego pero el diseño del estudio cuyos resultados en el grupo de intervención son negativos (se espera mayor número de brotes) hace pensar que el ciego no habría mejorado los resultados.</p> <p>.. Falta de una definición de brote.</p> <p>.. Diferencias basales en los grupos.</p>		

4. Anexos

Anexo 1: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Pubmed

(("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract] OR "Arthritis rheumatoid"[All Fields]) AND
("Biological Therapy"[Mesh] OR biologic*[All Fields] OR "Biological agents"[Title/Abstract] OR
"biological drugs"[Title/Abstract] OR "Tumor Necrosis Factors"[Mesh] OR infliximab[All Fields] OR
remicade[All Fields] OR etanercept[All Fields] OR enbrel[All Fields] OR adalimumab[All Fields] OR
trudexa[All Fields] OR humira[All Fields] OR abatacept[All Fields] OR orenzia[All Fields] OR
tocilizumab[All Fields] OR actemra[All Fields] OR roactemra[All Fields] OR golimumab[All Fields]
OR Simponi[All Fields] OR certolizumab[All Fields] OR cimzia[All Fields] OR biosimilar*[All Fields]
OR "biological disease* modifying antirheumatic drug*" [All Fields] OR "bDMARDs"[All Fields] OR
"boDMARDs"[All Fields] OR "bsDMARDs"[All Fields])
AND ("Recurrence"[Mesh] OR "Recurrence"[Title/Abstract] OR "Remission Induction"[Mesh] OR
"remission"[Title/Abstract] OR (reduc*[Title/Abstract] AND dos*[Title/Abstract]) OR "Drug free
remission"[Title/Abstract] OR "relapse"[Title/Abstract] OR optimiz*[Title/Abstract] OR
titration[Title/Abstract] OR "step down therapy"[Title/Abstract] OR "treatment
Adjustment"[Title/Abstract] OR "reduced dose"[Title/Abstract]
OR "low disease activity"[Title/Abstract] OR "low activity"[Title/Abstract] OR "dose
reduction"[Title/Abstract] OR "dose adjustment"[Title/Abstract]
OR DAS[Title/Abstract] OR "Disease Activity Score"[Title/Abstract] OR "DAS28"[Title/Abstract] OR
"Disease Activity Score 28"[Title/Abstract] OR "SDAI"[Title/Abstract] OR "Simplified Disease
Activity Index"[Title/Abstract]
OR "clinical remission"[Title/Abstract] OR "complete remission"[Title/Abstract] OR "minimal
disease activity"[Title/Abstract] OR "mda"[Title/Abstract] OR "maintenance dose"[Title/Abstract]
OR "maintenance dosage"[Title/Abstract])
AND
("joint damage"[Title/Abstract] OR "Damage progression"[Title/Abstract] OR "Radiographic
progression"[Title/Abstract] OR "radiologic* progression"[Title/Abstract] OR "radiographic
damage"[Title/Abstract] OR "radiologic* damage"[Title/Abstract]
OR "Larsen score"[Title/Abstract] OR "Modified Larsen score"[Title/Abstract] OR "Sharp
score"[Title/Abstract] OR "Modified Sharp"[Title/Abstract] OR "modified Total Sharp
Score"[Title/Abstract] OR "mTSS"[Title/Abstract] OR "Sharp method"[Title/Abstract]
OR "van der Heijde score"[Title/Abstract] OR "van der Heijde method"[Title/Abstract] OR "van
der Heijde modified Sharp method"[Title/Abstract] OR "vdHS"[Title/Abstract]
OR "Genant score"[Title/Abstract] OR "Genant method"[Title/Abstract] OR "Genant modified
Sharp score"[Title/Abstract] OR "mTSS"[Title/Abstract] OR "Genant modified Sharp
score"[Title/Abstract] OR "modified Total Sharp Score"[Title/Abstract] OR "Genant Sharp score
progression"[Title/Abstract] OR "Larsen method"[Title/Abstract]
OR "rheumatoid arthritis MRI score"[Title/Abstract] OR "RAMRIS"[Title/Abstract] OR "Simplified
erosion narrowing score"[Title/Abstract] OR SENS[Title/Abstract] OR "SAMIS"[Title/Abstract]
OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "MRI"[Title/Abstract] OR "Tomography, X-Ray
Computed"[Mesh] OR "Radiography"[Mesh] OR "radiograph*" [Title/Abstract] OR "conventional
radiograph"[Title/Abstract] OR "X-Rays"[Mesh])
NOT ("Clinical Conference"[Publication Type] OR "Congresses"[Publication Type] OR "Consensus
Development Conference"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Published
Erratum"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type])
NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))
Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2015/12/31; English; French; Spanish

Embbase

'arthritis, rheumatoid'/de OR 'arthritis, rheumatoid':ab,ti OR 'rheumatoid arthritis'/de OR 'rheumatoid arthritis':ab,ti AND ('biosimilar agent'/de OR 'biologic agent':ab,ti OR 'biological drugs':ab,ti OR biosimilar*:ab,ti OR 'biological disease modifying antirheumatic drugs':ab,ti OR 'biological therapy'/de OR 'tumor necrosis factor'/exp OR 'tumor necrosis factor':ab,ti OR 'anti tnf':ab,ti OR 'bdmards':ab,ti OR 'bodmards':ab,ti OR 'bsdwards':ab,ti OR 'infliximab'/exp OR infliximab:ab,ti OR 'remicade'/exp OR remicade:ab,ti OR 'etanercept'/exp OR etanercept:ab,ti OR 'enbrel'/exp OR enbrel:ab,ti OR 'adalimumab'/exp OR adalimumab:ab,ti OR 'trudexa':ab,ti OR 'humira'/exp OR humira:ab,ti OR 'abatacept'/exp OR abatacept:ab,ti OR 'orencia'/exp OR orencia:ab,ti OR 'tocilizumab'/exp OR tocilizumab:ab,ti OR 'actemra'/exp OR 'roactemra'/exp OR roactemra:ab,ti OR actemra:ab,ti OR 'golimumab'/exp OR golimumab:ab,ti OR 'simponi'/exp OR simponi:ab,ti OR certolizumab:ab,ti OR 'cimzia'/exp OR cimzia:ab,ti) AND ('recurrent disease'/de OR recurrence:ab,ti OR 'remission'/de OR remission:ab,ti OR 'relapse'/de OR relapse:ab,ti OR 'recrudescence':ab,ti OR 'low disease activity':ab,ti OR 'low activity':ab,ti OR 'dose adjustment':ab,ti OR 'maintenance dose':ab,ti OR 'maintenance dosage':ab,ti OR 'reduce dosage':ab,ti OR 'reduce dose':ab,ti OR 'dose reduction':ab,ti OR 'reduced dose':ab,ti OR 'reduced doses':ab,ti OR 'disease activity score'/de OR 'disease activity score':ab,ti OR 'das28'/de OR das:ab,ti OR 'das28':ab,ti OR 'disease activity score 28':ab,ti OR 'simplified disease activity index'/de OR sdai:ab,ti OR 'simplified disease activity index':ab,ti OR 'clinical remission':ab,ti OR 'complete remission':ab,ti OR 'minimal disease activity':ab,ti OR 'mda':ab,ti OR 'optimiz*':ab,ti OR 'treatment adjustment':ab,ti) AND ('joint damage':ab,ti OR 'damage progression':ab,ti OR 'radiographic progression':ab,ti OR 'radiologic progression':ab,ti OR 'radiographic damage':ab,ti OR 'radiologic damage':ab,ti OR 'larsen score':ab,ti OR 'modified larsen score' AND ab,ti OR 'sharp score':ab,ti OR 'modified sharp':ab,ti OR 'sharp method':ab,ti OR 'van der heijde score':ab,ti OR 'van der heijde method':ab,ti OR 'van der heijde modified sharp method':ab,ti OR 'vdhs':ab,ti OR 'genant score':ab,ti OR 'genant method':ab,ti OR 'mtss':ab,ti OR 'genant modified sharp score':ab,ti OR 'modified total sharp score':ab,ti OR 'genant-sharp score progression':ab,ti OR 'larsen method':ab,ti OR 'rheumatoid arthritis mri score':ab,ti OR 'ramris':ab,ti OR 'simplified erosion narrowing score':ab,ti OR 'sens':ab,ti OR 'samis':ab,ti OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR 'magnetic resonance imaging':ab,ti OR 'mri':ab,ti OR 'conventional radiograph':ab,ti OR 'computed tomography scanner'/exp OR 'tomography, x-ray computed':ab,ti OR 'radiography'/exp OR 'radiography':ab,ti OR 'radiograph*':ab,ti OR 'x ray'/de OR 'x-rays':ab,ti) AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim AND [english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [2013-2015]/py NOT ('animals'/exp NOT ('animals'/exp AND 'humans'/exp)) NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim)

Cochrane

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only
- #2 "rheumatoid arthritis":ti,ab
- #3 "arthritis rheumatoid":ti,ab
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 "biologic*":ti,ab
- #6 biologic:ti,ab
- #7 "biological disease* modifying antirheumatic drug*":ti,ab
- #8 ("bDMARDs" or "boDMARDs" or "bsDMARDs") ab,ti
- #9 biosimilar*:ti,ab
- #10 (infliximab or remicade or etanercept or enbrel or adalimumab or trudexa or humira or abatacept or orencia or tocilizumab or actemra or roactemra or golimumab or Simponi or certolizumab or cimzia):ti,ab
- #11 #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10

- #12 #4 and #11
- #13 MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees
- #14 MeSH descriptor: [Remission Induction] explode all trees
- #15 ("reduce dosage" or "Drug free remission" or "relapse" or optimization or "Step down therapy" or "treatment Adjustment" or "reduced dose"):ti,ab
- #16 ("low disease activity" or "low activity" or "dose reduction" or "dose adjustment"):ti,ab

- #17 (DAS or "Disease Activity Score" or "DAS28" or "Disease Activity Score 28" or "SDAI" or "Simplified Disease Activity Index"):ab,ti
- #18 ("clinical remission" or "complete remission" or "minimal disease activity" or "maintenance dose" or "maintenance dosage"):ti,ab
- #19 #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
- #20 #12 and #19
- #21 ("joint damage" or "Damage progression" or "radiologic* progression" or "radiologic* damage" or "Larsen score" or "Sharp score" or "modified Total Sharp Score" or "mTSS" or "Sharp method" or "van der Heijde score" or "van der Heijde method" or "van der Heijde modified Sharp method" or "vdHS" or "Genant score" or "Genant method" or "mTSS" or "Larsen method" or "rheumatoid arthritis MRI score" or "RAMRIS" or "Simplified erosion narrowing score" or SENS or "SAMIS"):ti,ab
- #22 ("Magnetic Resonance Imaging" or "MRI" or "Tomography X-Ray Computed" or "radiograph*" or "X-Ray*"):ti,ab
- #23 #21 or #22
- #24 #20 and #23 Publication Year from 2013 to 2015

Anexo 2: ESTUDIOS EXCLUIDOS

Estudio (referencia bibliográfica)	Razones de exclusión
Akdemir. 2014	Resultados estudio BeSt (INF). Trabajo sobre diferencias entre ACPA + y -. En cualquier caso en el estudio BeSt no se aportan datos sobre optimización.
Allaart. 2013	Resultados estudio BeSt (INF). Aunque se refieren a optimización, sólo aportan datos de suspensión. Se refieren a datos radiológicos pero no aportan “números”.
Alten. 2014	Revisión literaria sobre el aumento de dosis de INF. No hace ninguna referencia a progresión radiológica.
Broek. 2012	En realidad es un resumen al Congreso EULAR 2012 (en EndNote citado como 2013). Resultados estudio BeSt (INF) a 8 años. Aunque se refieren a optimización en material y métodos, sólo aportan datos de suspensión. Se refieren a datos radiológicos pero no aportan datos de optimización.
Bykerk. 2014	Editorial sobre evolución radiológica. Ningún dato sobre optimización y evolución radiológica.
den Broeder. 2013	Es un artículo sobre el estudio DRESS en el que se describe el diseño del estudio y sus dificultades pero no se reportan resultados.
Emery. 2013	Es un resumen al Congreso EULAR 2013 Resultados del estudio PRIZE cuya publicación completa está incluida en esta revisión.
Emery. 2014 - 2	Es un resumen al Congreso EULAR 2014 Estudio PRIZE Analizan factores predictores de remisión mantenida en pacientes con artritis precoz del estudio PRIZE y no aportan datos de evolución radiológica
Fautrel. 2013 - 1	Es un resumen al Congreso EULAR 2013 Resultados del estudio STRASS cuya publicación completa está incluida en esta revisión.
Fautrel. 2013 - 2	Es un resumen al Congreso ACR 2013 Resultados del estudio STRASS cuya publicación completa está incluida en esta revisión. Además se aportan datos de diferencias entre ADA y ETA sin tener en cuenta la optimización y no se aportan datos de evolución radiológica.
Fautrel. 2013 - 3	Es un resumen al Congreso EULAR 2013 Resultados del estudio STRASS cuya publicación completa está incluida en esta revisión. No aportan datos de evolución radiológica.

Hirata. 2015	No se ha localizado artículo completo.
Horslev-Petersen. 2013	No aporta datos sobre evolución radiológica.
Nam. 2012	En realidad es un resumen al Congreso EULAR 2012 (en EndNote citado como 2013). Estudio IDEA Comparan IFX + MTX con corticoides IV + MTX
Nam. 2014	Es la revisión sistemática para el Consenso EULAR de biológicos. Hay un apartado de optimización / suspensión pero no hace mención a la evolución radiológica.
Pham. 2013	Es un resumen al Congreso ACR 2013 Resultados del estudio STRASS cuya publicación completa está incluida en esta revisión. No aportan datos de radiología.
Pierreisnard. 2013	Metaanálisis de eficacia de biológicos. - Fecha de revisión: mayo 2010 - No incluye datos de optimización.
Raganath. 2015	Es un subestudio del estudio TEAR No se optimiza
Smolen. 2014 - 1	Es el ensayo OPTIMA No hay datos de optimización.
Smolen. 2014 - 2	Es un resumen al Congreso Británico 2014. Es el ensayo OPTIMA No hay datos de optimización.
van Herwaarden. 2015 - 2	Revisión Cochrane hasta 08/09/2013. El único artículo que incluye de 2013 es Smolen 2013, incluido en esta revisión como artículo independiente.
Vollenhoven. 2013	Es un resumen al Congreso EULAR 2013 Resultados del estudio DOSERA sin datos radiológicos. Los datos radiológicos de este estudio se reportan en la publicación Ostergaard 2013 incluida en esta revisión.
Yamanaka. 2014	Es un resumen al Congreso EULAR 2014. Es sobre discontinuación. No hacen optimización.

Anexo 3: ABREVIATURAS

ACR	– <i>American College of Rheumatology</i>
ADA	– Adalimumab
AINE	– Antiinflamatorio no esteroideo
AR	– Artritis reumatoide
CCP	– Péptido cíclico citrulinado
CDAI	– <i>Clinical disease activity index</i>
DAS	– <i>Disease activity score</i>
DE	– Desviación estándar
EA	– Efecto adverso
EC	– Ensayo clínico
ECA	– Ensayo clínico aleatorizado
EQ-5D	– EuroQol-5 dimensiones
ETA	– Etanercept
EULAR	– <i>European League Against Rheumatism</i>
EVA	– Escala visual analógica
FAME	– Fármaco modificador de la enfermedad
FAMEb	– Fármaco modificador de la enfermedad biológico
FAMEcs	– Fármaco modificador de la enfermedad clásico
FR	– Factor reumatoide
HAQ	– <i>Health assessment questionnaire</i>
HR	– <i>Hazard ratio</i>
IART	– Intraarticular
IC	– Intervalo de confianza
IM	– Intramuscular
INF	– Infliximab
IV	– Intravenoso
LDA	– <i>Low Disease Activity</i>
LFN	– Leflunomida
LH	– Likelihood ratio
LOCF	– <i>Last observation carried forward</i>
MTX	– Metotrexate
NAD	– Número de articulaciones dolorosas
NAI	– Número de articulaciones inflamadas
ns	– No significativo

- OR** – Odds ratio
- PBO** – Placebo
- PCR** – Proteína C reactiva
- PICO** – *Patient, Intervention, Comparator, Outcome*
- RS** – Revisión sistemática
- SIGN** – *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
- RTX** – Rituximab
- SDAI** – *Simple clinical disease activity index*
- TB** – Terapia biológica
- TNF** – Factor de necrosis tumoral
- TSS** – Índice Sharp van der Heijde
- TSSm** – Índice Sharp van der Heijde modificado
- VSG** – Velocidad de sedimentación globular

5. Bibliografía:

1. Akdemir G, Markusse I, Dirven L, van den Broek M, Molenaar E, Schouffoer A et al. ACPA-negative RA patients benefit from initial combination therapy with early clinical improvement- a sub-analysis of the best study. *Ann Rheumatic Dis* 2014;73(Suppl2):271-272.
2. Allaart C F, Lems WF, Huizinga TWJ. The BeSt way of withdrawing biologic agents. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(Suppl 78): S14-S18.
3. Alten R. van den Bosch. Dose optimization of infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2014;17(1): 5-18.
4. Broek M, Dirven L, Klarenbeek N, van Krugten M, Runday H, Kerstens P et al. Clinical and radiological outcomes of four disease activity driven treatment strategies: 8-year results of the best study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):106.
5. Bykerk VP. Radiographic progression in rheumatoid arthritis: Does it still happen and does it matter? *J Rheumatol* 2014;41(12):2337-2339.
6. den Broeder AA, van Herwaarden N, van der Maas A, van den Hoogen FHJ, Bijlsma JW, van Vollenhoven RF et al. Dose REduction strategy of subcutaneous TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: design of a pragmatic randomised non inferiority trial, the DRESS study. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14: 299.
7. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martín Mola E, Bukowski J et al. Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the PRIZE study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):399.
8. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martín-Mola E, Buch MH et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014;371(19): 1781-1792.
9. Emery P, Pedersen R, Bukowski J, Marshal L. Early response to etanercept-methotrexate induction therapy predicts sustained remission with reduced-dose combination regimen in the prize study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(Suppl2):75.
10. Fautrel B, Gandjbakhch J, Foltz V, Pham T, Morel J, Alfaiate T et al. Targeting the lowest efficacious dose for rheumatoid arthritis patients in remission: Clinical and structural impact of a step-down strategy trial based on progressive spacing of TNF-blocker injections (strass trial). *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):72.
11. Fautrel B, Pham T, Morel J, Alfaiate T, Dernis E, Gaudin P et al. Results of the STRASS trial regarding impact of progressive spacing of TNF-blocker injections in rheumatoid arthritis patients in DAS28 remission: Is there a difference between drugs-adalimumab and etanercept-or their mode of use-monotherapy or combination? *Arthritis Rheum* 2013;65:10(Suppl):S1150.
12. Fautrel B, Pham T, Morel J, Alfaiate T, Dernis E, Gaudin P et al. Impact of progressive spacing of TNF-blocker injections on signs and symptoms of rheumatoid arthritis patients in DAS28 remission: The strass randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013 ;72(Suppl3):224.

13. Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J et al.
Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study).
Ann Rheum Dis 2015; PMID: 26103979.
14. Hirata S, Tanaka Y
Combination therapy for early rheumatoid arthritis: a treatment holiday perspective.
Expert Rev Clin Pharmacol 2015;8(1):115-22.
15. Horslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, Podenphant J, Ellingsen TJ Ahlqvist P et al.
Improved remission rates acquired by adding adalimumab to methotrexate and intraarticular glucocorticoid cannot be maintained after withdrawal of adalimumab. A 2-year investigator initiated randomised, controlled study on early rheumatoid arthritis.
Ann Rheum Dis 2013 ;72(Suppl3) :236.
16. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, Conaghan PG, Keen HI, Gough AK et al.
Inhibition of structural damage with two intensive treatment strategies using infliximab or high dose intravenous steroid followed by treat to target in DMARD naive rheumatoid arthritis (the idea study)- a preliminary report.
Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):106.
17. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, León-García M, Emery P et al.
Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis.
Ann Rheum Dis 2014;73(3):516-528.
18. Ostergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E, Brock F et al.
In rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity on methotrexate plus etanercept, continuation of etanercept is superior both clinically and radiographically to discontinuation: Results from a randomized, 3-armed, double-blind clinical trial.
Arthritis Rheum 2013;65(10Suppl):S1017
19. Pham T, Morel J, Alfaiate T, Dernis E, Gaudin P, Brocq O.
Predictive factors of relapse or persistent stable remission for rheumatoid arthritis (RA) patients in remission in a TNF blocker-spacing strategy trial (STRASS trial).
Arthritis Rheum 2013;65:10(Suppl):S1021.
20. Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, Richez C, Schaeffer T
Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate.
Joint Bone Spine 2013;80(4):386-392.
21. Raffeiner B, Botsios C, Todesco S, Bernardi L, Ometto F, Vezzari C et al.
Adopting low-dose etanercept strategy in the long-term management of rheumatoid arthritis patients.
Clin Drug Invest 2013;33(Suppl2):S128-S130.
22. Raffeiner B, Botsios C, Ometto F, Bernardi L, Stramare R, Todesco S et al.
Effects of half dose etanercept (25 mg once a week) on clinical remission and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission achieved with standard dose.
Clin Exp Rheumatol 2015;33(1):63-8.
23. Ranganath VK, Motamedi K, Espen A, Haavardsholm PM, Elashoff D, McQueen F et al.
Comprehensive appraisal of magnetic resonance imaging findings in sustained rheumatoid arthritis remission: A substudy.
Arthritis Care Res 2015;67(7):929-939.
24. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F et al.
Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial.

- Lancet 2013;381(9870):918-29.
25. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P et al.
Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial.
Lancet 2014;383:321-332.
 26. Smolen JS, Vollenhoven RF, Fleischmann R, Emery P, Florentinus S, Rathmann SS et al.
Efficacy of adalimumab plus methotrexate therapy in rheumatoid arthritis non-responders receiving methotrexate monotherapy or adalimumab combination therapy: Results from the optima trial.
Rheumatology (United Kingdom) 2014;53(Suppl1):i89.
 27. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJM, van den Hoogen FHJ, Kievit W, van Vollenhoven RF et al.
Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial.
BMJ 2015;350: h1389.
 28. van Herwaarden N, den Broeder AA, Jacobs W, van der Maas A, Bijlsma JWJ, van Vollenhoven RF et al.
Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity.
Cochrane Database Syst Rev 2015;5:Cd010455.
 29. Vollenhoven RV, Franck-Larsson K, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E et al.
In rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity on methotrexate plus etanercept, continuation of etanercept at 50 mg or 25 mg weekly are both clinically superior to discontinuation: Results from a randomized, 3-arm, double-blind study.
Ann Rheum Dis 2013;72(Suppl3):434.
 30. Yamanaka H, Seto y, Nagoaka S, Bae SC, Kasama T Lee SK et al
Discontinuation of etanercept in early rheumatoid arthritis patients who have achieved sustained remission: Results of the randomized controlled trial in period 2 of the encourage study.
Ann Rheum Dis 2014 ;73(Suppl2) :239.