



Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide

ANEXO METODOLÓGICO

Índice

1. Introducción	3
2. Metodología de elaboración	4
3. Estrategias de búsqueda bibliográfica	9
4. Tablas de evidencia	61
5. Referencias bibliográficas.....	196

1. Introducción

Este documento recoge una descripción breve de la metodología utilizada para elaborar la Guía de Práctica Clínica (GPC) para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Para llevar a cabo dicha metodología se han seguido una serie de pasos descritos de forma más extensa en la versión de la GPC completa.

En este anexo se incluyen también las estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para cada una de las preguntas clínicas en formato PICO que incluye la guía. Además, se recogen de forma detallada las tablas de evidencia de los artículos que han sido seleccionados para responderlas.

En la página web de la SER (www.ser.es), en el apartado de investigación, se puede consultar la versión de la guía completa. También está disponible un documento informativo para pacientes con artritis reumatoide.

2. Metodología de elaboración

La elaboración de la guía comienza por la constitución de un grupo de trabajo multidisciplinar que integra a técnicos de la Unidad de Apoyo a la Investigación (UI) de la SER, representantes de pacientes y profesionales implicados en la asistencia sanitaria, procedentes de distintos ámbitos y especialidades: reumatología, cardiología, neumología, medicina de familia y enfermería especializada.

Esta GPC actualiza parcialmente la GUIPCAR anterior y la sustituye debido al tiempo transcurrido y la nueva evidencia disponible. La delimitación del nuevo alcance y objetivos se realizó de forma consensuada en base a la experiencia clínica e información de los profesionales sanitarios participantes.

Las preguntas clínicas se reformularon de forma específica siguiendo el formato Paciente, Intervención, Comparación y Outcome o variable de resultado (PICO). La pregunta relativa a la adherencia se contestó con formato No PICO, realizando una revisión no sistemática de los estudios publicados sobre el tema.

Preguntas clínicas
<p>Clasificación / Diagnóstico</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo, ¿cuál es la utilidad clínica de los nuevos criterios de clasificación de 2010 frente a los criterios de 1987?
<p>Tratamiento farmacológico inicial</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia del tratamiento de inicio con glucocorticoides a dosis diarias > 10 mg de prednisona, añadidos a cualquier FAME? 3. En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia del tratamiento de inicio con la combinación de FAME convencionales en triple terapia?
<p>Tratamiento del paciente resistente a FAME convencional</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. En pacientes con artritis reumatoide con fracaso a metotrexato en monoterapia, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o terapia combinada con FAME convencionales? 5. En pacientes con artritis reumatoide tras el fracaso a FAME convencionales, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o un FAME dirigido?
<p>Tratamiento con el primer agente biológico</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de la combinación de cualquier FAME biológico con otro FAME convencional distinto a metotrexato? 7. En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la dosis de metotrexato óptima combinada con FAME biológico que se asocia con mejores resultados clínicos, mayores niveles de fármaco y menor producción de anticuerpos? 8. En pacientes con artritis reumatoide, ¿hay diferencias de eficacia entre los distintos FAME biológicos utilizados en primera línea?

9. En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de los FAME dirigidos en monoterapia frente a un FAME convencional en monoterapia o frente a un FAME biológico en monoterapia?

Tratamiento del paciente que falla al primer biológico

10. En pacientes con artritis reumatoide tras respuesta inadecuada al primer anti-TNF, ¿es más eficaz un segundo anti-TNF u otro FAME biológico no anti-TNF?
11. En pacientes con artritis reumatoide tras el fracaso al primer anti-TNF, ¿es más eficaz un segundo FAME biológico o un FAME dirigido?

Pacientes en remisión /reducción de dosis

12. ¿Cuál es la tasa de recaídas en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento biológico que han alcanzado la remisión de la actividad, cuando se reduce la dosis de terapia biológica?

Neumopatía intersticial

13. En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, ¿cuál es el FAME biológico más seguro?
14. En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial, ¿qué fármacos han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la neumopatía?

Infecciones graves

15. En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento biológico que han tenido una infección grave, ¿es seguro reiniciar el tratamiento biológico?

Cáncer

16. En pacientes con artritis reumatoide y antecedentes de cáncer, ¿cuál es el tratamiento biológico más seguro?

Adherencia al tratamiento

17. En pacientes con artritis reumatoide, ¿qué factores del individuo, de la enfermedad o del tratamiento se relacionan con una mala adherencia/persistencia terapéutica? (*No PICO*)

El papel de enfermería

18. En personas con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de los programas de intervenciones educativas impartidos por enfermería?

Una vez formuladas las preguntas de la guía se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Medline (a través de Pubmed), Embase (Elsevier), Cochrane Library (Wiley Online Library) y Cinhal (EBSCOhost). Las estrategias de búsqueda se realizaron combinando términos en lenguaje libre y lenguaje controlado siguiendo el Tesauro de cada base de datos (Mesh, Emtree, Decs) con el fin de equilibrar la sensibilidad y especificidad de las búsquedas.

No hubo límite temporal. Las búsquedas se cerraron con fechas de finales de 2017. También se ha incorporado bibliografía propuesta por los investigadores y revisores a los que se ha consultado y nuevos resultados de artículos identificados en los canales *Really Simple Syndication* (RSS). De esta forma se han identificado estudios que han sido publicados en 2018, fecha posterior a la de la

búsqueda inicial realizada. Para la pregunta de optimización del tratamiento se tomó la GUIPCAR 2011 como referencia para poner límites temporales a la búsqueda de estudios; es decir, se ejecutó desde principios del año de 2011. Inicialmente, todas las estrategias de búsqueda se prepararon para recuperar solo estudios primarios de las bases de datos señaladas; pero cuando los resultados obtenidos con este planteamiento fueron escasos o poco significativos, se complementó con una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de los documentos más relevantes seleccionados en la revisión. Se han utilizado estudios realizados en humanos y publicados en español, inglés y francés.

Para la gestión de las referencias encontradas se ha utilizado el gestor bibliográfico EndNote x7. Con la búsqueda utilizada se identificaron 13.553 referencias, para revisarse por título y resumen y seleccionar aquellas que podían responder a las preguntas clínicas. Se seleccionaron 867 para lectura completa, de las que finalmente cumplían los criterios de inclusión 124 artículos originales o revisiones.

La búsqueda y la selección de estudios para cada una de las revisiones fue realizada en varios pasos: 1) selección de títulos; 2) selección de resúmenes de los títulos seleccionados; 3) recopilación del texto completo de los estudios seleccionados tras la lectura de resúmenes; 4) evaluación de los mismos y exclusión de aquellos que no cumplían los criterios de selección. Las dudas durante el proceso de selección fueron contrastadas entre los revisores y la coordinadora metodológica y decididas por consenso.

Para evaluar el nivel de evidencia se utilizó la modificación de los niveles de evidencia del SIGN¹.

Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGNⁱ

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.

ⁱ Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS

4	Opinión de expertos.
---	----------------------

Investigación cualitativa¹

¹ Esta categoría incluye los estudios de metodología cualitativa y no está contemplada por SIGN. Los estudios incorporados han sido evaluados a nivel metodológico, incluyéndose en esta categoría aquellos estudios más rigurosos.

Grados de recomendación ²	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4 ; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

√ ³	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.
Q+, Q++	Evidencia extraída de estudios cualitativos relevantes y de calidad. Esta categoría no está contemplada por SIGN.

² Los estudios clasificados como 1- y 2- no deberían usarse para la elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.

³ En ocasiones el grupo elaborador se percata de algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia que lo soporte. En general, estos casos tienen que ver con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

Una vez finalizada la lectura crítica se procedió a la formulación de recomendaciones. Esta formulación se ha basado en la “evaluación formal” o “juicio razonado”, resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas¹. El Grupo Elaborador de la Guía (GEG) tuvo también en cuenta la calidad, cantidad y consistencia de la evidencia científica, generalidad y aplicabilidad de los resultados encontrados y la relevancia de su impacto clínico.

La graduación de la fuerza de las recomendaciones se ha realizado con el sistema modificado de SIGN¹. Las recomendaciones controvertidas o con ausencia de evidencia se han resuelto por consenso del grupo elaborador. Para elaborar las recomendaciones se realizaron varias reuniones, desde 2016 a 2018, a las que asistieron los miembros del GEG.

En la elaboración de esta guía se ha incorporado la visión y perspectiva de los pacientes. Primero, se afrontó la labor de obtener información sobre la visión que los pacientes con AR tienen de su enfermedad. Mediante investigación cualitativa y utilizando la técnica de grupo de discusión varios pacientes participaron voluntariamente para contar sus experiencias y preocupaciones. Después, se realizó una RS de los estudios científicos existentes sobre la experiencia de los pacientes con AR y sus familiares y/o cuidadores. Por último, con un guion elaborado por los coordinadores de la guía y basado en las recomendaciones de la guía completa y la información cualitativa, se consensuó el modelo de la versión de guía para pacientes.

Finalizadas las fases anteriores se elaboró un borrador avanzado de la GPC. El grupo de trabajo revisó cada apartado de la guía y se propuso, desde un enfoque integral, las modificaciones necesarias.

El texto de la guía fue sometido a un proceso de revisión externa con profesionales seleccionados por su conocimiento sobre la patología abordada y la metodología en la elaboración de guías.

El borrador de la versión completa de esta GPC fue sometido a un proceso de Exposición Pública por parte de socios miembros de la SER y de distintos grupos de interés (industria farmacéutica, otras sociedades científicas y asociaciones de pacientes), para lo cual estuvo disponible durante un periodo de 17 días en la página web de la SER, junto con un formulario de recogida de alegaciones, con objeto de recoger la valoración y su argumentación científica de la metodología o las recomendaciones de la GPC.

Las sociedades científicas implicadas en el desarrollo de esta guía, representadas por miembros del grupo elaborador, son la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC) y la Coordinadora Nacional de Artritis (ConArtritis).

Según los avances del conocimiento y la aparición de nueva evidencia, está prevista una actualización de la guía en un plazo de 4 años.

3. Estrategias de búsqueda bibliográfica

Clasificación / Diagnóstico

Pregunta clínica 1

En pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo, ¿cuál es la utilidad clínica de los nuevos criterios de clasificación de 2010 frente a los criterios de 1987?

Estrategia de búsqueda de estudios de validez de pruebas diagnósticas, diseño transversal y cohortes.

En julio de 2017 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 15 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis] explode all trees
- #2 ("arthritis" or "arthritis" or "arthr\$"): ti, ab
- #3 #1 or #2
- #4 ("2010 American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism" or "2010 American College of Rheumatology" or "2010 ACR/EULAR" or "2010 criteria" or "2010 classification criteria" or "2010 RA criteria" or "ACR/EULAR" or "EULAR"): ti, ab
- #5 ("1987 ACR criteria" or "1987 ACR" or "1987 criteria" or "1987 RA criteria" or "1987-ACR criteria" or "1987 classification criteria"): ti, ab
- #6 #3 and #4 and #5

Medline (Pubmed): 53 resultados

("Arthritis"[Mesh] OR arthritis[Title/Abstract] OR artritis[Title/Abstract] OR "arthr\$" [Title/Abstract])

AND ("2010 American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism" [Title/Abstract] OR "2010 American College of Rheumatology" [Title/Abstract] OR "2010 ACR/EULAR" [Title/Abstract] OR "2010 criteria" [Title/Abstract] OR "2010 classification criteria" [Title/Abstract] OR "2010 RA criteria" [Title/Abstract] OR "ACR/EULAR" [Title/Abstract] OR "EULAR" [Title/Abstract])

AND ("1987 ACR criteria" [Title/Abstract] OR "1987 ACR" [Title/Abstract] OR "1987 criteria" [Title/Abstract] OR "1987 RA criteria" [Title/Abstract] OR "1987-ACR criteria" [Title/Abstract] OR "1987 classification criteria" [Title/Abstract])

NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))

Filters: Spanish; French; English

Embase: 93 resultados

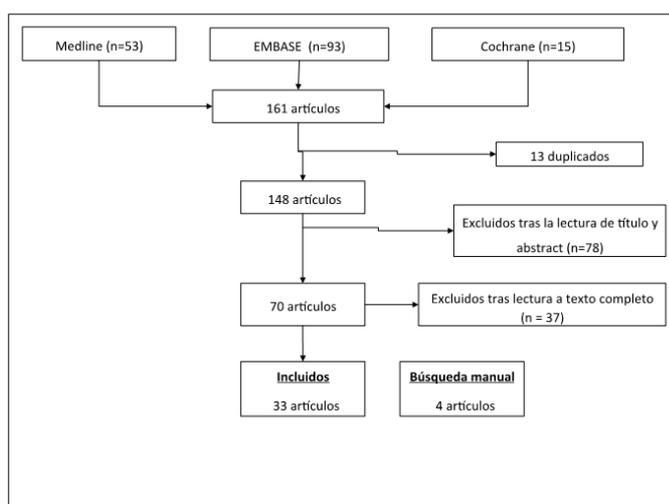
'arthritis'/exp OR 'arthritis': ab, ti OR 'arthritis': ab, ti OR "arthr\$": ab, ti

AND ("2010 American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism": ab, ti OR "2010 American College of Rheumatology": ab, ti OR "2010 ACR/EULAR ":ab,ti OR "2010 criteria":ab,ti OR "2010 classification criteria":ab,ti OR "2010 RA criteria":ab,ti OR "2010 EULAR":ab,ti)

AND ("1987 ACR criteria":ab,ti OR "1987 ACR":ab,ti OR "1987 criteria":ab,ti OR "1987 RA criteria":ab,ti OR "1987-ACR criteria":ab,ti OR "1987 classification criteria":ab,ti)

AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) NOT ('animals'/exp NOT ('animals'/exp AND 'humans'/exp))

Diagrama de flujo de los artículos



Tratamiento farmacológico inicial

Pregunta clínica 2

En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia del tratamiento de inicio con glucocorticoides a dosis diarias > 10 mg de prednisona, añadidos a cualquier FAME?

Estrategia de búsqueda de RS, ECA y estudios observacionales.

En septiembre de 2016 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 32 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only
- #2 ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis"):ti,ab 7321
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees
- #5 ("Arthritis Juvenile" or "Juvenile Arthritis"):ti,ab,kw
- #6 #4 or #5
- #7 #3 not #6
- #8 ("Corticoid*" or "Corticosteroids" or steroids):ti,ab near ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis")
- #9 MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees and with qualifier(s): [Administration & dosage - AD, Therapeutic use - TU]
- #10 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees
- #11 MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees
- #12 (glucocorticoids or prednisone or "Prednisolone"):ab,ti near ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis")
- #13 #8 or #9 or #10 or #11 or #12
- #14 #7 and #13
- #15 ("methotrexate" or "metotrexato" or "MTX" or sulfasalazine or "sulphasalazine" or "SSZ" or "leflunomide" or "LEF" or "Chloroquine" "Hydroxychloroquine" or HCQ or "Antimalarials" or "Antimalarial agent"):ti,ab near ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis")
- #16 #14 and #15 32

Medline (Pubmed): 271 resultados

((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR "rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis rheumatoid"[Title/Abstract] OR "rheumatic arthritis"[Title/Abstract]) NOT ("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis Juvenile"[Title/Abstract] OR "Juvenile Arthritis"[Title/Abstract])) AND ("Corticoid*" [Title/Abstract] OR "Corticosteroids"[Title/Abstract] OR steroids[Title/Abstract] OR "Glucocorticoids/administration and dosage"[Mesh] OR "Glucocorticoids/therapeutic use"[Mesh] OR glucocorticoids[Title/Abstract] OR "Prednisone"[Mesh] OR prednisone[Title/Abstract] OR "Prednisolone"[Mesh] OR "Prednisolone"[Title/Abstract]))

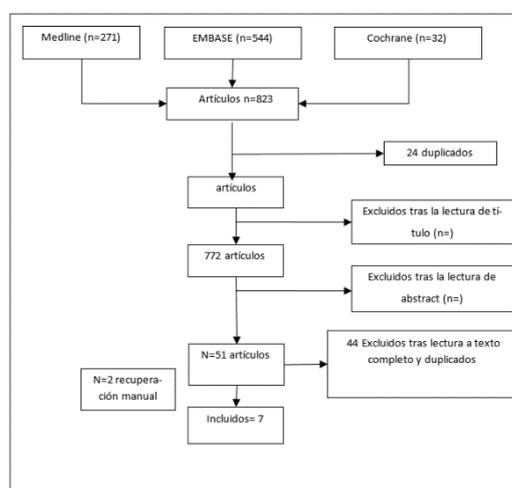
AND ("methotrexate"[Mesh] OR "methotrexate"[All Fields] OR "metotrexato"[All Fields] OR "MTX"[Title/Abstract] OR sulfasalazine[All Fields] OR "Sulfasalazine"[Mesh] OR "sulphasalazine"[All Fields] OR "SSZ"[Title/Abstract] OR "leflunomide"[Substance Name] OR leflunomide[All Fields] OR "LEF"[Title/Abstract] OR "Chloroquine"[Mesh] OR "Chloroquine"[All Fields] OR "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR hydroxychloroquine[Title/Abstract] OR HCQ[Title/Abstract] OR "Antimalarials"[Mesh] OR "Antimalarials"[Title/Abstract] OR "Antimalarial agent"[Title/Abstract]) 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: Spanish; French; English

Embase: 544 resultados

'arthritis, rheumatoid'/de OR 'rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'arthritis rheumatoid':ab,ti OR 'rheumatic arthritis':ab,ti NOT ('arthritis, juvenile'/exp OR 'arthritis juvenile':ab,ti OR 'juvenile arthritis':ab,ti) AND ('corticoid*':ab,ti OR 'corticosteroids':ab,ti OR steroids:ab,ti OR 'glucocorticoid'/dd_do,dd_dt,dd_ad OR glucocorticoids:ab,ti OR 'prednisone'/exp OR 'prednisolone'/exp OR prednisone:ab,ti OR 'prednisolone':ab,ti) AND ('methotrexate'/exp OR 'methotrexate':ab,ti OR 'metotrexato':ab,ti OR 'mtx':ab,ti OR 'salazosulfapyridine'/exp OR 'sulfasalazine':ab,ti OR 'sulphasalazine':ab,ti OR 'ssz':ab,ti OR 'leflunomide'/exp OR leflunomide:ab,ti OR 'lef':ab,ti OR 'chloroquine'/exp OR 'chloroquine':ab,ti OR 'hydroxychloroquine'/exp OR hydroxychloroquine:ab,ti OR hcq:ab,ti OR 'antimalarial agent'/de OR 'antimalarial*':ab,ti OR 'antimalarial agent':ab,ti) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) 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)

Diagrama de flujo de los artículos



Pregunta clínica 3

En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia del tratamiento de inicio con la combinación de FAME convencionales en triple terapia?

Estrategia de búsqueda de RS, ECA y estudios observacionales.

En septiembre de 2016 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 95 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only
- #2 ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis"):ti,ab 7321
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees
- #5 ("Arthritis Juvenile" or "Juvenile Arthritis"):ti,ab,kw
- #6 #4 or #5
- #7 #3 not #6
- #8 ("methotrexate" or "metotrexato" or "MTX"):ti,ab
- #9 (sulfasalazine or "sulphasalazine" or "SSZ" or "leflunomide" or "LEF"):ti,ab
- #10 ("Chloroquine" or "Chloroquine" or hydroxychloroquine or HCQ):ab,ti
- #11 #8 and #9 and #10
- #12 ("triple therapy" or "3-drug therapy" or "triple combination" or "triple DMARD" or "triple DMARD therapy"):ab,ti
- #13 #11 or #12
- #14 #7 and #13
- #15 ("infliximab" or remicade or etanercept or enbrel or "adalimumab" or humira or "certolizumab pegol" or certolizumab or cimzia or "golimumab" or simponi or "Rituximab" or Mabthera or "Abatacept" or orenzia or "tocilizumab" or actemra or roactemra):ab,ti
- #16 ("biological disease* modifying antirheumatic drug*" or "bDMARDs" or "bDMARD" or "bsDMARDs" or "bsDMARD"):ab,ti
- #17 ("Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors" or "tumor necrosis factor-alpha antagonists" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitors" or "anti-tumor necrosis factor-alpha" or "anti-tnf alpha" or "anti-tnf" or "tumor necrosis factor-alpha antagonist" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"):ab,ti
- #18 ("methotrexate" or "metotrexato" or "MTX") near (monotherapy or alone)
- #19 #15 or #16 or #17 or #18
- #20 #14 and #19

Medline (Pubmed): 159 resultados

((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh: NoExp] OR "rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis rheumatoid"[Title/Abstract] OR "rheumatic arthritis"[Title/Abstract])) NOT ("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis Juvenile"[Title/Abstract] OR "Juvenile Arthritis"[Title/Abstract])) AND (((("methotrexate"[Mesh] OR "methotrexate"[All Fields] OR "metotrexato"[All Fields] OR "MTX"[Title/Abstract]))

AND (sulfasalazine[All Fields] OR "Sulfasalazine"[Mesh] OR "sulphasalazine"[All Fields] OR "SSZ"[Title/Abstract] OR "leflunomide"[Substance Name] OR leflunomide[All Fields] OR "LEF"[Title/Abstract]) AND ("Chloroquine"[Mesh] OR "Chloroquine"[All Fields] OR "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR hydroxychloroquine[Title/Abstract] OR HCQ[Title/Abstract]) OR ("triple therapy"[Title/Abstract] OR "3-drug therapy"[Title/Abstract] OR "triple combination"[Title/Abstract] OR "triple DMARD" [Title/Abstract] OR "triple DMARD therapy"[Title/Abstract]))

AND (("infliximab"[Mesh] OR infliximab[All Fields] OR remicade[Title/Abstract] OR "Etanercept"[Mesh] OR etanercept[All Fields] OR enbrel[All Fields] OR "adalimumab"[Mesh] OR adalimumab[Title/Abstract] OR humira[All Fields] OR "certolizumab pegol"[Mesh] OR certolizumab[All Fields] OR cimzia[Title/Abstract] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR golimumab[All Fields] OR simponi[All Fields] OR "Rituximab"[Mesh] OR rituximab[All Fields] OR Mabthera[All Fields] OR "Abatacept"[Mesh] OR abatacept[All Fields] OR orenicia[All Fields] OR "tocilizumab"[Supplementary Concept] OR tocilizumab[All Fields] OR actemra[All Fields] OR roactemra[All Fields])

OR "biological disease* modifying antirheumatic drug*" [All Fields] OR "bDMARDs" [All Fields] OR "bDMARD" [All Fields] OR "bsDMARDs" [All Fields] OR "bsDMARD" [All Fields]

OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonists"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitors"[Title/Abstract] OR "anti-tumor necrosis factor-alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonist"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"[Title/Abstract])

OR ("methotrexate"[MeSH Terms] OR "methotrexate"[All Fields] OR "metotrexato"[All Fields] OR "MTX"[Title/Abstract]) AND (monotherapy [All Fields] OR alone [All Fields]))

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: Spanish; French; English

Embase: 407 resultados

'arthritis, rheumatoid'/de OR 'rheumatoid arthritis': ab, ti OR 'arthritis rheumatoid': ab, ti OR 'rheumatic arthritis': ab, ti NOT ('arthritis, juvenile'/exp OR 'arthritis juvenile': ab, ti OR 'juvenile arthritis': ab, ti)

AND ('methotrexate'/exp OR 'methotrexate':ab,ti OR 'metotrexato':ab,ti OR 'mtx'/exp OR 'mtx':ab,ti
 AND ('sulfasalazine'/exp OR 'sulfasalazine':ab,ti OR 'sulphasalazine'/exp OR 'sulphasalazine':ab,ti OR
 'ssz':ab,ti OR 'leflunomide':ab,ti OR 'leflunomide'/exp OR 'lef':ab,ti) AND ('chloroquine'/exp OR
 'chloroquine':ab,ti OR 'hydroxychloroquine'/exp OR hydroxychloroquine:ab,ti OR hcq:ab,ti) OR
 'triple therapy':ab,ti OR '3-drug therapy':ab,ti OR 'triple combination':ab,ti OR 'triple dmard':ab,ti
 OR 'triple dmard therapy':ab,ti)

AND ('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 'humira'/exp OR humira:ab,ti OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol':ab,ti OR
 certolizumab:ab,ti OR 'cimzia'/exp OR cimzia:ab,ti OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ab,ti OR
 'simponi'/exp OR simponi:ab,ti OR 'rituximab'/exp OR 'rituximab':ab,ti OR 'mabthera'/exp OR
 mabthera: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 actemra:ab,ti OR 'roactemra'/exp OR
 roactemra:ab,ti

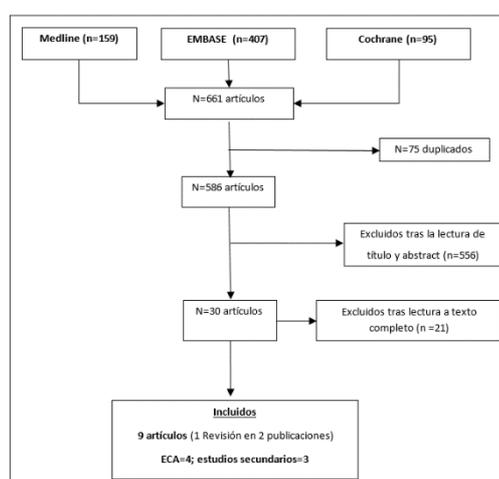
OR 'biological disease* modifying antirheumatic drug*':ab,ti OR 'bdmards':ab,ti OR 'bdmard':ab,ti
 OR 'bsdmards':ab,ti OR 'bsdmdard':ab,ti

OR 'tumor necrosis factor-alpha/antagonists and inhibitors':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha
 antagonists':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitors':ab,ti OR 'anti-tumor necrosis factor-
 alpha':ab,ti OR 'anti-tnf alpha':ab,ti OR 'anti-tnf':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha
 antagonist':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor'/exp OR 'tumor necrosis factor-alpha
 inhibitor':ab,ti

OR (('methotrexate'/exp OR 'methotrexate':ab,ti OR 'metotrexato':ab,ti OR 'mtx'/exp OR 'mtx':ab,ti)
 AND (monotherapy OR alone))

AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) 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).

Diagrama de flujo de los artículos



Tratamiento del paciente resistente a FAME convencional

Pregunta clínica 4

En pacientes con artritis reumatoide con fracaso a metotrexato en monoterapia, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o terapia combinada con FAME convencionales?

Estrategia de búsqueda de RS, ECA y estudios observacionales.

En septiembre de 2016 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 324 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only
- #2 ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis"):ti,ab
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees
- #5 ("Arthritis Juvenile" or "Juvenile Arthritis"):ti,ab,kw
- #6 #4 or #5
- #7 #3 not #6
- #8 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees
- #9 ("methotrexate" or "metotrexato" or "MTX"):ti,ab
- #10 #8 or #9
- #11 ("breakdown" or "failure" or "fail*" or "fail" or "inadequate response" or "intolerability" or "intolerance" or inefficacy or withdrawal):ab,ti
- #12 #10 and #11
- #13 (sulfasalazine or "sulphasalazine" or "SSZ" or "leflunomide" or "LEF"):ti,ab
- #14 ("Chloroquine" or "Chloroquine" or hydroxychloroquine or HCQ):ab,ti
- #15 ("infliximab" or remicade or etanercept or enbrel or "adalimumab" or humira or "certolizumab pegol" or certolizumab or cimzia or "golimumab" or simponi or "Rituximab" or Mabthera or "Abatacept" or orenicia or "tocilizumab" or actemra or roactemra):ab,ti
- #16 ("biological disease* modifying antirheumatic drug*" or "bDMARDs" or "bDMARD" or "bsDMARDs" or "bsDMARD"):ab,ti
- #17 ("Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors" or "tumor necrosis factor-alpha antagonists" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitors" or "anti-tumor necrosis factor-alpha" or "anti-tnf alpha" or "anti-tnf" or "tumor necrosis factor-alpha antagonist" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"):ab,ti
- #18 #13 or #14 or #15 or #16 or #17
- #19 #12 and #18
- #20 #7 and #19

Medline (Pubmed): 396 resultados

((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh: NoExp] OR "rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis rheumatoid"[Title/Abstract] OR "rheumatic arthritis"[Title/Abstract])) NOT ("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis Juvenile"[Title/Abstract] OR "Juvenile Arthritis"[Title/Abstract]))

AND ("methotrexate"[MeSH Terms] OR "methotrexate"[All Fields] OR "metotrexato"[All Fields] OR "MTX"[Title/Abstract]) AND (("breakdown" [Title/Abstract] OR "failure"[Title/Abstract] OR "fail*" [Title/Abstract] OR "fail" [Title/Abstract] OR "inadequate response"[Title/Abstract] OR "intolerability"[Title/Abstract] OR "intolerance"[Title/Abstract] OR inefficacy[Title/Abstract] OR withdrawal[Title/Abstract])

AND (sulfasalazine[All Fields] OR "Sulfasalazine"[Mesh] OR "sulphasalazine"[All Fields] OR "SSZ"[Title/Abstract] OR "leflunomide"[Substance Name] OR leflunomide[All Fields] OR "LEF"[Title/Abstract] OR "Chloroquine"[Mesh] OR "Chloroquine"[All Fields] OR "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR hydroxychloroquine[Title/Abstract] OR HCQ[Title/Abstract])

OR "infliximab"[Mesh] OR infliximab[All Fields] OR remicade[Title/Abstract] OR "Etanercept"[Mesh] OR etanercept[All Fields] OR enbrel[All Fields] OR "adalimumab"[Mesh] OR adalimumab[Title/Abstract] OR humira[All Fields] OR "certolizumab pegol"[Mesh] OR certolizumab[All Fields] OR cimzia[Title/Abstract] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR golimumab[All Fields] OR simponi[All Fields] OR "Rituximab"[Mesh] OR rituximab[All Fields] OR Mabthera[All Fields] OR "Abatacept"[Mesh] OR abatacept[All Fields] OR orenzia[All Fields] OR "tocilizumab"[Supplementary Concept] OR tocilizumab[All Fields] OR actemra[All Fields] OR roactemra[All Fields])

OR "biological disease* modifying antirheumatic drug*" [All Fields] OR "bDMARDs" [All Fields] OR "bDMARD" [All Fields] OR "bsDMARDs" [All Fields] OR "bsDMARD" [All Fields])

OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonists"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitors"[Title/Abstract] OR "anti-tumor necrosis factor-alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonist"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"[Title/Abstract])

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: Spanish; French; English

EMBASE: 262 resultados

'arthritis, rheumatoid'/de OR 'rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'arthritis rheumatoid':ab,ti OR 'rheumatic arthritis':ab,ti NOT ('arthritis, juvenile'/exp OR 'arthritis juvenile':ab,ti OR 'juvenile arthritis':ab,ti)

AND ('methotrexate'/exp OR 'methotrexate':ab,ti OR 'metotrexato':ab,ti OR 'mtx'/exp OR 'mtx':ab,ti

AND (“breakdown”:ab,ti OR “failure”:ab,ti OR “fail*”:ab,ti OR “fail”:ab,ti OR “inadequate response”:ab,ti OR “intolerability”:ab,ti OR “intolerance”:ab,ti OR inefficacy:ab,ti OR withdrawal:ab,ti))

AND ('sulfasalazine'/exp OR 'sulfasalazine':ab,ti OR 'sulphasalazine'/exp OR 'sulphasalazine':ab,ti OR 'ssz':ab,ti OR 'leflunomide'/exp OR leflunomide:ab,ti OR 'lef':ab,ti OR 'chloroquine'/exp OR 'chloroquine':ab,ti OR 'hydroxychloroquine'/exp OR hydroxychloroquine:ab,ti OR hcq:ab,ti

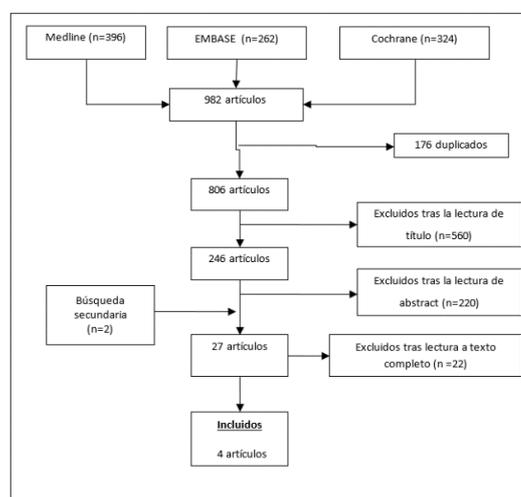
OR 'infliximab'/exp OR 'infliximab':ab,ti OR 'remicade'/exp OR remicade:ab,ti OR 'etanercept'/exp OR 'etanercept':ab,ti OR 'enbrel'/exp OR enbrel:ab,ti OR 'adalimumab'/exp OR 'adalimumab':ab,ti OR 'humira'/exp OR humira:ab,ti OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol':ab,ti OR certolizumab:ab,ti OR 'cimzia'/exp OR cimzia:ab,ti OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ab,ti OR 'simponi'/exp OR simponi:ab,ti OR 'rituximab'/exp OR 'rituximab':ab,ti OR 'mabthera'/exp OR mabthera: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 actemra:ab,ti OR 'roactemra'/exp OR roactemra:ab,ti

OR 'biological disease* modifying antirheumatic drug*':ab,ti OR 'bdmards':ab,ti OR 'bdmard':ab,ti OR 'bsdwards':ab,ti OR 'bsdward':ab,ti

OR 'tumor necrosis factor-alpha/antagonists and inhibitors':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha antagonists':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitors':ab,ti OR 'anti-tumor necrosis factor-alpha':ab,ti OR 'anti-tnf alpha':ab,ti OR 'anti-tnf':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha antagonist':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor'/exp OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor':ab,ti

AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) 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)

Diagrama de flujo de los artículos



Pregunta clínica 5

En pacientes con artritis reumatoide tras el fracaso a FAME convencionales, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o un FAME dirigido?

Estrategia de búsqueda de RS, ECA y estudios observacionales.

En octubre y noviembre de 2017 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 46 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
- #2 ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis"):ti,ab
- #3 ("arthritis" or "artritis" or "arthr\$"):ti,ab near (rheumat*):ti,ab
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 (breakdown* or failure* or fail* or "inadequate response" or "inadequate responses" or intolerabilit* or intoleranc* or inefficac* or withdrawal* or switch* or switching):ab,ti
- #6 MeSH descriptor: [Treatment Failure] explode all trees
- #7 #5 or #6
- #8 (sulfasalazine or "sulphasalazine" or "SSZ" or "leflunomide" or "LEF"):ti,ab
- #9 ("methotrexate" or "metotrexato" or "MTX"):ti,ab
- #10 ("DMARDs (synthetic)" or sDMARD* or "disease-modifying antirheumatic drugs" or "conventional synthetic DMARDs" or "conventional synthetic DMARD"):ab,ti
- #11 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees
- #12 MeSH descriptor: [Sulfasalazine] explode all trees
- #13 #8 or #9 or #10 or #11 or #12
- #14 #7 and #13
- #15 #4 and #14
- #16 ("infliximab" or remicade or etanercept or enbrel or "adalimumab" or humira or "certolizumab pegol" or certolizumab or cimzia or "golimumab" or simponi or "Rituximab" or Mabthera or "Rituxan" or RTX or "Abatacept" or orenicia or "ABA" or "tocilizumab" or actemra or roactemra or "TCZ"):ab,ti
- #17 ("biological disease* modifying antirheumatic drug*" or "bDMARDs" or "bDMARD" or "bsDMARDs" or "bsDMARD"):ab,ti
- #18 ("Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors" or "tumor necrosis factor-alpha antagonists" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitors" or "anti-tumor necrosis factor-alpha" or "anti-tnf alpha" or "anti-tnf" or "tumor necrosis factor-alpha antagonist" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"):ab,ti
- #19 #16 or #17 or #18
- #20 (tsDMARD* or "targeted synthetic DMARDs" or "targeted synthetic DMARD"):ab,ti
- #21 (tofacitinib or tasocitinib or Xeljanz or baricitinib or "olumiant"):ti,ab
- #22 ("janus kinase" or JAK* or "jakinibs" or "janus associated kinase" or "janus kinase" or "JAK kinase inhibitors" or "Janus kinase inhibitors"):ti,ab
- #23 #20 or #21 or #22
- #24 #19 and #23
- #25 #15 and #24

Medline (Pubmed): 44 resultados

("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh: NoExp] OR "rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis rheumatoid"[Title/Abstract] OR "rheumatic arthritis"[Title/Abstract])

AND ((breakdown*[Title/Abstract] OR failure*[Title/Abstract] OR fail*[Title/Abstract] OR fail[Title/Abstract] OR "Treatment Failure"[Mesh] OR "inadequate response"[Title/Abstract] OR "inadequate responses"[Title/Abstract] OR intolerabilit*[Title/Abstract] OR intoleranc*[Title/Abstract] OR inefficac*[Title/Abstract] OR withdrawal*[Title/Abstract] OR switch*[All Fields] OR switching[All Fields]) AND ("DMARDs (synthetic)"[Title/Abstract] OR sDMARD*[Title/Abstract] OR "disease-modifying antirheumatic drugs"[Title/Abstract] OR "conventional synthetic DMARDs"[Title/Abstract] OR "conventional synthetic DMARD"[Title/Abstract] OR "methotrexate"[MeSH] OR "methotrexate"[All Fields] OR "metotrexato"[All Fields] OR "MTX"[Title/Abstract] OR "leflunomide"[Substance Name] OR leflunomide[All Fields] OR "LEF"[Title/Abstract] OR sulfasalazine[All Fields] OR "Sulfasalazine"[Mesh] OR "sulphasalazine"[All Fields] OR "SSZ"[Title/Abstract]))

AND (("DMARDs (biologic)"[Title/Abstract] OR bDMARD*[Title/Abstract] OR "biologic DMARD"[Title/Abstract] OR "biologic DMARDs"[Title/Abstract] OR "infliximab"[Mesh] OR infliximab[All Fields] OR remicade[Title/Abstract] OR "Etanercept"[Mesh] OR etanercept[All Fields] OR enbrel[All Fields] OR "adalimumab"[Mesh] OR adalimumab[Title/Abstract] OR humira[All Fields] OR "certolizumab pegol"[Mesh] OR certolizumab[All Fields] OR cimzia[Title/Abstract] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR golimumab[All Fields] OR simponi[All Fields] OR "Rituximab"[Mesh] OR "Mabthera"[Title/Abstract] OR "Rituximab"[Title/Abstract] OR "Rituxan"[Title/Abstract] OR RTX[Title/Abstract] OR "tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "Tocilizumab"[Title/Abstract] OR actemra[All Fields] OR roactemra[All Fields] OR "TCZ"[Title/Abstract] OR "Abatacept"[Mesh] OR abatacept[Title/Abstract] OR "orencia"[All Fields] OR "ABA"[Title/Abstract])

OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonists"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitors"[Title/Abstract] OR "anti-tumor necrosis factor-alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonist"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"[Title/Abstract])

AND (tsDMARD*[Title/Abstract] OR "targeted synthetic DMARDs"[Title/Abstract] OR "targeted synthetic DMARD"[Title/Abstract] OR

"tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[Title/Abstract] OR "tasocitinib"[Title/Abstract] OR "Xeljanz"[Title/Abstract] OR "baricitinib"[Supplementary Concept]

OR "baricitinib"[Title/Abstract] OR "olumiant"[Title/Abstract] OR "janus kinase"[Title/Abstract] OR JAK*[Title/Abstract] OR "jakinibs"[Title/Abstract] OR "janus associated kinase"[Title/Abstract] OR "janus kinase"[Title/Abstract] OR "JAK kinase inhibitors"[Title/Abstract] OR "Janus kinase inhibitors"[Title/Abstract]))

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] OR mice[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract])

NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))

Filters: English; French; Spanish.

Embase: 38 resultados

('arthritis, rheumatoid'/de OR 'rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'arthritis rheumatoid':ab,ti OR 'rheumatic arthritis':ab,ti)

AND ((breakdown*:ab,ti OR failure*:ab,ti OR fail*:ab,ti OR fail:ab,ti OR 'treatment failure'/exp OR 'inadequate response':ab,ti OR 'inadequate responses':ab,ti OR intolerabilit*:ab,ti OR intoleranc*:ab,ti OR inefficac*:ab,ti OR withdrawal*:ab,ti OR switch*:ab,ti OR switching:ab,ti)

AND ('dmards (synthetic)':ab,ti OR sdmard*:ab,ti OR "disease-modifying antirheumatic drugs":ab,ti OR 'conventional synthetic dmard':ab,ti OR 'conventional synthetic dmards':ab,ti OR 'methotrexate'/exp OR 'methotrexate':ab,ti OR 'metotrexato':ab,ti OR 'mtx':ab,ti OR 'salazosulfapyridine'/exp OR 'sulfasalazine':ab,ti OR 'sulphasalazine':ab,ti OR 'ssz':ab,ti OR 'leflunomide'/exp OR leflunomide:ab,ti OR 'lef':ab,ti))

AND (('dmards (biologic)':ab,ti OR bdmard*:ab,ti OR 'biologic dmards':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 'humira'/exp OR humira:ab,ti OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol':ab,ti OR certolizumab:ab,ti OR 'cimzia'/exp OR cimzia:ab,ti OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ab,ti OR 'simponi'/exp OR simponi:ab,ti OR 'rituximab'/exp OR 'mabthera'/exp OR "Mabthera":ab,ti OR "Rituximab":ab,ti OR "Rituxan":ab,ti OR RTX:ab,ti OR 'tocilizumab'/exp OR "Tocilizumab":ab,ti OR 'actemra'/exp OR actemra:ab,ti OR 'roactemra'/exp OR roactemra:ab,ti OR "TCZ":ab,ti OR 'abatacept'/exp OR abatacept:ab,ti OR "orencia":ab,ti OR "ABA":ab,ti

OR 'tumor necrosis factor'/exp OR "tumor necrosis factor-alpha antagonists":ab,ti OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitors":ab,ti OR "anti-tumor necrosis factor-alpha":ab,ti OR "anti-tnf alpha":ab,ti OR "anti-tnf":ab,ti OR "tumor necrosis factor-alpha antagonist":ab,ti OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitor":ab,ti)

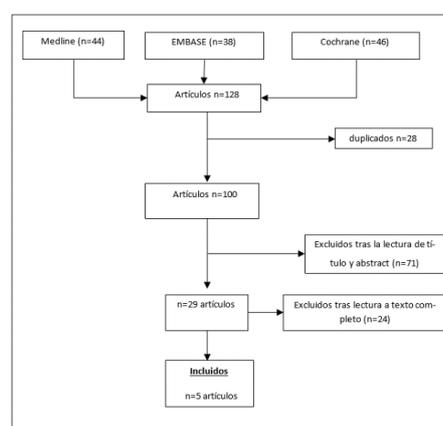
AND (tsDMARD*:ab,ti OR “targeted synthetic DMARDs”:ab,ti OR “targeted synthetic DMARD”:ab,ti OR 'tofacitinib-induced':de,ab,ti OR 'tofacitinib':de OR '1 cyanoacetyl 4 methyl n methyl n (1h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 3 piperidinamine':tn,ti,ab OR '3 [4 methyl 3 [methyl (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) amino] 1 piperidiny] 3 oxopropanenitrile':tn,ti,ab OR '4 [n [1 (2 cyano 1 oxoethyl) 4 methyl 3 piperidiny] n methylamino] pyrrolo [2, 3 d] pyrimidine':tn,ti,ab OR '4 methyl 3 [methyl (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) amino] beta oxo 1 piperidinepropanenitrile':tn,ti,ab OR 'cp 690 550':tn,ti,ab OR 'cp 690, 550':tn,ti,ab OR 'cp 690550':tn,ti,ab OR 'cp 690550 10':tn,ti,ab OR 'cp 690550-10':tn,ti,ab OR 'cp690 550':tn,ti,ab OR 'cp690, 550':tn,ti,ab OR 'cp690550':tn,ti,ab OR 'cp690550 10':tn,ti,ab OR 'cp690550-10':tn,ti,ab OR 'tasocitinib':tn,ti,ab OR 'tasocitinib citrate':tn,ti,ab OR 'tofacitinib':tn,ti,ab OR 'tofacitinib citrate':tn,ti,ab OR 'xeljanz':tn,ti,ab OR 'xeljanz xr':tn,ti,ab

OR 'baricitinib-induced':de,ab,ti OR 'baricitinib':de OR '[1 (ethanesulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] azetid 3 yl] ethanenitrile':tn,ti,ab OR '[1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (1h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 azetidiny] acetonitrile':tn,ti,ab OR '[1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 azetidiny] acetoneitrile':tn,ti,ab OR '1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 azetidineacetonitrile':tn,ti,ab OR 'baricitinib':tn,ti,ab OR 'incb 028050':tn,ti,ab OR 'incb 28050':tn,ti,ab OR 'incb028050':tn,ti,ab OR 'incb28050':tn,ti,ab OR 'ly 3009104':tn,ti,ab OR 'ly3009104':tn,ti,ab OR 'olumiant':tn,ti,ab

OR 'janus kinase'/exp OR 'janus kinase':ab,ti OR JAK*:ab,ti OR “jakinibs”:ab,ti OR “janus associated kinase”:ab,ti OR 'janus kinase-induced':de,ab,ti OR 'janus kinase':de OR “janus kinase”:ab,ti OR “JAK kinase inhibitors”:ab,ti OR “Janus kinase inhibitors”:ab,ti))

AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) 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 OR mice:ab,ti OR mouse:ab,ti)

Diagrama de flujo de los artículos



Tratamiento con el primer agente biológico

Estrategia de búsqueda de RS, ECA y estudios observacionales.

En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de la combinación de cualquier FAME biológico con otro FAME convencional distinto a metotrexato?

En octubre de 2016 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 96 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only
- #2 ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis"):ti,ab
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees
- #5 ("Arthritis Juvenile" or "Juvenile Arthritis"):ti,ab,kw
- #6 #4 or #5
- #7 #3 not #6
- #8 ("infliximab" or remicade or etanercept or enbrel or "adalimumab" or humira or "certolizumab pegol" or certolizumab or cimzia or "golimumab" or simponi or "Rituximab" or Mabthera or "Abatacept" or orenicia or "tocilizumab" or actemra or roactemra):ab,ti
- #9 ("biological disease* modifying antirheumatic drug*" or "bDMARDs" or "bDMARD" or "bsDMARDs" or "bsDMARD"):ab,ti
- #10 ("Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors" or "tumor necrosis factor-alpha antagonists" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitors" or "anti-tumor necrosis factor-alpha" or "anti-tnf alpha" or "anti-tnf" or "tumor necrosis factor-alpha antagonist" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"):ab,ti
- #11 #8 or #9 or #10
- #12 #7 and #11
- #13 (sulfasalazine or "sulphasalazine" or "SSZ" or "salazopyrine" or "leflunomide" or "LEF"):ti,ab
- #14 ("Chloroquine" or hydroxychloroquine or HCQ):ab,ti
- #15 #13 or #14
- #16 #12 and #15

Medline (Pubmed): 145 resultados

(("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR "rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis rheumatoid"[Title/Abstract] OR "rheumatic arthritis"[Title/Abstract]) NOT ("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis Juvenile"[Title/Abstract] OR "Juvenile Arthritis"[Title/Abstract])) AND (("infliximab"[Mesh] OR infliximab[All Fields] OR remicade[Title/Abstract] OR "Etanercept"[Mesh] OR etanercept[All Fields] OR enbrel[All Fields] OR "adalimumab"[Mesh] OR adalimumab[Title/Abstract] OR humira[All Fields] OR "certolizumab pegol"[Mesh] OR certolizumab[All Fields] OR cimzia[Title/Abstract] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR golimumab[All Fields] OR simponi[All Fields] OR "Rituximab"[Mesh] OR rituximab[All Fields] OR

Mabthera[All Fields] OR "Abatacept"[Mesh] OR abatacept[All Fields] OR orenzia[All Fields] OR "tocilizumab"[Supplementary Concept] OR tocilizumab[All Fields] OR actemra[All Fields] OR roactemra[All Fields]

OR "biological disease* modifying antirheumatic drug*" [All Fields] OR "bDMARDs" [All Fields] OR "bDMARD" [All Fields] OR "bsDMARDs" [All Fields] OR "bsDMARD" [All Fields]

OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonists"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitors"[Title/Abstract] OR "anti-tumor necrosis factor-alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonist"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"[Title/Abstract])

AND (sulfasalazine[All Fields] OR "Sulfasalazine"[Mesh] OR "sulphasalazine"[All Fields] OR "SSZ"[Title/Abstract] OR "salazopyrine"[All Fields] OR "leflunomide"[Substance Name] OR leflunomide[All Fields] OR "LEF"[Title/Abstract] OR "Chloroquine"[Mesh] OR "Chloroquine"[All Fields] OR "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR hydroxychloroquine[Title/Abstract] OR HCQ[Title/Abstract])

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: English; French; Spanish

Embase: 779 resultados

'arthritis, rheumatoid'/de OR 'rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'arthritis rheumatoid':ab,ti OR 'rheumatic arthritis':ab,ti NOT ('arthritis, juvenile'/exp OR 'arthritis juvenile':ab,ti OR 'juvenile arthritis':ab,ti)

AND ('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 'humira'/exp OR humira:ab,ti OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol':ab,ti OR certolizumab:ab,ti OR 'cimzia'/exp OR cimzia:ab,ti OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ab,ti OR 'simponi'/exp OR simponi:ab,ti OR 'rituximab'/exp OR 'rituximab':ab,ti OR 'mabthera'/exp OR mabthera: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 actemra:ab,ti OR 'roactemra'/exp OR roactemra:ab,ti

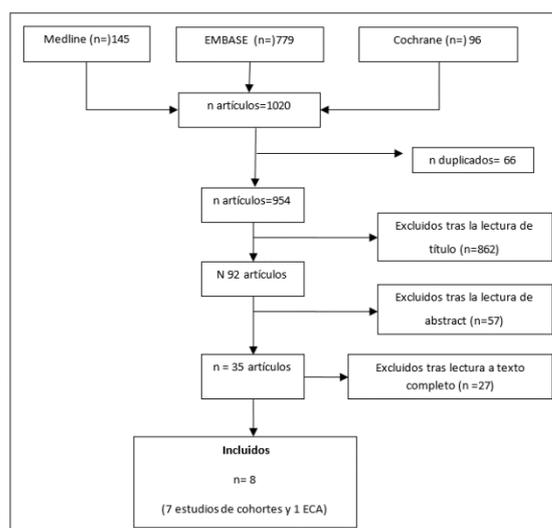
OR 'biological disease* modifying antirheumatic drug*':ab,ti OR 'bdmards':ab,ti OR 'bdmard':ab,ti OR 'bsdwards':ab,ti OR 'bsdward':ab,ti

OR 'tumor necrosis factor-alpha/antagonists and inhibitors':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha antagonists':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitors':ab,ti OR 'anti-tumor necrosis factor-alpha':ab,ti OR 'anti-tnf alpha':ab,ti OR 'anti-tnf':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha antagonist':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor'/exp OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor':ab,ti)

AND ('sulfasalazine'/exp OR 'sulfasalazine':ab,ti OR 'sulphasalazine'/exp OR 'sulphasalazine':ab,ti OR 'ssz':ab,ti OR salazopyrine:ab,ti OR 'leflunomide':ab,ti OR 'leflunomide'/exp OR 'lef':ab,ti OR 'chloroquine'/exp OR 'chloroquine':ab,ti OR 'hydroxychloroquine'/exp OR hydroxychloroquine:ab,ti OR hcq:ab,ti)

AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) 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)

Diagrama de flujo de los artículos



Pregunta clínica 7

En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la dosis de metotrexato óptima combinada con FAME biológico que se asocia con mejores resultados clínicos, mayores niveles de fármaco y menor producción de anticuerpos?

Estrategia de búsqueda de RS, ECA y estudios observacionales.

En septiembre de 2016 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 182 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only
- #2 ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis"):ti,ab
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees
- #5 ("Arthritis Juvenile" or "Juvenile Arthritis"):ti,ab,kw
- #6 #4 or #5
- #7 #3 not #6
- #8 ("methotrexate" or "metotrexato" or "MTX"):ti,ab
- #9 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees
- #10 #8 or #9
- #11 (Dose or dosage or dos* or "low* dosage"):ti,ab
- #12 #10 near #11
- #13 #7 and #12
- #14 ("infliximab" or remicade or etanercept or enbrel or "adalimumab" or humira or "certolizumab pegol" or certolizumab or cimzia or "golimumab" or simponi or "Rituximab" or Mabthera or "Abatacept" or orenicia or "tocilizumab" or actemra or roactemra):ab,ti
- #15 ("biological disease* modifying antirheumatic drug*" or "bDMARDs" or "bDMARD" or "bsDMARDs" or "bsDMARD"):ab,ti
- #16 ("Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors" or "tumor necrosis factor-alpha antagonists" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitors" or "anti-tumor necrosis factor-alpha" or "anti-tnf alpha" or "anti-tnf" or "tumor necrosis factor-alpha antagonist" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"):ab,ti
- #17 #14 or #15 or #16

Medline (Pubmed): 501 resultados

((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR "rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis rheumatoid"[Title/Abstract] OR "rheumatic arthritis"[Title/Abstract]) NOT ("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis Juvenile"[Title/Abstract] OR "Juvenile Arthritis"[Title/Abstract]))

AND ("methotrexate"[Mesh] OR "methotrexate"[All Fields] OR "metotrexato"[All Fields] OR "MTX"[Title/Abstract]) AND (Dose[Title/Abstract] OR dosage[Title/Abstract] OR dos*[Title/Abstract] OR "low* dosage"[Title/Abstract])

AND ("infliximab"[Mesh] OR infliximab[All Fields] OR remicade[Title/Abstract] OR "Etanercept"[Mesh] OR etanercept[All Fields] OR enbrel[All Fields] OR "adalimumab"[Mesh] OR adalimumab[Title/Abstract] OR humira[All Fields] OR "certolizumab pegol"[Mesh] OR certolizumab[All Fields] OR cimzia[Title/Abstract] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR golimumab[All Fields] OR simponi[All Fields] OR "Rituximab"[Mesh] OR rituximab[All Fields] OR Mabthera[All Fields] OR "Abatacept"[Mesh] OR abatacept[All Fields] OR orenzia[All Fields] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR tocilizumab[All Fields] OR actemra[All Fields] OR roactemra[All Fields])

OR "biological disease* modifying antirheumatic drug*" [All Fields] OR "bDMARDs" [All Fields] OR "bDMARD" [All Fields] OR "bsDMARDs" [All Fields] OR "bsDMARD" [All Fields]

OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors" [Mesh] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonists" [Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitors" [Title/Abstract] OR "anti-tumor necrosis factor-alpha" [Title/Abstract] OR "anti-tnf alpha" [Title/Abstract] OR "anti-tnf" [Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonist" [Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitor" [Title/Abstract])

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: Spanish; French; English

Embase: 214 resultados

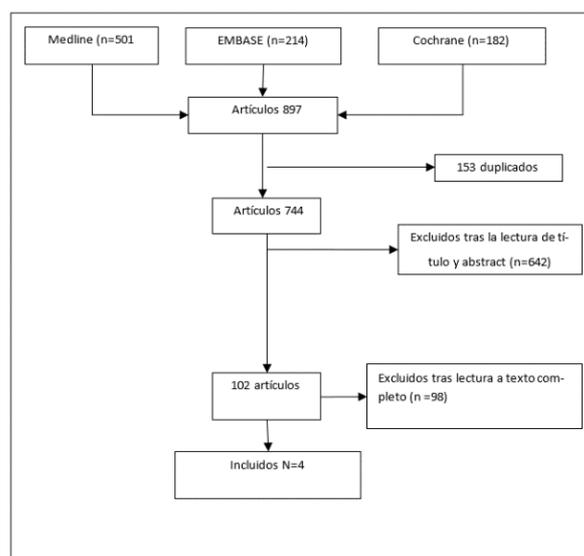
'arthritis, rheumatoid'/de OR 'rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'arthritis rheumatoid':ab,ti OR 'rheumatic arthritis':ab,ti NOT ('arthritis, juvenile'/exp OR 'arthritis juvenile':ab,ti OR 'juvenile arthritis':ab,ti)

AND ('methotrexate'/exp OR 'methotrexate':ab,ti OR 'metotrexato':ab,ti OR 'mtx'/exp OR 'mtx':ab,ti) AND (Dose:ab,ti OR dosage:ab,ti OR dos*:ab,ti OR "low* dosage" :ab,ti)

AND ('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 'humira'/exp OR humira:ab,ti OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol':ab,ti OR certolizumab:ab,ti OR 'cimzia'/exp OR cimzia:ab,ti OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ab,ti OR

'simponi'/exp OR simponi:ab,ti OR 'rituximab'/exp OR 'rituximab':ab,ti OR 'mabthera'/exp OR mabthera: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 actemra:ab,ti OR 'roactemra'/exp OR roactemra:ab,ti
 OR 'biological disease* modifying antirheumatic drug*':ab,ti OR 'bdmards':ab,ti OR 'bdmard':ab,ti OR 'bsdwards':ab,ti OR 'bsdward':ab,ti
 OR 'tumor necrosis factor-alpha/antagonists and inhibitors':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha antagonists':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitors':ab,ti OR 'anti-tumor necrosis factor-alpha':ab,ti OR 'anti-tnf alpha':ab,ti OR 'anti-tnf':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha antagonist':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor'/exp OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor':ab,ti
 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) 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)

Diagrama de flujo de los artículos



Pregunta clínica 8

En pacientes con artritis reumatoide, ¿hay diferencias de eficacia entre los distintos FAME biológicos utilizados en primera línea?

Estrategia de búsqueda de RS, ECA y estudios observacionales.

En enero de 2017 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 41 resultados

- #1 (("Rheumatoid Arthritis") or ("Arthritis Rheumatoid") or ("Rheumatic Arthritis"))
- #2 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees
- #5 ("Arthritis Juvenile") or ("Juvenile Arthritis")
- #6 #5 or #4
- #7 #3 not #6
- #8 ((infliximab) or (remicade) or (etanercept) or (enbrel) or (adalimumab) or (humira))
- #9 (("certolizumab pegol") or (certolizumab) or (cimzia) or (golimumab) or (simponi) or (rituximab))
- #10 ((mabthera) or (abatacept) or (orencia) or (tocilizumab) or (actemra) or (roactemra)) 695
- #11 #8 or #9 or #10
- #12 (("biological disease* modifying antirheumatic drug*") or (bdmards) or (bdmard) or (bsdwards) or (bsdward))
- #13 (("tumor necrosis factor-alpha/antagonists and inhibitors") or ("tumor necrosis factor-alpha antagonists") or ("tumor necrosis factor-alpha inhibitors") or ("anti-tumor necrosis factor-alpha") or ("anti-tnf alpha") or ("anti-tnf" or "tumor necrosis factor-alpha antagonist" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"))
- #14 #11 or #12 or #13
- #15 #7 and #14
- #16 (("first line") or ("first choice") or ("first option") or ("first biologic*")) 11575
- #17 #15 and #16

Medline (Pubmed): 610 resultados

((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR "rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis rheumatoid"[Title/Abstract] OR "rheumatic arthritis"[Title/Abstract]) NOT ("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis Juvenile"[Title/Abstract] OR "Juvenile Arthritis"[Title/Abstract]))

AND ("infliximab"[Mesh] OR infliximab[All Fields] OR remicade[Title/Abstract] OR "Etanercept"[Mesh] OR etanercept[All Fields] OR enbrel[All Fields] OR "Adalimumab"[Mesh] OR adalimumab[Title/Abstract] OR humira[All Fields] OR "certolizumab pegol"[Mesh] OR

certolizumab[All Fields] OR cimzia[Title/Abstract] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR golimumab[All Fields] OR simponi[All Fields] OR "Rituximab"[Mesh] OR rituximab[All Fields] OR Mabthera[All Fields] OR "Abatacept"[Mesh] OR abatacept[All Fields] OR orenzia[All Fields] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR tocilizumab[All Fields] OR actemra[All Fields] OR roactemra[All Fields]

OR "biological disease* modifying antirheumatic drug*" [All Fields] OR "bDMARDs" [All Fields] OR "bDMARD" [All Fields] OR "bsDMARDs" [All Fields]

OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors" [Mesh] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonists" [Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitors" [Title/Abstract] OR "anti-tumor necrosis factor-alpha" [Title/Abstract] OR "anti-tnf alpha" [Title/Abstract] OR "anti-tnf" [Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonist" [Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitor" [Title/Abstract])

AND ("first line" [Title/Abstract] OR "first choice" [Title/Abstract] OR "first option*" [Title/Abstract] OR "first biologic*" [Title/Abstract] OR "head-to-head" [Title/Abstract] OR "head to head" [Title/Abstract] OR "controlled clinical trial" [TIAB] OR "randomized controlled trial" [TIAB] OR "randomised" [TIAB] OR "doble-blind" [TIAB] OR "phase 4 trial" [tiab])

NOT ("Animals" [Mesh] NOT ("Animals" [Mesh] AND "Humans" [Mesh]))

Filters: Spanish; French; English

Embase: 116 resultados

'arthritis, rheumatoid'/de OR 'rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'arthritis rheumatoid':ab,ti OR 'rheumatic arthritis':ab,ti NOT ('arthritis, juvenile'/exp OR 'arthritis juvenile':ab,ti OR 'juvenile arthritis':ab,ti)

AND ('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 'humira'/exp OR humira:ab,ti OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol':ab,ti OR certolizumab:ab,ti OR 'cimzia'/exp OR cimzia:ab,ti OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ab,ti OR 'simponi'/exp OR simponi:ab,ti OR 'rituximab'/exp OR 'rituximab':ab,ti OR 'mabthera'/exp OR mabthera:ab,ti OR 'abatacept'/exp OR 'abatacept':ab,ti OR 'orencia'/exp OR orenzia:ab,ti OR 'tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab':ab,ti OR 'actemra'/exp OR actemra:ab,ti OR 'roactemra'/exp OR roactemra:ab,ti

OR 'biological disease* modifying antirheumatic drug*':ab,ti OR 'bdmards':ab,ti OR 'bdmard':ab,ti OR 'bsdwards':ab,ti OR 'bsdward':ab,ti

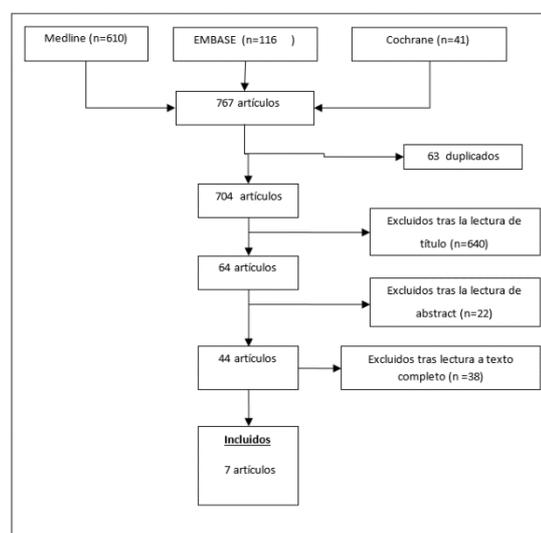
OR 'tumor necrosis factor-alpha/antagonists and inhibitors':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha antagonists':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitors':ab,ti OR 'anti-tumor necrosis factor-

alpha':ab,ti OR 'anti-tnf alpha':ab,ti OR 'anti-tnf':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha antagonist':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor'/exp OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor':ab,ti)

AND ("first line":ab,ti OR "first choice":ab,ti OR "first option*":ab,ti OR "first biologic*":ab,ti)

AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) 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)

Diagrama de flujo de los artículos



Pregunta clínica 9

En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de los FAME dirigidos en monoterapia frente a un FAME convencional en monoterapia o frente a un FAME biológico en monoterapia?

Estrategia de búsqueda de RS, ECA y estudios observacionales.

En octubre de 2017 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 144 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
- #2 ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis"):ti,ab
- #3 #1 or #2
- #4 (tofacitinib or tasocitinib or Xeljanz or baricitinib):ti,ab
- #5 ("janus kinase" or JAK or "jakinibs" or "janus associated kinase"):ti
- #6 #4 or #5
- #7 #3 and #6
- #8 ("methotrexate" or "metotrexato" or "MTX" or sulfasalazine or "sulphasalazine" or "SSZ" or "leflunomide" or "LEF"):ti,ab
- #9 ("DMARDs (synthetic)" or "sDMARD" or "conventional synthetic DMARDs"):ab,ti
- #10 ("DMARDs (biologic)" or "bDMARD" or "bDMARDs" or "biologic DMARDs" or "bsDMARDs" or "bsDMARD"):ab,ti
- #11 ("infliximab" or remicade or etanercept or enbrel or "adalimumab" or humira or "certolizumab pegol" or certolizumab or cimzia or "golimumab" or simponi or "Rituximab" or Mabthera "Rituxan" or RTX or "Abatacept" or orenzia or "tocilizumab" or actemra or roactemra or "TCZ"):ab,ti
- #12 #8 or #9 or #10 or #11
- #13 #7 and #12

Medline (Pubmed): 191 resultados

("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR "rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis rheumatoid"[Title/Abstract] OR "rheumatic arthritis"[Title/Abstract])

AND ("tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[Title/Abstract] OR "tasocitinib"[Title/Abstract] OR "Xeljanz"[Title/Abstract] OR "baricitinib"[Supplementary Concept] OR "baricitinib"[Title/Abstract] OR "janus kinase"[Title/Abstract] OR JAK*[Title/Abstract] OR "jakinibs"[Title/Abstract] OR "janus associated kinase"[Title/Abstract])

AND ("DMARDs (synthetic)"[Title/Abstract] OR "sDMARD"[Title/Abstract] OR "conventional synthetic DMARDs"[Title/Abstract] OR "methotrexate"[MeSH] OR "methotrexate"[All Fields] OR "metotrexato"[All Fields] OR "MTX"[Title/Abstract] OR "leflunomide"[Substance Name] OR

leflunomide[All Fields] OR "LEF"[Title/Abstract] OR sulfasalazine[All Fields] OR "Sulfasalazine"[Mesh] OR "sulphasalazine"[All Fields] OR "SSZ"[Title/Abstract] OR "DMARDs (biologic)"[Title/Abstract] OR "bDMARD"[Title/Abstract] OR "biologic DMARDs"[Title/Abstract] OR "infliximab"[Mesh] OR infliximab[All Fields] OR remicade[Title/Abstract] OR "Etanercept"[Mesh] OR etanercept[All Fields] OR enbrel[All Fields] OR "adalimumab"[Mesh] OR adalimumab[Title/Abstract] OR humira[All Fields] OR "certolizumab pegol"[Mesh] OR certolizumab[All Fields] OR cimzia[Title/Abstract] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR golimumab[All Fields] OR simponi[All Fields] OR "Rituximab"[Mesh] OR "Mabthera"[Title/Abstract] OR "Rituximab"[Title/Abstract] OR "Rituxan"[Title/Abstract] OR RTX[Title/Abstract] OR "tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "Tocilizumab"[Title/Abstract] OR actemra[All Fields] OR roactemra[All Fields] OR "TCZ"[Title/Abstract] OR "Abatacept"[Mesh] OR abatacept[Title/Abstract] OR "orencia"[All Fields] OR "ABA"[Title/Abstract])

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] OR mice[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract])

NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))

Filters: English; French; Spanish

Embase: 198 resultados

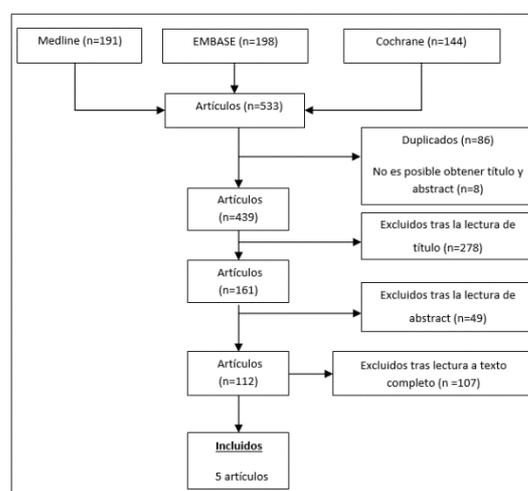
('arthritis, rheumatoid'/de OR 'rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'arthritis rheumatoid':ab,ti OR 'rheumatic arthritis':ab,ti)

AND ('tofacitinib-induced':de,ab,ti OR 'tofacitinib':de OR '1 cyanoacetyl 4 methyl n methyl n (1h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 3 piperidinamine':tn,ti,ab OR '3 [4 methyl 3 [methyl (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) amino] 1 piperidiny] 3 oxopropanenitrile':tn,ti,ab OR '4 [n [1 (2 cyano 1 oxoethyl) 4 methyl 3 piperidiny] n methylamino] pyrrolo [2, 3 d] pyrimidine':tn,ti,ab OR '4 methyl 3 [methyl (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) amino] beta oxo 1 piperidinepropanenitrile':tn,ti,ab OR 'cp 690 550':tn,ti,ab OR 'cp 690, 550':tn,ti,ab OR 'cp 690550':tn,ti,ab OR 'cp 690550 10':tn,ti,ab OR 'cp 690550-10':tn,ti,ab OR 'cp690 550':tn,ti,ab OR 'cp690, 550':tn,ti,ab OR 'cp690550':tn,ti,ab OR 'cp690550 10':tn,ti,ab OR 'cp690550-10':tn,ti,ab OR 'tasocitinib':tn,ti,ab OR 'tasocitinib citrate':tn,ti,ab OR 'tofacitinib':tn,ti,ab OR 'tofacitinib citrate':tn,ti,ab OR 'xeljanz':tn,ti,ab OR 'xeljanz xr':tn,ti,ab

OR 'baricitinib-induced':de,ab,ti OR 'baricitinib':de OR '[1 (ethanesulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] azetidin 3 yl] ethanenitrile':tn,ti,ab OR '[1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (1h

pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 azetidiny] acetonitrile':tn,ti,ab OR '[1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] azetid 3 yl] ethanenitrile':tn,ti,ab OR '1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 azetidineacetonitrile':tn,ti,ab OR 'baricitinib':tn,ti,ab OR 'incb 028050':tn,ti,ab OR 'incb 28050':tn,ti,ab OR 'incb028050':tn,ti,ab OR 'incb28050':tn,ti,ab OR 'ly 3009104':tn,ti,ab OR 'ly3009104':tn,ti,ab OR 'olumiant':tn,ti,ab OR 'janus kinase'/exp OR 'janus kinase':ab,ti OR "JAK":ab,ti OR "jakinibs":ab,ti OR "janus associated kinase":ab,ti OR "janus kinase`-induced':de,ab,ti OR "janus kinase":de) AND ('dmards (synthetic)':ab,ti OR 'sdmard':ab,ti OR 'conventional synthetic dmards':ab,ti OR 'methotrexate'/exp OR 'methotrexate':ab,ti OR 'metotrexato':ab,ti OR 'mtx':ab,ti OR 'salazosulfapyridine'/exp OR 'sulfasalazine':ab,ti OR 'sulphasalazine':ab,ti OR 'ssz':ab,ti OR 'leflunomide'/exp OR leflunomide:ab,ti OR 'lef':ab,ti OR 'dmards (biologic)':ab,ti OR 'bdmard':ab,ti OR 'biologic dmards':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 'humira'/exp OR humira:ab,ti OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol':ab,ti OR certolizumab:ab,ti OR 'cimzia'/exp OR cimzia:ab,ti OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ab,ti OR 'simponi'/exp OR simponi:ab,ti OR 'rituximab'/exp OR 'mabthera'/exp OR "Mabthera":ab,ti OR "Rituximab":ab,ti OR "Rituxan":ab,ti OR RTX:ab,ti OR 'tocilizumab'/exp OR "Tocilizumab":ab,ti OR 'actemra'/exp OR actemra:ab,ti OR 'roactemra'/exp OR roactemra:ab,ti OR "TCZ":ab,ti OR 'abatacept'/exp OR abatacept:ab,ti OR "orencia":ab,ti OR "ABA":ab,ti) AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) 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 OR mice:ab,ti OR mouse:ab,ti)

Diagrama de flujo de los artículos



Tratamiento del paciente que falla al primer biológico

En octubre de 2016 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases

Pregunta clínica 10

En pacientes con artritis reumatoide tras respuesta inadecuada al primer anti-TNF, ¿es más eficaz un segundo anti-TNF u otro FAME biológico no anti-TNF?

Estrategia de búsqueda de RS, ECA y estudios observacionales.

de datos:

Cochrane Central: 316 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
- #2 ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis"):ti,ab
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees
- #5 ("Arthritis Juvenile" or "Juvenile Arthritis"):ti,ab,kw
- #6 #4 or #5
- #7 #3 not #6
- #8 ("breakdown" or "failure" or "fail*" or "inadequate response" or "intolerability" or "intolerance" or inefficacy or withdrawal or switch or switching):ab,ti
- #9 #7 and #8
- #10 ("infliximab" or remicade or etanercept or enbrel or "adalimumab" or humira or "certolizumab pegol" or certolizumab or cimzia or "golimumab" or simponi):ab,ti
- #11 ("Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors" or "tumor necrosis factor-alpha antagonists" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitors" or "anti-tumor necrosis factor-alpha" or "anti-tnf alpha" or "anti-tnf" or "tumor necrosis factor-alpha antagonist" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"):ab,ti
- #12 #10 or #11
- #13 #9 and #12

Medline (Pubmed): 819 resultados

((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR "rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis rheumatoid"[Title/Abstract] OR "rheumatic arthritis"[Title/Abstract]) NOT ("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis Juvenile"[Title/Abstract] OR "Juvenile Arthritis"[Title/Abstract])) AND ("breakdown*" [Title/Abstract] OR "failure"[Title/Abstract] OR "fail*" [Title/Abstract] OR "fail" [Title/Abstract] OR "inadequate response" [Title/Abstract] OR "intolerability" [Title/Abstract] OR "intolerance" [Title/Abstract] OR inefficacy [Title/Abstract] OR withdrawal [Title/Abstract] OR switch [All Fields] OR switching [All Fields]) AND

("infliximab"[Mesh] OR infliximab[All Fields] OR remicade[Title/Abstract] OR "Etanercept"[Mesh] OR etanercept[All Fields] OR enbrel[All Fields] OR "adalimumab"[Mesh] OR adalimumab[Title/Abstract] OR humira[All Fields] OR "certolizumab pegol"[Mesh] OR certolizumab[All Fields] OR cimzia[Title/Abstract] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR golimumab[All Fields] OR simponi[All Fields])

OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonists"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitors"[Title/Abstract] OR "anti-tumor necrosis factor-alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonist"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"[Title/Abstract])

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: English; French; Spanish

Embase: 311 resultados

'arthritis, rheumatoid'/de OR 'rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'arthritis rheumatoid':ab,ti OR 'rheumatic arthritis':ab,ti NOT ('arthritis, juvenile'/exp OR 'arthritis juvenile':ab,ti OR 'juvenile arthritis':ab,ti)

AND

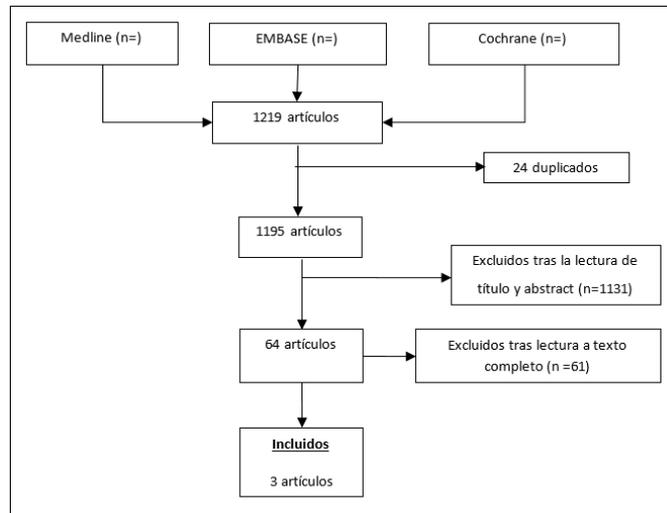
('infliximab'/exp OR 'infliximab':ab,ti OR 'remicade'/exp OR remicade:ab,ti OR 'etanercept'/exp OR 'etanercept':ab,ti OR 'enbrel'/exp OR enbrel:ab,ti OR 'adalimumab'/exp OR 'adalimumab':ab,ti OR 'humira'/exp OR humira:ab,ti OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol':ab,ti OR certolizumab:ab,ti OR 'cimzia'/exp OR cimzia:ab,ti OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ab,ti OR 'simponi'/exp OR simponi:ab,ti

OR 'tumor necrosis factor-alpha/antagonists and inhibitors':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha antagonists':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitors':ab,ti OR 'anti-tumor necrosis factor-alpha':ab,ti OR 'anti-tnf alpha':ab,ti OR 'anti-tnf':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha antagonist':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor'/exp OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor':ab,ti)

AND ('breakdown*':ab,ti OR 'failure':ab,ti OR 'fail*':ab,ti OR 'fail':ab,ti OR 'inadequate response':ab,ti OR 'intolerability':ab,ti OR 'intolerance':ab,ti OR inefficacy:ab,ti OR withdrawal:ab,ti OR switch:ab,ti OR switching:ab,ti)

AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) 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)

Diagrama de flujo de los artículos



Pregunta clínica 11

En pacientes con artritis reumatoide tras el fracaso al primer anti-TNF, ¿es más eficaz un segundo FAME biológico o un FAME dirigido?

Estrategia de búsqueda de RS, ECA y estudios observacionales.

En noviembre de 2017 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 39 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
- #2 ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis"):ti,ab
- #3 ("arthritis" or "artritis" or "arthr\$"):ti,ab near (rheumat*):ti,ab
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 ("Arthritis Juvenile" or "Juvenile Arthritis"):ti,ab,kw
- #6 #4 not #5
- #7 (breakdown* or failure* or fail* or "inadequate response" or "inadequate responses" or intolerabilit* or intoleranc* or inefficac* or withdrawal* or switch* or switching):ab,ti
- #8 MeSH descriptor: [Treatment Failure] explode all trees
- #9 #7 or #8
- #10 ("infliximab" or remicade or etanercept or enbrel or "adalimumab" or humira or "certolizumab pegol" or certolizumab or cimzia or "golimumab" or simponi):ti,ab
- #11 ("tumor necrosis factor antagonists" or "Tumor Necrosis Factor-alpha" or "tumor necrosis factor-alpha antagonists" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitors" or "anti-tumor necrosis factor-alpha" or "anti-tnf alpha" or "anti-tnf" or "tumor necrosis factor-alpha antagonist" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"):ab,ti
- #12 #10 or #11
- #13 #9 and #12
- #14 #6 and #13
- #15 ("infliximab" or remicade or etanercept or enbrel or "adalimumab" or humira or "certolizumab pegol" or certolizumab or cimzia or "golimumab" or simponi or "Rituximab" or Mabthera or "Rituxan" or "Abatacept" or orenzia or "tocilizumab" or actemra or roactemra):ab,ti
- #16 ("biological disease* modifying antirheumatic drug*" or "bDMARDs" or "bDMARD" or "bsDMARDs" or "bsDMARD"):ab,ti
- #17 ("Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors" or "tumor necrosis factor-alpha antagonists" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitors" or "anti-tumor necrosis factor-alpha" or "anti-tnf alpha" or "anti-tnf" or "tumor necrosis factor-alpha antagonist" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"):ab,ti
- #18 #15 or #16 or #17
- #19 (tsDMARD* or "targeted synthetic DMARDs" or "targeted synthetic DMARD"):ab,ti
- #20 (tofacitinib or tasocitinib or Xeljanz or baricitinib or "olumiant"):ti,ab
- #21 ("janus kinase" or JAK* or "jakinibs" or "janus associated kinase" or "janus kinase" or "JAK kinase inhibitors" or "Janus kinase inhibitors"):ti,ab
- #22 #19 or #20 or #21
- #23 #18 and #22
- #24 #14 and #23

Medline (Pubmed): 47 resultados

((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR "rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis rheumatoid"[Title/Abstract] OR "rheumatic arthritis"[Title/Abstract]) NOT ("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis Juvenile"[Title/Abstract] OR "Juvenile Arthritis"[Title/Abstract]))

AND ((breakdown*[Title/Abstract] OR failure*[Title/Abstract] OR fail*[Title/Abstract] OR fail[Title/Abstract] OR "Treatment Failure"[Mesh] OR "inadequate response"[Title/Abstract] OR "inadequate responses"[Title/Abstract] OR intolerabilit*[Title/Abstract] OR intoleranc*[Title/Abstract] OR inefficac*[Title/Abstract] OR withdrawal*[Title/Abstract] OR switch*[All Fields] OR switching[All Fields])

AND ("infliximab"[Mesh] OR infliximab[All Fields] OR remicade[Title/Abstract] OR "Etanercept"[Mesh] OR etanercept[All Fields] OR enbrel[All Fields] OR "adalimumab"[Mesh] OR adalimumab[Title/Abstract] OR humira[All Fields] OR "certolizumab pegol"[Mesh] OR certolizumab[All Fields] OR cimzia[Title/Abstract] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR golimumab[All Fields] OR simponi[All Fields])

OR "tumor necrosis factor antagonist"[Title/Abstract] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonists"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitors"[Title/Abstract] OR "anti-tumor necrosis factor-alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonist"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"[Title/Abstract]))

AND ((tsDMARD*[Title/Abstract] OR "targeted synthetic DMARDs"[Title/Abstract] OR "targeted synthetic DMARD"[Title/Abstract] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[Title/Abstract] OR "tasocitinib"[Title/Abstract] OR "Xeljanz"[Title/Abstract] OR "baricitinib"[Supplementary Concept] OR "baricitinib"[Title/Abstract] OR "olumiant"[Title/Abstract] OR "janus kinase"[Title/Abstract] OR JAK*[Title/Abstract] OR "jakinibs"[Title/Abstract] OR "janus associated kinase"[Title/Abstract] OR "janus kinase"[Title/Abstract] OR "JAK kinase inhibitors"[Title/Abstract] OR "Janus kinase inhibitors"[Title/Abstract])

AND ("DMARDs (biologic)"[Title/Abstract] OR bDMARD*[Title/Abstract] OR "biologic DMARD"[Title/Abstract] OR "biologic DMARDs"[Title/Abstract] OR "infliximab"[Mesh] OR infliximab[All Fields] OR remicade[Title/Abstract] OR "Etanercept"[Mesh] OR etanercept[All Fields] OR enbrel[All Fields] OR "adalimumab"[Mesh] OR adalimumab[Title/Abstract] OR humira[All Fields] OR "certolizumab pegol"[Mesh] OR certolizumab[All Fields] OR cimzia[Title/Abstract] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR golimumab[All Fields] OR simponi[All Fields] OR "Rituximab"[Mesh] OR "Mabthera"[Title/Abstract] OR "Rituximab"[Title/Abstract] OR

"Rituxan"[Title/Abstract] OR RTX[Title/Abstract] OR "tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "Tocilizumab"[Title/Abstract] OR actemra[All Fields] OR roactemra[All Fields] OR "TCZ"[Title/Abstract] OR "Abatacept"[Mesh] OR abatacept[Title/Abstract] OR "orencia"[All Fields] OR "ABA"[Title/Abstract]

OR "tumor necrosis factor antagonist"[Title/Abstract] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonists"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitors"[Title/Abstract] OR "anti-tumor necrosis factor-alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonist"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"[Title/Abstract]))

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] OR mice[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract])

NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))

Filters: English; French; Spanish

Embase: 39 resultados

'arthritis, rheumatoid'/de OR 'rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'arthritis rheumatoid':ab,ti OR 'rheumatic arthritis':ab,ti NOT ('arthritis, juvenile'/exp OR 'arthritis juvenile':ab,ti OR 'juvenile arthritis':ab,ti)

AND ((breakdown*:ab,ti OR failure*:ab,ti OR fail*:ab,ti OR fail:ab,ti OR 'treatment failure'/exp OR 'inadequate response':ab,ti OR 'inadequate responses':ab,ti OR intolerabilit*:ab,ti OR intoleranc*:ab,ti OR inefficac*:ab,ti OR withdrawal*:ab,ti OR switch*:ab,ti OR switching:ab,ti)

AND ('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 'humira'/exp OR humira:ab,ti OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol':ab,ti OR certolizumab:ab,ti OR 'cimzia'/exp OR cimzia:ab,ti OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ab,ti OR 'simponi'/exp OR simponi:ab,ti OR "tumor necrosis factor antagonist":ab,ti OR "tumor necrosis factor-alpha antagonists":ab,ti OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitors":ab,ti OR "anti-tumor necrosis factor-alpha":ab,ti OR "anti-tnf alpha":ab,ti OR "anti-tnf":ab,ti OR "tumor necrosis factor-alpha antagonist":ab,ti OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitor":ab,ti))

AND ((tsDMARD*:ab,ti OR "targeted synthetic DMARDs":ab,ti OR "targeted synthetic DMARD":ab,ti OR 'tofacitinib-induced':de,ab,ti OR 'tofacitinib':de OR '1 cyanoacetyl 4 methyl n methyl n (1h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 3 piperidinamine':tn,ti,ab OR '3 [4 methyl 3 [methyl (7h pyrrolo [2, 3

d] pyrimidin 4 yl) amino] 1 piperidinyl] 3 oxopropanenitrile':tn,ti,ab OR '4 [n [1 (2 cyano 1 oxoethyl) 4 methyl 3 piperidinyl] n methylamino] pyrrolo [2, 3 d] pyrimidine':tn,ti,ab OR '4 methyl 3 [methyl (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) amino] beta oxo 1 piperidinepropanenitrile':tn,ti,ab OR 'cp 690 550':tn,ti,ab OR 'cp 690, 550':tn,ti,ab OR 'cp 690550':tn,ti,ab OR 'cp 690550 10':tn,ti,ab OR 'cp 690550-10':tn,ti,ab OR 'cp690 550':tn,ti,ab OR 'cp690, 550':tn,ti,ab OR 'cp690550':tn,ti,ab OR 'cp690550 10':tn,ti,ab OR 'cp690550-10':tn,ti,ab OR 'tasocitinib':tn,ti,ab OR 'tasocitinib citrate':tn,ti,ab OR 'tofacitinib':tn,ti,ab OR 'tofacitinib citrate':tn,ti,ab OR 'xeljanz':tn,ti,ab OR 'xeljanz xr':tn,ti,ab

OR

'baricitinib-induced':de,ab,ti OR 'baricitinib':de OR '[1 (ethanesulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] azetidin 3 yl] ethanenitrile':tn,ti,ab OR '[1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (1h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 azetidiny] acetonitrile':tn,ti,ab OR '[1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 azetidine] ethanenitrile':tn,ti,ab OR '1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 azetidineacetonitrile':tn,ti,ab OR 'baricitinib':tn,ti,ab OR 'incb 028050':tn,ti,ab OR 'incb 28050':tn,ti,ab OR 'incb028050':tn,ti,ab OR 'incb28050':tn,ti,ab OR 'ly 3009104':tn,ti,ab OR 'ly3009104':tn,ti,ab OR 'olumiant':tn,ti,ab

OR 'janus kinase'/exp OR 'janus kinase':ab,ti OR JAK*:ab,ti OR jakinibs:ab,ti OR 'janus associated kinase':ab,ti OR 'janus kinase-induced':de,ab,ti OR 'janus kinase':de,ab,ti OR 'JAK kinase inhibitors':ab,ti OR 'Janus kinase inhibitors':ab,ti)

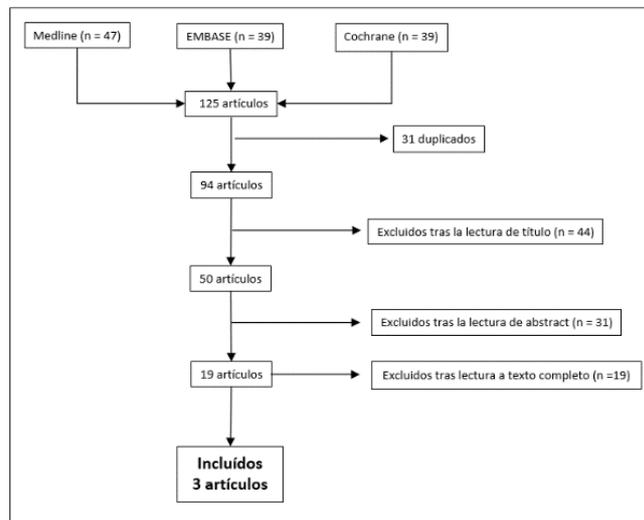
AND ('dmards (biologic)':ab,ti OR bdmard*:ab,ti OR 'biologic dmards':ab,ti OR 'biologic dmard':ab,ti OR 'infliximab'/exp OR 'infliximab':ab,ti OR 'remicade'/exp OR remicade:ab,ti OR 'etanercept'/exp OR 'etanercept':ab,ti OR 'enbrel'/exp OR enbrel:ab,ti OR 'adalimumab'/exp OR 'adalimumab':ab,ti OR 'humira'/exp OR humira:ab,ti OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol':ab,ti OR certolizumab:ab,ti OR 'cimzia'/exp OR cimzia:ab,ti OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ab,ti OR 'simponi'/exp OR simponi:ab,ti OR 'rituximab'/exp OR 'mabthera'/exp OR "Mabthera":ab,ti OR "Rituximab":ab,ti OR "Rituxan":ab,ti OR 'tocilizumab'/exp OR "Tocilizumab":ab,ti OR 'actemra'/exp OR actemra:ab,ti OR 'roactemra'/exp OR roactemra:ab,ti OR 'abatacept'/exp OR abatacept:ab,ti OR "orencia":ab,ti

OR "tumor necrosis factor antagonist":ab,ti OR "tumor necrosis factor-alpha antagonists":ab,ti OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitors":ab,ti OR "anti-tumor necrosis factor-alpha":ab,ti OR "anti-tnf alpha":ab,ti OR "anti-tnf":ab,ti OR "tumor necrosis factor-alpha antagonist":ab,ti OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitor":ab,ti))

AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) 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 OR mice:ab,ti OR mouse:ab,ti

Diagrama de flujo de los artículos



Pacientes en remisión / reducción de dosis

Pregunta clínica 12

¿Cuál es la tasa de recaídas en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento biológico que han alcanzado la remisión de la actividad, cuando se reduce la dosis de terapia biológica?

Estrategia de búsqueda de RS, ECA, estudios observacionales, estudios descriptivos y pruebas diagnósticas.

En septiembre de 2016 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 179 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
- #2 "rheumatoid arthritis":ti,ab,kw
- #3 "arthritis rheumatoid":ti,ab,kw
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 "biologic*":ti,ab,kw
- #6 biologic:ti,ab
- #7 "biological disease* modifying antirheumatic drug*":ti,ab,kw
- #8 ("bDMARDs" or "boDMARDs" or "bsDMARDs") ab,ti
- #9 biosimilar*:ti,ab,kw
- #10 (infliximab or remicade or etanercept or enbrel or adalimumab or trudexa or humira or abatacept or orenzia 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 MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees
- #13 MeSH descriptor: [Remission Induction] explode all trees
- #14 ("reduce dosage" or "Drug free remission" or "relapse" or optimization or "Step down therapy" or "treatment Adjustment" or "reduced dose"):ti,ab
- #15 ("low disease activity" or "low activity" or "dose reduction" or "dose adjustment" or tapering):ti,ab
- #16 (DAS or "Disease Activity Score" or "DAS28" or "Disease Activity Score 28" or "SDAI" or "Simplified Disease Activity Index"):ab,ti
- #17 ("clinical remission" or "complete remission" or "minimal disease activity" or "maintenance dose" or "maintenance dosage"):ti,ab
- #18 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
- #19 #4 and #11 and #18 Publication Year from 2015 to 2016

Medline (Pubmed): 653 resultados

((("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] OR tapering[Title/Abstract])

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]))

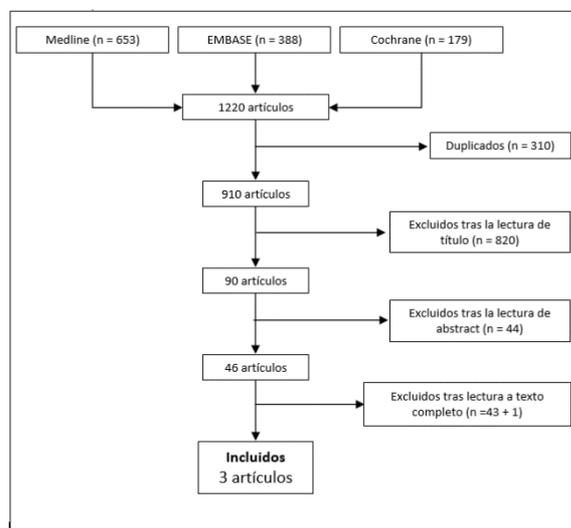
Filters: Publication date from 2015/01/01; English; French; Spanish

Embase: 388 resultados

'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 tapering: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 ([embase]/lim NOT [medline]/lim AND [english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [2015-2016]/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).

Diagrama de flujo de los artículos



Neumopatía intersticial

Pregunta clínica 13

En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, ¿cuál es el FAME biológico más seguro?

Estrategia de búsqueda de RS, ECA y estudios observacionales

En octubre de 2016 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 35 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only
- #2 ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis"):ti,ab
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees
- #5 ("Arthritis Juvenile" or "Juvenile Arthritis"):ti,ab,kw
- #6 #4 or #5
- #7 #3 not #6
- #8 ("infliximab" or remicade or etanercept or enbrel or "adalimumab" or humira or "certolizumab pegol" or certolizumab or cimzia or "golimumab" or simponi or "Rituximab" or Mabthera or "Abatacept" or orenicia or "tocilizumab" or actemra or roactemra):ab,ti 4772
- #9 ("biological disease* modifying antirheumatic drug*" or "bDMARDs" or "bDMARD" or "bsDMARDs" or "bsDMARD"):ab,ti
- #10 ("Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors" or "tumor necrosis factor-alpha antagonists" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitors" or "anti-tumor necrosis factor-alpha" or "anti-tnf alpha" or "anti-tnf" or "tumor necrosis factor-alpha antagonist" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"):ab,ti
- #11 #8 or #9 or #10
- #12 #7 and #11
- #13 MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] explode all trees
- #14 ("Interstitial Lung" or "ILD" or "Interstitial pneumonia*" or "Interstitial pneumonitis" or "UIP" or "idiopathic pulmonary fibrosis" or "IPF"):ab,ti
- #15 (interstiti* and (pneumonia or lung or pulmonary or alveoli*)):ab,ti
- #16 MeSH descriptor: [Idiopathic Pulmonary Fibrosis] explode all trees
- #17 MeSH descriptor: [Pneumonia] explode all trees
- #18 ("Pneumoni*" or "Pulmonary Fibrosis" or "interstitial pneumonitis" or "NSIP" or Bronchiolitis):ab,ti
- #19 MeSH descriptor: [Pulmonary Fibrosis] explode all trees
- #20 MeSH descriptor: [Bronchiolitis] explode all trees
- #21 #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20
- #22 #12 and #21

Medline (Pubmed): 153 resultados

((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR "rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis rheumatoid"[Title/Abstract] OR "rheumatic arthritis"[Title/Abstract]) NOT ("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis Juvenile"[Title/Abstract] OR "Juvenile Arthritis"[Title/Abstract]))

AND ("infliximab"[Mesh] OR infliximab[All Fields] OR remicade[Title/Abstract] OR "Etanercept"[Mesh] OR etanercept[All Fields] OR enbrel[All Fields] OR "adalimumab"[Mesh] OR adalimumab[Title/Abstract] OR humira[All Fields] OR "certolizumab pegol"[Mesh] OR certolizumab[All Fields] OR cimzia[Title/Abstract] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR golimumab[All Fields] OR simponi[All Fields] OR "Rituximab"[Mesh] OR rituximab[All Fields] OR Mabthera[All Fields] OR "Abatacept"[Mesh] OR abatacept[All Fields] OR orenzia[All Fields] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR tocilizumab[All Fields] OR actemra[All Fields] OR roactemra[All Fields]

OR "biological disease* modifying antirheumatic drug*" [All Fields] OR "bDMARDs" [All Fields] OR "bDMARD" [All Fields] OR "bsDMARDs" [All Fields] OR "bsDMARD" [All Fields]

OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonists"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitors"[Title/Abstract] OR "anti-tumor necrosis factor-alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonist"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"[Title/Abstract])

AND ("Lung Diseases, Interstitial"[Mesh] OR "Interstitial Lung"[Title/Abstract] OR "ILD"[Title/Abstract] OR "Interstitial pneumonia*" [Title/Abstract] OR "Interstitial pneumonitis"[Title/Abstract] OR "UIP"[Title/Abstract] OR "Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh] OR "idiopathic pulmonary fibrosis"[Title/Abstract] OR "IPF"[Title/Abstract] OR (interstiti*[Title/Abstract] AND (pneumonia[Title/Abstract] OR lung[Title/Abstract] OR pulmonary[Title/Abstract] OR alveoli*[Title/Abstract])) OR "Pneumonia"[Mesh] OR "Pneumoni*" [Title/Abstract] OR "Pulmonary Fibrosis"[Mesh] OR "Pulmonary Fibrosis"[Title/Abstract] OR "interstitial pneumonitis"[Title/Abstract] OR "NSIP"[Title/Abstract] OR "Bronchiolitis"[Mesh] OR "Bronchiolitis"[Title/Abstract])

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: Spanish; French; English

Embase: 377 resultados

'arthritis, rheumatoid'/de OR 'rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'arthritis rheumatoid':ab,ti OR 'rheumatic arthritis':ab,ti NOT ('arthritis, juvenile'/exp OR 'arthritis juvenile':ab,ti OR 'juvenile arthritis':ab,ti)

AND ('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 'humira'/exp OR humira:ab,ti OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol':ab,ti OR certolizumab:ab,ti OR 'cimzia'/exp OR cimzia:ab,ti OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ab,ti OR 'simponi'/exp OR simponi:ab,ti OR 'rituximab'/exp OR 'rituximab':ab,ti OR 'mabthera'/exp OR mabthera: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 actemra:ab,ti OR 'roactemra'/exp OR roactemra:ab,ti

OR 'biological disease* modifying antirheumatic drug*':ab,ti OR 'bdmards':ab,ti OR 'bdmard':ab,ti OR 'bsdwards':ab,ti OR 'bsdward':ab,ti

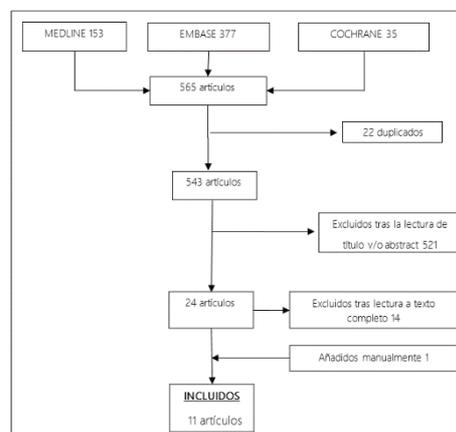
OR 'tumor necrosis factor-alpha/antagonists and inhibitors':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha antagonists':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitors':ab,ti OR 'anti-tumor necrosis factor-alpha':ab,ti OR 'anti-tnf alpha':ab,ti OR 'anti-tnf':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha antagonist':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor'/exp OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor':ab,ti)

AND ('interstitial lung disease'/exp OR "Interstitial Lung":ab,ti OR "ILD":ab,ti OR "Interstitial pneumonia*":ab,ti OR "Interstitial pneumonitis":ab,ti OR "UIP":ab,ti OR 'idiopathic pulmonary fibrosis'/exp OR 'idiopathic pulmonary fibrosis':ab,ti OR "IPF":ab,ti OR (interstiti*:ab,ti AND (pneumonia:ab,ti OR lung:ab,ti OR pulmonary:ab,ti OR alveoli*:ab,ti)) OR 'pneumonia'/exp OR pneumoni*:ab,ti OR 'pulmonary fibrosis'/exp OR 'pulmonary fibrosis':ab,ti OR "interstitial pneumonitis":ab,ti OR "NSIP":ab,ti OR 'Bronchiolitis'/exp OR "Bronchiolitis":ab,ti)

AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) 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).

Diagrama de flujo de los artículos



Pregunta clínica 14

En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial, ¿qué fármacos han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la neumopatía?

Estrategia de búsqueda de RS, ECA y estudios observacionales.

En octubre de 2017 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 46 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
- #2 ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis"):ab,ti 8350
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] explode all trees
- #5 ("Interstitial lung disease" or "Interstitial lung diseases" or "Lung Diseases Interstitial" or "Interstitial Lung" or "ILD" or "chronic connective tissue disease" or "CTD" or "Chronic Lung Disease" or "Chronic Inflammatory Lung Disease"):ab,ti
- #6 ("RA-ILD" or "Interstitial pneumonia" or "Interstitial pneumonitis" or "UIP" or "IP" or "Pneumoni*" or "NSIP" or "Cryptogenic Organizing Pneumonia" or "COP" or "Organizing Pneumonia" or "Bronchiolitis obliterans Organizing Pneumonia" or "BOOP"):ab,ti
- #7 MeSH descriptor: [Pneumonia] this term only
- #8 MeSH descriptor: [Cryptogenic Organizing Pneumonia] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Idiopathic Pulmonary Fibrosis] explode all trees
- #10 ("idiopathic pulmonary fibrosis" or "Pulmonary Fibrosis" or "IPF" or emphysema or "CPFE"):ab,ti
- #11 MeSH descriptor: [Pulmonary Fibrosis] explode all trees
- #12 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11
- #13 #3 and #12
- #14 (Corticoid* or "Corticosteroids" or "Corticosteroid" or steroids or glucocorticoid*):ab,ti
- #15 MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees and with qualifier(s): [Administration & dosage - AD, Therapeutic use - TU]
- #16 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees
- #17 ("Prednisone" or "Prednisona" or "Prednisolone"):ab,ti
- #18 MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees
- #19 MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees
- #20 (Methylprednisolone or "Urbason"):ab,ti
- #21 ("Rituximab" or Mabthera "Rituxan" or RTX or "Abatacept" or orenicia or "ABA" or "tocilizumab" or actemra or roactemra or "TCZ"):ab,ti
- #22 ("antifibrotic" or "pirfenidone" or "Esbriet" or "nintedanib" or "nintedanib" or "Ofev" or "Tyrosine Kinase Inhibitor"):ab,ti
- #23 MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees
- #24 ("immune suppressants" or "mycophenolate" or "micofenolate" or "Mycophenolic" "Cellcept" or "Myfortic" or "Azathioprine" or "azatioprina" or "imurel" or Tacrolimus or TAC or "Cyclosporine" or Cyclophosphamid* or Cytoxan or Genoxal):ab,ti
- #25 #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24
- #26 #13 and #25

Medline (Pubmed): 470 resultados

("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR "rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis rheumatoid"[Title/Abstract] OR "rheumatic arthritis"[Title/Abstract])

AND ("Lung Diseases, Interstitial"[Mesh] OR "Interstitial lung disease"[Title/Abstract] OR "Interstitial lung diseases"[Title/Abstract] OR "Lung Diseases Interstitial"[Title/Abstract] OR "Interstitial Lung"[Title/Abstract] OR "ILD"[Title/Abstract] OR "chronic connective tissue disease"[Title/Abstract] OR "CTD"[Title/Abstract] OR "Chronic Lung Disease"[Title/Abstract] OR "Chronic Inflammatory Lung Disease"[Title/Abstract])

OR "RA-ILD"[Title/Abstract] OR "Interstitial pneumonia"[Title/Abstract] OR "Interstitial pneumonitis"[Title/Abstract] OR "UIP"[Title/Abstract] OR "IP"[Title/Abstract] OR "Pneumonia"[Mesh:NoExp] OR Pneumoni*[Title/Abstract] OR "NSIP"[Title/Abstract] OR "Cryptogenic Organizing Pneumonia"[Mesh] OR "Cryptogenic Organizing Pneumonia"[Title/Abstract] OR "COP"[Title/Abstract] OR "Organizing Pneumonia"[Title/Abstract] OR "Bronchiolitis obliterans Organizing Pneumonia"[Title/Abstract] OR "BOOP"[Title/Abstract])

OR "Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh] OR "idiopathic pulmonary fibrosis"[Title/Abstract] OR "Pulmonary Fibrosis"[Mesh] OR "Pulmonary Fibrosis"[Title/Abstract] OR "IPF"[Title/Abstract] OR (interstiti*[Title/Abstract] AND (pneumonia[Title/Abstract] OR lung[Title/Abstract] OR pulmonary[Title/Abstract] OR alveoli*[Title/Abstract])) OR "emphysema"[Title/Abstract] OR "CPFE"[Title/Abstract])

AND (Corticoid*[Title/Abstract] OR "Corticosteroids"[Title/Abstract] OR "Corticosteroid"[Title/Abstract] OR steroids[Title/Abstract] OR "Glucocorticoids/administration and dosage"[Mesh] OR "Glucocorticoids/therapeutic use"[Mesh] OR glucocorticoid*[Title/Abstract] OR "Prednisone"[Mesh] OR "Prednisone"[Title/Abstract] OR "Prednisona"[Title/Abstract] OR "Prednisolone"[Mesh] OR "Prednisolone"[Title/Abstract] OR "Methylprednisolone"[Mesh] OR "Methylprednisolone"[Title/Abstract] OR "Urbason"[Title/Abstract]) OR

"Rituximab"[Mesh] OR "Mabthera"[Title/Abstract] OR "Rituximab"[Title/Abstract] OR "Rituxan"[Title/Abstract] OR RTX[Title/Abstract] OR "tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "Tocilizumab"[Title/Abstract] OR actemra[Title/Abstract] OR roactemra[All Fields] OR "TCZ"[Title/Abstract] OR "Abatacept"[Mesh] OR abatacept[Title/Abstract] OR "orencia"[All Fields] OR "ABA"[Title/Abstract])

OR "antifibrotic"[Title/Abstract] OR "pirfenidone"[Supplementary Concept] OR pirfenidon*[Title/Abstract] OR "Esbriet"[Title/Abstract] OR "nintedanib"[Supplementary Concept] OR "nintedanib"[Title/Abstract] OR "Ofev"[Title/Abstract] OR "Tyrosine Kinase Inhibitor"[Title/Abstract] OR

"immune suppressants"[Title/Abstract] OR "Mycophenolic Acid"[Mesh] OR
 "mycophenolate"[Title/Abstract] OR "micofenolate"[Title/Abstract] OR
 "Mycophenolic"[Title/Abstract] OR "Cellcept"[Title/Abstract] OR "Myfortic"[Title/Abstract] OR
 "Azathioprine"[Mesh] OR "Azathioprine"[Title/Abstract] OR "azatioprina"[Title/Abstract] OR
 "imurel"[Title/Abstract] OR "Tacrolimus"[Mesh] OR "Tacrolimus"[Title/Abstract] OR
 TAC[Title/Abstract] OR "Cyclosporine"[Mesh] OR "Cyclosporine"[Title/Abstract] OR
 "Cyclophosphamide"[Mesh] OR Cyclophosphamid*[Title/Abstract] OR Cytoxan*[Title/Abstract] OR
 Genoxal[Title/Abstract])

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] OR
 mice[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract])

NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))

Filters: Spanish; French; English

Embase: 248 resultados

('rheumatoid arthritis'/de OR 'rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'arthritis rheumatoid'/de OR 'arthritis
 rheumatoid':ab,ti OR 'rheumatic arthritis'/de OR 'rheumatic arthritis':ab,ti)

AND ('interstitial lung disease'/de OR 'interstitial lung disease*':ab,ti OR 'Lung Diseases
 Interstitial':ab,ti OR 'interstitial lung':ab,ti OR 'ild':ab,ti OR "chronic connective tissue disease*":ab,ti
 OR "CTD":ab,ti OR "fibrotic connective tissue disease*":ab,ti OR "Chronic Lung Disease":ab,ti OR
 "Chronic Inflammatory Lung Disease":ab,ti

OR 'ra-ild':ab,ti OR 'interstitial pneumonia'/exp OR 'interstitial pneumonia*':ab,ti OR 'interstitial
 pneumonitis':ab,ti OR 'uip':ab,ti OR 'ip':ab,ti OR

"NSIP":ab,ti OR 'bronchiolitis obliterans organizing pneumonia'/exp OR "Cryptogenic Organizing
 Pneumonia":ab,ti OR "COP":ab,ti OR "Organizing Pneumonia":ab,ti OR "Bronchiolitis obliterans
 Organizing Pneumonia":ab,ti OR "BOOP":ab,ti

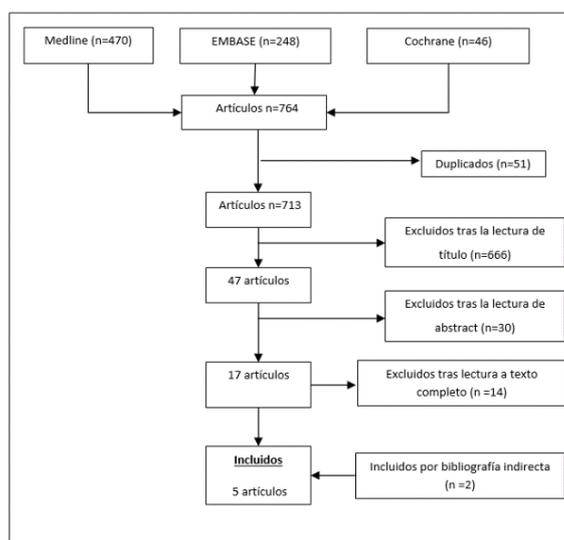
OR 'fibrosing alveolitis'/exp OR 'fibrosing alveolitis':ab,ti OR 'idiopathic pulmonary fibrosis':ab,ti
 OR 'ipf':ab,ti OR "Pulmonary Fibrosis":ab,ti OR 'lung fibrosis'/exp OR

(interstiti*':ab,ti AND (pneumonia:ab,ti OR lung:ab,ti OR pulmonary:ab,ti OR alveoli*':ab,ti)) OR
 "emphysema":ab,ti OR "CPFE":ab,ti)

AND ('corticosteroid'/de/dd_ad,dd_dt OR "Corticoid*":ab,ti OR "Corticosteroids":ab,ti OR
 "Corticosteroid":ab,ti OR 'steroid'/de OR steroids:ab,ti OR 'glucocorticoid'/de/dd_ad,dd_dt OR
 glucocorticoid*':ab,ti OR 'prednisone'/exp OR "Prednisone":ab,ti OR "Prednisona":ab,ti OR

'prednisolone'/exp OR "Prednisolone":ab,ti OR 'methylprednisolone'/exp OR
 "Methylprednisolone":ab,ti OR "Urbason":ab,ti OR "Solumoderin":ab,ti
 OR 'rituximab'/exp OR 'mabthera'/exp OR "Mabthera":ab,ti OR "Rituximab":ab,ti OR "Rituxan":ab,ti
 OR RTX:ab,ti OR 'tocilizumab'/exp OR "Tocilizumab":ab,ti OR 'actemra'/exp OR actemra:ab,ti OR
 'roactemra'/exp OR roactemra:ab,ti OR "TCZ":ab,ti OR 'abatacept'/exp OR abatacept:ab,ti OR
 "orencia":ab,ti OR "ABA":ab,ti
 OR "antifibrotic":ab,ti OR 'pirfenidone'/exp OR "pirfenidone":ab,ti OR "Esbriet":ab,ti OR
 'nintedanib'/exp OR "nintedanib":ab,ti OR "Ofev":ab,ti OR "Tyrosine Kinase Inhibitor":ab,ti OR
 "immune suppressants":ab,ti OR 'mycophenolic acid'/exp OR 'mycophenolate mofetil'/exp OR
 "mycophenolate":ab,ti OR "micofenolate":ab,ti OR "Mycophenolic":ab,ti OR "Cellcept":ab,ti OR
 "Myfortic":ab,ti OR 'azathioprine'/exp OR "Azathioprine":ab,ti OR "azatioprina":ab,ti OR
 "imurel":ab,ti OR 'tacrolimus'/exp OR "Tacrolimus":ab,ti OR TAC:ab,ti OR 'cyclosporin'/exp OR
 "Cyclosporine":ab,ti OR 'cyclophosphamide':de OR 'cyclophosphamide':ti,ab
 OR 'ciclofosfamida':ti,ab OR 'mitoxan':ti,ab OR Genoxal:ab,ti)
 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) 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)

Diagrama de flujo de los artículos



Infecciones graves

Pregunta clínica 15

En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento biológico que han tenido una infección grave, ¿es seguro reiniciar el tratamiento biológico?

Estrategia de búsqueda de RS, ECA y estudios observacionales.

En octubre de 2016 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 272 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only
- #2 ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis"):ti,ab
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees
- #5 ("Arthritis Juvenile" or "Juvenile Arthritis"):ti,ab,kw
- #6 #4 or #5
- #7 #3 not #6
- #8 ("infliximab" or remicade or etanercept or enbrel or "adalimumab" or humira or "certolizumab pegol" or certolizumab or cimzia or "golimumab" or simponi or "Rituximab" or Mabthera or "Abatacept" or orenzia or "tocilizumab" or actemra or roactemra):ab,ti
- #9 ("biological disease* modifying antirheumatic drug*" or "bDMARDs" or "bDMARD" or "bsDMARDs" or "bsDMARD"):ab,ti
- #10 ("Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors" or "tumor necrosis factor-alpha antagonists" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitors" or "anti-tumor necrosis factor-alpha" or "anti-tnf alpha" or "anti-tnf" or "tumor necrosis factor-alpha antagonist" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"):ab,ti
- #11 #8 or #9 or #10
- #12 #7 and #11
- #13 MeSH descriptor: [Infection] this term only
- #14 MeSH descriptor: [Sepsis] explode all trees
- #15 ("Infection*" or "Sepsi*" or "Septicemia"):ab,ti
- #16 MeSH descriptor: [Bacterial Infections] explode all trees
- #17 MeSH descriptor: [Mycoses] explode all trees
- #18 ("bacterial infection*" or "viral infection*" or "fungal infection*" or "severe infection*" or "acute infection*" or "serious infection*"):ab,ti
- #19 MeSH descriptor: [Cytomegalovirus] explode all trees
- #20 ("Cytomegalovirus" or CMV or Prosthesis):ab,ti
- #21 MeSH descriptor: [Prosthesis-Related Infections] explode all trees
- #22 MeSH descriptor: [Postoperative Complications] explode all trees
- #23 #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22
- #24 #12 and #23

Medline (Pubmed): 814 resultados

((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR "rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis rheumatoid"[Title/Abstract] OR "rheumatic arthritis"[Title/Abstract]) NOT ("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis Juvenile"[Title/Abstract] OR "Juvenile Arthritis"[Title/Abstract]))

AND ("infliximab"[Mesh] OR infliximab[All Fields] OR remicade[Title/Abstract] OR "Etanercept"[Mesh] OR etanercept[All Fields] OR enbrel[All Fields] OR "adalimumab"[Mesh] OR adalimumab[Title/Abstract] OR humira[All Fields] OR "certolizumab pegol"[Mesh] OR certolizumab[All Fields] OR cimzia[Title/Abstract] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR golimumab[All Fields] OR simponi[All Fields] OR "Rituximab"[Mesh] OR rituximab[All Fields] OR Mabthera[All Fields] OR "Abatacept"[Mesh] OR abatacept[All Fields] OR orenzia[All Fields] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR tocilizumab[All Fields] OR actemra[All Fields] OR roactemra[All Fields]

OR "biological disease* modifying antirheumatic drug*" [All Fields] OR "bDMARDs" [All Fields] OR "bDMARD" [All Fields] OR "bsDMARDs" [All Fields] OR "bsDMARD" [All Fields]

OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonists"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitors"[Title/Abstract] OR "anti-tumor necrosis factor-alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonist"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"[Title/Abstract])

AND ("Infection"[Mesh:NoExp] OR "Infection*" [Title/Abstract] OR "Sepsis"[Mesh] OR "Sepsi*" [Title/Abstract] OR "Septicemia"[Title/Abstract]

OR "Bacterial Infections"[Mesh:NoExp] OR "bacterial infection*" [Title/Abstract] OR "viral infection" [Title/Abstract] OR "Mycoses"[Mesh] OR "fungal infection*" [Title/Abstract] OR "severe infection*" [Title/Abstract] OR "acute infection*" [Title/Abstract] OR "serious infection*" [Title/Abstract]

OR "Cytomegalovirus"[Mesh] OR "Cytomegalovirus"[Title/Abstract] OR CMV[Title/Abstract] OR "Prosthesis-Related Infections"[Mesh] OR Prosthesis[Title/Abstract] OR "Postoperative Complications"[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: Spanish; French; English

Embase: 1136 resultados

'arthritis, rheumatoid'/de OR 'rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'arthritis rheumatoid':ab,ti OR 'rheumatic arthritis':ab,ti NOT ('arthritis, juvenile'/exp OR 'arthritis juvenile':ab,ti OR 'juvenile arthritis':ab,ti)

AND ('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 'humira'/exp OR humira:ab,ti OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol':ab,ti OR certolizumab:ab,ti OR 'cimzia'/exp OR cimzia:ab,ti OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ab,ti OR 'simponi'/exp OR simponi:ab,ti OR 'rituximab'/exp OR 'rituximab':ab,ti OR 'mabthera'/exp OR mabthera: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 actemra:ab,ti OR 'roactemra'/exp OR roactemra:ab,ti

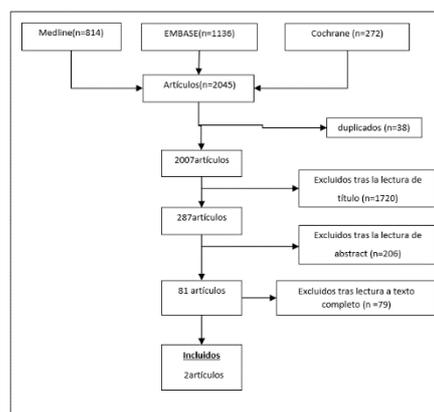
OR 'biological disease* modifying antirheumatic drug*':ab,ti OR 'bdmards':ab,ti OR 'bdmard':ab,ti OR 'bsdwards':ab,ti OR 'bsdward':ab,ti

OR 'tumor necrosis factor-alpha/antagonists and inhibitors':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha antagonists':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitors':ab,ti OR 'anti-tumor necrosis factor-alpha':ab,ti OR 'anti-tnf alpha':ab,ti OR 'anti-tnf':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha antagonist':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor'/exp OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor':ab,ti)

AND ('infection'/de OR infection:ab,ti OR 'sepsis'/exp OR sepsi*:ab,ti OR septicemia:ab,ti OR 'bacterial infection'/exp OR 'bacterial infection':ab,ti OR 'viral infection':ab,ti OR 'mycoses'/exp OR mycoses:ab,ti OR 'fungal infection*':ab,ti OR 'severe infection*':ab,ti OR 'acute infection*':ab,ti OR 'serious infection*':ab,ti OR 'prosthesis-related infections'/exp OR 'prosthesis-related infections':ab,ti OR 'prosthesis':ab,ti OR 'postoperative complications'/exp OR 'postoperative complications':ab,ti)

AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) 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))

Diagrama de flujo de los artículos



Cáncer

Pregunta clínica 16

En pacientes con artritis reumatoide y antecedentes de cáncer, ¿cuál es el tratamiento biológico más seguro?

Estrategia de búsqueda de RS, ECA y estudios observacionales.

En octubre de 2016 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 93 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only
- #2 ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis"):ti,ab
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees
- #5 ("Arthritis Juvenile" or "Juvenile Arthritis"):ti,ab,kw
- #6 #4 or #5
- #7 #3 not #6
- #8 ("infliximab" or remicade or etanercept or enbrel or "adalimumab" or humira or "certolizumab pegol" or certolizumab or cimzia or "golimumab" or simponi or "Rituximab" or Mabthera or "Abatacept" or orenzia or "tocilizumab" or actemra or roactemra):ab,ti
- #9 ("biological disease* modifying antirheumatic drug*" or "bDMARDs" or "bDMARD" or "bsDMARDs" or "bsDMARD"):ab,ti
- #10 ("Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors" or "tumor necrosis factor-alpha antagonists" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitors" or "anti-tumor necrosis factor-alpha" or "anti-tnf alpha" or "anti-tnf" or "tumor necrosis factor-alpha antagonist" or "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"):ab,ti
- #11 #8 or #9 or #10
- #12 #7 and #11
- #13 MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees
- #14 MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees
- #15 ("Neoplasm" or "cancer*" or "tumor malignant" or "malignan*" or "Carcinoma*" or "previous cancer*"):ab,ti
- #16 #13 or #14 or #15
- #17 MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees
- #18 Melanoma:ab,ti
- #19 #17 or #18
- #20 #16 not #19
- #21 #12 and #20

Medline (Pubmed): 344 resultados

((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR "rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis rheumatoid"[Title/Abstract] OR "rheumatic arthritis"[Title/Abstract]) NOT ("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis Juvenile"[Title/Abstract] OR "Juvenile Arthritis"[Title/Abstract])) AND ("infliximab"[Mesh] OR infliximab[All Fields] OR remicade[Title/Abstract] OR "Etanercept"[Mesh] OR etanercept[All Fields] OR enbrel[All Fields] OR "adalimumab"[Mesh] OR adalimumab[Title/Abstract] OR humira[All Fields] OR "certolizumab pegol"[Mesh] OR certolizumab[All Fields] OR cimzia[Title/Abstract] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR golimumab[All Fields] OR simponi[All Fields] OR "Rituximab"[Mesh] OR rituximab[All Fields] OR Mabthera[All Fields] OR "Abatacept"[Mesh] OR abatacept[All Fields] OR orenzia[All Fields] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR tocilizumab[All Fields] OR actemra[All Fields] OR roactemra[All Fields] OR "biological disease* modifying antirheumatic drug*" [All Fields] OR "bDMARDs" [All Fields] OR "bDMARD" [All Fields] OR "bsDMARDs" [All Fields] OR "bsDMARD" [All Fields] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonists"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitors"[Title/Abstract] OR "anti-tumor necrosis factor-alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf alpha"[Title/Abstract] OR "anti-tnf"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha antagonist"[Title/Abstract] OR "tumor necrosis factor-alpha inhibitor"[Title/Abstract])) AND (("Neoplasms"[Mesh] OR "Neoplasm"[Title/abstract] OR "cancer*" [Title/abstract] OR "tumor malignant" [Title/abstract] OR "malignan*" [Title/abstract] OR "Carcinoma"[Mesh] OR "Carcinoma*" [Title/abstract] OR "previous cancer*" [Title/abstract]) NOT ("Melanoma"[Mesh] OR Melanoma[Title/abstract])) 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: Spanish; French; English

Embase: 686 resultados

'arthritis, rheumatoid'/de OR 'rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'arthritis rheumatoid':ab,ti OR 'rheumatic arthritis':ab,ti NOT ('arthritis, juvenile'/exp OR 'arthritis juvenile':ab,ti OR 'juvenile arthritis':ab,ti)

AND ('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 'humira'/exp OR humira:ab,ti OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol':ab,ti OR certolizumab:ab,ti OR 'cimzia'/exp OR cimzia:ab,ti OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ab,ti OR 'simponi'/exp OR simponi:ab,ti OR 'rituximab'/exp OR 'rituximab':ab,ti OR 'mabthera'/exp OR mabthera: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 actemra:ab,ti OR 'roactemra'/exp OR roactemra:ab,ti

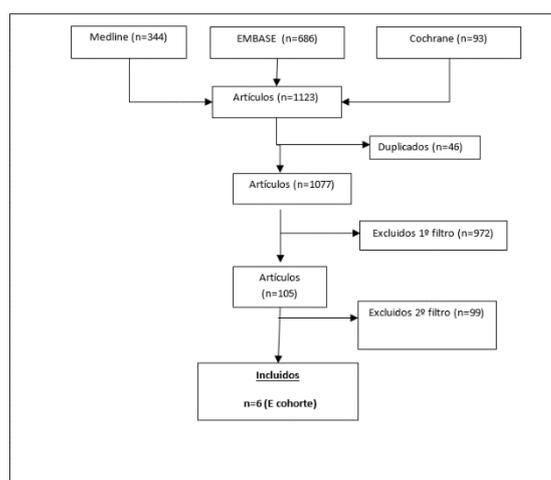
OR 'biological disease* modifying antirheumatic drug*':ab,ti OR 'bdmards':ab,ti OR 'bdmard':ab,ti OR 'bsdwards':ab,ti OR 'bsdward':ab,ti

OR 'tumor necrosis factor-alpha/antagonists and inhibitors':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha antagonists':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitors':ab,ti OR 'anti-tumor necrosis factor-alpha':ab,ti OR 'anti-tnf alpha':ab,ti OR 'anti-tnf':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha antagonist':ab,ti OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor'/exp OR 'tumor necrosis factor-alpha inhibitor':ab,ti

AND ('neoplasm'/exp OR 'neoplasm':ab,ti OR 'cancer*':ab,ti OR 'tumor malignant':ab,ti OR 'malignan*':ab,ti OR 'carcinoma'/exp OR carcinoma:ab,ti OR 'previous cancer*':ab,ti) NOT ('melanoma'/exp OR melanoma)

AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) 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)

Diagrama de flujo de los artículos



El papel de enfermería

Pregunta clínica 18

En personas con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de los programas de intervenciones educativas impartidos por enfermería?

Estrategia de búsqueda de RS, ECA, estudios observacionales y estudios descriptivos.

En julio de 2017 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 49 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
- #2 ("rheumatoid arthritis" or "arthritis rheumatoid" or "rheumatic arthritis"):ab,ti
- #3 #1 or #2
- #4 ("Nurse led" or "nurs* care" or "nursing education*"):ab,ti
- #5 MeSH descriptor: [Education, Nursing] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Nurse's Role] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Nurse-Patient Relations] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Nursing Care] explode all trees
- #9 #4 or #5 or #6 or #7 or #8
- #10 ("Empowerment" or "empowering patients" or "self care" or "counseling" or "patient education"):ti,ab
- #11 MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] this term only
- #12 MeSH descriptor: [Continuity of Patient Care] explode all trees
- #13 (#10 or #11 or #12) and "nurs*":ti,ab
- #14 #9 or #13
- #15 #3 and #14

Medline (Pubmed): 264 resultados

((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid/nursing"[Mesh] OR "rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis rheumatoid"[Title/Abstract] OR "rheumatic arthritis"[Title/Abstract]) NOT ("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis Juvenile"[Title/Abstract] OR "Juvenile Arthritis"[Title/Abstract]))

AND ("Nurse led"[Title/Abstract] OR "nurs* care"[Title/Abstract] OR "Nurse-Patient Relations"[Mesh] OR "Nursing Care"[Mesh] OR "nursing education*"[Title/Abstract] OR "Education, Nursing"[Mesh] OR "Nurse's Role"[Mesh])

OR (("Empowerment"[Title/Abstract] OR "empowering patients"[Title/Abstract] OR "self care"[Title/Abstract] OR "counseling"[Title/Abstract] OR "patient education"[Title/Abstract] OR

"Patient Education as Topic"[Mesh:NoExp] OR "Continuity of Patient Care"[Mesh]) AND (nurs*[Title/Abstract]))))

NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[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])

Filters: Spanish; French; English

Embase: 207 resultados

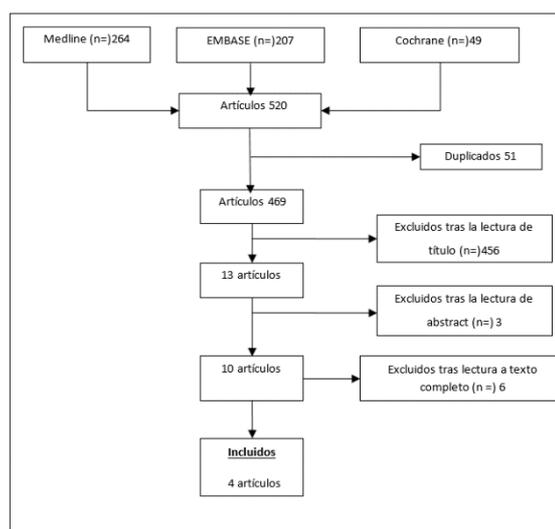
('rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'arthritis rheumatoid'/exp OR 'arthritis rheumatoid':ab,ti OR 'rheumatic arthritis'/exp OR 'rheumatic arthritis':ab,ti)

AND (('nurse led':ab,ti OR 'nurs* care':ab,ti OR 'nurse patient relationship'/exp OR 'nurse patient relationship':ab,ti OR 'nursing care'/exp OR 'nursing care':ab,ti OR 'nursing education'/exp OR 'nursing education':ab,ti OR 'nurse attitude'/exp OR 'nurse attitude':ab,ti)

OR (('empowerment'/exp OR 'empowerment':ab,ti OR 'empowering patients':ab,ti OR 'self care'/exp OR 'self care':ab,ti OR 'counseling':ab,ti OR 'patient education'/exp OR 'patient education':ab,ti OR 'patient care'/exp OR 'patient care':ab,ti) AND nurs*:ab,ti))

AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) NOT ('animals'/exp NOT ('animals'/exp AND 'humans'/exp))

Diagrama de flujo de los artículos



4. Tablas de evidencia

Clasificación / Diagnóstico

Pregunta clínica 1

En pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo, ¿cuál es la utilidad clínica de los nuevos criterios de clasificación de 2010 frente a los criterios de 1987?

Tablas de síntesis de la evidencia

Referencia	Estudios	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
Biliavska 2013	ECA multicéntrico doble-cego controlado con placebo	303 pacientes con artritis en ≥ 1 articulación de ≤ 16 semanas de duración que no habían recibido FAME previo	Criterios 2010 Criterios 1987	Dos "patrones oro": • Diagnóstico de AR de acuerdo con el investigador • Tratamiento con FAME en la semana 52	<u>Criterios 2010</u> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico AR: S 85%; E 64%; VPP 74%; VPN 78%. Área bajo la curva 0,83. • Tratamiento FAME: S 80%; E 61%; VPP 82%; VPN 71%. Área bajo la curva 0,78. <u>Criterios 1987</u> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico AR: S 65%; E 80%; VPP 73%; VPN 73%. Área bajo la curva 0,72. 	Los criterios 2010 aplicados a pacientes con artritis de inicio son más sensibles, pero menos específicos que los criterios 1987. Los criterios 2010 tienen el riesgo de sobreclasificar pacientes, pero el 70% de estos mal clasificados tienen una artritis indiferenciada crónica que también requiere FAME por lo que no genera riesgos. Los criterios 2010 dan	A diferencia de otros estudios, la población tiene artritis muy temprana ("very early arthritis") lo cual favorece un mejor rendimiento de los criterios 2010 que precisamente fueron diseñados para la detección temprana.	1+

Referencia	Estudios	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
					<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento FAME: S 55%; E 76%; VPP 71%; VPN 60%. Área bajo la curva 0,65. 	falsos negativos sobre todo en pacientes seronegativos.		
Berglin & Dahlqvist 2013	Estudio de cohorte prospectivo	313 pacientes con artritis en al menos una articulación desde hace menos de un año	Criterios 2010 Criterios 1987	Dos “patrones oro”: <ul style="list-style-type: none"> Inicio MTX en el primer año de seguimiento Diagnóstico de AR de acuerdo con el clínico en el primer año 	<u>Criterios 2010</u> <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico AR: S 91%; E 65%. Área bajo la curva 0,84. Tratamiento MTX: S 80%; E 61%. Área bajo la curva 0,78. <u>Criterios 1987</u> <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico AR: S 72%; E 83%. Área bajo la curva 0,85. Tratamiento MTX: S 68%; E 79%. Área bajo la curva 0,77. <p>Concordancia entre ambos criterios: 76%</p>	Los criterios 2010 son más sensibles, pero menos específicos que los criterios 1987. Ambos alcanzaron áreas bajo la curva similares y funcionaron mejor en pacientes jóvenes.	Aplicados también en pacientes con artritis de reciente comienzo, en este caso menos de un año. Como limitación encuentro que solo hayan utilizado el MTX como tratamiento de referencia y no cualquier FAME.	2+
Salehi 2013	Estudio retrospectivo monocéntrico	243 pacientes con diagnóstico clínico de AR de menos de un año de duración	Criterios 2010 Criterios 1987 Criterios iraníes	Diagnóstico de AR por el clínico	<u>Sensibilidad:</u> Criterios 2010: 66,3% Criterios 1987: 59,7% Criterios iraníes: 98,4%	No hacen conclusiones sobre la comparación entre criterios 2010 y 1987. Únicamente concluyen que sus propios criterios (los iraníes) son más sensibles que cualquiera de los dos sets.	Estudio de muy baja calidad (un único centro, un único clínico). Solo se reporta sensibilidad.	2-
Van der Linden 2011	Estudio de cohorte (Leiden Early)	2258 pacientes con artritis de inicio (confirmada en EF y	Criterios 2010 Criterios 1987	<u>Tres desenlaces:</u> <ul style="list-style-type: none"> Inicio de MTX en el primer 	<u>Criterios 2010:</u> <ul style="list-style-type: none"> Inicio MTX: S 0,84; E 0,60; Área bajo la curva 0,72. 	Los criterios de 2010 son más sensibles, pero menos	Estudio bien realizado. Se echa en falta que no usen el	2+

Referencia	Estudios	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
	Arthritis Clinic)	de menos de dos años de duración) reclutados entre 1993 y 2009		año de seguimiento <ul style="list-style-type: none"> Inicio de un FAME en el primer año de seguimiento Persistencia de la artritis a los 5 años de seguimiento (ausencia de remisión sin FAME) 	<ul style="list-style-type: none"> Inicio FAME: S 0,74; E 0,74; Área bajo la curva 0,74. Persistencia: S 0,71; E 0,65; Área bajo la curva 0,65. <p><u>Criterios 1987:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Inicio MTX: S 0,61; E 0,74; Área bajo la curva 0,67. Inicio FAME: S 0,54; E 0,87; Área bajo la curva 0,71. Persistencia: S 0,53; E 0,75; Área bajo la curva 0,61. 	específicos que los de 1987 para el diagnóstico de AR	diagnóstico de AR por un clínico como patrón oro. Como contrapartida utilizan tanto el inicio de MTX como de cualquier otro FAME como referencia. Esto es importante ya que la cohorte es antigua (antes del uso masivo del MTX).	
Varache 2011	Estudio de cohorte	270 pacientes con artritis de menos de un año de duración (adultos con artritis en al menos una articulación, ausencia de otro diagnóstico de enfermedad articular)	Criterios 2010 Criterios 1987	Diagnóstico de AR por un reumatólogo tras dos años de seguimiento combinado con tratamiento con FAME o corticoides.	<p><u>Criterios 2010:</u> S 0,58; E 0,86; VPP 0,71; VPN 0,78; Área bajo la curva 0,83.</p> <p><u>Criterios 1987:</u> S 0,64; E 0,80; VPP 0,65; VPN 0,79; Área bajo la curva 0,81.</p>	El rendimiento diagnóstico de ambos criterios es similar. El rendimiento diagnóstico de los criterios 2010 mejora considerablemente si se aplican las tres condiciones iniciales: presencia de sinovitis, no evidencia radiológica de AR, exclusión de pacientes con un diagnóstico más probable.	Aplican los criterios a toda la cohorte de 270 pacientes y luego solo a los 143 que cumplen las tres condiciones básicas para usar los criterios 2010. Este es un grupo bastante pequeño. Además, el patrón oro es muy inusual: la combinación del diagnóstico por un reumatólogo más el uso de FAME.	2-
Ye 2016	Estudio de cohorte prospectivo	417 pacientes adultos con artritis en al menos una articulación de	Criterios 2010 Criterios 1987 Criterios ERA	Diagnóstico de AR por un clínico en el primer año de seguimiento	<u>Criterios 2010:</u> S 0,72; E 0,83; VPP 0,82; VPN 0,75.	Los autores no extraen conclusiones sobre la comparación entre los criterios 2010 y 1987.	Como en otros artículos, los criterios 2010 demuestran ser más sensibles, pero	2-

Referencia	Estudios	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
		menos de un año de duración y que no han recibido tratamiento			<p><u>Criterios 1987</u>: S 0,39; E 0,92; VPP 0,84; VPN 0,60.</p> <p><u>Criterios ERA</u>: S 0,72; E 0,88; VPP 0,86; VPN 0,76.</p>	Únicamente explican que sus criterios (ERA) son superiores a ambos.	menos específicos que los de 1987. Además, funcionan peor en pacientes seronegativos	
Zhao 2013	Estudio de cohorte prospectivo	404 pacientes con al menos una articulación inflamada (no hay criterio de duración de síntomas; la mediana de duración es 24 meses)	Criterios 2010 Criterios 1987	Uso de MTX al año de seguimiento y persistencia de la enfermedad (sinovitis en la EF al año o uso de FAME)	<p><u>Criterios 2010</u>: S 0,95; E 0,93; Precisión 0,95; Área bajo la curva 0,94.</p> <p><u>Criterios 1987</u>: S 0,81; E 0,93; Precisión 0,87; Área bajo la curva 0,87.</p>	Los criterios 2010 tienen más sensibilidad que los criterios 1987 sin perder en especificidad. Aplicados en distintos momentos del seguimiento hasta más de dos años, los criterios 2010 siempre son más sensibles	Estudio en población china lo cual aporta una diferencia. La cohorte es muy heterogénea ya que no utilizaron ninguna limitación temporal de los síntomas en la inclusión. Usan dos desenlaces, pero en los resultados no explican por separado la S y E para cada uno.	2-
Le Loët 2015	Estudio de cohorte prospectivo	269 pacientes de la cohorte VErA (very early arthritis): adultos con al menos dos articulaciones inflamadas durante más de 4 semanas pero menos de 6 meses, sin tratamiento previo con con FAME o corticoides	Criterios 2010 (con y sin definición de enfermedad erosiva) Criterios 1987	Dos patrones oro: Diagnóstico de AR por un reumatólogo experto a los 6 años de seguimiento y enfermedad erosiva según la definición EULAR a los 2 años.	<p><u>Criterios 2010</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico AR: S 0,84; E 0,71; VPP 0,85; VPN 0,70; LR 2,85; Área bajo la curva 0,83. • Enf erosiva: S 1,00; E 0,34; VPP 0,11; VPN 1,00; LR 1,55 Área bajo la curva 0,86. <p><u>Criterios 1987</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico AR: S 0,78; E 0,64; VPP 0,81; VPN 0,60; LR 2,17; Área bajo la curva 0,79. 	La conclusión principal de los autores es que los criterios 2010 funcionan solo un poco mejor que los de 1987 independientemente de si se usa la definición de enfermedad erosiva o no.	Al igual que concluyen los autores los criterios 2010 funcionan un poco mejor, pero sin grandes diferencias con los de 1987. Tiene como limitación que es una cohorte que se trató de manera conservadora. Por ello, no pudieron aplicar el patrón oro	2+

Referencia	Estudios	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
					<ul style="list-style-type: none"> Enf erosiva: S 1,00; E 0,39; VPP 0,12; VPN 1,00; LR 1,64; Área bajo la curva 0,87. 		de tratamiento con FAME porque muy pocos pacientes los habían recibido.	
Mäkinen 2013	Estudio de cohorte prospectivo	221 pacientes mayores de 16 años con artritis de inicio no explicada por otro diagnóstico	Criterios 2010 Criterios 1987	Enfermedad erosiva a los 10 años de seguimiento	<p><u>Criterios 2010</u>: S 0,87; E 0,44; VPP 0,68; VPN 0,72; LR + 1,55; LR- 0,29; Área bajo la curva 0,72.</p> <p><u>Criterios 1987</u>: S 0,70; E 0,47; VPP 0,64; VPN 0,54; LR+ 1,32; LR- 0,64; Área bajo la curva 0,65</p>	Ninguno de los dos sets de criterios consigue una buena predicción de la enfermedad erosiva a los 10 años, aunque los de 2010 funcionan un poco mejor.	Estudio bien realizado, aunque escogen un desenlace inusual. Se pierden muchos pacientes por el largo seguimiento.	2-
Kaneko 2011	Estudio de cohorte retrospectivo	313 pacientes con síntomas articulares (artralgia, inflamación articular y rigidez matutina)	Criterios 2010 Criterios 1987	Diagnóstico de AR por un reumatólogo experimentado o inicio de tratamiento con FAME (SSZ, bucilamina, tacrolimus, MTX, infliximab, etanercept, adalimumab o tocilizumab)	<p><u>Criterios 2010</u>: S 0,74; E 0,71; VPP 0,93; VPN 0,36; LR + 2,6.</p> <p><u>Criterios 1987</u>: S 0,47; E 0,93; VPP 0,97; VPN 0,27; LR + 6,6.</p>	Los criterios 2010 son sensibles y por tanto útiles para el diagnóstico de AR en poblaciones de artritis de inicio. No obstante, su sensibilidad se reduce enormemente en pacientes FR y anti-CCP negativos y a su vez puede clasificar erróneamente como AR pacientes con pocas articulaciones inflamadas pero que tienen FR positivo y una discreta elevación de la VSG.	La comparación en la aplicación de los criterios es fiable. No obstante, se echa en falta una mejor descripción de la población incluida (no se dice la duración de los síntomas, por ejemplo, o tampoco se describen bien los síntomas articulares). Además, no queda claro si para el patrón oro usan el inicio de FAME, el diagnóstico por un reumatólogo o ambos.	2-

Referencia	Estudios	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
Kasturi 2014	Estudio de cohorte retrospectivo	128 mujeres enfermeras entre los 25 y 55 años procedentes de las cohortes poblacionales Nurses' Health Study I y II (que incluyen más de 230.000 mujeres)	Criterios 2010 Criterios 1987	Comprobación del diagnóstico de AR por un clínico tras ser comunicado por las pacientes en un cuestionario.	<u>Criterios 1987</u> : S 0,93; E 0,77; VPP 0,93; VPN 0,77. <u>Criterios 2010</u> : S 0,79; E 0,87; VPP 0,95; VPN 0,55	Ambos sets de criterios son apropiados para el diagnóstico de la AR	El estudio tiene como punto diferente el haber sido hecho en una cohorte poblacional y no una cohorte hospitalaria de pacientes. Sin embargo, tiene como limitaciones el incluir únicamente mujeres de 25 a 55 años y el no tener criterio de duración de los síntomas (no se reporta por lo que no se pueden obtener conclusiones sobre la utilidad de los criterios en AR de inicio).	2-
Britsemmer 2011	Estudio de cohorte retrospectivo en la Early Arthritis Clinic del Instituto Jan van Breemen de Amsterdam	455 pacientes mayores de 18 años con artritis en al menos 2 articulaciones, duración de los síntomas inferior a 2 años y que no han recibido FAME	Criterios 2010 Criterios 1987 Algoritmo de Visser	Tres patrones oro: <ul style="list-style-type: none"> • Uso de MTX en el primer año • Opinión de experto • Enfermedad erosiva a los 3 años 	<u>Uso de MTX en el primer año</u> : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Criterios 2010</u>: S 0,85; E 0,50; VPP 0,86; VPN 0,49; LR+ 1,70; LR- 0,30; Área bajo la curva 0,78 (0,73 – 0,83). • <u>Criterios 1987</u>: S 0,76; E 0,59; VPP 0,87; VPN 0,41; LR+ 2,21; LR- 0,41; Área bajo la curva 0,71 (0,64 – 0,77). <u>Opinión del experto</u> : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Criterios 2010</u>: S 0,90; E 0,48; VPP 0,79; VPN 0,69; 	En pacientes con artritis de inicio, los criterios 2010 son más sensibles para clasificar AR. Ambos criterios son muy sensibles, pero poco específicos para predecir enfermedad erosiva.	Estudio bien realizado. El contexto es una clínica de artritis de reciente comienzo que quizás no refleja la práctica clínica habitual pero la metodología es correcta.	2+

Referencia	Estudios	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
					LR+ 1,73; LR- 0,21; Área bajo la curva 0,80 (0,76 – 0,84). • <u>Criterios 1987</u> : S 0,81; E 0,59; VPP 0,81; VPN 0,59; LR+ 1,98; LR- 0,32; Área bajo la curva 0,74 (0,69 – 0,79). <u>Enfermedad erosiva a 3 años</u> : • <u>Criterios 2010</u> : S 0,91; E 0,21; VPP 0,22; VPN 0,91; LR+ 1,16; LR- 0,42; Área bajo la curva 0,63 (0,53 – 0,73). • <u>Criterios 1987</u> : S 0,97; E 0,17; VPP 0,22; VPN 0,96; LR+ 1,17; LR- 0,17; Área bajo la curva 0,67 (0,57 – 0,77).			
Cader 2011	Estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con artritis de muy reciente comienzo de la cohorte de Sandwell and West Birmingham Hospitals en Reino Unido	Pacientes con artritis clínicamente detectable en al menos una articulación, de duración inferior a 3 meses y de los se disponía de un seguimiento de al menos 18 meses	Criterios 2010 Criterios 1987	Uso de FAME Uso de MTX	<u>Aplicación basal</u> Para el uso de FAME: • Criterios 2010: S 0,62; E 0,78; VPP 0,75; VPN 0,66; LR+ 2,81; LR- 0,49. • Criterios 1987: S 0,38; E 0,93; VPP 0,85; VPN 0,59; LR+ 5,44; LR- 0,67. Para el uso de MTX: • Criterios 2010: S 0,68; E 0,72; VPP 0,57; VPN 0,81; LR+ 2,44; LR- 0,44. • Criterios 1987: S 0,42; E 0,88; VPP 0,66; VPN 0,73; LR+ 3,50; LR- 0,65. <u>Aplicación a los 18 meses</u> Para el uso de FAME:	Los criterios 2010 clasifican la AR antes, especialmente en pacientes de muy corta duración de los síntomas, que es para lo que fueron diseñados. Con los nuevos criterios hay un riesgo de sobreclasificar pacientes ya que luego se ha visto que muchos de los clasificados tenían una enfermedad autolimitada.	Estudio bien realizado y en pacientes de muy poca duración, lo cual es muy útil ya que ese grupo de pacientes es el objeto de los criterios 2010.	2+

Referencia	Estudios	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
					<ul style="list-style-type: none"> • Criterios 2010: S 0,68; E 0,73; VPP 0,73; VPN 0,69; LR+ 2,17; LR- 0,46. • Criterios 1987: S 0,80; E 0,81; VPP 0,81; VPN 0,79; LR+ 3,87; LR- 0,26. Para el uso de MTX: <ul style="list-style-type: none"> • Criterios 2010: S 0,74; E 0,66; VPP 0,55; VPN 0,82; LR+ 3,14; LR- 0,25. • Criterios 1987: S 0,87; E 0,70; VPP 0,63; VPN 0,91; LR+ 6,94; LR- 0,11. 			
Cornec 2012	Estudio de cohortes retrospectivo	164 pacientes (procedentes de una cohorte de 270) mayores de 16 años con artritis en al menos una articulación, sin diagnóstico previo de enfermedad articular y con una duración de los síntomas inferior a un año	Criterios 2010 Criterios 1987	Diagnóstico por el clínico a los 10 años de seguimiento	<u>Criterios 1987</u> : S 0,58; E 0,75; VPP 0,52; VPN 0,77. <u>Criterios 2010</u> : S 0,58; E 0,89; VPP 0,74; VPN 0,81	Ambos criterios tienen similar sensibilidad pero los criterios 2010 son más específicos que los de 1987	Pierden casi un 40% de la muestra inicial por lo que los pacientes restantes probablemente no son representativos de una población de artritis de inicio (habrán perdido los autolimitados quedando únicamente los crónicos)	2-
De Hair 2012	Estudio de cohorte retrospectivo	239 pacientes con evidencia clínica de artritis de menos de un año de duración	Criterios 2010 y 1987 aplicados al inicio	Criterios 1987 aplicados a los dos años de seguimiento	<u>Criterios 2010</u> : S 0,88; E 0,76; VPP 0,77; VPN 0,91	Los criterios 2010 permiten un diagnóstico más precoz de la AR aunque se corre el riesgo de sobrediagnosticar	No se hace comparación de ambos criterios contra un patrón oro común. Los	2-

Referencia	Estudios	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
		que no han recibido FAME				pacientes que luego tienen enfermedad autolimitada	resultados son difíciles de interpretar al no haber una comparación directa	
Kennish 2012	Estudio de cohorte prospectivo y retrospectivo	112 pacientes con síntomas articulares de una consulta de reumatología (pacientes nuevos y revisiones)	Criterios 2010 Criterios 1987	Diagnóstico hecho por un reumatólogo	<u>Criterios 2010</u> : S 0,97; E 0,55; VPP 0,44; VPN 0,98. <u>Criterios 1987</u> : S 0,93; E 0,76; VPP 0,61; VPN 0,97.	Los criterios 2010 son un poco más sensibles que los de 1987 pero pierden en especificidad por lo que hay que ser cuidadoso para no sobrediagnosticar	El estudio tiene importantes limitaciones: incluir a pacientes con cualquier duración de la enfermedad y cualquier diagnóstico reumatológico previo; y aplicar los criterios 2010 a pacientes cuyos síntomas ya tienen otra explicación y diagnóstico	2-
Reneses 2012	Estudio de cohorte retrospectivo	201 pacientes mayores de 16 años con al menos 2 articulaciones inflamadas durante más de 4 semanas pero menos de 12 meses, que no han recibido FAME	Criterios 1987 Criterios 2010 (inicialmente y hasta el año de seguimiento)	Tres patrones oro: • Uso de MTX en el primer año • Uso de otro FAME en el primer año • Diagnóstico de AR por un clínico experto	<u>Criterios 2010</u> : • <u>Uso MTX</u> : S 0,80; E 0,82; VPP 0,90; VPN 0,43; LR+ 2,09; LR- 0,32; Precisión 0,77 • <u>Uso FAME</u> : S 0,75; E 0,73; VPP 0,98; VPN 0,14; LR+ 2,74; LR- 0,35; Precisión 0,75 • <u>Diagnóstico AR</u> : S 0,87; E 0,73; VPP 0,91; VPN 0,94; LR+ 3,27; LR- 0,18; Precisión 0,84 <u>Criterios 1987</u> :	Los criterios 2010 tienen más sensibilidad y precisión en referencia a los tres patrones oro utilizados. Los criterios 1987 tienen más especificidad, excepto para el uso de MTX, para el cual ambos sets de criterios tienen la misma especificidad	Estudio bien realizado. Como ventaja tiene que utilizan un outcome usado para desarrollar los criterios 2010 (uso MTX o FAME) pero también el diagnóstico por un experto. Y los resultados de la comparación son similares.	2+

Referencia	Estudios	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
					<ul style="list-style-type: none"> • <u>Uso MTX</u>: S 0,58; E 0,64; VPP 0,87; VPN 0,27; LR+ 1,62; LR- 0,65; Precisión 0,59 • <u>Uso FAME</u>: S 0,56; E 0,91; VPP 0,99; VPN 0,11; LR+ 6,19; LR- 0,48; Precisión 0,58 • <u>Diagnóstico AR</u>: S 0,69; E 0,94; VPP 0,97; VPN 0,49; LR+ 11,28; LR- 0,33; Precisión 0,75 			
Zhao 2014	Estudio de cohorte retrospectivo	197 pacientes con artritis de reciente comienzo de los cuales 102 tiene AR y 95 otros diagnósticos	Criterios 1987 Criterios 2010 Criterios ERA (propios; desarrollados en el propio artículo)	Diagnóstico de AR (sin especificar cómo se ha hecho ese diagnóstico)	<u>Criterios 1987</u> : S 38,2%; E 98,9%; Área bajo la curva 0,786 (95% CI 0,725 a 0,848). <u>Criterios 2010</u> : S 83,3%; 54,7%; Área bajo la curva 0,745 (95% CI 0,677 a 0,814).	No se sacan conclusiones sobre esta comparación, ya que el objetivo principal de su estudio es desarrollar y validar sus propios criterios de AR de inicio.	No se describe la cohorte utilizada. No hay conclusiones ni análisis de los resultados al respecto de la comparación de criterios porque no es su objetivo principal.	2-

Tratamiento farmacológico inicial

Pregunta clínica 2

En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia del tratamiento de inicio con glucocorticoides a dosis diarias > 10 mg de prednisona, añadidos a cualquier FAME?

Tablas de síntesis de la evidencia

Referencia	Estudios	Población	Intervención / comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
Boers M 1997 (COBRA)	EC de 56 semanas multicentrico, aleatorizado controlado entre AR precoz para evaluar el grado ofrecido de control de enfermedad por una combinación de SSZ+MTX+ altas/bajas dosis PRED oral las primeras 28	N=77 ttº combinado n=79 SSZ solo. N= 156 AR reciente (mediana duración 4 meses) Características de los participantes: ttº combinado (n=76) SSZ (n=79) Grupo combinado: Edad (años), (media, DE): 49.5 (11.9). Razón ♂/♀=26 (34%)/50 (66%).	Intervención grupo experimental: Prednisolona y metotrexato se disminuyeron y pararon después de 28 y 40 semanas, respectivamente. Periodo de seguimiento: 56 semanas Pérdidas post aleatorización: (N=77) ttº combinado n=6 (N=79) SSZ solo N=26	Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Desenlaces principales-->ttº combinado vs SSZ Índice combinado (56 sem.) [media IC95%, p] (*Combinado menos SSZ: los valores positivos indican el promedio de mejor desenlace en el grupo de ttº combinado): valor global=1.1(0.8) vs 0.9(0.8) [-0.2(-0.1,0.4) 0,20 recuento articular dolor= -10(14) vs -9(19) fuerza prensión=18 (18) vs 13(17) VSG (mm/h.) =-31(28) vs -24(27) EGM (EAV)=-27 (28) vs -20 (27) Recuento artic. Inflamadas= -7 (7) vs -5 (9) HAQ: - 0.6 (0.7) vs - 0.2 (- 0.0, 0.5)	Este estudio apoya el punto de vista que corticosteroides en el régimen apropiado están entre los fármacos disponibles controladores de enfermedad reumática más potentes En AR una intervención precoz e intensiva con la combinación “step-down” ofrece un programa adicional la enfermedad sobre el ttº con SSZ sola. El control del daño persiste por encima de 1 año después de parar los	Primer estudio con esta pauta descendente.	1++

	<p>semanas, versus el conseguido con SSZ solamente; y encontrar si el control se pudo mantener con SSZ solo, después de la disminución secuencial y retirada de PRED +MTX en la segunda etapa de 28 semanas</p> <p>Periodo de realización: 56 semanas</p>	<p>Duración enf. (meses) (mediana, rango) = 4 (1–24).</p> <p>Grupo SSZ:</p> <p>Edad (años), (media, DE): 49.4 (12.3).</p> <p>Razón ♂/♀= 38 (48%)/41 (52%).</p> <p>Duración enf. (meses) (mediana, rango)=4 (1–23).</p>		<p>DAS: - 1.3 (1.4) vs 0.1 (- 0.4, 0.5)</p> <p>Puntuación Daño radiológico (cambio a las 80 semanas) ttº combinado (n=65) vs SSZ (n=56) (mediana, rango; p):</p> <p>erosiones: 4 (0–46) vs 7 (0–52) p<0.004</p> <p>pinzamiento espacio articular: 2 (0–35) vs 2 (0–34) p <0.40</p> <p>Daño Total 4 (0–80) vs 12 (0–72) p <0.01</p> <p>La puntuación total había aumentado significativamente más en el grupo SSZ versus el grupo ttº combinado en las semanas 28 (p<0.0001), 56 (p=0.004), y 80 (p=0.01). Las diferencias entre los grupos eran mayores para los aumentos en la puntuación de erosiones. A las 28 sem. 31% del grupo de ttº combinado versus 13% del grupo SSZ tuvieron puntuación (p=0.009); a las 56 sem. 19% versus 10% (p=0.23), y a las 80 sem., 10% versus 7% (p=0.75). En ambos grupos, los pacientes sin erosiones en basal mostraron poca progresión durante 80 sem: la mediana aumentó 2 (0–25).</p> <p>Daño por nuevas erosiones: se observó en una de las 8 áreas previamente libre de erosiones. Después de 28 semanas apareció con una mediana de 0 (0–5) en el ttº combinado versus 1 (0–6) en grupo SSZ (p<0.0001). A las 56 semanas era 0 (0–6) y 1 (0–7, p<0.0001), y a las 80 semanas 1 (0–7) versus 2 (0–8, p=0.0004).</p>	<p>corticosteroides, pero para mantener una eficacia clínica óptima después de 28 semanas, otro programa descendente es necesario probablemente.</p>		
--	---	--	--	--	--	--	--

				<p>Tasa del daño calculado según el periodo del estudio: lenta progresión del daño en el grupo de tt^o combinado en el primer período (basal hasta 28 sem.), mientras la progresión grupo SSZ era más rápida (la mediana aumentó en la puntuación total de 0 a 28 sem. 1 [0–28] en el grupo de tt^o combinado vs 4 [0–44] en el grupo SSZ; p<0.0001). En el segundo período, en el cual MTX y PRED se pararon (28 a 56 semanas), la tasa de progresión era de nuevo inferior en el grupo de tt^o combinado que el grupo SSZ (aumento de mediana= 1 [0–36] vs 2.5 [0–27], p=0.04), pero durante las semanas 56–80 la tasa de progresión no difirió significativamente (1.5 [0–36] vs 2.5 [0–32], p=0.37) en la eficacia entre tratamientos (coeficiente crudo para el efecto adicional del tt^o combinado vs SSZ según la transformación logarítmica de la puntuación total en la semana 28= -0.302 [SE 0.075], p<0.0001; coeficiente ajustado de -0.297 [0.062], p<0.0001).</p>			
<p>Landewe R. B. 2002 (COBRA)</p>	<p>Objetivo primario: Valorar la actividad de la enfermedad (DAS28), daño radiológico mediante método de Sharp/van der</p>	<p>SSZ n = 74 COBRA n = 74 Características de los participantes: Edad, años (media ±DE) = SSZ: 50 ±13 COBRA: 50 ±12.</p>	<p>En este estudio de seguimiento se comparan los pacientes inicialmente randomizados al tratamiento COBRA vs los pacientes que recibieron SSL en monoterapia. Al año de empezar el estudio COBRA. En esta fase no hay protocolo de tratamiento.</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Primary outcomes--> Long-term outcomes in the SSZ and COBRA treatment groups Daño Radiológico: (media del cambio por año: diferencia entre grupos (95% CI) (P). SSZ: puntos a 1 año 17 (5.8, 29)</p>	<p>Un ciclo inicial de 6 meses de tt^o combinado intensivo que incluyó altas dosis de corticosteroides obtuvo una supresión mantenida de la tasa de progresión radiológica en pacientes con reciente AR,</p>	<p>Es difícil de valorar el efecto del corticoide ya que en el protocolo inicial del estudio COBRA, a parte de variar el tratamiento con corticoides, tb variaba el metotrexato por lo que no se puede</p>	<p>1++</p>

	<p>Heijde. Y funcionalidad (HAQ) Objetivo 2º: determinar factores basales que pudieran predecir el resultado. Periodo de realización: la duración del seguimiento era considerada indefinida, pero los siguientes datos para el análisis actual eran censurados en 1 Mayo 1999.</p>	<p>(%♂ / % ♀)= SSZ 47/53 COBRA 35/65. Duración enf. (años, mediana (25, 75 percentil) = SSZ 0.3 (0.2, 0.7) COBRA 0.3 (0.2, 0.5)</p>	<p>Intervención grupo experimental: terapia combinada COBRA es estrategia descendente con DMARD consistente en 1) pulso oral de prednisolona seguido por bajas dosis en terapia mantenida hasta la semana 28 (60 mg/día, 40 mg/día, 25 mg/día, 20 mg/día, 15 mg/día, y 10 mg/día durante las semanas 1, 2, 3, 4, 5, y 6, respectivamente, luego 7.5 mg/ día durante 6 semanas más, seguido de retirada completa); 2) MTX a bajas dosis (7.5 mg / sem.) durante 40 semanas, seguido de la retirada; y 3) una dosis mantenida de SSZ (2 gm/día).</p>	<p>Media de cambio por año: 8.6 (6.2, 11); p 0.001 COBRA: puntos a 1 año 6.5 (2.0, 21) Media de cambio por año:5.6 (4.3, 7.1) 0.001 Diferencia entre grupos: 3.0 (0.2, 5.8) (0.033) DAS28 SSZ 4.3±1.6 -0.13 (-0.24, -0.02) p 0.021 COBRA 3.7±1.4 -0.02 (-0.12, 0.08) p 0.629 Diferencia entre grupos: 0.10 (-0.06, 0.26) p (0.265) DAS28 promediado por el tiempo SSZ 4.8 ± 1.3 -0.17 (-0.23, -0.11) p 0.001 COBRA 4.2± 1.2 -0.07 (-0.11, -0.03) p 0.001 Diferencia entre grupos: 0.09 (0.01, 0.15) p (0.014) Capacidad funcional SSZ 0.72 ± 0.60 0.01 (-0.03, 0.05) p 0.647 COBRA 0.6± 0.61 0.01 (-0.03, 0.05) p 0.745 Diferencia entre grupos: 0.00 (-0.04, 0.04) (0.875) Progresión radiológica por el tiempo 0.5 años (nº pacientes/nº observaciones148/798) (nº observaciones por paciente 5) tasa de verdadera progresión SSZ 9.3 (1.3) COBRA 5.7 (0.8)</p>	<p>independiente de la posterior terapia antirreumática.</p>	<p>atribuir el efecto solo al CE. EN este estudio ambos grupos de tratamietno reciben corticoides sin especificarse dosis siendo difícil valorar el efecto de su uso en los outcomes primarios. No hay protocolo de tratamiento.</p>	
--	---	---	---	---	--	--	--

				<p>Diferencia ajustada entre grupos 3.4 (0.4, 6.4) (p 0.021) 1 año (nº pacientes/nº observaciones 146/679) (nº observaciones por paciente 4) SSZ 8.6 (1.2) COBRA 5.6 (0.7) Diferencia ajustada entre grupos 3.7 (0.5, 6.9) (p 0.018) 1.5 año (nº pacientes/nº observaciones 141/523) (nº observaciones por paciente 4) SSZ 8.4 (1.2) COBRA 5.1 (0.7) Diferencia ajustada entre grupos 5.6 (1.6, 9.6) (p 0.004) 2 año (nº pacientes/nº observaciones 141/394) (nº observaciones por paciente 3) SSZ 8.3 (1.3) COBRA 4.9 (0.7) Diferencia ajustada entre grupos 5.8 (0.8, 10.8) (p 0.023) El efecto del ttº COBRA versus SSZ era similar con respecto a la puntuación de erosiones: ↑ 4.7 puntos/año en SSZ versus 3.3 en COBRA [30% reducción] y el pinzamiento del espacio articular (↑ 3.8 en SSZ versus 2.2 en COBRA [42% reducción]).</p>			
Choy E H 2008 (CARDERA)	Objetivos: se reclutaron para el EC pacientes consecutivos	Número de participantes / grupo: MTX n = 117 MTX + CSA n = 119	(a) MTX open-label (comenzando 7.5 mg/sem., ↑ a dosis objetivo 15 mg/sem.);	N= 1391 en 42 unidades de reumatología: 587 no elegibles, n= 804 elegibles; n=337 rehúsan participar, n=923 excluidos, 467 aleatorizados. Desenlaces principales	Este estudio confirma la existencia de una "ventana de oportunidad " en la AR temprana, cuando la		1++

	<p>con AR temprana vistos en clínica de reumatología ambulatoria en 42 centros en England y Wales Objectivo: comprobar hipótesis de combinar MTX+ glucocorticoides y/o CSA en AR temprana reduce la proporción de pacientes desarrollando erosiones nuevas en 2 años. Inclusión: RA activa (ACR) ≤ 24 meses con 3 de: >3 artic. inflamadas, >6 artic. dolorosas, >45 min. entumecimiento matinal,</p>	<p>MTX + CSA n = 115 Triple terapia MTX+ PRED+CSA n = 116. Edad media, (rango): 54 (21–80); 53 (20–89); 54 (27–84); 55 (20–78). Genero, (♀/♂): 78/39; 79/40; 90/25; 78/38. Duración media AR meses (DE): 2.7 (3.8); 4.2 (5.7); 5.1 (5.8); 3.9 (5.2). Nódulos AR: 27 (23%); 38 (32%); 20 (17%); 18 (16%).</p>	<p>(b) “step-down” prednisona +MTX (60 mg/día inicial, ↓ a 7.5 mg en 6 sem., 7.5 mg día desde 6 a 28 sem., cesando a 34 sem.); y (c) CSA 3 meses después de MTX (inicial 100 mg/día, ↑ a dosis objetivo 3 mg/kg daily). Pérdidas post aleatorización: retiradas 71 (15%) por toxicidad e igual nº por ineficacia.</p>	<p>Desenlaces a los 2 años: Casos con nuevas erosiones (%): Grupos iniciales: MTX (n = 117), MTX +CSA (n = 119), MTX +PRED (n = 115), MTX + PRED + CSA (n = 116) CSA+ Control (n = 232), CSA + activo (n = 235), PRED + Control (n = 236), PRED + activo (n = 231): 34 (29%), 19 (17%), 19 (16%), 15 (13%), 53 (23%) 34 (15%), 53 (23%), 34 (15%) Significación: PRED= 0.03; CSA= 0.01. interaccion=0.31. Cambio medio en la puntuacion Larsen (SE) 7.41 (0.99); 4.53 (0.88); 4.70 (0.69); 2.99 (0.51); 6.07 (0.61); 3.77 (0.51); 5.95 (0.67); 3.83 (0.83); PRED= 0.008; CSA= 0.003; interacción= 0.45 Cambio medio en HAQ (SE): 20.29 (0.07); 20.20 (0.06); 20.28 (0.07); 20.50 (0.06); 20.28 (0.06); 20.35 (0.06); 20.25 (0.06); 20.39 (0.07); PRED= 0.02; CSA= 0.35; interacción= 0.01. Cambio medio en DAS28 (SE) -1.42 (0.17); -1.34 (0.15); -1.37 (0.15); -1.67 (0.15); -1.38 (0.12); -1.52 (0.11); -1.39 (0.11); -1.51 (0.11); PRED= 0.19; CSA =0.13; interacción= 0.06.</p>	<p>terapia combinada intensiva produce beneficios sostenidos en el daño y la discapacidad. Aunque las combinaciones de metotrexato, prednisolona reducen el daño erosivo, el efecto sinérgico de dos FAME es necesario para mejorar la calidad de vida.</p>		
--	--	---	--	---	---	--	--

	<p>VSG >28 mm/h. Exclusión: otras artropatías inflamatorias, actual glucocorticoid e oral, enfermedad grave (hepática o insuf. cardiaca), ♀ con posible embarazo sin tt^o anticonceptiv o adecuado Periodo de realización: el EC duró 2 años, reclutados desde 2000 a 2002, seguimiento completado en 2004 y datos validados en 2005.</p>						
<p>van Tuyl, L. H. 2010</p>	<p>Inclusión: criterios AR (ACR)</p>	<p>COBRA Basal (n=76) SSZ (n=79)</p>	<p>COBRA combinación de tt^o descendente que comprende SSZ (2 g/día),</p>	<p>Radiografías a los 11 años disponibles para N= 112 patients y 2 o más</p>	<p>Después de 11 años, la terapia de combinación inicial COBRA obtuvo</p>	<p>Se muestra una figura adicional ajustada para sexo</p>	

	<p>duración ≤2 años o al menos; ≥6 artic. inflamadas, al menos dos de los siguientes: ≥9 artic. dolorosas; rigidez matutina ≥45 min; VSG ≥28 mm/h. Exclusión: ttº previo previo o actual con DMARD excepto antipalúdicos. Dos evaluadores independientes puntuaron las radiografías a los 2, 5, 8 y 11 años de seguimiento</p>	<p>11-años de seguimiento COBRA (n=69) SSZ (n=65).</p>	<p>MTX (7.5 mg/sem.) y un pulso oral de prednisolona, comenzando con 60 mg en 1ª semana y ↓ 7.5 mg en la 7ª sem. A las 28 sem, prednisolona es ↓ y retirada y después de 40 sem., MTX es retirado. Grupo SSZ (2 g/día) y placebo MTX y prednisolona. Todos recibieron folico (1 mg/día, calcio(500 mg/día).</p>	<p>radiografías disponibles para N= 146 pacientes.</p> <p>Desenlace principal Después de una media de 11 años de seguimiento, solo 6 pacientes fallecieron en el grupo COBRA en comparación con 12 en el grupo SSZ. El “hazard ratio” ajustado por edad, para el grupo COBRA comparado con el grupo SSZ era =0.57 (IC95% 0.21 a 1.52, p=0.26).</p> <p>Radiología En los pacientes disponibles para el estudio, en el inicial examen de la progresión del daño parece similar, con un valor de una mediana en el grupo COBRA aún levemente mayor que respecto al grupo SSZ a los 11 años (muestran figura). Mediante un análisis del modelo generalizado de ecuaciones estimadas (GEE) se sugiere que las puntuaciones en ambos grupos aumentaron 2.4 puntos por año con el grupo COBRA con respecto a 4.2 puntos inferior del grupo SSZ en cada momento del tiempo. Sin embargo la interpretación de los resultados está complicada por la diferencia de las retiradas, al haber más pacientes que abandonan en el grupo SSZ (12 exitus, 15 perdidas de seguimiento) y estos pacientes tuvieron más daño en su última medida disponible (51, mediana 25) respecto a los pacientes que se retiraron del grupo COBRA (6 exitus, 11</p>	<p>una mortalidad numéricamente inferior y similar prevalencia de comorbilidad comparada con la SSZ en monoterapia además, la progresión inferior de daño articular sugiere modificación a largo plazo de la enfermedad.</p>	<p>con resultado similar según mencionan. Evaluadores independientes puntuaron las radiografías a los 2, 5, 8 y 11 años de seguimiento</p>	
--	--	--	---	--	--	--	--

				perdidas de seguimiento; media de puntuación= 23, mediana= 8).			
de Jong PH 2014 Cohorte tREACH	Comparar eficacia a 1 año de (1) inicial triple DMARDs (iTDT) con inicial MTX monoterapia (iMM) y (2) diferente ttº glucocorticoid e (GC): oral versus una iny. Intramuscular en AR inicio reciente. Diseño: multicentrico, estratificado simple ciego en Netherlands. Periodo de realización: Reclutamiento de pacientes ambulatorio entre Julio 2007 y abril 2011.	N=281 aleatorizaos asignados tres brazos: A (n=91), B (n=93) C (n=97). A= iTDT (MTX, SSZ OH-CLQ) con GCs intramuscular; B. iTDT+ oral GC en disminución; C. iMM (MTX) + oral GCs similar a B. Ttº permitido concurrente con AINEs e intraarticular GC inyeccion (máximo de 2 en 3 meses). Características de los participantes: Grupos A, B,C: Edad (años), media (SD): 53 (15), 54 (14), 54 (14). Genero ♀ n (%)= 55 (60); 67 (72); 68 (70).	Intervención grupo experimental: DMARD dosis: MTX 25 mg/sem. oral (dosis alcanzada después de 3 sem.), SSZ 2 g/día e OH-CLQ 400 mg/día (reducida a 200 mg/día después de 3 meses). GCs intramuscular (metilprednisolona 120 mg o triamcinolona 80 mg) u oral descendente (semanas 1–4: 15 mg/día, semanas 5–6: 10 mg/día, semanas 7–8: 5 mg/ día and semanas 9–10: 2.5 mg/ día). Intervención grupo control: Periodo de seguimiento: 1 año Pérdidas post aleatorización: Excluidos de análisis por protocolo, 32 (35%), 37 (40%) y 32 (33%) respectivamente de grupos A, B y C. se realiza análisis por intención de tratar	Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): <i>Primary outcomes--></i> <u>1) área bajo la curva (AUC) de HAQ y Disease Activity Score (DAS)</u> La diferencia en el AUC DAS entre iTDT y iMM era -2.39 (IC95% -4.77 a -0.00, p=0.0497), y -0.91 (IC95% -3.17 to 1.34, p=0.42) entre ambos ttº con GC. Las diferencias ajustadas eran respectivamente -2.61 (IC95% -4.55 a -0.66, p=0.009) y -0.015 (IC95% -1.96 to 1.99, p=0.99). <u>DAS después de 12 meses</u> = 0.08 (IC95% -0.34 a 0.19) inferior en iTDT que en iMM. Las diferencias en DAS entre los distintos GC eran -0.20 (IC95% -0.45 to 0.04). No diferencias en la actividad de la enfermedad se encontraron después de 12 meses entre iTDT y iMM, o entre los dos GCs. 2) la proporción de pacientes con progresión radiológica: no hubo diferencia significativa en SHS después de 12 meses de ttº. Respectivamente 21%, 24% y 23% de pacientes en los grupos A, B y C tuvieron progresión radiológica. <u>HAQ</u> se vió mejoría funcional en todos los pacientes. La diferencia en AUC HAQ entre iTDT y iMM era -1.67 (IC95% CI -3.35 a 0.02, p=0.052), y -0.46 (IC95% -2.04 a 1.12, p=0.57)	Los objetivos del ttº eran obtenidos más rápidamente y mantenido con menor intensificación del ttº con iTDT que con iMM. Sin embargo, no se vieron diferencias radiológicas en la progresión. Ambas terapias puente de glucocorticoides GC (intramuscular y oral) son igualmente efectivas, y en consecuencia, ambas pueden ser utilizadas	Una inyección i-ms puede tener más adherencia. La duración de la disminución de GC era breve (10 sem.) y la dosis inicial (15 mg) inferior en comparación con, por ejemplo, con el plan de ttº COBRA (28 sem. y 60 mg, respectivamente).	1b

				entre ambos GC. Las diferencias ajustadas eran respectivamente: -1.30 (IC95% -2.45 a -0.14, p=0.028) y 0.33 (IC95% -0.84 a 1.51, p=0.58). No diferencias significativas en la capacidad funcional se vieron después de 12 meses. Disability and HRQ parameters a los 12 meses: HAQ: -0.63 (-1.82-0.38) p = 0.14			
Goekoop-Ruiterman, Y 2005	Comparar los desenlaces clínicos y radiológicos de cuatro estrategias de tratamientos diferentes con intensa monitorización en todos los pacientes. Asignación a 1 de 4 tratamientos por bloques estratificado por centros). sobres cerrados con nº de paciente. End point primario: medido al año funcionalidad	Número de participantes / grupo: N=508 incluidos y aleatorizados: - <i>Monoterapia secuencial</i> (n = 126), - <i>combinación de ttº por pasos</i> (n = 121) - <i>combinación inicial con prednisona</i> (n = 133), - <i>combinación inicial con infliximab</i> (n = 128). Características de los participantes: Edad (años): 54 ± 13; 54 ± 13; 55 ± 14; 54 ± 14. ♀ (nº, %): 86 (68); 86 (71); 86 (65); 85 (66). Duración síntomas (mediana, sem. RIQ): 23 (14-54); 26	Intervención grupo experimental: Monoterapia secuencial=15 mg/sem. (MTX), que ↑ a 25-30 mg/sem. si DAS >2.4. pasos posteriores para pacientes con respuesta insuficiente eran monoterapia de SSZ, LEF, MTX con INF, oro con methylprednisolona, y finalmente. MTX + CSA y PRED. Combinación de ttº por pasos: 15 mg./sem MTX, ↑ a 25-30 mg./sem si DAS >2,4. Si respuesta insuficiente se añadió SSZ, seguido por OH-CLQ y PRED; si fallo cambiaron MTX + INF, MTX + CSA + PRED y finalmente a LEF. Combinación inicial con prednisona: 7.5 mg/sem MTX, 2,000 mg/día SSZ, + 60 mg/día PRED (↓ en 7 sem. a 7.5 mg /día). Si DAS	Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): <i>Primary outcomes</i> --> <u>Después de 1 año DAS44 ≤ 2.4:</u> alcanzado por Grupo 1=63/118 (53%) Grupo 2=72/112 (64%) Grupo 3=87/122 (71%) Grupo 4=89/121 (74%) (P = 0.004 para grupo 1 versus grupo 3; P = 0.001 para grupo 1 versus grupo 4; P no significativa para otras comparaciones. <u>DAS44 ≤ 2.4 mantenido:</u> permanecieron en el estadio inicial de ttº más pacientes en grupos 3 y 4 que en grupos 1 y 2 =48 [39%], 43 [37%], 94 [73%], y 102 [81%] de los grupos 1 a 4, respectivamente). De estos 78% en grupo 3 pararon PRED y 50% en grupo 4 pararon infliximab a causa de un DAS 44 persistente ≤ 2.4. <u>D-HAQ (media±DE) basal vs 12 meses</u> Monoterapia secuencial: 1.4±0.7 vs 0.7±0.7	En pacientes con AR precoz, la terapia inicial de combinación Includiendo PRED o INFL se obtuvo una mas temprana mejora funcional y menos daño radiológico después de 1 año que la monoterapia secuencial o terapia de combinación ascendente.	Solo se uso una pauta de Corticoides, siendo los FAMES usados en cada grupo diferente es difícil de valorar el efecto atribuible a cada fármaco	

	<p>medido mediante HAQ Y progresión radiográfica medido mediante el método modificado de Sharp Van der Heijde <i>inclusión:</i> AR precoz según criterios ACR 1987 revisados, duración enf. ≤ 2 años, ≥ 18 años, actividad con ≥ 6 de 66 artic. inflamadas ≥ 6 de 68 dolorosas, VSG ≥ 28 mm/h., o escala global salud ≥ 20 mm de EAV (0-100 mm). Periodo de realización: 1 año reclutamiento entre abril</p>	<p>(14–56); 23 (15–53); 23 (13–46). DAS 44 (media ± DE) = 4.4 ± 0.9, y 72% de los pacientes enf. erosiva en basal.</p>	<p>> 2.4 ↑ MTX 25-30 mg/sem y si respuesta insuficiente se reemplazó por MTX+ CSA + PRED, seguido de MTX+INF+LEF y oro con metilprednisolona, y finalmente por AZA + PRED, si DAS persistente of ≤ 2.4, 1º PRED ↓ a cero después de 28 sem. y MTX ↓ a cero después de 40 sem. Combinación inicial con INF 25-30 mg/sem (3 mg/kg semanas 0, 2, 6 y 8) + MTX. A los 3 meses ↑ INF a 6 mg/Kg cada 8 sem. si DAS >2.4. Extra DAS para ajustar dosis a 8 sem. dentro de 1 sem. antes de siguiente infusión. Si DAS > 2.4, ↑ a 7.5 mg//kg/8 sem. y finalmente 10 mg/kg/8 sem. Si DAS >2.4 cambio a SSZ, LEF, combinacion de MTX+ CSA y PRED, después a oro+metilprednisolona, y finalmente a AZA + PRED. Si buena respuesta persistente (DAS≤2.4 durante 6 meses) ↓ de INF a 10, 7.5, 6 y 3 hasta concluir. Periodo de seguimiento: 1 año Pérdidas post aleatorización: n=17</p>	<p>Basal:1.4 + 0.7 3 meses:1.0 + 0.7 6 meses:0.9 + 0.7 9 meses: 0.8 + 0.7 12 meses: 0.7 + 0.7 combinación de ttº por pasos basal: 1.4 + 0.6 3 meses: 1.0 + 0.6 6 meses: 0.9 + 0.7 9 meses: 0.8 + 0.7 12 meses: 0.7 + 0.6 combinación inicial con prednisona basal: 1.4 + 0.7 3 meses: 0.6+ 0.6 6 meses: 0.5 + 0.5 9 meses: 0.6 + 0.6 12 meses: 0.5 + 0.5 combinación inicial con infliximab basal: 1.4 + 0.7 3 meses: 0.6+ 0.6 6 meses: 0.5 + 0.5 9 meses: 0.5 + 0.6 12 meses: 0.5 + 0.5 p basal NS; p<0.001 grupos 1 y 2 versus grupos 3 and 4.; p<0.001 grupos 1 y 2 versus grupos 3 y 4.; p 0.001 grupos 1 y 2 versus grupos 3 y 4.; p<0.009 grupo 1 versus grupos 3 y 4.; Progresión radiológica de daño articular (mediana, RIQ) /(media±DE): <u>Monoterapia secuencial:</u> - Total, SHS, escala U—448: 2.0 (0.0-7.4) /7.1± 15.4 - Erosión: 0-280: 1.0 (0.0-3.9) /8.5 ±8.2 - Pinzamiento espacio articular, escala 0-108: 1.0 (0.0-3.8) /3.6±8.4</p>			
--	--	--	--	---	--	--	--

	2000 a agosto 2002		<p>abandonaron (4, 6, 5, y 2 pacientes en grupos 1-4, respectivamente). N=4 (5%) interrumpieron la adherencia al protocolo por no cumplimiento (5, 8, 8, y 3 pacientes en grupos 1 a 4, respectivamente), pero no fueron perdidas de seguimiento, y los datos disponibles se incluyeron en el análisis ITT.</p>	<p><u>Combinación de ttº por pasos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Total, SHS, escala U—448: 2.5 (0.0-6.0) /4.3± 6.5 - Erosión: 0-280:1.0(0.0-4.0) /2.6±4.7 - Pinzamiento espacio articular, escala 0-108: 0.0 (0.0-2.4) /1.6±2.9 <p><u>Combinación inicial con prednisona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Total, SHS, escala U—448: 1.0 (0.0-2.5) /2.0±3.0 - Erosión: 0-280: 0.5 (0.0-1.4) /0.9±1.9 - Pinzamiento espacio articular: 0-108: 0.0(0.0-1.9) /1.0±2.4 <p><u>combinación inicial con infliximab:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Total, SHS, escala U—448: 0.5 (0.0-2.3) /1.3±1 4.0 - Erosión: 0-280: 0.0 (0.0-1.5) /0.7± 2.1 - Pinzamiento espacio articular: 0-108: 0.0 (0.0-1.0) /0.6±2.6 <p>† Total SHS, $p < 0.001$ grupos 1 y 2 versus grupos 3 y 4. † Erosión score $p < 0.05$, grupo 1 versus grupos 3 y 4. ‡ Pinzamiento espacio articular $p < 0.05$, grupo 1 versus grupos 3 y 4 y grupo 2 versus grupo 4.</p>			
Verschueren P 2017	EC (Care in ERA) prospectivo de años multicéntrico pragmático open-label aleatorizado de	Screening N=400.basal N=479.pacientes estratificación n=289 alto riesgo; pacientes n=90 bajo riesgo. Aleatorización COBRA clásico n=98; COBRA slim	<p>Pacientes con alto riesgo eran aleatorizados en 3 grupos de tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ COBRA Classic: 15 mg MTX sem, 2 g SSZ día y una pauta descendente semanal de prednisona oral (60-40-25-20-15-10-7.5 mg). 	<p>Desenlaces principales</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cambio DAS28(CRP)= <p>COBRA Classic: 2.5±1.5 COBRA Slim (high risk): 2.3±1.4 COBRA: 2.3±1.5 p Valor: 0.329 Diferencia Classic vs COBRA Slim (IC95%): 0.2 (-0.2 a 0.6)</p>	MTX con una dosis moderada de GC en pauta inductora de remisión (COBRA Slim) se ve como estrategia de ttº accesible, inicial, eficaz, segura, de bajo coste y para los pacientes con	Multicéntrico pragmático open-label aleatorizado de superioridad.	1+

	<p>superioridad. Pacientes AR definidos por criterio ACR 1987. Inclusión: duración enfermedad ≤1 año+ sin DMARD/GC. Excluidos: Pacientes con contraindicación para tt^o intensivo con GCs. Reclutamiento: enero Enero 2009 y Mayo 2013</p>	<p>n=98; COBRA avant garde n=93; MTX-TSU n=47; COBRA slim n=42; perdidas y retiradas: 8; 9; 6; 3; 5. semana 52. COBRA clásico n=90. COBRA slim n=89; COBRA avant garde n=85; MTX-TSU n=44; COBRA slim n=38</p>	<p>► COBRA Slim: 15 mg MTX sem. con una pauta descendente semanal de prednisona oral (30-20-12.5-10-7.5-5 mg). ► COBRA Avant Garde: 15 mg MTX sem., 10 mg leflunomida (LEF) día y una pauta descendente semanal de prednisona (30-20-12.5-10-7.5-5 mg). pacientes con bajo riesgo eran aleatorizados en 2 grupos de tratamiento: ► COBRA Slim. ► MTX subida estricta (MTX-TSU): 15 mg MTX sem., sin esteroide oral. Prednisona ↓ durante 6 sem. hasta 7.5 mg en COBRA Classic y 5 mg en los otros grupos, con mantenimiento hasta la 28 sem. y ↓ hasta completa interrupción en la 34 sem. En la semana 40, MTX en monoterapia era objetivo para todos los grupos excepto COBRA Avant Garde, donde los pacientes eran realeatorizados a MTX o LEF.</p>	<p>Diferencia COBRA Avant Garde vs COBRA Slim: (IC95%) 0.0 (-0.4 a 0.4). ► Remisión: COBRA Classic; COBRA Slim (high risk); COBRA; p Valor; diferencia Classic vs COBRA Slim (95% CI); diferencia COBRA Avant Garde vs COBRA Slim: (IC95%)=64.3%; 60.2%, 62.4%; 0.840; 4.0% (-9.4% a 17.3%); 1.9% (-11.6% a 15.3%). ► Cambio del HAQ: 0.5±0.6; 0.6±0.7; 0.832; -0.1 (-0.4 a 0.2). ► Cambio del HAQ clínicamente importante: 59.6%; 55.8%; 0.876; 1.6% (-18.1% a 21.3%). Cambio de puntuación Sharp van der Heijde (SvdH) basal - semana 52: 0.2±0.3; 0.3±0.5; 0.257; -0.1 (-0.3 a 0.1).</p>	<p>ERA independiente de su perfil pronóstico, se provee como un método de tt^o como objetivo a seguir.</p>		
--	--	--	--	---	--	--	--

Pregunta clínica 3

En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia del tratamiento de inicio con la combinación de FAME convencionales en triple terapia?

Tablas de síntesis de la evidencia

Referencia	Estudios	Población	Intervención Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la Evidencia
Hazlewood 2016	Revisión sistemática de ECA Objetivos: Comparar MTX en monoterapia o combinación en pacientes naïve o con respuesta incompleta Periodo de búsqueda: Hasta el 19 de Enero de 2016	Pacientes adultos (>18 años) con AR de acuerdo a los criterios de clasificación 1958, 1987 o 2010	Intervención MTX + SSZ + HCQ +/- GC Comparación MTX+SSZ MTX+HCQ [3] MTX+GC oral [5] MTX+ etanercept Escalada de MTX a MTX+ etanercept Escalada de MTX a triple terapia	Por subgrupo de pacientes: Resultados de la meta-regresión para pacientes naïve para MTX: Efecto medio de triple terapia respecto a MTX (95% intervalo fiable) ACR50= 2.32 (1.17 a 4.79) Cambio medio en Sharp-VdH en un año. Diferencia media estandarizada= -0.03 (-0.75 to 0.72)	Triple terapia es superior a MTX en monoterapia. No hay diferencias estadísticamente significativas entre triple terapia versus MTX más etanercept como tratamiento de inicio.	La calidad de la evidencia es moderada porque está basada en comparaciones indirectas. Además, la calidad de los estudios incluidos es moderada. Los estudios que incluyen progresión radiográfica son limitados y esto puede ser una fuente de heterogeneidad	1+

<p>Calguneri 1999</p>	<p>Objetivos: Comparar monoterapia con combinación de FAME Diseño: ECA Periodo de realización: 1993 a 1997</p>	<p>Número de participantes por grupo: 60 monoterapia 60 combo con 2 FAME 60 triple terapia Características de los participantes: AR de >6 meses de duración, 49 años, 80% mujeres, 62-78% FR+, duración de la enfermedad ≈2 años.</p>	<p>Grupos: Monoterapia: MTX (7.5-15mgmg) o SSZ (1-3g/d) o HCQ (200mg/día) Combo: MTX+SSZ o MTX+HCQ Triple terapia: SSZ +MTX HCQ Periodo de seguimiento: 2 años de seguimiento Pérdidas post aleatorización : 3 pacientes en el grupo de monoterapia, 4 en el combo y 2 en triple</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Remisión de acuerdo a criterios ACR 31.5% vs 44.6% vs 60.3% (p=0.007) Progresión radiográfica (Larsen's modificado) 24.5% vs 64.2 vs 68.9% (monoterapia vs combo/triple p=0.001)</p>	<p>Los autores recomiendan usar terapia combinada de inicio.</p>	<p>La triple terapia de inicio es más eficaz que monoterapia y combo de dos FAME. No se menciona aleatorización ni enmascaramiento (solo el radiólogo fue ciego) Se considera un ECA pero con un nivel de evidencia menor por el riesgo de sesgos en cuanto a la aleatorización y al enmascaramiento</p>	<p>2+</p>
----------------------------------	--	--	--	--	--	--	-----------

<p>Mottonen 1999 FIN-RACo</p>	<p>Objetivos: comparar eficacia y tolerabilidad de triple terapia frente a tratamiento con FAME en monoterapia para conseguir la remisión Diseño: ECA Periodo de realización: abril 1993- mayo 1995</p>	<p>Número de participantes por grupo: 97 triple terapia +prednisolona 98 monoterapia +/- prednisolona Características de los participantes: Mujeres: 58%- 66%; edad media: 47-48; duración de la enfermedad (meses): 7-8; RF+: 70-66%</p>	<p>Intervención grupo experimental: SSZ (500mg/12h) +MTX (7.5mg) + HCQ (300mg/día) +prednisolona Intervención grupo control: Tratamiento en monoterapia con un FAME (SSZ, MTX, AZA, HCQ, penicilamine) con o sin prednisolona Periodo de seguimiento: 2 años de seguimiento Pérdidas post aleatorización : 87 (90%) en el grupo de triple terapia y 91 (93%) en el de monoterapia completaron el tratamiento</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Remisión: 37% frente a 18% (p=0.003) ACR50 primer año: 75% frente a 60% (p=0,028) ACR50 segundo año: 71% frente a 58% (p=0,058) ACR20: resultados similares 78% (69-80) frente a 84% (75-90) Mayor progresión en monoterapia (Larsen score): 2 (0-4) a 4 (0-14) triple terapia 2 (0-8) a 12 (4-20) monoterapia Efectos adversos: Similar entre grupos (70-71%), mayor elevación de transaminasas en el grupo de monoterapia (23% frente a 11%)</p>	<p>Los autores concluyen que la triple terapia es más eficaz y no tiene mayores efectos adversos para conseguir la remisión en pacientes con artritis precoz</p>	<p>Diferencias estadísticamente significativas a favor de triple terapia a los 12 meses, pero no estadísticamente significativas a los 24 meses. No hay enmascaramiento Es un estudio abierto NOTA: En este ECA se usa el Larsen de 1977 con un rango de 0-250 y un CMD (Cambio mínimo detectable) de 3.2% que equivale a 8 unidades [14]</p>	<p>1+</p>
--	---	---	--	--	--	---	-----------

<p>Saunders 2008</p>	<p>Objetivos: Comparar triple terapia con “step-up” Diseño: ECA Periodo de realización: febrero 2003-marzo 2005</p>	<p>Número de participantes por grupo: 47 “step-up” 49 triple terapia Características de los participantes: 76-79% mujeres, edad 55 años, RF+69-72%, duración de la enfermedad 10-13 meses.</p>	<p>Intervención grupo experimental: SSZ monoterapia (3 meses)> añadir MTX>HCQ Intervención grupo control: SSZ (500mg/12h) +MTX (7.5mg) + HCQ (200mg/día) Periodo de seguimiento: 12 meses Pérdidas post aleatorización : 3 perdidas de seguimiento en el “step-up” y 1+1 muerte en el de triple terapia</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): ACR20: 0.47 (0.2, 1.1) ACR50: 0.7 (0.3, 1.6) ACR70: 0.6 (0.2, 1.5) EULAR remisión: 0.6 (0.3, 1.4) No hay diferencias en cuanto a progresión radiográfica: Cambio en el Sharp Score desde la visita basal a la de 12 meses= 6 ± 5.3 in step-up frente a 6.6 ± 7 en triple terapia</p>	<p>El tratamiento intensivo con FAME en artritis precoz mejora de forma significativa la actividad de la enfermedad y la capacidad funcional.</p>	<p>No se encontraron diferencias significativas entre la triple terapia de inicio o la estrategia “step-up” Los pacientes son valorados cada tres meses por un “metrologist” que es ciego pero cada mes por el mismo reumatólogo que no lo es. La aleatorización se realizó mediante un software. Se considera un ECA pero con un nivel de evidencia menor por el riesgo de sesgos en cuanto a la aleatorización y al enmascaramiento</p>	<p>2+</p>
<p>Rantalaiho 2010 Secundario FIN-RACo</p>	<p>Objetivos: Evaluar progresión radiográfica después de 5 y 11 años en pacientes con</p>	<p>Número de participantes por grupo: 65 Triple terapia (SSZ +MTX + HCQ +prednisolona) 65 Monoterapia</p>	<p>Intervención grupo experimental: FIN-RACo=: SSZ (500mg-twice día) +MTX (7.5mg) + HCQ</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Cambio medio en el Larsen desde la visita basal a los 11 años: (p=0.037)</p>	<p>Pacientes tratados inicialmente con triple terapia durante los 2 primeros años mantienen menor progresión radiográfica a largo plazo en</p>	<p>En un modelo de regresión logística la progresión radiográfica a los 11 años fue mayor en pacientes con monoterapia y FR+ No hay enmascaramiento (estudio abierto)</p>	<p>1+</p>

	<p>triple frente a monoterapia</p> <p>Diseño: Análisis secundario de ECA previo (FIN-RACo)</p> <p>Periodo de realización: Abril 1993 a mayo 1995</p> <p>ECA, después de 2 años abierto</p>	<p>Características de los participantes: Mujeres: 58%-66%; edad media: 47-48; duración de la enfermedad (meses): 7-8; RF+: 70-66%</p>	<p>(300mg/día) +prednisolona</p> <p>Intervención grupo control: SINGLE</p> <p>monoterapia con un DMARD (SSZ, MTX, AZA, HCQ, penicilamine)</p> <p>Periodo de seguimiento: 2 años para el ECA,</p> <p>Radiografías a los 11 años</p> <p>Pérdidas post aleatorización :</p> <p>87 (90%) en el grupo de triple terapia y 91 (93%) en el de monoterapia completaron el tratamiento</p>	<p>FIN-RACo: 17 (95% CI, 12 to 26)</p> <p>SINGLE: 27 (95% CI, 22 to 33)</p>	<p>comparación con monoterapia</p>	<p>No menciona cómo se realiza aleatorización</p> <p>Una limitación importante (aunque analizada en el trabajo) es la falta de homogeneidad en lo que ocurre en los pacientes entre el año 2 y 11 en lo que a la terapia recibida se refiere</p>	
--	--	---	---	---	------------------------------------	--	--

<p>Merisalo-Repo 2013</p> <p>NEO-RACo</p>	<p>Objetivos: Determinar si infliximab + triple terapia es superior a triple terapia de inicio. Diseño: ECA, doble ciego, multicéntrico Periodo de realización: Marzo 2003- Abril 2005</p>	<p>Número de participantes por grupo: 50 FIN-RACo + INFL 49 FIN-RACo + placebo Características de los participantes: RA (1987 criterios revisados), 67% mujeres, duración mediana de la enfermedad 4 meses, 76% con FR+ y 37% con erosiones</p>	<p>Intervención grupo experimental: FIN-RACo + INFL (3mg/kg) Intervención grupo control: FIN-RACo + placebo Periodo de seguimiento: 24 meses Pérdidas post aleatorización : 46 (92%) en el grupo de INFL y 45 (92%) en el de placebo completaron el tratamiento. 1 paciente en el grupo de INFL y 2 en el placebo no completaron los 2 años de tratamiento por falta de eficacia.</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Remisión ACR: 66% frente a 53% (p=0.19) a los 24 meses Remisión sostenida (de 6 a 24 meses): 26% frente a 10% (p=0.0042) El tiempo para alcanzar remisión fue más corto en el grupo de INFL No diferencias en HAQ Progresión radiográfica: <i>Sharp-van der Heijde (SVdH)</i>: -0.2 frente a 1.4 (p=0.0058) <i>Larsen</i>: 0.4 frente 1.7 (p=0.079)</p>	<p>Los autores concluyen que la mayoría de pacientes entran en remisión y desarrollan una progresión radiográfica insignificante con triple terapia. Añadir INFL los 6 primeros meses podría frenar la progresión radiográfica</p>	<p>No información sobre el proceso de aleatorización. La diferencia más llamativa es que los pacientes con INFL alcanzan la remisión antes, pero a los 24 meses el porcentaje de remisión es igual. Respecto a la progresión radiográfica, aunque el score para el SVdH es menor en el grupo de INFL la diferencia mínima detectable para este índice radiográfica es de 5 unidades [15] por lo que estas diferencias posiblemente no sean clínicamente relevantes.</p>	<p>1+</p>
--	--	---	---	---	--	---	-----------

<p>Rantalaiho 2014</p> <p>Secundario NEO-RACo</p>	<p>Objetivos: Determinar si añadir INFL a triple terapia de inicio tiene mayor eficacia. Diseño: ECA, doble ciego, multicéntrico Periodo de realización: Marzo 2003- Abril 2005, Evaluación clínica y radiológica a los 5 años</p>	<p>Número de participantes por grupo: Características de los participantes: Mismos pacientes que NEO-RACo</p>	<p>Intervención grupo experimental: FIN-RACo + INFL (3mg/kg) Intervención grupo control: FIN-RACo + placebo Periodo de seguimiento: 24 meses Evaluación radiográfica a los 5 años Pérdidas post aleatorización : 46 (92%) en el grupo de INFL y 45 (92%) en el de placebo completaron el tratamiento. 1 paciente en el grupo de INFL y 2 en el placebo no completaron los 2 años de tratamiento por falta de eficacia.</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): ACR Remision a los 5 años: FIN-RACo + INFL 60% (95% CI 44% a 74%) 49 FIN-RACo + placebo 61% (95% CI 45% a 75%) No hay cambios en el Sharp/van der Heijde desde la visita inicial a la de 5 años: 1.6 (95% CI 0.0 a 3.4) y 3.7 (95%CI 2.2 a 5.8) p=0.13 Nota: La diferencia mínima detectable para el método Sharp/van der Heijde es de 5.0 unidades [15]</p>	<p>Anadir infliximab los 6 primeros meses no aporta ningún beneficio al tratamiento a los 5 años</p>	<p>Con triple terapia de inicio se consiguen altos porcentajes de remisión y se frena la progresión radiográfica. Añadir infliximab no aporta ningún beneficio adicional.</p>	<p>1+</p>
--	--	---	--	---	--	---	-----------

<p>Levitsky 2016</p>	<p>Secundario Compara NEO-RACo con FIN-RACo</p> <p>Objetivos: comparar progresión radiográfica en pacientes incluidos en 2 ECA previos usando un modelo de predicción radiográfica</p> <p>Diseño: Metodología específica llamada POPeRA para evaluar progresión radiográfica</p>	<p>Número de participantes por grupo: 144/160 (90%) FIN-RACo 90/91 (99%) NEO-RACo</p> <p>Características de los participantes: Mismos pacientes que FIN-RACo y NEO-RACo</p>	<p>Intervención grupo experimental/control: <u>FIN-RACo</u> Combo: SSZ (500mg-twice daily) +MTX (7.5mg) + HCQ (300mg/day) Single (1 DMARD) <u>NEO-RACo</u> FIN-RACO+INFL FIN-RACO+Placebo Periodo de seguimiento: 2 años los ECA y datos radiográficos a 5 años Pérdidas post aleatorización : mismas que ECA previos</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Pacientes FR+ en ambos estudios presentaron mayor progresión radiográfica a los 2 y 5 años: FIN-RACo: 12 (IQR 3.8, 19.3) vs 4 (1.0, 17.5), p=0.022 a los 2 años 21.0 (IQR 9.0, 32.3) vs 11.0 (1.0, 22.8), p=0.002 a los 5 años NEO-RACo: 2.0 (IQR 1.0, 5.0) vs 1.0 (1.0, 3.0), p=0.052 a los 2 años 3.0 (IQR 1.0, 9.0) vs 1.0 (1.0, 4.0), p=0.046 a los 5 años FIN-RACo: combo superior a monoterapia en cuanto a progresión radiográfica. NEO-RACo: diferencias significativas solo para los pacientes con FR+.</p>	<p>La terapia combinada es más eficaz para prevenir progresión radiográfica que monoterapia. Anadir anti-TNF solo tendría cierto beneficio en pacientes seropositivos (FR+)</p>	<p>Datos de 2 ECA, uno de ellos no ciego Aunque las diferencias radiográficas tienen una p significativa tener en cuenta las unidades. El cambio detectable mínimo para Larsen es 8 y para Sharp/vdHeijde 5 unidades</p>	<p>Subanálisis que incluye datos de FIN-RACo NEO-RACo</p>
-----------------------------	--	---	---	--	---	--	---

Tratamiento del paciente resistente a FAME convencional

Pregunta clínica 4

En pacientes con artritis reumatoide con fracaso a metotrexato en monoterapia, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o terapia combinada con FAME convencionales?

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
van Vollenhoven 2012	Objetivos: Evaluar dos opciones de tratamiento agresivo en pacientes con AR temprana con respuesta inadecuada tras 3-4 meses de MTX Compararon la adición	Número de participantes por grupo: En el diseño original se requerían 200 pts por grupo para detectar entre ambos una diferencia del 15% en el objetivo primario con un poder del 90% ($\alpha=0.05$). Por problemas en el reclutamiento, disminuyeron a	Intervención grupo experimental: 130 pts MTX 20mg/sem +SSZ (1000mg cada 12 horas) + HCQ (400mg/día) permitido: aumentar SSZ hasta 1500mg/12h por inef disminuir SSZ y/o HCQ o sustituir ambos por CSA (2,5mg/Kg hasta 5mg/kg diario) Intervención grupo control: 128 pts	Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): <u>TT vs MTX-INF</u> <u>Primary outcome (12 m):</u> <u>Nº pacientes que consiguen Buena Respuesta EULAR (n%)</u> <u>Risk p)</u> 32(25) vs 50(39) 1.59 (1.10-2.30) p=0.016 <u>Secondary outcomes (12m):</u> Buena o Moderada respuesta EULAR 64(49) vs 77(60) 1.22(0.98-1.53) p=0.082 ACR 20	<u>Primer año</u> Los resultados del primer año del estudio Swefot muestran que en los pacientes con respuesta inadecuada a MTX es más eficaz añadir un TNFi (INF) que FAMEs (SSZ+HCQ) para conseguir una Buena respuesta EULAR Estos resultados fueron robustos estadísticamente y estuvieron apoyados por la mayoría de los objetivos secundarios a 12 meses. No obstante, la TT fue eficaz en un porcentaje considerable de pacientes.	<u>Primer año</u> Los resultados a 1 año son en realidad tras 9 meses de tratamiento combinado, ya que los 3 primeros meses era MTX en monoterapia. Monoterapia fue eficaz en 30% de pts., lo que justifica comenzar por MTX. La proporción de pts con prednisona es inusualmente baja. La naturaleza abierta del estudio puede	2++

<p>de SSZ+HCQ con la adición de TNF (INFX)</p> <p>Diseño: ECA no ciego</p> <p>Periodo de realización: Entre Oct, 2002, y Dic, 2005,</p>	<p>125-130 ptes en cada grupo, lo que redujo el poder a 75% (($\alpha=0.05$) para detectar la diferencia del 15%</p> <p>Reclutados: 493</p> <p>Iniciaron tto con MTX 487</p> <p>Randomizados: 258 ptes</p> <p>SSZ+HCQ: 130</p> <p>INF: 128</p> <p>Características de los participantes: Adultos con AR < 1 año</p> <p>Media desde inicio de síntomas 6 meses</p> <p>>75% mujeres</p> <p>No FAMEs previos</p> <p>DAS >3,2</p> <p>Media DAS28 >5,9</p> <p>Prednisona 10% (<10mg)</p>	<p>MTX 20mg/sem + INF (3mg/Kg de peso en las sem o, 2, 6 cada 8sem)</p> <p>Permitido: cambio en frecuencia de INFX cada 6 sem (13 ptes) si inef sustitución por ETN (50mg sem) (1pte) si toxic</p> <p>Todos los pts MTX 20mg/w durante 3-4 m y después si DAS>3,2 random DAS<3,2 no rando</p> <p>Periodo de seguimiento: 24 meses</p> <p>Pérdidas post aleatorización: A 12 meses, INF 23 pts</p> <p>SSZ+HCQ 41pts (p=0.0141).</p> <p>A 24 months, INF 38 pts</p> <p>SSZ-HCQ 56 pts</p>	<p>37(28) vs 54(42) 1.48(1.06-2.08) p=0.026</p> <p>ACR 50</p> <p>19.5(15) vs 32(25) 1.71(1.02-2.86) p=0.042</p> <p>ACR 70</p> <p>9(7) vs 15(12) 1.69(0.77-3.73) p=0.204</p> <p><u>Secondary outcomes (24m)</u></p> <p>Buena respuesta EULAR</p> <p>40 (31%) vs 49 (38%) p=0.204</p> <p>Buena o moderada respuesta EULAR 65 (50%) vs 75 (59%) p=0.166</p> <p>ACR20</p> <p>43 (33%) vs 51 (40%) p=0.259</p> <p>ACR50</p> <p>28 (22%) vs 38 (30%) p=0.134</p> <p>ACR70</p> <p>18 (14%) vs 21 (16%) p=0.566</p> <p><u>vdH m-Sharp score</u></p> <p>Media (DE) 12.15(15.99) vs 9.14(13.37) Mediana (IQR) 9(0-14) 5(0-12.25) p=0.118</p> <p>Incremento desde basal a 24 meses Media (DE) 7.23(12.72) vs 4.00(10.05)</p> <p>Mediana (IQR) 3(0-11.25) vs 1(0-5)</p> <p>Treatment difference (95% CI); p value 3.23 (0.14 to 6.32); 0.009</p> <p>Efectos adversos: 107 EA que estuvieron balanceados en los dos grupos.</p>	<p>Por lo tanto, al analizar por grupos de pacientes, la combinación con un antiTNF fué inquivocamente superior, pero factores individuales específicos permiten considerar la combinación alternative (TT).</p> <p><u>Segundo año</u></p> <p>La ventaja conseguida durante el primer año de añadir INF respecto a añadir SSZ-HCQ a pacientes con AR precoz que no responden a MTX, se pierde durante el segundo año, no encontrándose diferencias clínicas entre ambos grupos a los 18 ni a los 24 meses. INF consiguió mejores resultados radiológicos que FAME a los 24 meses. Nuestro estudio indica que debemos tener precaución al seguir las guías EULAR a largo plazo. El beneficio de anti-TNF respecto a la combinación de FAME (mayor respuesta clínica a 1 año y mejores resultados Rx) debe ser sopesado contra la ausencia de una diferencia clínica convincente a los dos años y</p>	<p>condicionar el mayor abandono de pacientes con FAMES. La posibilidad de cambiar la dosis de SSZ o la frecuencia de INF puede condicionar los resultados. Para buena-moderada respuesta EULAR y para ACR 70 no hubo diferencias significativas</p> <p><u>Segundo año</u></p> <p>La diferencia numérica entre ambos brazos disminuyó en el tiempo a partir de 9 meses de randomización y no se consiguieron diferencias estadísticamente significativas en eficacia desde 18 meses de basal. El brazo de INF tuvo menos progresión radiológica. Estos resultados pueden apoyar la decisión de emplear anti-TNF en los pacientes de mal</p>	
---	--	---	--	---	---	--

				<p>EA hematológicos, mucocutáneos y SNC, fueron más frecuentes con TT.</p> <p>EA hepáticos, infecciones y reacciones alérgicas fueron más frecuentes con MTX-INFx</p> <p>Eventos n (%) TT vs MTX-INF Total, EA 58(45%) vs 49(38%) Hematológicos 5(4%) vs 1(1%) Hepáticos 2(3%) vs 7(5%) Infecciones 1(1%) vs 8(6%) Piel y alergias 4(3%) vs 16(13%) Gastrointestinal 18(14%) vs 3(2%) Sistema respiratorio 2(3%) vs 4(3%) Hipertensión 2(3%) vs 0(0%) Ojos 2(3%) vs 0(0%) Oídos 1(1%) vs 0(0%) SNC y SNP 7(5%) vs 1(1%) Musculoesqueléticos 0(0%) vs 1(1%) Psiquiátricos 5(4%) vs 0(0%) Generales 4(3%) vs 4(3%) Neoplasias 0(0%) vs 1(1%) Laboratorio 1(1%) vs 2(2%) Inespecíficos 4(3%) vs 1(1%) Eventos adversos graves 1(1%) vs 2(2%)</p>	<p>un coste sustancialmente mayor.</p> <p>Para los pacientes que fallan a MTX, añadir la combinación de FAMEs es una opción válida.</p>	<p>pronóstico, pero no justifican su empleo (sobre la TT) en todos los pacientes que no responden a MTX, sobre todo si se sigue una estrategia T2T</p>	
Moreland 2012	Objetivos: Evaluar si es mejor tratar intensivamente a todos	Número de participantes por grupo: 895 participantes seleccionados y	Diseño factorial 2X2 para los 4 brazos de tratamiento – IE: immediate treat with MTX + ETN	Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): DAS28-ESR y remisión. El desenlace primario fue la media DAS28-VSG de la semana	El estudio TEAR, doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron pacientes con AR temprana activa, demostró que los	Estudio bien diseñado, doble ciego que no encuentra diferencias que justifiquen comenzar	1+

<p>los pacientes con AR temprana usando combinaciones de fármacos o reservar este enfoque a los pacientes que no tienen una respuesta apropiada al MTX (determinado por DAS28-ESR > 3,2 en la semana 24) (intensificación) y evaluar si la combinación de MTX + ETN es superior a la combinación de MTX + SSZ + HCQ en pacientes</p>	<p>755 randomizados</p> <p>*376 en grupo de tratamiento inmediato (I): 244 MTX-ETN (IE) 132 TT (IT)</p> <p>*379 en grupo de intensificación (S): 255 MTX-ETN (SE) 124 TT (ST)</p> <p>Características de los participantes: Adultos, con AR < 3 años (ACR1987), 4 ó > NAD y NAT de 28-FR ó ACPA ó 2 erosiones, no BIOLOG previos, no infecciones graves, no mantoux+, no < 2m de LF, HCQ or SSZ, no > 37,5mg MTX Female 69% o > Caucásicos > 75% Media edad 50 a Media duración < 5m FR > 87 FR or ACPA > 90</p>	<p>- IT: immediate treat with TT (MTX+SSZ+HCQ)</p> <p>- SE: <u>Intensificación de MTX a MTX+ETN si DAS28-ESR > 3.2 en la semana 24, y</u></p> <p>- ST: <u>Intensificación de MTX a Triple Terapia (TT) si DAS28-ESR > 3.2 en la semana 24</u></p> <p>Intervención grupo experimental:</p> <p>ST: TT (intensificación en IR-MTX))</p> <p>Intervención grupo control:</p> <p>SE: MTX-ETN (intensificación en IR-MTX)</p> <p>La aleatorización de los brazos de los pacientes que inician MTX y se les añadirá ETN o SSZ-HCQ si DAS > 3,2 en semana 24 (intensificación) se realizó en la visita basal (como a todos los pacientes). Todos los sujetos y personal del sitio (incluidos los reumatólogos) fueron ciegos (desde la visita basal y durante toda la duración del ensayo) a la asignación del tratamiento y el cambio a la medicación activa en el período de intensificación.</p> <p>Al principio recibieron:</p> <p>ST: MTX + PBO de SSZ e HCQ.</p> <p>SE: MTX + PBO de ETN</p>	<p>48 a la semana 102. En la semana 24, el 28% de los sujetos que estaban inicialmente en los 2 brazos de MTX sólo (SE y ST) consiguieron un DAS28-VSG < 3.2 y por lo tanto no intensificaron el tratamiento. El 72% restante intensificó a ETN o SSZ + HCQ como estaba determinado en la aleatorización basal. No se encontraron diferencias significativas en el análisis del desenlace primario entre los 4 grupos en el DAS28-VSG entre la semana 48 y la semana 102 (p = 0,28), ni por la medicación recibida (para MTX + ETN vs TT, p = 0,48), ni por el régimen de tratamiento (inmediato versus intensificación, P = 0,55). Tampoco se encontraron diferencias entre los 4 brazos en el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión DAS28-VSG (56,6% en IE, 59,1% en IT, 52,9% en SE y 56,5% en ST; p = 0,93). <u>Respuesta ACR y respuesta clínica mayor.</u></p> <p>En el mes 6, ambos grupos de tratamiento inmediato tuvieron una mayor proporción de sujetos que alcanzaron las respuestas ACR20, 50 y 70 en comparación con los grupos de step-up (allp = 0,0001), sin diferenciar entre el tratamiento recibido (MTX + ETN</p>	<p>tratamientos con TT (MTX +SSZ+HCQ) y con MTX + ETN dieron resultados clínicos comparables y pequeñas diferencias radiográficas después de 2 años de terapia. La monoterapia inicial con MTX con un tratamiento combinado de intensificación a los 6 meses, cuando es necesario, puede resultar en un ligero retraso en alcanzar los mismos resultados desde la semana 48 hasta la semana 102 con respecto a los logrados con terapias combinadas inmediatas.</p>	<p>el tratamiento de forma intensiva sobre la estrategia de comenzar con MTX e intensificar cuando sea necesario; y tampoco encuentra diferencias significativas, ni siquiera en la progresión Rx entre la TT y MTX-ET en pacientes con respuesta inadecuada a MTX. En vista de estos resultados, cabría plantearse iniciar tratamiento con MTX y añadir SSZ e HCQ si no es suficiente y reservar el tratamiento biológico para aquellos pacientes con mal pronóstico.</p>	
---	--	--	--	---	--	--

<p>que no tienen una respuesta adecuada a MTX en la semana 24 (DAS28-ESR > 3.2)</p> <p>Diseño: ECA doble ciego a 2 años</p> <p>Diseño factorial 2X2</p> <p>Periodo de realización: Diseñado en 2000 y realizado en 2004,</p>	<p>No FR/ACPA+ → Erosiones >5% Cortic (<10mg) >30% HAQ 1(0.4)</p> <p><u>Grupo SE (255)</u> Edad 48.5(13) a Mujer 69% Blancos 78.4% Duración enf 2.9(5.6) m FR/ACPA 94.5% y Erosiones 5.5% FAMES previos 22.8% Prednisona 43.5% DAS28 5.5(1.1) HAQ 1(0.4) Sharp S. 4.4(7.2)</p> <p><u>Grupo ST (124)</u> Edad 49.3(12) Mujer 70,2% Blancos 85.5% Duración enf 4.5(7.6) FR/ACPA 90.3% Erosiones 9.7% FAMES previos 17.7% Corticoides 33.1% DAS28 5.5(1.1) HAQ 1(0,4) Sharp S. 7.2(17)</p>	<p>Periodo de seguimiento: 102 semanas</p> <p>Pérdidas post aleatorización: La tasa de abandono fue 32.1%, (67.9% de los participantes completaron los dos años del ensayo)</p> <p>Por grupos: IE: 168(68.8%) IT: 82 (62.1%) <u>SE: 182(71.4%)</u> 33 antes de 6m ó medicación activa y otros 17 y 23 antes de 1 y 2 año, respectiv. <u>ST: 81 (65.3%)</u> 21 antes de 6m ó medicación activa y otros 7 y 15 antes de 1 y 2 año</p> <p>No hubo diferencias en las pérdidas entre los 4 brazos de tratamiento (p = 0,73), ni en el momento del tratamiento (para el inmediato frente al de intensificación, p = 0,61), ni para el tipo de medicación (para ETN + MTX vs TT, SE = 0,18).</p>	<p>o TT). Para el año 2, la única diferencia significativa de tratamiento en la semana 102 fue entre los grupos ETN y TT para ACR70 (18,2% vs 11,3%, P = 0,01).</p> <p><u>Función y discapacidad.</u> Todos los grupos demostraron una mejoría similar en el primer y segundo año, sin diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento y el momento del tratamiento combinado.</p> <p><u>Resultados radiográficos.</u> No hubo diferencias en el cambio en las puntuaciones de la semana 102 de la línea de base cuando se comparó el incremento con la terapia de combinación inmediata, independientemente del tratamiento asignado (para el aumento inmediato frente al incremento, P = 0,74).</p> <p>El grupo asignado para recibir MTX + ETN tuvo un aumento menor en las puntuaciones de Sharp en comparación con las que recibieron TT (0,64 vs 1,69; P = 0,047). Se demostró la progresión radiográfica (definida como un cambio de 0,5 de la semana 0 a la semana 102), en 33,6% pts. El porcentaje de sujetos sin progresión radiológica fue: 79,4% de IE, 64,9% de IT, 71,1% de SE y 68,3% de ST (P = 0,33). Un análisis</p>			
---	--	--	--	--	--	--

		<p>No hubo diferencias significativas entre los grupos, en cuanto a las características, actividad basal de la enfermedad, FAMEs previos o corticoides.</p>		<p>de regresión de rango para atenuar el efecto de este outlier, dio lugar a una diferencia nominal entre MTX + ETN y TT grupos (P = 0,069).</p> <p><u>Respuesta a 2 años (TT vs MTX-ET)</u> DAS28 2.8 (1.3) vs 3.0(1.4) HAQ 0,9(0.3) vs 0,9(0.3) Sharp 6.2(8.9) vs 4.8(7.2) Efectos adversos: No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en el número de participantes que experimentaron acontecimientos adversos (AE) o acontecimiento adverso grave (SAE) (p = 0,47). No hubo diferencias en el número medio de eventos para los participantes que informaron por lo menos 1 AE y/o 1 SAE (p=0,13). No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en el número de participantes que experimentaron SAE (p = 0,94) <i>Pacientes con AE/SAE (ET vs TT)</i> 187(73.3) vs 92(74.2) <i>Tipo de AE, media DE (rango)</i> 4.1 3.1 (1 18) vs 3.4 2.9 (1 13) <i>Ptes con un SAE</i> 32 (12.5) vs 16 (12.9) <i>Eventos, media DE (rango)</i> 1.2 0.4 (1 2) vs 1.3 0.5 (1 2) <i>Muertes†</i> 2 vs 0 <i>SAEs, incluyendo muerte</i> 38 vs 21</p>			
--	--	---	--	--	--	--	--

				<p>Sangre y Sistema linfático 0 vs 1 Cardíacos 4 vs 5 Ojos 0 vs 1 General y sitio administración 2 vs 0 Infecciones e infestaciones 7 vs 3 Metabolismo y nutrición 0 vs 2 Musculoesqueletical y CT 4 vs 0 Neoplasias, 0 vs 1 sistema Nervioso 3 vs 2 PEmbarazo 1 vs 0 Psiquiatrico 0 vs 1 Sistema Reproductivo y mama 3 vs 0 Respiratorio 3 vs 1 Cirugía y procedimientos medicos 7 vs 1 Vascular 2 vs 0</p>			
O'Dell 2013	<p>Objetivos: Comparar la estrategia de añadir cDMARDs (SSZ-HCQ) a MTX con la estrategia de añadir ET a MTX en RA activa a pesar de MTX</p> <p>Diseño: ECA doble ciego, de</p>	<p>Número de participantes por grupo: 353 TT 178 ET-MTX 175</p> <p>Características de los participantes: 18 años ó más >50% varones ACR 1987 MTX 15-25mg/s durante >12s y DAS28>4.4</p> <p>Evolución aproximada de 5 años desde el diagnóstico</p>	<p>Intervención grupo experimental: <u>Grupo TT</u>: recibió SSZ a una dosis de 1 g diario durante 6 semanas, y después aumentó a 2 g al día, y también recibió HCQ, a una dosis de 400 mg al día, y una inyección de PBO de ET semanal. SSZ podía reducirse a 500 mg dos veces al día e HCQ a 200mg día por efectos secundarios inaceptables</p> <p>Intervención grupo control: Grupo ET-MTX: recibieron una inyección de ET50 mg por semana y placebo oral de SSZ y HCQ diariamente.</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): <u>TT vs ET-MTX a 48 Sem</u> Δ DAS28: -2.12 ± 1.28 vs -2.29 ± 1.30 $p=0.26$ Δ CDAI -20.93 ± 12.61 vs -21.56 ± 12.61 $p=0.64$ DAS28LA 57(37.0) vs 65(41.9) $p=0.38$ DAS28 REM 32(20.8) vs 39(25.2) $p=0.36$ ACR20 89(57.4) vs 102(65.8) $p=0.13$ ACR 50 55(35.5) vs 66(42.6) $p=0.20$</p>	<p>En este ensayo cegado, hemos comparado la terapia de FAMEs combinados (SSZ-HCQ) con etanercept en pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX. Nuestros hallazgos sugieren que la adición inicial de SSZ-HCQ a pacientes con respuesta insuficiente y un eventual cambio (switch) a ET-MTX en los pacientes que no consiguen una respuesta adecuada con la TT, permitirá a un porcentaje sustancial de pacientes tener una respuesta adecuada a TT, y por tanto ser tratados de una</p>	<p>El beneficio clínico obtenido con TT a 6 meses no es inferior al obtenido con ET-MTX. Además, la posibilidad de switch a 24 sem bajo unos criterios definidos se mostró como una alternativa útil en ambos sentidos. Dado el precio tan diferente de ambos regímenes de tratamiento y la ausencia de deterioro Rx en los pacientes de</p>	1+

	<p>no-inferioridad Periodo de realización: Desde Julio/2007 hasta Diciembre/2010</p>	<p>Dosis media de MTX en V basal MTX:19.6 mg semanal</p>	<p>Ambos: Si no se alcanzaba una disminución en DAS28 <1,2, el participante era cambiado al régimen terapeutico alternativo.</p> <p>Periodo de seguimiento: 48 semanas</p> <p>Pérdidas post aleatorización: 44 TT: 24 y ET: 20 Switch: TT: 178 → 44ET → 5 pérdidas ET: 175 → 44TT → 3 pérdidas</p>	<p>ACR70 TT 28(18.1) vs 41(26.5) p=0.08 Δ HAQ -0.46 ± 0.82) vs -0.64±0.78 p=0.06 Δ mSharp 0.54±1.93 vs 0.29±3.32 p=0.43</p> <p>Efectos adversos (AE): TT (222) vs ET (219) Muertes 0 vs 1 (0.5) Discontinuación de tratamiento por eventos adversos 12 (5.4) vs 5 (2.3) AE total: De 17 participantes que discontinuaron por AE, lo hicieron 7/12 con AE digestivos 7/12 en el grupo TT y 4/5 con infecciones en el grupo ET-MTX <u>Cualquier AE:</u> 170 (76.6) vs 165 (75.3) fueron similares en los 2. Fueron más frecuentes los GI en el grupo TT Y las infecciones y los cutáneos en el grupo ET-MTX <u>Efectos adversos en ≥5% de los pacientes</u> Ojos 21 (9.5) vs 17 (7.8) GI 66 (29.7) vs 47 (21.5) Generales o sitio de inyección 38 (17.1) vs 41 (18.7) Infecciones 56 (25.2) vs 82 (37.4) Lesiones, envenenamientos o complicaciones de procedimientos 18 (8.1) vs 21 (9.6)</p>	<p>manera más rentable sin afectar adversamente los resultados clínicos. (El cambio a la terapia alternativa a las 24 semanas debido a una respuesta clínicamente insuficiente ocurrió con igual frecuencia en los dos grupos, con 44 /163 participantes (27.0%) pasando de TT a ET-MTX y 44 /165 (26.7%). pasando de ET-MTX a TT. Ambos grupos de participantes que cambiaron tuvieron mejoría en el DAS28 en la semana 48 con la terapia alternativa (P <0,001 para ambas comparaciones))</p>	<p>switch, parece razonable añadir cuando MTX no es suficiente primero la TT y después si es necesario cambiar SSZ-HCQ por el biológico.</p> <p>Pero el ECA está realizado en una población de AR con >50% de varones, con enfermedad de larga evolución que, a pesar de estar activa, solo recibían MTX. Esta situación no es la habitual en nuestra práctica. Por este motivo estas conclusiones, se deben recibir con la cautela precisa.</p>	
--	--	--	---	--	--	---	--

				<p>Laboratorio 29 (13.1) vs 26 (11.9) Musculoesqueléticos 44 (19.8) vs 39 (17.8) SNC-SNP 33 (14.9) vs 41 (18.7) Respiratorio 28 (12.6) vs 24 (11.0) Piel 22 (9.9) vs 36 (16.4) Cualquier SAE 25(11.3) vs 26(11.9) SAEs en $\geq 1\%$ de los pacientes: Gastrointestinal es 4 (1.8) vs 4 (1.8) Infecciones 4 (1.8) vs 9 (4.1) Renales 0 vs 3 (1.4) Procedimientos medicos o quirúrgicos 3 (1.4) vs 4 (1.8) Vasculares 3 (1.4) vs 4 (1.8) Cardiacos 4 (1.8) vs 0 Respiratorios 3 (1.4) vs 0 Otros 6 (2.7) vs 3 (1.4) Ocurrieron un total de 12 infecciones graves en el grupo ET-MTX, uno de ellos resultó en muerte por neumonía. Hubo un caso de aspergilosis pulmonar y otro de sinusitis fúngica recurrente; en ambos casos, los pacientes se recuperaron.</p>			
Lie 2011	Diseño: Estudio observacional, prospectivo longitudinal, multicéntrico	Número de participantes / grupo: No EXPUESTOS: 98 MTX-TNFi (40ET, 28INF, 30ADA)	Factor de exposición: add TNFi (ET, INF or ADA) or sDMARD (SSZ, HCQ, SSZ+HCQ or LF) to MTX Tipo de Comparación: DAS28, SDAI response and remission rates	(n (%)) At 6m: TNFi 68 DMARD 81 DAS28<2.6 TNFi 19 (34.5) DMARD 9 (12.9) p=0.02 (TT 5(15.6) resto 4(10.5) SDAI \leq 3.3	En este estudio observacional longitudinal se comparó la eficacia de la terapia escalonada con TNFi frente a sDMARDs en MTX IR y se encontraron respuestas significativamente mejores	Es un estudio no randomizado y no estandarizado, de corta duración, donde prevalece la decisión del médico.	3

<p>o, con evaluaciones al inicio, después de 3, 6 y 12 meses y luego anualmente . Objetivos: To Comparar la efectividad de añadir FAMES sintéticos vs anti TNF a MTX en pacientes con una respuesta inadecuada a MTX. Periodo de realización: Desde Dic 2000</p>	<p>EXPUESTOS: 129 MTX-sDMARDs (56SSZ, 27HCQ, TT44, 2LF) Características cohorte expuesta: TT 5 NEOPLASIAS PREVIAS 11,6% ENFERMEDADES TIROIDES Dosis media basal de MTX 16.5mg/semana DAS basal (5.01); Características cohorte no expuesta: ETN Algo más jóvenes 4,7% Enfermedad tiroidea Dosis media basal de MTX 17mg/semana DAS basal: 4.98</p>	<p>AND % EULAR good response Periodo de seguimiento: 6-month Perdidas: nº / grupo: TNF: 30 DMARD: 48 (TT11)</p>	<p>TNFi 13(22.0) DMARD 6(8.3) p=0.15 (TT 2 (6.5) resto 4 (9.8)) DAS28≤3.2 TNFi 30(54.5) DMARD 20(28.6) p=0.02 (TT 10 (31.3) resto 10 (26.3)) SDAI≤11 TNFi 39(66.1) DMARD 21(19.2) p=0.001 (TT 8 (25.8) resto 13 (31.7)) EULAR good response TNFi 21 (39.6) DMARD 14(20.9) p=0.10 (TT 6(20.0) resto 8 (21.6)) DAS28 (mean (SD)) TNFi -1.91 (1.46) DMARD -1.03 (1.38) p=0.04 (TT-1.21 (1.39) resto -0.88 (1.36)) SDAI (mean (SD)) TNFi -16.5 (14.5) DMARD -10.0 (14.2)) p= 0.22 (TT-13.9 (14.4) resto-7.1 (13.4)) MHAQ score (0-3) (mean (SD)) TNFi -0.48 (0.48) DMARD -0.27 (0.38) p= 0.08</p>	<p>para la combinación MTX + TNFi para la mayoría de los resultados de la enfermedad a los 6 meses</p>	<p>Los grupos de tratamiento DMARDs son muy heterogéneos. El análisis principal lo hace comparando los resultados agrupados de los diferentes anti-TNF frente a los diferentes FAMES o combinaciones de FAMES. De los incluidos en los criterios de nuestra revisión había dos pacientes con LFN y 44 con TT. Pensamos que las conclusiones obtenidas no tienen mucho peso</p>	
--	---	--	--	--	--	--

Pregunta clínica 5

En pacientes con artritis reumatoide tras el fracaso a FAME convencionales, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o un FAME dirigido?

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
Taylor P 2017 RA-BEAM study	Objetivos: Evaluar los cambios en la actividad de la enfermedad, la conservación estructural y los resultados informados por el paciente (incluyendo la función física), además del perfil de seguridad y efecto secundario de un régimen de 4 mg oral de baricitinib (BARI) una vez al día, en pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada al MTX. Los pacientes habían tenido una <u>respuesta</u>	Número de participantes / grupo: N=2949 reclutados. N=1305 aleatorizados: -Baricitinib (n=487) -Placebo (n=488) -Adalimumab (n=330) N para análisis (1280 pacientes) -Baricitinib (n=480) -Placebo (n=480) -Adalimumab (n=320) Características de los participantes: Edad (años)= 53±2 PBO; 54±2 BARI; 53±12 ADA. -♀ n (%)=382 (78) PBO; 375 (77) BARI; 251 (76) ADA. -Duración AR=10,9 años.	Intervención grupo experimental: Baricitinib 4 mg/día Intervención grupo control: Placebo Adalimumab 40 mg sc/2 sem Periodo de seguimiento: 52 semanas Pérdidas post aleatorización: BARI (N = 427 (88%)) ADA (N = 241(73%) no rescatados); n=45(14%) rescatados.	Magnitud del efecto (valor p): *P≤0.05, **P≤0.01, ***P≤0.001 <u>Primarios</u> ACR20 en la semana 12 -baricitinib vs adalimumab (70% vs 61%, diferencia: 11% (IC95% 2% a 15%)) -baricitinib versus placebo (70% vs. 40%, P<0,001) DAS28-PCR (cambio medio) a la semana 12 -2,24 para baricitinib versus -1,95 para adalimumab, P<0,001 <u>Secundarios</u> sem. 12: DAS28 PCR ≤3,2 (%) PBO, BARI, ADA = 14; 44***, 35*** DAS28 PCR <2,6=4; 24***; 19*** DAS28 VSG ≤3,2 (%) PBO, BARI, ADA = 7; 24***, 21*** DAS28 VSG <2,6=2; 10***; 12***	En los pacientes con AR recibiendo MTX previo, baricitinib fue significativamente superior a placebo y numéricamente similar a ADA en eficacia.	-Sin exponer el método aleatorización -En la semana 16, los pacientes con recuento articular dolorosa e inflamada disminuyeron en <20% en la semana 14 y la semana 16 recibieron open-label rescate (4 mg de baricitinib). Posteriormente, los pacientes recibieron tratamiento de rescate a discreción de los investigadores sobre la base de recuento articular -Cita Financiación Eli Lilly y Incyte.	1+

<p>inadecuada al metotrexato, habiendo recibido 12 semanas o más de terapia antes de la entrada en el ensayo, incluyendo 8 semanas o más a dosis estables de 15 a 25 mg por semana, a menos que se indicaran clínicamente dosis más bajas. Se realizaron comparaciones con placebo y el inhibidor de TNF-α ADA, en pacientes con AR moderadamente a gravemente activos</p> <p>Diseño: ECA multicéntrico (281 centros en 26 países) en fase 3, doble ciego, controlado con placebo (PBO) y ADA. Periodo de realización: Nov 2012-Sep 2015 Periodo de reclutamiento:</p>			<p>sem. 24: DAS28 PCR \leq3,2 (%) PBO, BARI, ADA =19; 52***; 48*** DAS28 PCR $<$2,6=8; 34***; 32*** DAS28 VSG \leq3,2 (%) PBO, BARI, ADA = 10; 32***; 34*** DAS28 VSG $<$2,6=5; 18***; 18*** Sem. 52: DAS28 PCR \leq3,2 (%) BARI, ADA=56*; 48 DAS28 PCR $<$2,6=40; 39 DAS28 VSG \leq3,2 (%) BARI, ADA=39; 36 DAS28 VSG $<$2,6=23; 22 sem. 12: SDAI \leq11 (%)=16; 42***; 35*** CDAI \leq10 (%)=17; 40***; 33*** SDAI \leq3,3 (%)=2; 8***; 7*** CDAI \leq2,8=2; 8; 7 sem. 24: SDAI \leq11 (%)=20; 51***; 48*** CDAI \leq10 (%)=20; 50***; 48*** SDAI \leq3,3 (%)=3; 16***, 14*** CDAI \leq2,8 (%)=4; 16***, 12*** sem. 52: SDAI \leq11 (%)=57*; 49* CDAI \leq10 (%)=57*; 49* SDAI \leq3,3 (%)=23; 18 CDAI \leq2,8 (%)=22; 18 HAQ-DI MCID sem. 12: PBO, BARI, ADA $>$ 0,22=58; 75***; 71*** $>$ 0,3=46; 68***; 64*** sem. 24: PBO, BARI, ADA $>$ 0,22=45; 73***; 64*** $>$ 0,3=37; 67***; 60*** sem. 52: BARI, ADA</p>			
--	--	--	--	--	--	--

	Nov 2012-Sep 2014		<p>> 0,22 = 68**, 58 > 0,3=61; 55</p> <p>Análisis de sensibilidad:</p> <p>Inhibición de Progresión Radiológica del daño articular estructural en las semanas 24 y 52 con Extrapolación Linear para Imputar Valores perdidos</p> <p><i>Progresión radiológica a nivel de paciente en sem.24 (LE): % Pacientes sin progresión (mTSS =rango de puntuación desde 0 a 448, cuya mayor puntuación indica mayor daño estructural articular)</i></p> <p>ΔmTSS $\leq 0 = 70,4$ PBO 81,3***BARI 82,7*** ADA $\leq 0,5 = 75,7$ PBO 88,1*** BARI 89,4*** ADA $\leq \text{SDC} (1,22) = 81,2$ PBO 91,5*** BARI 93,3*** ADA</p> <p><i>Progresión radiológica a semanas 52 (LE):</i></p> <p>mTSS=1.80 PBO 0.71BARI 0.60 ADA Erosión score=1.23 PBO 0.51BARI 0.42 ADA Disminución espacio articular=0.58 PBO 0.21 BARI 0.19 ADA</p>			
--	----------------------	--	---	--	--	--

				<p><i>Progresión radiológica a nivel de paciente en sem.24 (LE): % pacientes sin progresión (cambio desde basal, porcentaje acumulado)</i></p> <p>ΔmTSS: $\leq 0 = 70.4$ Placebo; 79.1** Baricitinib; 81.1** Adalimumab $\leq 0.5 = 70.4$ Placebo 85.2** Baricitinib 86.5** Adalimumab \leqSDC (1.47) = 76.8 Placebo 89.4** Baricitinib 90.1** Adalimumab</p> <p>Inhibición de Progresión Radiológica del daño articular estructural en las semanas 24 y 52 con Ultima Observación Hacia Adelante para Imputar Valores perdidos (LOCF):</p> <p><i>Progresión radiológica a nivel de paciente en sem.24 (LOCF): % Pacientes sin progresión, cambio desde basal</i></p> <p>ΔmTSS: $\leq 0 = 70.4$ PBO; 81.3 *** BARI; 82.4 *** ADA $\leq 0.5 = 77.0$ PBO 88.7 *** BARI 90.1 *** ADA \leqSDC (1.22) = 81.0 PBO 91.9 *** BARI 93.6 *** ADA</p> <p><i>Progresión radiológica a nivel de paciente en sem.24 (LOCF): LSM cambio desde basal</i></p>		
--	--	--	--	---	--	--

			<p>mTSS $\leq 0 = 0.83$ PBO; 0.38^{***} BARI; 0.31^{***} ADA. erosión score= 0.56 PBO; 0.27^{***} BARI; 0.21^{***} ADA. Estrechamiento espacio articular= 0.27 PBO; 0.11^{***} BARI; 0.10^{***} ADA.</p> <p><i>Progresión radiológica a nivel de paciente en sem. 52 (LOCF): % pacientes sin progresión, cambio desde basal, porcentaje acumulado</i></p> <p>ΔmTSS $\leq 0 = 67.9$ Placebo; 78.2^{***} Baricitinib; 80.8^{***} Adalimumab. $\leq 0.5 = 76.0$ Placebo; 86.0^{***} Baricitinib; 88.2^{***} Adalimumab. \leqSDC (1.47) = 79.5 Placebo; 89.9^{***} Baricitinib; 91.7^{***} Adalimumab.</p> <p><i>Progresión radiológica a nivel de paciente en sem.52 (LOCF): LSM cambio desde basal</i> mTSS $\leq 0 = 0.95$ PBO; 0.57^{***} BARI; 0.46^{***} ADA. erosion score = 0.63 PBO; 0.38^{***} BARI; 0.27^{***} ADA. estrechamiento espacio articular= 0.32 PBO; 0.20^{***} BARI; 0.19^{***} ADA.</p>			
--	--	--	---	--	--	--

Referencia	Estudio	Población	Intervención comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
Keystone, E. 2017	<p>Esta es una publicación adicional del ensayo de Taylor 2017</p> <p>Objetivos: Evaluar el efecto de baricitinib en los resultados informados por el paciente (PROs) en los pacientes con artritis reumatoidea activa y una respuesta inadecuada al metotrexato (MTX). Periodo de realización: RA-BEAM: NCT01710358, 23 octubre 2012 a 29 de septiembre 2015</p>	<p>Número de participantes / grupo: N=1307 Aleatorización 3:3:2 a placebo (n=488), baricitinib 4 mg. 1/día (n=487) y adalimumab 40 mg quincenal (n=330). Características de los participantes: PBO; BARI; ADA: -Edad, años=53 (12); 54 (12); 53 (12). -♀, n (%)=382 (78); 375 (77);251 (76). -Duración AR, años, media (SD)=10 (9);10 (9);10 (9).</p>	<p>Intervención grupo experimental: BARI; ADA Intervención grupo control: Placebo Periodo de seguimiento: 52 semanas Pérdidas post aleatorización: Completaron 52 semanas placebo=76 (81,7%); BARI =83 (89,2%). ADA: -no rescatados: n=46 (73%) -rescatados: n=11(17,5%)</p>	<p>Medidas PRO (95% IC) HAQ-DI (mínimos cuadrados) cambio a los 52 sem. desde basal: Baricitinib (n=487) = -0,77 (-0,83; -0.71) p<0,01 Adalimumab (n=330) = -0,66 (-0,73; -0,59) Los porcentajes de pacientes que comunicaron mejoría que cumplió o excedió el HAQ-DI MCID de ≥0,22 en semana 12 para placebo, baricitinib y adalimumab, respectivamente, fueron=58%, 75%, y 71% (p<0,001 para baricitinib vs placebo y adalimumab vs placebo; p=0,302 para baricitinib vs adalimumab) y de 68% y 58% en la semana 52 para baricitinib vs adalimumab (p<0,01).</p>	<p>Baricitinib proporcionó una mejora significativamente mayor en la mayoría de los pros comparados con placebo y adalimumab, incluyendo la función física MJS, dolor, fatiga y calidad de vida. La mejoría se mantuvo hasta el final del estudio (semana 52).</p>	<p>Cita financiación: Eli Lilly y Company y Incyte Corporation.</p>	<p>1+ (la del ensayo de Taylor 2017)</p>

Referencia	Estudio	Población	Intervención comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
Fleischmann R 2017 ORAL Strategy	Objetivos: Este ensayo de fase 3B/4 (ensayo oral de AR (estrategia ORAL) comparó directamente la eficacia y la seguridad de la monoterapia tofacitinib, tofacitinib en combinación con metotrexato y adalimumab en combinación con metotrexato en un adecuado ensayo "head to head" en pacientes con AR activa y una respuesta inadecuada al tratamiento anterior con metotrexato. Los pacientes habían tenido	Número de participantes / grupo: N=1152, aleatorización (1:1:1) 386 tofacitinib monoterapia 378 tofacitinib + metotrexato y 388 adalimumab + metotrexato N= 1146 tratados en análisis completo: 384 tofacitinib monoterapia 376 tofacitinib + metotrexato y 386 adalimumab + metotrexato Características de los participantes: ♀ (n, %)= TOFA monoterapia: 319 (83%); TOFA + MTX= 311 (83%); ADA+MTX=320 (83%). Edad (años): 49,7 (12,2); 50 (13,4); 50,7 (13,4) Duración AR (años): 6,1 (0,2–41,6) 5,4 (0–43,5)	Intervención grupo experimental: -tofacitinib monoterapia (5 mg 2/día) -tofacitinib (5 mg 2/día + metotrexato -adalimumab + metotrexato Periodo de seguimiento: 6 meses Pérdidas post aleatorización: n=2 de cada grupo no recibieron ttº. TOFA monoterapia: N=69 interrumpieron ttº: 2 exitus; 23 EA; 10 no eficaz; 3 embarazos; 2 perdidas seguimiento; 11 retiran consentimiento; 6 ausencia voluntad seguir; 9 violación protocolo; 5 otros. TOFA + MTX: N=73 interrumpieron ttº: 26 EA; 3 no eficaz; 1 embarazos; 7 perdidas seguimiento; 2 no criterios inclusión; 11 retiran consentimiento; 8 ausencia voluntad seguir; 9 violación protocolo; 6 otros. ADA+MTX N=74 interrumpieron ttº: 37 EA; 7 no eficaz; 3	Tofacitinib monoterapia (n=384) Tofa + MTX (n=376) ADA + MTX (n=386) Proporción pacientes obtuvieron criterios ACR: ACR20 6 meses: 249 (65%) 275 (73%) 274 (71%) 12 meses: 237 (62%) 264 (70%) 261 (68%) ACR50 6 meses: 147 (38%) 173 (46%) 169 (44%) 12 meses: 151 (39%) 179 (48%) 177 (46%) ACR70 6 meses: 70 (18%) 94 (25%) 80 (21%) 12 meses: 81 (21%) 109 (29%) 100 (26%) Proporción pacientes con baja actividad: SDAI (≤11) 6 meses: 167 (43%) 187 (50%) 182 (47%) 12 meses: 169 (44%) 187 (50%) 204 (53%) CDAI (≤10) 6 meses: 163 (42%) 183 (49%) 179 (46%) 12 meses: 173 (45%) 188 (50%) 202 (52%)	La combinación de terapia de tofacitinib y metotrexato fue no-inferior a la combinación de terapia de adalimumab y del metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes con una respuesta inadecuada al metotrexato en este ensayo. La monoterapia de tofacitinib no se demostró que era no-inferior a cualquier combinación.	Los mínimos cuadrados absolutos significan cambios de la línea de base en SDAI, CDAI, DAS28-4 (ESR), y DAS28-4 (CRP); en los meses 6 y 12 fueron mayores en los pacientes que recibieron tofacitinib y metotrexato o aquellos que recibieron adalimumab y metotrexato que en aquellos que recibieron monoterapia tofacitinib. Cita financiación Pfizer Inc.	1+

	<p>una respuesta inadecuada al metotrexato, habiendo recibido 12 semanas o más de terapia antes de la entrada en el ensayo, incluyendo 8 semanas o más a dosis estables de 15 a 25 mg por semana, a menos que se indicaran clínicamente dosis más bajas. Periodo de realización: 11 septiembre 2014 a 28 diciembre 2015</p>	<p>6 (0,3–42,8)</p>	<p>perdidas seguimiento; 11 retiran consentimiento; 10 ausencia voluntad seguir; 4 violación protocolo; 3 otros.</p>	<p>DAS28-4 (VSG) (<3,2) 6 meses: 79 (21%) 100 (27%) 106 (27%) 12 meses: 87 (23%) 102 (27%) 128 (33%) DAS28-4 (PCR) (<3,2) 6 meses: 159 (41%) 174 (46%) 181 (47%) 12 meses: 157 (41%) 175 (47%) 201 (52%)</p> <p>Proporción pacientes obtuvieron remisión: SDAI ($\leq 3,3$) 6 meses: 38 (10%) 50 (13%) 50 (13%) 12 meses: 53 (14%) 61 (16%) 62 (16%) CDAI ($\leq 2,8$) 6 meses: 39 (10%) 52 (14%) 51 (13%) 12 meses: 54 (14%) 70 (19%) 65 (17%) DAS28-4(VSG) (<2,6) 6 meses: 40 (10%) 45 (12%) 48 (12%) 12 meses: 43 (11%) 55 (15%) 66 (17%) DAS28-4(PCR) (<2,6) 6 meses: 81 (21%) 115 (31%) 108 (28%) 12 meses: 92 (24%) 114 (30%) 136 (35%)</p> <p>ACR–EULAR Boolean criteria 6 meses: 27 (7%) 31 (8%) 34 (9%) 12 meses: 37 (10%) 49 (13%) 47 (12%)</p>			
--	---	---------------------	--	---	--	--	--

				La proporción de pacientes que lograron una respuesta HAQ-DI (es decir, mejoría basal de al menos 0,22) a los 6 meses fue similar entre los grupos de tratamiento (254 [66%] de 384 en el grupo de monoterapia Tofacitinib; 264 [70%] de 376 en el Tofacitinib y metotrexato Grupo; y 260 [67%] de 386 en el grupo de adalimumab y del metotrexato); estas tasas de respuesta se mantuvieron ampliamente a los 12 meses en cada grupo de tratamiento (241 [63%] de 384 pacientes; 241 [64%] de 376 pacientes; y 247 [64%] de 386 pacientes).			
--	--	--	--	--	--	--	--

Referencia	Estudio	Población	Intervención comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
van Vollenhoven RF 2012 ORAL Standard	Objetivos: Evaluar la eficacia de tofacitinib o adalimumab en pacientes con AR activa y una respuesta inadecuada a MTX frente a placebo. Los pacientes recibían 7,5 a 25 mg de metotrexato semanal y tenían	Número de participantes / grupo: asignación aleatoria (4:4:4: 1:1): -TOFA 5 mg: n= 204 -TOFA 10 mg: n= 201 -ADA 40 mg: n= 204 -PBO seguido TOFA 5 mg: n= 56 -PBO seguido TOFA 10 mg: n= 52	Intervención grupo experimental: N=717 TOFA 5mg TOFA 10 mg ADA 40 mg Intervención grupo control: Placebo Periodo de seguimiento: 12 meses Pérdidas post aleatorización:	Primarios ACR 20 <i>respuesta al mes 6</i> : 51,5% grupo tofacitinib 5 mg, 52,6% grupo tofacitinib 10 mg, 47,2% adalimumab 40 mg en comparación con 28,3% grupo placebo (P<0,001) Son resultados de ACR20 considerando la imputación de no respuesta: NRI (paciente no respondedor al mes 3 no se consideró fracaso de ttº si después tuvo respuesta) 60.7% grupo tofacitinib 5-mg,	En los pacientes con AR recibiendo MTX previo, tofacitinib era significativamente superior a placebo y numéricamente similar a ADA en eficacia.	El análisis de imputación por ninguna respuesta (NRI) se utilizó para el cálculo de datos perdidos en ACR 20 y el porcentaje de pacientes con un DAS28-4 (VSG) < de 2,6; y fue aplicado a los pacientes que discontinuaron el medicamento del estudio por cualquier razón (incluyendo los pacientes que fueron perdidos al seguimiento antes del mes 6), la imputación también fue aplicada a los	1+

<p>una <u>respuesta incompleta</u> (definida como suficiente actividad de la enfermedad residual para cumplir los criterios de ingreso). Diseño: ECA multicéntrico doble ciego fase 3 en 21 países, 115 centros Periodo de realización: Enero 2009 – febrero 2011</p>	<p>Características de los participantes: Criterios de inclusión >18 AR activa (ACR) 1987 con > 6 artic. sensible/ dolorosa (de 68) y 6 o artic. inflamada (de 66) y/o VSG > 28 mm/h.(Westergren) o PCR > 7 mg/L. Los pacientes estuvieron con ttº 7,5 a 25 mg MTX sem. y tuvieron una respuesta incompleta. <i>Características</i> -♀(nº%)=43(76,8); 39 (75,0); 174 (85,3); 168 (83,6); 162 (79,4) -Media DAS28-4(ESR)= 6,6; 6,3; 6,6; 6,5; 6,4. -Media duración AR=6,9 a 9 años.</p>	<p>556 pacientes (77,5%) completaron 12 meses en el grupo tratamiento. -Retiradas de la rama ADA n=42; -Retiradas de la rama TOFA 5 mg n=54; -Retiradas de la rama TOFA 10 mg n=43; -retiradas en el grupo placebo: PBO+TOFA 5 mg n=9; PBO+TOFA 10 mg n=13.</p>	<p>62.8% grupo tofacitinib 10-mg, 58.3% adalimumab 40 mg (% porcentaje respuestas al mes 6 para grupos ttº activos sin penalizar por ausencia de eficacia al mes 3. El grupo PBO a partir del mes 3 con eficacia ausente empezó TOFA y no se muestra el cálculo. Secundarios <i>HAQ-DI cambio a los 3 meses desde basal:</i> -0,55 TOFA 5 mg; -0,61 TOFA 10 mg; -0,49 ADA; -0,24 PBO (<i>versus</i> PBO $p<0,001$) <i>DAS28-4VSG <2,6 a 6 meses (%):</i> 6,2% TOFA 5 mg ($P<0.05$); 12,5% TOFA 10 mg ($P<0.001$); 6,7% ADA ($P<0.05$); 1,1% PBO <i>Considerando NRI:</i> 6,2% grupo tofacitinib 5-mg, 13,1% grupo tofacitinib 10-mg; 7,3% adalimumab 40 mg ACR50: datos no se pueden extraer de figura S3 del suplemento ACR70: datos no se pueden extraer de figura S3 del suplemento</p>			<p>pacientes que no tenían una reducción del ACR20 en el mes 3, sin importar la asignación del tratamiento; los pacientes en los grupos de tratamiento activo que reunieron criterios para esta respuesta continuaron con el mismo tratamiento, mientras que los pacientes que recibían placebo fueron cambiados a tofacitinib en una manera doble ciego. Este es un sesgo potencial de imputación de no respuesta. estudio cita fuentes de patrocinador: Pfizer.</p>	
---	---	---	--	--	--	---	--

Referencia	Estudio	Población	Intervención comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
Fleischmann, R 2012	<p>Objetivos:</p> <p>Comparar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de 5 dosis de tofacitinib oral o monoterapia adalimumab con placebo para el tratamiento de AR activa en pacientes con una respuesta inadecuada a la modificación de la enfermedad con fármacos anti-reumáticos.</p> <p>Definen <u>respuesta inadecuada</u> al MTX: en otros criterios de inclusión clave, incluyeron el fracaso de al menos un FAME debido a la falta de eficacia o toxicidad, y el lavado de todos los FAME excepto los agentes antipalúdicos a dosis estables</p>	<p>Número de participantes / grupo:</p> <p>N=555 cribados para inclusión n=386 aleatorizados, n=384 recibieron tt^e</p> <p>Placebo (n= 59)</p> <p>Tofacinib:</p> <p>1 mg oral 2v/día (n = 54)</p> <p>3 mg oral 2v/día (n = 51)</p> <p>5 mg oral 2v/día (n = 49)</p> <p>10 mg oral 2v/día (n= 61)</p> <p>15 mg oral 2v/día (n= 57)</p> <p>Adalimumab 40 mg/ 2 sem (n =53)</p> <p>Características de los participantes:</p> <p>-♀ no. (%)= 52 (88.1); 46 (85.2); 44 (86.3); 43 (87.8) 53 (86.9); 50 (87.7) 45 (84.9)</p>	<p>Intervención grupo experimental:</p> <p>TOFA</p> <p>ADA</p> <p>Intervención grupo control:</p> <p>Placebo</p> <p>ADA como comparador activo durante 12 semanas, después se reasignaron a TOFA 5 mg</p> <p>Periodo de seguimiento: 24 semanas</p> <p>Pérdidas post aleatorización:</p> <p>Placebo: 16 retiradas, completan 46(72,9%)</p> <p>1 mg.= 14 retiradas, completan 40(74,1%).</p> <p>3 mg.= 8 retiradas, completan 43(82,7%).</p> <p>5 mg.= 6 retiradas, completan 43(86%).</p> <p>10 mg.=65 retiradas, completan 55(90,2%).</p> <p>15 mg.= 5 retiradas, completan 52(91,2%).</p> <p>Adalimumab=16 retiradas, completan 37(69,8%).</p>	<p>Primarios</p> <p>ACR 20 <i>en la semana 12</i>:</p> <p>El % de respuesta ACR20 (objetivo principal) fue significativamente mayor entre los pacientes que recibieron ≥ 3 mg de tofacitinib dos veces al día en comparación con los que recibieron placebo, con una respuesta ACR20 alcanzada en 31,5% (1 mg; P < 0,256), 39,2% (3 mg; P < 0,05), 59,2% (5 mg; P < 0,0001), 70,5% (10 mg; P < 0,0001) y 71,9% (15 mg; P < 0,0001) de los pacientes en los grupos tofacitinib y en el 35,9% de los pacientes del grupo adalimumab (p < 0,105), comparado con el 22,0% de los pacientes en el grupo placebo.</p> <p>ACR 20 <i>en la semana 24</i>:</p> <p><i>En la semana 24</i>, se observó una respuesta ACR20 significativa en los grupos de tofacitinib para dosis de ≥ 5 mg dos veces al día, en comparación con el placebo</p> <p>ACR50</p> <p>De forma similar, las mejoras en los grupos de dosis de tofacitinib comparados con placebo en la semana 12 (en los que recibían ≥ 5 mg dos veces al día) y la semana 24 (en aquellos que recibían ≥ 3 mg dos veces al día.</p> <p>ACR70</p> <p>De manera similar, las tasas de respuesta ACR70 fueron significativamente mayores en los grupos de dosis de tofacitinib comparados con placebo en la semana 12 (en aquellos que recibieron 10 mg y 15 mg dos veces al día) y la semana 24 (en aquellos que recibieron ≥ 5 mg./día.</p> <p>En pacientes tratados con adalimumab (recibiendo adalimumab hasta la semana 12 y luego reasignado para recibir tofacitinib a 5 mg</p>	<p>La monoterapia de Tofacitinib en ≥ 3 mg dos veces al día era eficaz en el tratamiento de pacientes con RA activo durante 24 semanas y demostró un perfil manejable de la seguridad.</p> <p>Patrocinador Pfizer</p>	<p>En los datos suplementarios no se presentan tablas sino gráficos</p>	1+

	<p>Diseño: Ensayo clínico en fase IIb, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, activo-comparador, estudio de grupo paralelo.</p> <p>Periodo de realización: No descrito</p>	<p>Edad media \pmDE años= 53 ± 13.7; 55 ± 13.3; 53 ± 12.2; 54 ± 13.5; 52 ± 10.9; 53 ± 13.0; 54 ± 11.9.</p>		<p>dos veces al día durante las semanas 12 – 24), que fueron clasificados como no respondedores (sin cambios en el recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas), los % de respuesta (en análisis sin imputación) en la semana 12 fueron 4,8% para el ACR20, 0% para el ACR50, y 0% para el ACR70.</p> <p><i>En la semana 24</i> (grupo reasignado), los porcentajes fueron 52,6%, 21,1% y 10,5%, respectivamente. En los pacientes tratados con adalimumab que fueron clasificados como respondedores (reducción del 20% en los recuentos de articulación dolorosas e inflamadas), las tasas de respuesta fueron 80,0% para el ACR20; 44,0% para el ACR50 y 8,0% para el ACR70 en la semana 12; en la semana 24 (grupo reasignado), los porcentajes fueron 71,4%, 42,9% y 23,8%, respectivamente.</p> <p><u>DAS28-VSG < 2.6, % respuesta en sem. 12</u> Fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con tofacitinib en dosis de 10 mg dos veces al día en comparación con el placebo ($P < 0,05$). Los porcentajes de respuesta en los diferentes grupos fueron= tofacitinib 1 mg, 7,7%; para tofacitinib 3 mg, 5,9%; para tofacitinib 5 mg, 12,5%; para tofacitinib 10 mg, 14,8%; para tofacitinib 15 mg, 19,3%; para adalimumab, 3,9%; para el placebo, 3,6%.</p> <p><u>En la semana 24</u>, estos porcentajes de respuesta se mantuvieron para dosificaciones de 10 mg dos veces al día, y los porcentajes de respuesta significativamente más altas fueron también observados para dosis de tofacitinib de 3 mg dos veces al día y 5 mg dos veces al día.</p> <p>En los pacientes que recibieron adalimumab, una respuesta significativa de acuerdo a una</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--

				<p>puntuación de DAS28-VSG de < 2,6 no se observó en la semana 12 o la semana 24 (porcentaje de respuesta del 3,9% en el grupo reasignado).</p> <p><i>DAS28-VSG desde basal en la sem. 12.=</i> En los grupos tofacitinib, los cambios de puntuación media de -1,17 (1 mg), -1,58 (3 mg), -2,19 (5 mg; P < 0,001 versus placebo), -2,59 (10 mg; P < 0,0001 versus placebo), y -2,78 (15 mg; P < 0,0001 versus placebo), se observaron en comparación con los cambios promedio de -1,43 en el grupo adalimumab y -1,21 en el grupo placebo.</p> <p><i>Sem 24:</i> En la semana 24, los cambios medios desde basal en DAS28-VSG eran -1,04 (1 mg), -2,02 (3 mg), -2,35 (5 mg; P < 0,01 versus placebo), -2,85 (10 mg; P < 0,0001 versus placebo), y -2,83 (15 mg; P < 0,0001 versus placebo) en los grupos tofacitinib, en comparación con los cambios promedio de -2,03 en el grupo adalimumab y -1,43 en el grupo placebo.</p> <p><u>HAQ-DI</u> Se observaron mejorías estadísticamente significativas en las puntuaciones de basal hasta la semana 24 en los grupos tofacitinib en comparación con el grupo placebo (en análisis sin imputación), con cambios promedio desde la línea de base hasta la semana 12 de -0,51 (5 mg; P < 0,05 versus placebo), -0,66 (10 mg; P < 0,0001 versus placebo), y -0,82 (15 mg; P < 0,0001 versus placebo) en los grupos tofacitinib comparados con un cambio medio de -0,25 en el grupo placebo.</p> <p>Las mejoras en el HAQ-DI fueron mantenidas en la semana 24 en los pacientes que recibían 10 mg Tofacitinib dos veces al día (cambio medio de la línea de fondo -0,72; P ≤ 0,05 versus placebo) o 15 mg de tofacitinib dos</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--

				<p>veces al día (cambio medio de la línea de base - 0,82; $P < 0,001$ versus placebo), comparado con un cambio medio de -0,37 en el grupo placebo. Para los pacientes tratados con adalimumab, ninguna mejora significativa en el HAQ-DI fue observada en la semana 12 (cambio medio desde basal de -0,35; $P = 0,344$ versus placebo) o la semana 24 (cambio medio desde basal - 0.46 (grupo reasignado) $p=0,512$ versus placebo).</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--

Tratamiento con el primer agente biológico

Pregunta clínica 6

En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de la combinación de cualquier FAME biológico con otro FAME convencional distinto a metotrexato?

Tablas de síntesis de la evidencia

Referencia	Estudio	Población	Exposición comparación	Resultados	Conclusiones De autores	Comentarios del revisor	Nivel de evidencia
Finckh 2008	<p>Estudio de cohortes.</p> <p>Objetivos: Comparar la efectividad de la terapia combinada de anti TNF con MTX, LEF u otros fármacos DMARDs convencionales.</p> <p>Periodo de realización: Marzo 1996 a Diciembre de 2006</p>	<p>Número de participantes / grupo: Total 1218 pacientes. -Anti-TNF + MTx: 842. (G1)</p> <p>Anti-TNF + LEF: 260. (G2)</p> <p>-Anti-TNF + otros DMARDs: 116. (G3)</p> <p>Características cohorte expuesta1: Pacientes con AR. Provenientes 50% práctica privada, 25% de centros no académicos y 25% de centros académicos. Grupo I: anti-TNF</p>	<p>Factor de exposición: -Anti TNF (IFX, ADA, ETN) no se especifican dosis -DMARDs (MTX, LEF, otros DMARDs) no se especifican dosis.</p> <p>Tipo de Comparación: Anti -TNF + LEF vs Anti-TNF + MTX vs Anti-TNF + DMARDs</p> <p>Periodo de seguimiento: 17 meses</p> <p>Perdidas: nº / grupo: 28% (178 terapias de combinación)</p>	<p>No hubo diferencias significativas entre las 3 combinaciones de anti-TNF + DMARDs en progresión de daño radiográfico (ANOVA: $p=0,77$), progresión de discapacidad funcional: (HAQ): ANOVA $p=0,09$, DAS 28=ANOVA $p=0,33$, a. Progresión Daño Rx: G1: fue no significativa en los 3 grupos: G1: 0,91% (99% CI: 0,54-1,27) G2: 0,74% (99% CI: 0,21-1,27) G3: 0,71% (99% CI: -0,02-1,44). Los Predictores de daño radiográfico incrementado fueron: a- elevada disfuncionalidad (HAQ: $p<0.001$), enfermedad reciente ($p<0.001$), edad avanzada (0.004), y numerosos fracasos en DMARDs previos ($p<0.001$).</p> <p>La discapacidad general mejoró durante el 1er y 2do año del inicio del tratamiento combinado de anti-TNF + DMARDs convencional y la respuesta fue similar para las 3 combinaciones. Después de 1 año: -HAQ: mejoró: 0,12 (99% CI: 0,08-0,15) G1, 0,14 (99% CI: 0.07-0.20) G2, 0,13 (99% CI: 0.03-0.23) G3.</p>	<p>Los autores no encontraron diferencias en los ratios de discontinuación ni tampoco en la efectividad entre anti-TNF + MTX, anti-TNF + LEF y anti-TNF y otros DMARDs. En referencia a los datos de seguridad de la combinación de anti-TNF + LEF y anti-TNF + otros DMARDs, refieren que estas combinaciones son bien toleradas. Finalmente los autores concluyen que LEF y potencialmente otros DMARDs ofrecen una</p>	<p>En el presente estudio, si bien mencionan los diferentes anti-TNF que emplearon en combinación, solo indican su % en el estudio, pero no las dosis.</p> <p>Tampoco lo hacen en relación a DMARDs.</p> <p>La interrupción del tratamiento por EA fue elevado (28%) pero no difirió entre los 3 grupos.</p> <p>También únicamente el 84% de los pacientes tenían datos Rx.</p>	2+

		<p>+ MTX, G2: anti-TNF + LEF G3: anti-TNF + otros DMARDs. Edad: años GI: 53(14) G2:53 (13) G3: 55(15) Predominancia de mujeres: GI: 76% G2: 79% G3: 78% Duración media de RA, años: GI: 8.4 (IQR: 3,7-14.9), G2: 8,9 (IQR: 3,3-14,2), G3: 9,9 (IQR: 4,4-15,8). FR+: GI: 80% G2: 83% G3: 83% Tipos de anti-TNF: Adalimumab %: GI: 33 G2: 41% G3: 28% Etanercept %: GI: 31% G2: 32 % G3: 45% IFX%: GI: 36% G2: 27% G3: 36% Características cohorte expuesta2:</p>		<p>Predictores significativos de discapacidad funcional fueron: 1-Edad joven (p<0.001), 2- sexo masculino (p<0.001), 3-inicio temprano de enfermedad (p<0,001), baja actividad de la enfermedad por DAS 28 (p<0.001), bajo nº de fallos con DMARDs previos (p<0,001), el no uso de glucocorticoides (p<0,001). El nivel de mejoría de actividad enfermedad por DAS 28 mejoró: a-GI: 0,74 (99% CI:0,63-0,84), b-G2: 0,63 (99% CI: 045-0,82) y c- G3: 0,86 (99% CI: 0,60-1,12). La proporción entre respondedores buenos y moderados no fue diferente entre los 3 grupos. Tolerabilidad y Seguridad No se encontraron diferencias significativas por efectos adversos. Pero no hubo diferencias significativas entre los 3 grupos</p>	<p>alternativa segura y efectiva a MTX como co-terapia en combinación con anti-TNF.</p>		
<p>Chatzidionysiou 2012</p>	<p>Estudio cohortes Objetivos: Comparar efectividad</p>	<p>Número de participantes / grupo: Total: 2265 pacientes G1: RTX + MTX: 1195 pacientes</p>	<p>Factor de exposición: -RTX: no se especifica dosis -MTX: no se especifica dosis/modo de administracion -LEF: no se especifica dosis</p>	<p>DAS 28: -RTX +LEF alcanzó una reducción > DAS 28 comparado con los demás grupos A 6 meses DAS 28: media: (RTX +LEF, RTX + MTX y RTX solo, fue: 2,1+-1,3, 1.9 +-1,5 y 1,7 +-</p>	<p>Leflunomide es una alternativa efectiva y segura al MTX como tratamiento con RTX. Discretos mejores resultados se obtuvieron con la</p>	<p>Es un estudio observacional con un alto número de pacientes. Limitación: es un trabajo de registros con sesgos claros ya</p>	<p>2-</p>

<p>y seguridad de rituximab solo y vs rituximab en combinación con MTX o con LEF.</p> <p>Periodo de realización: no menciona</p>	<p>G2: RTX + LEF: 177 pacientes G3: RTX: 505 pacientes</p> <p>Características cohorte expuesta: -1-Edad: (media + SD) RTX + MTX: 51,9 + - 13,1 RTX + LEF: 52,3 +-12,1 RTX : 55,2 +-12,9 (MTX + RTX vs RTX p<0,0001- LEF + RTX vs RTX p=0,001) 2- sexo (femenino %) RTX + MTX: 81,3 RTX + LEF: 83,1 RTX: (N/S)81,1 3-- Duración de la enfermedad RTX + MTX: 11,7 +- 8,8 RTX + LEF: 11,4 +- 7,9 RTX: : 13,2 +- 10,1 4-nº (p=0,007) DMARDs previos RTX + MTX: 2,6 +- 1,5 RTX+ LEF: 2,5 +- 2,5 RTX: 2,8 +- 1,8 5 (p<0,008) -nº agentes biológicos previos -RTX + MTX: 0,9 +- 0,8 -RTX + LEF: 0,6 +-0,8 -RTX: 1.0+- 0,8 6-FR+ (% +) RTX + MTX: 74,5</p>	<p>Tipo de Comparación -RTX+`MTX vs RTX +LEF vs RTX solo</p> <p>Periodo de seguimiento: Un año (se evalúan los índices de actividad y de discapacidad basalmente), 3-6-9 y 12 meses</p>	<p>1,5 respectivamente (p=0,02 para G2 comparado a G3) A 12 meses DAS 28 media: (RTX +LEF, RTX + MTX y RTX solo, fue: 2,2 +-1,6, 1,8+-1,5, 1,7+-1,3 respectivamente (p=0.06 para G2 vs G1 y p=0.05 para G2 vs G3). HAQ media: a 6 meses: RTX + LEF, RTX + MTX y RTX: 0,5 *-0,7, 0,5+- 0,6, y 0.4 +-0,6 y a 12 meses: 0,5 +-0,6, 0,4+-0,6, 0,3+-0.6 respectivamente. No hubo diferencias en la reducción de HAQ entre grupos</p> <p>Respuesta EULAR: Mas pacientes tratados con RTX + LEF alcanzaron significativamente una respuesta EULAR buena a 6 meses (29,1%) comparado con RTX + MTX (19,3%) (p=0.02) y RTX solo (p=0.01) A 12 meses esta respuesta fue todavía mejor: con RTX + LEF (42,6%) comparado con RTX + MTX p=0.001 y RTX solo p=:0.08</p> <p>1- análisis univarado 6 meses OR (95% CI) valor p 12 meses OR (95% CI) valor p -Duración enfermedad 1.0 (0,9 a 1.0) 0,28 1,0 (0.7 a 1,5) 0,82 -FR (positivo vs negativo) 1,4 (0.9 a 2,0) 0,1 1,5 (1,1 a 2,2) 0,02 -Anti CCP (positivo vs negativo) 2,5 (1,4 a 4,5) 0,002 2,5 (1,4 a 4,4) 0,001 -DMARD previo (n) 0.8 (0.7 a 0,9) 0.001 1,0 (0.9 a 1,1) 0,36 - -</p>	<p>combinación RTX + LEF que RTX + MTX, elevando la posibilidad de un efecto sinérgico de LEF y RTX</p>	<p>que los pacientes tratados con LEF tenían en su mayoría intolerancia a MTX. No hay datos de pérdida de pacientes ni tampoco datos Radiológicos.</p>	
--	--	---	--	---	--	--

		<p>RTX + LEF: 77,6 RTX: 78.8 7- DAS 28 (media y DS) - RTX + MTX: 5,9 +- 1.3 -RTX + LEF: 5,9 +- 1.2 -RTX: 5,7 +- 1,3 8-HAQ (media + DS) -RTX + MTX: 1.6 +- 0.7 -RTX + LEF: 1,6 +- 0,7 - RTx: 1,7+-0,7. (p<0,0001) - Uso de corticoides (%) RTX + MTX: 59.9 RTX + LEF: 53,2 RTX; 56,6. 10- (N/S) Dosis glucocorticoides: (mg) -RTX + MTX: 8,9 +- 7,9 -RTX + LEF: 7,1 +-5,0 - RTX; 9.9 +- 10,4 (p=0.008)</p>					
Narvaez 2015	<p>cohortes retrospectiv o</p> <p>Objetivos: Comparar la efectividad y seguridad a 6 meses de TCZ en combinació n con MTX o Leflunomide</p>	<p>Número de participantes / grupo: Total: 91 pacientes, de los cuales 81 se tuvieron en cuenta para el análisis de efectividad y 91 para el de seguridad. TCZ + MTX= 55 TCZ + LEF= 26</p>	<p>Factor de exposición: TCZ: 8 mg/Kg SC. Cada 4 semanas. MTX: 16 +- 6.0 mg/semana (media 15,0 mg/semana: rango 7,5-25) LEF: 10 mg y 20 mg /oral en 5 y 24 pacientes respectivamente</p> <p>Tipo de Comparación: TCZ + MTX vs TCZ + LEF</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 meses</p>	<p>De los 91 pacientes, 81 completaron 6 meses de tratamiento y se tuvieron en cuenta para el análisis de efectividad. 55p recibieron TCZ + MTX y 26p recibieron TCZ +LEF. Todos lo pacientes tuvieron fallo al menos a 1 DMARD. (mediana 2, rango de 1-7). No hubo diferencias significativas en la dosis media de prednisona (5,6 +- 2,1 mg en el grupo TCZ + MTX vs 5,4 +- 1,8 mg TCZ + LEF) DAS- 28: G1: TCZ + MTX G2: TCZ + LEF G1: 3,27 +- 1,42 G2: 3,23 +- 1,51 p=0.90 Articulaciones inflamadas/28 G1: 1,87 +- 3,2 G2= 1,82 +-2,8 p=0.87 DAs-28 ESR remisión (< 2,6)</p>	<p>De acuerdo con las recomendaciones EULAR, LEF es una alternativa efectiva y segura (equivalente) a MTX para el tratamiento combinado con TCZ</p>	<p>Presenta un bajo nº de pacientes. No es un estudio randomizado. Tiene cierto sesgo, ya que los pacientes que recibían LEF, habían tenido ineficacia/ intolerancia o E. adverso con MTX. Se debe tomar con precaución para extrapolar a</p>	2+

<p>en el tratamiento activo de pacientes con AR y una inadecuada respuesta a anti-TNF o DMARDs en un estudio observacional.</p> <p>Periodo de realización: Enero de 2009 a Noviembre de 2012</p>	<p>Características cohorte expuesta: Edad: TCZ + MTX: 56 +- 11,5 TCZ + LEF: 59 +- 12,7 p=0,29 Mujer/varón: TCZ + MTX: 51/4 TCZ + LEF: 23/3 p=0,29 Duración AR (años) TCZ + MTX: 12 (1,41) TCZ + LEF: 9 (2,5, 32) p=0.08 FR+ TCZ + MTX : 40 (73%) TCZ + LEF: 20 (77%) p=0,79 (d=-4,20 (95% CI- 21,89, 17,25) ACPA + TCZ + MTX: 39 (71%) TCZ + LEF: 20 (77%) p= 0,76 - 6,01 (95% CI: - 23,77, 15,59) Nódulos reumáticos: TCZ + MTX: 13 (24%) TCZ + LEF: 6 (23%) p: 0.95 d: 0.56 (95% CI: -20,56 , 18.07) Erosiones en articulaciones periféricas TCZ + MTX: 43 (78%) TCZ + LEF: 19 (73%) p=0,82 d=5.10 (95% CI: -</p>	<p>Perdidas: nº / grupo: 10 pacientes -TCZ + MTX: pérdida de 7 pacientes (62 iniciales a 55) -TCZ + LEF: pérdida de 3 pacientes (29 iniciales a 26). Se suspenden estos 10 tratamientos por efectos adversos serios.</p>	<p>G1:24 (44%) G2: 11 (42%) d= 1,33 (95% CI: - 21,07, 22,60) p=0,91 DAS 28-ESR LDAS (<3,2) G1: 37 (67%) G2: 17 (65%) d= 1,89 (95% CI: - 18,23, 23,94) p=0.86 SDAI remisión (< 3,3) G1: 14 (25%) G2 7 (27%) d= -1,47 (95% CI: - 22,92, 16,96) p=0.88 CDAI remisión (< 2,8) G1: 14 (25%) G2 6 (23%) d= 2,38 (95% CI: 2,38 (95% CI: -18.91, 19,99) p=0.81 ACR 50 respondedores G1: 24 (44%) G2: 11 (42%) d= 1,33 (95% CI - 21.07, 22,60) p=0.91 Respuesta EULAR Buena-Moderada G1: 51 (93%) G2: 23 (88%) d=4,27 (95% CI: - 8,25,22,25) p=0.83 Buena: G1: 34 (62%) G2; 16 (62%) d= 0,28 (95% CI - 20,49, 22,58) p= 0,98 Moderada: G1: 17 (31%) G2 :7 (27%) d= 3,99 (95% CI: - 17,92, 22.61) p=0,83 Ninguna G1: 17 (31%) G2; 3 (12%) d=-4,27 (95% CI: - 22,25, 8,25) p=0,83 ACR/EULAR remisión: G1: 10 (18%) G2: 5 (19%) d= -1.05 (95% CI: - 21.34, 15,16) p=0,90. HAQ G1: -0.64 (-3,1) G2: -0.62 (-2.2) p: 0,91 ESR G1: 9,41 +- 8,23 G2: 9,59 +-8,89 p=0.92 CRP: G1: 2,1 +-1.9 G2: 2,5 +- 1,8 P= 0.37 Tolerabilidad y seguridad: En total 49 pacientes (54%) experimentaron efectos adversos:</p>		<p>población gral. El análisis de eficacia no se realiza por intención de tratar.</p>	
--	---	--	--	--	---	--

		<p>13,12, 26.22) Manifestaciones extra-articulares sistémicas TCZ + MTX: 15 (27%) TCZ + LEF: 7 (27%) p= 0,97 d= 0.35 (95% CI: -21,26, 18,86) Articulaciones dolorosas /28 TCZ + MTX: 9,2 +- 5,3 TCZ + LEF: 8,6 +- 5,5 p: 0,63 Articulaciones inflamadas/28 TCZ + MTX : 6.5 +- 4,5 TCZ + LEF: 6 +- 4,7 p=0.64 DAS 28-ESR TCZ + MTX: 5.5 +- 1,09 TCZ + LEF: 5,4 +- 0,86 p= 0,68 SDAI TCZ + MTX: 29 (12,1, 57.8) TCZ + LEF: 25,5 (14,4, 59,9) p=0.09 CDAI TCZ + MTX : 25 (12,55) TCZ + LEF: 23 (14,44) p:0,39 HAQ (0-3) TCZ + MTX: 1,61 +- 0.60 TCZ + LEF: 1,63 +- 0,65 p=0,89 ESR (mm/h) TCZ + MTX: 34 (2,137) TCZ + LEF: 43 (8, 104) p=0,58 CRP (mg/l) TCZ + MTX:</p>		<p><u>EA serios</u>: 11% en el grupo TCZ + MTX y 10% en el grupo TCZ + LEF. <u>EA menores</u>: en 40% en el grupo TCZ + MTX y 48% en el grupo TCZ + LEF.</p>			
--	--	---	--	---	--	--	--

		<p>9,4 (80,1, 117,4) TCZ + LEF : 12,5 (0,6, 194) p=0,42 nº DMARDs previos TCZ + MTX: 2 (1,7) TCZ + LEF: 2 (1,6) p=0,21 TCZ como 1era línea de biológicos TCZ + MTX: 18 (33%) TCZ + LEF: 9 (35%) p: 0,86 d= -1.89 (95% CI: -23,94, 18.23) nº de biológicos previos usados TCZ + MTX: 2 (0,5) TCZ + LEF ; 2 (0,4) p=0,65 Razón p/discontinuación : ineficacia 1aria- 2daria (%)/ desarrollo de E. adversos. TCZ + MTX: 69%/ 31% TCZ + LEF: 73% /27% p: 0,64 Tratamiento con bajas dosis corticoides TCZ + MTX: 41 (75%) TCZ + LEF: 19 (73%) p=: 0,88 d= 1,47 (95% CI- 16,96, 22,92)</p> <p>Características cohorte no</p>				
--	--	--	--	--	--	--

		expuesta: Ns/No aplicable					
De Stefano 2010	<p>Estudio prospectivo randomizado</p> <p>Objetivos: 1-Comparar la eficacia y tolerabilidad de LEF-anti TNF (combinación) vs MTX-anti TNF (combinación) en un grupo de pacientes con AR.</p> <p>Periodo de realización: Abril 2005 a Diciembre 2007</p>	<p>Número de participantes / grupo: Total: 120 pacientes con artritis Reumatoide erosiva. MTX-anti TNF: 60p LEF- anti TNF: 60p A su vez cada grupo se dividió en 3 grupos de 20p, de acuerdo al anti-TNF empleado: ETC, INF o ADA</p>	<p>Intervención</p> <p>-MTX : 15mg/ semana -LEF: 20mg/ día (sin dosis de carga) Se añadió en forma randomizada: -ETN (25mg/ 2 veces al día) -ADA (40mg, cada 15 días) -IFN (5mg/Kg/ semana a la semanas: 0, 2 y 6, luego cada 6-8 semanas 5mg/Kg desde el inicio.</p> <p>Comparación</p> <p>1-nº de articulaciones inflamadas. (sobre 28) 2-nº de articulaciones dolorosas (sobre 28) 3-Valoración global del médico (1-100) 4- Valoración global del paciente (1-100) 5-VAS paciente (1-100). 6-HAQ</p> <p>Periodo de seguimiento: 24 semanas Perdidas: nº / grupo: -TNF + MTX: 18 p (30%) -TNF + LEF: 18 p (30%)</p>	<p>LEF-Anti TNF DAS 28: MTX + Anti-TNF Semana 4: 5,5 +- 1,13 p< 0.0001 (media) MTX-INF: 5,5 MTX-ADA: 5,6 MTX-ETC: 5,4 Semana: 12: 4,2 +- 1,75 (p=0.0001) (media) MTX-INF: 4,5 MTX-ADA: 4,5 MTX-ETC: 3,9 Semana 24: 3,3 +- 1,0 (p=0.0001) (media) MTX-INF: 3,7 MTX-ADA: 3,2 MTX-ETC: 2,9 LEF+ Anti-TNF Semana 4: 5,8 +-1,17 (p Respuesta ACR: semana 4: MTX.anti-TNF ACR 20: 6%, ACR 50: 25%, ACR 70: 2,3% LEF-anti TNF ACR 20; 41%, ACR 50; 16%, ACR 70: 2,6% Semana 12 MTX-Anti-TNF ACR 20: 78,6%, ACR 50: 67%, ACR 70 25,6% LEF-anti TNF ACR 20: 76,6% ACR 50: 59% ACR 70: 25,1% Semana 24 MTX-anti TNF ACR 20: 63,3% ACR 50: 51,2% ACR 70: 32,1% LEF- anti TNF ACR 20: 66,6% ACR50; 47,4% ACR 70; 26,3% Las diferencias de ACR no fueron estadísticamente significativas en semanas 4-12 y 24 HAQ: Se observó una reducción significativa en ambos grupos de pacientes (p<0.001) a las 4 semanas y p<0.001, a las 12 semanas y < 0.0001, a las 24 semanas.</p>	<p>El empleo de anti -TNF puede combinarse no solo con MTX, sino con LEF con la misma probabilidad de alcanzar una mejoría clínica en el tratamiento de la AR sin riesgo de aumento de EA. Además parece que la combinación LEF-anti TNF es mejor tolerada que la de MTX-anti TNF.</p>	<p>Es un estudio con pequeño nº de pacientes, y duración corta, para poder valorar efectividad y seguridad a largo plazo</p>	1+
Strangfeld 2009	<p>Estudio de cohorte retrospectivo.</p> <p>Objetivos: Comparar la efectividad de una combinación</p>	<p>Número de participantes / grupo: Total: 1769 pacientes ETA + MTX= 448 ETA + LEF = 144 ADA + MTX = 566 ADA + LEF = 174 INF + MTX = 361</p>	<p>Factor de exposición: <u>Anti TNF:</u> -ETA: no especifican dosis -ADA: no especifican dosis -INF: no especifican dosis <u>DMARDs</u> -LEF: no especifican dosis. -MTX: no especifican dosis. <u>Tipo de comparación:</u> Anti TNF + MTX vs Anti TNF + LEF</p>	<p>DAS 28: después de 6 y 24 meses: DAS 28 en 6, 12, 18 y 24 meses (95% CI) Pacientes que completaron los estudios No ajustado ETA + MTX: n:182 3,3 a 3,5 ETA + LEF = n: 49 3,3 (3,4 a 3,7) ADA + MTX = n: 156 3,4 (3,4 a 3,6) ADA + LEF = n: 40 3,5 (3,2 a 3,8) INF + MTX = n= 112 3, 4(3,4 a 3,8) INF + LEF = n; 19 4,2 (3,7 a 4,7)</p>	<p>En un número importante de casos, el MTX tiene que ser reemplazado por otro DMARD. Nuestros datos confirman que LEF es una buena alternativa a MtX, cuando este no se puede utilizar.</p>	<p>Los pacientes que empleaban Leflunomida habían tenido fallo previo a MTX, por lo que se intuyen que tenían una AR más activa. Por las características del estudio, algunos</p>	2+

	<p>n de anti-TNF alpha con MTX y o LEF en el tratamiento de pacientes con AR</p> <p>Periodo de realización: Mayo de 2001 a Diciembre de 2006 (Los pacientes tratados con ETC y/o IFX iniciaron el estudio en mayo de 2001, mientras que los pacientes tratados con ADA, lo iniciaron en septiembre de 2003)</p>	<p>INF + LEF = 76</p> <p>Características cohorte N= ETA + MTX: G1: 448p ETA + LEF: G2: 144p ADA + MTX: G3: 566p ADA + LEF: G4: 174 p INF + MTX: G5: 361 p INF +LEF: G6: 76p</p> <p>Edad años media: p0.049 G1: 52,6 (12,4) G2: 54,3 (11,0) G3: 53,3 (11,3) G4: 54,0 (12,9) G5: 52,4 (12,6) G6: 54,3 (14,4)</p> <p>% mujeres: p:0,68 ETA +MTX: 75,5% ETA+ LEF: 69,4% ADA + MTX: 78,1% ADA + LEF: 78,7 % INF + MTX: 71,8% INF + LEF: 77,6%.</p> <p>FR+: p=0.99 ETA + MTX: 78,8% ETA + LEF: 82,6% ADA + MTX: 80.0% ADA + LEF: 79,9% INF + MTX: 79,8% INF + LEF: 73,7%</p> <p>Hannover Functional Status: 0-100: p:0,73 ETA + MTX: 56,9 (22,6)</p>	<p>Periodo de seguimiento: 36 meses</p> <p>Perdidas nº/ por grupo La discontinuación a los 12,24 y 36 meses fue mayor en los grupos con LEF comparado con MTX (p<0.001)</p>	<p>Ajustada ETA + MTX: 3,3 (3,2 a 3,5) ETA + LEF = 3,5 (3,2 a 3,7) ADA + MTX = 3,4 (3,3 a 3,6) ADA + LEF =3,5 (3,2 a 3,8) INF + MTX = 3, 5 (3,3 a 3,7) INF + LEF = 4,0 (3,6 a 4,4) Todos los pacientes No ajustados ETA + MTX= n: 305 3,8(3,7 a 4,0) ETA + LEF = n: 78 3,9 (3,6 a 4,2) ADA + MTX = n: 274 3,8 (3,6 a 3,9) ADA + LEF = n: 80 3,9 (3,6 a 4,2) INF + MTX = n: 250 4,0 (3,8 a 4,2) INF + LEF = n: 54 4,4 (4,0 a 4,7) Respuesta EULAR Despues de 24 meses: una buena respuesta ELAR fue alcanzada por: 347/1040 (33%; 95% CI 31% to 36%) de los pacientes con ITT y por 235/567 (42%; 95% CI 38% a 46%) de los que completaron estudio. Esta diferencia no fue significativa. Tampoco hubo diferencia entre grupos en capacidad funcional.</p>		<p>factores confundidores no se hayan considerado.</p>	
--	---	--	--	---	--	--	--

		ETA+ MTX: 57,1 (22,9) ADA + MTX: 60.1% (23,2) ADA + LEF: 58,8% (23,3) INF + MTX: 54,5 (21,1) INF+ LEF: 58,8 (19,9%					
Manders 2016	<p>Estudio de cohorte retrospectivo</p> <p>Objetivo: Analizar y comparar la efectividad y sobrevida de la medicación en pacientes con AR.</p> <p>Período de realización: Febrero de 2003 a Julio de 2012</p>	<p>Número de participantes / grupo: Total: 3866 G1: TNF: 320 G2: TNF + SSZ: 103 G3: TNF + LEF: 80 G4: TNF+ otro DMARD: 99 G5: TNF + MTX: 919 G6: TNF + MTX + otro DMARD: 412</p> <p>Característica de la cohorte</p> <p>Mujeres (%) G1 74.4 G2 76.7 G3 70.0 G4 69.7 G5 68.6 G6 63.1 p=0.015</p> <p>Edad media, años (SD) G1 56.7 (13.0) G2 56.4 (15.2) G3 55.2 (12.1) G4 57.1 (13.2) G5 55.0 (13.0) G6 54.7 (12.8) p= 0.167</p> <p>Duración media de la enfermedad, años (IQR) G1</p>	<p>Factor de exposición: TNF monoterapia vs TNF + SSZ vs TNF + LEF vs TNF + otro DMARD vs TNF + MTX vs TNF + MTX + otro DMARD.</p> <p>Tipo de comparación: DAS 28, HAQ-DI, Sobrevida de TNF</p> <p>Períodos de seguimiento: 12 meses</p> <p>Pérdida por grupos: No se especifica</p>	<p>Los pacientes que recibieron TNF + MTX tienen un DAS 28 y un HAQ mejor en el tiempo ($p < 0.001$) y una sobrevida de anti TNF mayor que anti TNF monoterapia ($p < 0.001$). TNF + SSZ y TNF + otro DMARD tienen un DAS 28 mejor en el tiempo ($p = 0.001$) vs TNF monoterapia. TNF + LEF no fue significativamente mejor que monoterapia. El agregar un DMARD a la combinación de TNF + MTX no aportó valor.</p>	<p>En términos de la efectividad y sobrevida de la medicación, la combinación TNF + MTX fue la mejor. Los autores concluyen que el anti TNF como monoterapia es menos efectiva que TNF + DMARD no MTX, aunque los resultados de TNF + LEF son inconclusos. Los autores recomiendan prescribir TNF + MTX cuando sea posible y si no fuera el caso combinar anti TNF con otro DMARD no MTX, aunque no se ha probado la mejor efectividad de TNF + LEF. Adicionar otro DMARD a TNF + MTX no agrega efectividad ni sobrevida de la medicación.</p>	<p>Estudio de tipo retrospectivo. Diferencias significativas en el uso previo de DMARDs ($< 0,001$) y anti-TNF previos (< 0.001) entre grupos. Falta de subanálisis por grupos por tamaño muestral pequeño. Se concluye que la combinación TNF + MTX es la más efectiva, y los autores recomiendan su empleo en el tratamiento de la AR. De no ser posible TNF + DMARD no MTX es una buena alternativa, pero no está claro la efectividad del TNF + LEF</p>	2+

		<p>8.01 (2.35–15.4) G2 5.85 (2.10–11.97) G3 6.67 (2.08–11.97) G4 4.83 (1.78–12.22) G5 4.90 (1.82–11.63) G6 4.04 (1.11–9.17) < 0.001</p> <p>DAS28 media (SD) G1 5.23 (1.32) G2 5.02 (1.32) G3 4.91 (1.29) G4 4.77 (1.40) G5 4.89 (1.34) G6 4.79 (1.26) p=0.001</p> <p>HAQ-DI media (SD) G1 1.48 (0.64) G2 1.41 (0.66) G3 1.35 (0.67) G4 1.49 (1.09) G5 1.30 (0.69) G6 1.27 (0.64) p< 0.001</p> <p>FR positividad (%) G1 67.0 G2 71.8 G3 77.9 G4 70.2 G5 70.7 G6 65.2 P=0.163</p> <p>Enfermedad erosiva (%) G1 68.4 G2 59.4 G3 57.4 G4 63.8 G5 66.1 G6 53.1 p=0.003</p>					
Hyrich 2006	Estudio de cohortes	Número de participantes:/ grupo.	Factor de exposición -ETC monoterapia -ETC + MTX	1-Respuesta EULAR a etanercept: Hubo una tendencia clara a una mejor respuesta en la combinación TNF + MTX comparada con	El presente estudio el empleo de mTX y en menor medida con	Paciente con buen número de pacientes.	2+

	<p>Objetivo: comparar el desenlace a 6 meses de pacientes con AR tratados con etanercept o infliximab como monoterapia, co-terapia con MTX o co-terapia con otro DMARD</p> <p>Período de realización: No se establece claramente en el paper.</p>	<p>Total: 2711 pacientes -ETC solo: 763p -ETC + MTX: 250p -ETC+ otro DMARD: 245p -IFX solo: 128p -IFX+ MTX: 1204p -IFX + otro DMARD: 121</p>	<p>-ETC + otro DMARD -IFX monoterapia IFX + MTX -IFX + otro DMARD Tipo de comparación ETC solo vs -ETC + MTX vs -ETC+ otro DMARD -IFX solo vs -IFX+ MTX vs -IFX + otro DMARD: Periodo de seguimiento -6 meses perdida por grupos Al final de los 6 meses -ETC monoterapia: 168 p (22%). -ETC + MTX: 40p (16%) -ETC + DMARD no MTX 46p (19%). -IFX monoterapia: 38 (30%) -IFX + MTX: 249p (21%) -IFX + DMARD no MTX: 27p (22%).</p>	<p>etanercept monoterapia o etanercept + DMARD diferente a MTX. Esta fue mayor en la combinación etanercept + MTX después de ajustar por: edad, sexo, duración de la enfermedad, DAS 28, HAQ y previo número de DMARDs, corticoides AINES (OR 1,98 ((95% CI 1,45-2,71) y con co-terapia con un DMARD diferente a MTX (OR 1,66 (95% CI 1,14-2,42). Si bien hubo una tendencia a una mejora en la respuesta en pacientes que recibían DMARD diferente a MTX comparado con etanercept monoterapia (no significativo). Hubo una mayor ratio de remisión en aquellos que recibían etc + MTX (12%) comparado con etc monoterapia (5%) o el DMARD distinto a MTX (10%) (OR 2,24 (95% CI 1,24-4,06). Con respecto al <u>rango de discontinuación</u>, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los 3 subgrupos recibiendo etanercept. 2-Respuesta DAS 28 a terapia con etanercept. Hubo una mejoría mayor en el grupo recibiendo ETC + MTX (basal: 6,6 +- 0,9 /6 meses: 4,3 +-1,5) 3-Respuesta EULAR a terapia con IFX Después de ajustar por diferencias basales entre los grupos, hubo una tendencia a mejor respuesta EULAR en la combinación IFX + MTX, (OR 1,35 (95% CI 0,92-2,00) y en la combinación IFX + otro DMARD diferente a MTX (OR 1,26 (95% CI 0,75-2,13) comparado con monoterapia. Respuesta DAS 28 a terapia con infliximab Los pacientes que recibían IFX + MTX tuvieron una respuesta mejor en términos de DAS 28, aunque no alcanzó significancia estadística. Sobrevivencia de medicación: A los 6 meses 20% de los pacientes con ETC y 21% de los pacientes con IFX discontinuaron terapia por alguna razón.</p>	<p>otros DMARDs como co-terapia con etanercept, se asoció a mayor respuesta. Hay tb ventaja en la combinación de IFX con otros DMARDs que puede ser tan efectiva como la combinación con MTX, cuando esta última está contraindicada o no es bien tolerada</p>	<p>Período de seguimiento corto (6 meses). Si bien se detalla los diferentes DMARDs no MTX, no se detalla su efectividad individualmente, sino en su conjunto.</p>	
--	---	--	--	--	--	--	--

<p>Richter 2014</p>	<p>Estudio de Cohortes prospectivo.</p> <p><u>Objetivo:</u> comparar la efectividad de 3 terapias con RTX en pacientes con AR: RTX monoterapia, RTX + MTX y RTX + LEF a lo largo de 3 años.</p> <p>Período de realización: 2007-2012.</p>	<p>n= 907 con AR</p> <p>RTX + MTX: 496 RTX + LEF :117 RTX monoterapia:294</p>	<p>Factor de Exposición: -RTX + MTX -RTX + LEF -RTX monoterapia</p> <p>Tipo de comparación: -RTX + MTX vs -RTX + LEF vs -RTX monoterapia</p> <p><u>Períodos de seguimiento:</u> -36 meses</p> <p><u>Pérdida por grupos:</u> RTX + MTX: 83 (16,7%) RTX + LEF: 76 (25,9%) RTX mono: 76 (25,9%)</p>	<p>En el grupo RTX + LEF, la proporción de pacientes que han efectuado switch de anti-TNF a RTX en los últimos 30 días fue significativamente mayor que el resto (31,6% vs 19% en RTX+ MTX y 21,1% en RTX monoterapia)</p> <p>No hubo diferencias significativas entre grupos en tiempo a 1er, 2do y 3er re tratamiento con RTX.</p> <p>Pacientes en el grupo RTX + LEF, recibieron en promedio 1,6mg/día menor proporción de glucocorticoides (p<0,01).</p> <p>DAS 28: No hubo diferencias significativas entre los 3 grupos en relación a DAS 28 en mes: 12, 24 y 36.</p> <p>En todos los grupos, la mejoría en DAS 28 fue menor para los pacientes FR negativo (0,3 (95% CI 0.07-0.53).</p>	<p>En pacientes que continúan tratamiento, RTX + LEF, RTX + MTX y RTX monoterapia parecen ser igual de efectivas. Dada la baja adherencia a RTX monoterapia, este tratamiento no parece suficiente. En pacientes intolerantes a MTX, la combinación RTX + LEF es una opción efectiva al igual que RTX monoterapia en pacientes FR +.</p>	<p>-Hubo diferencias significativas basales entre grupos en relación con: edad (p<0,05) en relación a RTX + MTX, uso concomitante de glucocorticoides (> 15mg/día) en el grupo de RTX monoterapia.</p> <p>-No se analizó por confusores residuales. No se pudo analizar el valor predictivo de anti CCP, porque no fue medido en la mayoría de los pacientes al ingreso al estudio.</p>	<p>2+</p>
--------------------------------	---	---	--	---	--	---	-----------

Pregunta clínica 7

En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la dosis de metotrexato óptima combinada con FAME biológico que se asocia con mejores resultados clínicos, mayores niveles de fármaco y menor producción de anticuerpos?

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
Burmester, G 2015 CONCERTO trial	<i>Objetivos:</i> EC aleatorizado doble enmascarado con grupos paralelos de MTX en combinación con ADA que evalúa si había una tendencia descendente en la eficacia y de seguridad, cuando se incrementó la dosis de MTX en AR de inicio reciente <i>Diseño:</i> EC aleatorizado doble enmascarado con grupos paralelos de MTX en combinación con ADA. <i>Periodo de realización:</i> Octubre 2010 a septiembre 2012	<i>Número de participantes / grupo:</i> 395 AR inicio reciente reclutados CONCERTO, 358 (90.6%) completaron. <i>Discontinuaciones de ttº =</i> 15.3%, 7.0%, 6.1% y 9.2% recibiendo ttº con 2.5, 5, 10 y 20 mg MTX + ADA, respectivamente. <i>Características de los participantes:</i> Edad, años= 52.0±13.2 49.7±13.1 52.1±12.9 53.8±14.4 ♀, n (%) = 70 (71.4) 78 (78.0) 78 (78.8) 74 (75.5)	ADA+2.5 mg MTX (N=98) ADA+5 mg MTX (N=100) ADA+10 mg MTX (N=99) ADA+20 mg MTX (N=98). Pacientes aleatorizados al grupo de 20 mg MTX comenzaron 10 mg/sem. y aumentaron 2.5 mg cada dos sem. hasta 20 mg/sem. durante 8 sem. Si MTX intolerancia / toxicidad se pudo hacer reducción enmascarada de dosis de 5 mg, <i>Periodo de seguimiento:</i> 26 sem. tto combinación. <i>Pérdidas post aleatorización:</i> 15.3%, 7.0%, 6.1% y 9.2% de los grupos con dosis 2.5, 5, 10 y 20 mg MTX + adalimumab, respectivamente.	Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Las concentraciones séricas mínimas de Adalimumab en los niveles estacionarios imitan los desenlaces clínicos observados con la dosis de <i>MTX aumentando con la dosis ascendente de MTX hasta 10 mg. La media (±DE) de las concentraciones séricas mínimas en la semana 26 eran 4.4 (5.2), 5.7 (4.9), 6.5 (4.4) y 6.9 (3.4) con MTX ascendente, respectivamente.</i> La comparación de pacientes de la concentración de Adalimumab tratados con 10 o 20 mg era similar durante el tiempo. <i>Los porcentajes de pacientes con al menos una muestra de AAA+ eran de 21%, 13%, 6% y 6% para los grupos de dosis de MTX con 2.5, 5, 10 y 20 mg, respectivamente.</i> A las seis semanas de ttº los ACR50/70/90 mostraron tendencias incrementadas estadísticamente significativas, en la proporción de pacientes que obtuvieron respuesta con el aumento de la dosis (p<0.05), observadas tan pronto como en la semana 12. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes que en los grupos de 2.5, 5, 10 y 20 mg con MTX obtuvieron una disminución mínima clínicamente importante en el HAQ-DI (68.4%, 70.0%, 73.7% y 77.6%, respectivamente) o la media desde la basal a la semana 26 (-0.72, -0.71, -0.78 y -0.82, respectivamente). La respuesta del DAS28 (PCR) <2.6	El incremento de la dosis de MTX en combinación con adalimumab mostró una tendencia estadísticamente en mejorar los desenlaces clínicos que imitó el perfil farmacocinético de adalimumab. En AR de inicio reciente se mostró equivalencia en los pacientes que comenzaron una terapia de combinación de adalimumab con MTX de 10 mg respecto a 20 mg/semanal.		1++

		Duración AR, años= 0.35±0.84 0.29±0.22 0.33±0.30 0.31±0.41		también tuvo una tendencia incrementada estadísticamente significativa con el incremento de la dosis de MTX en combinación con ADA desde el comienzo de la semana 16 (p<0.01)			
Jani M 2015	Estudio de cohorte prospectivo <i>Objetivo:</i> investigar si anticuerpos antifármaco y/o niveles parciales de fármaco con tratamiento a largo plazo de respuesta en una cohorte de pacientes con AR tratados con adalimumab o etanercept, y para identificar los factores que influyen los niveles mínimos del ttº a largo plazo en una gran cohorte de AR tratados con ADA o ETA, así como identificar los factores que influyen los anticuerpos antifármaco y los niveles de fármaco para optimizar las futuras decisiones de ttº. <i>Periodo de realización:</i> reclutados entre Noviembre 2008 y Marzo 2013	<i>Número de participantes / grupo:</i> N=311. (n = 160) Adalimumab (n = 171) Etanercept. <i>Inclusión:</i> AR criterios ACR 1987 revisados, enf. activa, según DAS28-PCR ≥5.1 a pesar de ttº. previo con al menos 2 DMARDs, incluyendo MTX; raza blanca y planificación de iniciar ttº con ADA o ETA. <i>Características cohorte expuesta:</i> 73.0% FR+ 76.4% anti-PCC+ Actividad de enfermedad basal (media± SD) DAS28 5.8 ± 0.9),	<i>Factor de exposición:</i> todos los pacientes ADA 40 mg subcutáneo semanas alternas y ETA 50 mg subcutáneo durante la duración del estudio. <i>Periodo de seguimiento:</i> 12 meses	<i>Anticuerpos antifármaco contra adalimumab, niveles de adalimumab, y asociación con respuesta al ttº.</i> Niveles de ADA y anticuerpos antifármaco Se midieron 414 muestras disponibles de 160 pacientes. Anticuerpos antifármaco contra ADA se detectaron en 24.8% que completaron 12 meses de seguimiento (31 de 125 pacientes en ≥1 punto temporal) y en 19.3% ADA de todos los pacientes del grupo ADA (31 de 160). La presencia de anticuerpos antifármaco estaba asociada significativamente con los niveles inferiores de ADA ($r_s = 20.51$, $P < 0.0001$; si los títulos de anticuerpos antifármaco era >100 AU, $r_s = -0.66$, $P = 0.0041$). Pacientes con anticuerpos antifármaco positivos recibieron una mediana (Rango IC) de dosis inferior de MTX en comparación con los pacientes con anticuerpos antifármaco negativos (15(10-20) mg/sem. versus 20(15-25) mg/sem.; $P = 0.01$) y tuvieron una enfermedad con duración más larga (14.0 versus 7.7 años; $P = 0.03$). <i>Ac. antifármaco contra etanercept, niveles de etanercept, y asociación con respuesta al tratamiento.</i> Después de 3, 6, y 12 meses de ETN, no se detectaron anticuerpos en algún paciente. Se midieron niveles de ETN en 421 muestras de 171 pacientes durante 12 meses.	La experimentación farmacológica con anti-TNF es clínicamente útil aún en la ausencia de concentraciones mínimas. A los tres meses, los anticuerpos antifármaco y bajos niveles de fármaco son predictores significativos de ausencia de respuesta según los criterios EULAR a los 12 meses.		1+

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Kaeley 2016 estudio MUSICA	<p>Objetivo: examinar los desenlaces clínicos y de ultrasonografía al reducir la dosis de MTX en el inicio de tt⁹ conadalimumab (ADA) en no respondedores a MTX con AR moderada a gravemente activa .</p> <p><i>Diseño:</i> aleatorizado, doble ciego, fase IV, de brazos paralelos, multicéntrico que analiza la no inferioridad (efectividad) de MTX a bajas dosis en comparación con dosis altas de mantenimiento + ADA en cuanto a respuesta clínica y ecografía.</p> <p><i>Periodo de realización:</i> Primera visita del primer paciente 13</p>	<p><i>Número de participantes / grupo:</i> N=309 todos los pacientes recibieron 40 mg open-label ADA cada dos semanas durante 24 sem. n=154 altas dosis (20 mg/sem.) n =155 dosis bajas (7.5 mg/sem.) En el basal los pacientes se aleatorizaron centralmente 1:1 a los grupos de tt⁹ y se estratificaron por dosis previa de MTX (15, 17.5, o \geq 20 mg/sem);</p> <p><i>Características de los participantes:</i> media edad= 54.8 años con una media basal de duración de enfermedad de 5.3 años y una media de duración de MTX previa al estudio de 1.5 años. media basal de DAS alta con DAS28-CRP = 5.8, SDAI =42.4, y CDAI</p>	<p><i>Intervención grupo experimental / Intervención grupo control:</i> ADA + 7,5 mg MTX (n=154) ADA + 20 mg MTX(n=155)</p> <p><i>Periodo de seguimiento:</i> 24 sem</p> <p><i>Pérdidas post aleatorización:</i> Discontinuaron: N=19 (7AE, 6 retiran consentimiento, 2 perdidas seguimiento, 4 otros) N=16 (6AE, 4 retiran consentimiento, 5 perdidas seguimiento, 1 otros)</p>	<p><i>Mejoría en índices clínicos en ambos grupos después de añadir ADA:</i> DAS28-CRP (diferencia en medias) = (0.37, 95% CI 0.07–0.66) bajas dosis MTX (4.12, 95% CI (3.88–4.34) versus mayor dosis de MTX (3.75, 95% CI 3.52–3.97) era estadísticamente significativo ($p = 0.014$) y no se encontró la no inferioridad. Las diferencias estadísticamente significativas no se detectaron para la mayoría de desenlace clínicos, funcional, y US. Los perfiles farmacocinéticos y de seguridad eran similares. DAS28-CRP (media) en la sem. 24: grupo de baja dosis MTX representó un cambio desde basal = -1.67 (-1.89 a -1.45). En comparación la media de cambio desde basal era = -2.06 (-2.28 to -1.84). La media de la concentración de ADA es levemente mayor en el grupo de dosis mayor de MTX a distancia del grupo de la dosis baja de MTX, con comienzo sobre la semana 8 y mantenido durante el estudio. En la semana 24 la media sérica de la concentración de ADA para el grupo de dosis mayor de MTX = 8.6 ± 5.2 $\mu\text{g/ml}$ en comparación a 7.1 ± 6.2</p>	<p>En el principal desenlace no se encontró la no inferioridad en la semana 24 con la media de DAS28-CRP, para el grupo de dosis baja de MTX. Aunque las diferencias entre los grupos de dosis eran pequeñas, los hallazgos del estudio no apoyan la disminución rutinaria de MTX en los pacientes con respuesta inadecuada a MTX que inician ADA. Adicionalmente El IC95% de la diferencia en la semana 24 excluyó al cero.</p>	<p>Aunque la diferencia de 0.37 en la sem 24 del DAS28-CRP estuvo dentro del 15% del margen no inferioridad de 0.56 (15% de la semana 24 del grupo de altas dosis con media de puntuación 3.75), la no inferioridad de grupo de baja dosis con MTX, que era el principal endpoint, no se pudo obtener porque el límite superior del 95% CI (0.07–0.66) era mayor que el margen de no inferioridad de 0.56).</p>	1+

	septiembre 2010, y última visita de último paciente 31 enero 2013.	40.9, ♀ n, (%)=231 (74,8)		µg/ml para el grupo de dosis baja de MTX. <i>Respuesta ACR en semana 24:</i> numéricamente favorece grupo de alta dosis en el grupo de bajadosis y alata dosis respectivamente de MTX=, 57% vs. 61.7% de pacientes obtuvieron ACR20 (p = 0.395); 29.8% and 37.7% obtuvieron ACR50 (p = 0.145); 13.2% and 20.1% obtuvieron ACR70 (p = 0.114).			
Krieckaert Ch 2012	Estudio de cohorte prospectivo <i>Objetivos:</i> Investigar que dosis de MTX es suficiente para reducir inmunogenicidad en pacientes de cohorte adalimumab en el Jan van Breemen Research Institute Reade, (Estudio original: Bartelds GM <i>et al.</i> JAMA, April 13, 2011, Vol 305, No.14) Se estratificaron según la dosis basal de MTX <i>Periodo de realización:</i> 154 semanas	<i>Número de participantes / grupo:</i> N=272 MTX no concomitante n=70 <u>Dosis baja MTX</u> (5–10 mg/sem. n=40), <u>Dosis intermedia MTX</u> (12.5–20 mg/sem. n=54), (n=70), <u>Dosis alta MTX</u> (≥22.5 mg/sem. n=108).	<i>Factor de exposición:</i> MTX no concomitante n=70 Dosis baja MTX (5–10 mg/sem. n=40), Dosis intermedia MTX (12.5–20 mg/sem. n=54), (n=70), Dosis alta MTX (≥22.5 mg/sem. n=108). Tipo de Comparación: Periodo de seguimiento: Mediana seguimiento= 156 sem. (RIC) 40-156). Perdidas: nº / grupo: 148 (55%) completaron seguimiento.	Se comparan porcentajes durante el tiempo mediante ecuaciones generalizadas de estimación (GEE). <i>Los modelos GEE mostraron que generalmente que los pacientes con MTX desarrollaron con menor frecuencia AAA en comparación con pacientes sin MTX: OR 0.20 (IC95% 0.12 a 0.34, p<0.001).</i> La mediana (SD) mayor de la titulación de los AAA para los pacientes AAA positivos según el grupo de MTX era 57 (26–249) AU/ml, 52 (18–623) AU/ml, 51 (23–107) AU/ml y de 32 (16–45) AU/ml para los pacientes sin MTX concomitante dosis baja, intermedia o alta, respectivamente, pero sin alcanzar significación estadística. <i>OR adicional para las diferencias entregrupos</i>	MTX parece ser eficaz en la reducción de la inmunogenicidad de una forma dosis dependiente. Debería investigarse de forma adicional que implicación puede tener para otras terapias biológicas y enfermedades inflamatorias en las cuales el ttº concomitante con MTX es menos frecuente.	Se muestra figura de porcentaje de pacientes que desarrollaron anticuerpos antiadalimumab (AAA) por el grupo basal de la dosis de metotrexato (MTX).	2+

Pregunta clínica 8

En pacientes con artritis reumatoide, ¿hay diferencias de eficacia entre los distintos FAME biológicos utilizados en primera línea?

Tablas de síntesis de la evidencia

Referencia	Estudio	Intervención comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
Gabay 2013 Estudio ADACTA	Objetivos: Comparar seguridad y eficacia de TCZ vs ADA en monoterapia Diseño: ECA de superioridad, doble ciego multicéntrico Periodo de realización: 05-2010 a 06-2011	Intervención grupo experimental: TCZ 8 mg/Kg peso iv semestral (n=163) Intervención grupo control: ADA 40 mg/sc cada 14 días (n= 162). Periodo de seguimiento: 24 semanas Pérdidas post aleatorización: 1 paciente del grupo ADA no recibió tratamiento. Un 15% de los e del grupo TCZ (n= 24) y un 17 % del grupo ADA (n=28) salieron precozmente del estudio	Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): <u>VARIABLES desenlace primarias:</u> Cambio DAS28 desde basal en semana 24 (ITT): Grupo TCZ (-3,3) vs grupo ADA (-1.8) diferencia - 1,5 95% CI -1, 8a -1,1) p<0-0001 <u>VARIABLES de desenlace secundarias:</u> Proporción DAS28VSG <2,6 remisión Grupo TCZ 65 (39.9 %) Grupo ADA 17 (10,5%). OR 5,7; IC 95 % (3,1–10,3) p <0-0001 Proporción DAS28 VSG 28VSG baja actividad: Grupo TCZ 84 (51,5 %) Grupo ADA 32(19,8%) OR 4,5; IC 95% (2,7-7,5) p <0-0001 Respuesta EULAR buena o moderada Grupo TCZ 127 (77,9 %) Grupo ADA 89 (54,9%); OR 3,0; IC 95 % (1,8-4,9); p <0-0001 Respuesta EULAR buena Grupo TCZ 84 (51,5%) Grupo ADA 32 (19,8%); OR 4,5: IC 95 % (2,7-7,5) p <0-0001 ACR20 Grupo TCZ 106 (65%) Grupo ADA 80 (49,4%)	La monoterapia con TCZ es superior a monoterapia con ADA en la reducción de signos y síntomas en pacientes con AR en los que no se puede utilizar MTX. El perfil de efectos adversos de ADS y TCZ es consistente con lo observado en estudios previos	Un dato interesante es que solo un 15 % del grupo TCZ y un 17% del grupo ADA no terminaron las 24 semanas del estudio, que es un porcentaje bajo. Se realizó un cribado de 452 pacientes y no se indica el motivo de exclusión (asumo que sería por que no cumplía criterios de inclusión). A la hora de extrapolar las conclusiones del estudio que muestra una mayor eficacia de TCZ debemos tener en cuenta las características basales de la población (AR con duración entre 6,3-8,1 años, uso previo de a 1-2 FAMEs e intolerancia o incapacidad para uso de MTX)	1 +

			<p>OR 2,0 IC 95 % (1,2-3,1 p=0-0038 ACR50 Grupo TCZ 77 (47,2%) Grupo ADA 45(27,8%) OR 2,4 IC 95 % (1,5-3,9) p= 0-0002 ACR 70 Grupo TCZ 53 (32,5%) Grupo ADA 29 (,17,9%) OR 2,3 IC 95 % (1,3-3,8) p=0-0023</p> <p>Cambio medio HAQ Grupo TCZ -0,7 Grupo ADA -0.5 Diferencia ajustada de medias IC -0,2 (-0,3 a 0) P=0,653 Porcentaje de pacientes mejoría \geq 0,22 HAQ Grupo TCZ 92/62 (56,4%) Grupo ADA 83/162 (51,2%)</p> <p>FACIT mejoría Grupo TCZ 11.4 Grupo Ada 8,9 Diferencia de medias ajustada IC 2,5 (-0,3 a 5,3) P=0,077 SF36 componente físico mejoría Grupo TCZ 9,2 Grupo ADA 7,6 Diferencias medias ajustada IC 1,6 (-0,6 a 3,8) P=0.1641 SF36 componente mental mejoría Grupo TCZ 7,9 Grupo ADA 5 Diferencias medias ajustada IC 2,9 (a 5,9) P=0,0497</p> <p>Efectos adversos: Grupo TCZ 133/162 [82,1%] Grupo ADA 134/162 [82,7%]</p>		
--	--	--	--	--	--

<p>Jobanputra 2012</p> <p>Estudio RED-SEA</p>	<p>Objetivo: Comparar ADA vs ETN con el objetivo de evaluar que ADA no es inferior a ETN</p> <p>Diseño: Ensayo clínico pragmático de 52 semanas de duración, randomizado, no ciego, multicéntrico paralelo, de no inferioridad</p> <p>Periodo de realización: 05/2007 - 04/2010</p>	<p>Intervención grupo experimental: Grupo ETN 50 mg/sc semanal (n=63)</p> <p>Intervención grupo control: Grupo ADA 40 mg/sc cada 14 días (n=62)</p> <p>Periodo de seguimiento: 52 semanas</p> <p>Pérdidas post aleatorización: <u>No recibieron tto</u></p> <p>Grupo ETN 3</p> <p>Grupo ADA n= 2</p> <p><u>Perdida seguimiento al año</u></p> <p>Grupo ETN n= 21 (35%)</p> <p>Grupo ADA n=26 (43,3 %)</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p):</p> <p><u>Variables desenlace primarias:</u> Pacientes que continuaban en tratamiento Grupo ADA 39/60 (65%) (IC 51,6-76,9%) Grupo ETN 34/60 (56,7 %) (IC 43,2-69,4%) IC 95% 5 (one sided) par Proporción de pacientes que continuaba tomando ADA menos la proporción que seguía tomando ETN fue $\geq 7,6\%$ de mostrando la no inferioridad</p> <p><u>Variables de desenlace secundarias:</u> EULAR Buena respuesta Grupo ADA 26.3 % Grupo ETN 16,7%</p> <p>EULAR Moderada respuesta Grupo ADA 33.3 % Grupo ETN 31,7%</p> <p>EULAR No respuesta Grupo ADA 40,4 % Grupo ETN 51,7%</p> <p>Efectos adversos: No se observaron diferencias en el perfil de efectos adversos entre ambos grupos. Se observaron efectos adversos graves en 6 pacientes del grupo ADA y en 7 del grupo ETN.</p>	<p>En un estudio diseñado para reflejar práctica clínica habitual, ADA no es inferior a ETN en términos de persistencia del tratamiento a 2 años. Las medidas de eficacia son similares entre ambos fármacos incluyendo la respuesta DAS28 PCR. Los autores reconocen como limitación que solo un porcentaje de los pacientes que iniciaron el tratamiento con anti-TNF en los centros participantes participaron en el estudio. Asimismo, indican que una limitación potencial es haber realizado un estudio de no inferioridad en lugar de un estudio de equivalencia.</p>	<p>Por el tipo de diseño del estudio ni los pacientes ni los médicos eran ciegos al tratamiento.</p> <p>La decisión de cambio de dosis de anti-TNF y la decisión de iniciar, reducir y/o cambiar dosis de FAMES u otros fármacos era responsabilidad del médico tratante (refleja la práctica clínica habitual).</p> <p>Se desconoce el número total de pacientes que realizaron el cribaje, ni los motivos por los que tras este cribaje no fueron incluidos.</p> <p>Se eligió como variable de desenlace primaria la persistencia del tratamiento, que no es algo habitual en los ensayos clínicos, en base a este desenlace y no a otras variables clínicas utilizadas en práctica habitual, se calculó el tamaño de la muestra.</p> <p>Asimismo, llama la atención que 1/3 de los pacientes de ambos grupos no recibía tratamiento con MTX.</p> <p>Las pérdidas de seguimiento al año son elevadas (35 % grupo ETN y 43 % grupo ADA)</p> <p>Todos estos factores pueden sesgar los, sin embargo una fortaleza es que simula la actividad clínica habitual.</p>	<p>1-</p>
--	---	---	--	--	--	-----------

<p>Smolen 2016</p> <p>Estudio EXXELERATE</p>	<p>Objetivos: Comparar la eficacia y seguridad de 2 anti TNF (CZP y ADA) así como valorar la eficacia de cambiar de uno a otro de estos anti-TNF sin periodo de lavado tras un fallo primario del tratamiento</p> <p>Diseño: Ensayo clínico multicéntrico head-to-head a 104 semanas simple-ciego (doble ciego hasta semana 12 y posteriormente ciego al investigador)</p> <p>Periodo de realización: 0814-11-17 a 11-11-2013</p>	<p>Intervención grupo experimental: CZP (400 mg semana 0, 2 y 4 y posteriormente cada 2 semanas) + MTX. (n=457)</p> <p>Intervención grupo control: ADA 40 mg/sc cada 2 semanas+ MTX (n=458)</p> <p>Periodo de seguimiento: 104 semanas</p> <p>Pérdidas post aleatorización: A 12 semanas Grupo CZP 6,78 % Grupo ADA 6,55%</p> <p>A 104 semanas Grupo CZP 37% Grupo ADA 34%</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p):</p> <p><u>Variables desenlace primarias:</u> ACR 20 n (%) semana 12 Grupo CZP 314(69 %) Grupo ADA 324 (71 %)</p> <p>OR 0,9 (IC 95% 0,67-1,2) P 0,467</p> <p>LDA (DAS28VSG ≤ 3,2) semana 104 Grupo CZP 161 (35%) Grupo ADA 152 (33%)</p> <p>OR 1.09 (IC 95% 0,82-1,45) P 0,532</p> <p><u>Variables de desenlace secundarias:</u> Porcentaje pacientes LDA semana 6 Grupo CZP 93 (21%) Grupo ADA 82 (18%) OR 1,15 (IC 95% 0,81-1,62)</p> <p>Porcentaje pacientes LDA semana 12 Grupo CZP 138 (30%) Grupo ADA 135(30%) OR 1 (IC 95% 0,75-1,34)</p> <p>Porcentaje pacientes LDA semana 24 Grupo CZP 184 (41%) Grupo ADA 166 (37%) OR 1,19 (IC 95% 0,89-1,57)</p> <p>Porcentaje pacientes LDA semana 52 Grupo CZP 189 (42%) Grupo ADA 174(38%) OR 1,15 (IC 95% 0,87-1,51)</p> <p>Porcentaje pacientes LDA semana 104 Grupo CZP 161 (35%) Grupo ADA 152 (33%) OR 1,09 (IC 95% 0,82-1,45)</p> <p>Cambio HAQ desde basal semana 104 Grupo CZP -0,62 Grupo ADA -0,72</p> <p>ACR 20 semana 104 (respondedores 1º) Grupo CZP 229/353(65%)</p>	<p>Los datos indican que:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CZP + MTX no es superior a ADA+ MTX. 2. El cambio a un 2º anti-TNF a las sin periodo de lavado después del fallo del primer anti-TNFes seguro y eficaz. 3. El cambio a otro anti-TNF sin periodo de lavado es seguro 4. Limitaciones del estudio. Los datos solo son aplicables a los 2 anti-TNF del estudio- Los pacientes no estaban cegados a partir de semana 12, por lo que los PROs podrían estar sesgados, este sesgo podría incrementarse por el hecho de que pacientes y médicos sabían que todos los pacientes estaban en tratamiento activo 	<p>-El estudio consta de dos fases una ciega hasta la semana 12 donde CZP + MTX no es superior a ADA + MTX. Habitualmente el tiempo de duración para evaluar la eficacia de TB es de al menos 24 semanas. Aunque posible, considero poco probable que los datos cambiasen si el estudio se hubiese diseñado en la fase ciega hasta las 24 semanas</p>	<p>1 +</p>
---	---	--	--	--	---	------------

			<p>Grupo ADA 241/361 (67%) ACR 50 semana 104 (respondedores 1º) Grupo CZP 185/353 (53%) Grupo ADA 205/361(57%) ACR 70 semana 104(respondedores 1º) Grupo CZP 140/153 (40%) Grupo ADA 149/361 (41%) Efectos adversos: <u>Tasa efectos adversos graves</u> Grupo CZP 13 % (67/516) Grupo ADA 115 (58/523) <u>Tumores n)</u> Grupo CZP 8 Grupo ADA 7 <u>Tasa de incidencia de Infecciones</u> Grupo CZP 59,9 Grupo ADA 59,1 <u>Muertes</u> Grupo CZP 3 Grupo ADA 3</p>			
<p>Weinblatt 2013 Estudio AMPLE</p>	<p>Objetivos: Comparar eficacia clínica, seguridad y progresión radiológica del tratamiento con ADA sc versus ABT sc en pacientes sin tratamiento previo con TB no respondedores a MTX</p> <p>Diseño: ECA fase III multicéntrico doble ciego de no inferioridad</p>	<p>Intervención grupo experimental: ABT 125 mg/sc semana (Orencia©) (n=318) + MTX a dosis estable</p> <p>Intervención grupo control: ADA40 mg/sc cada 14 días (Humira©) (n= 328) + MTX</p> <p>Periodo de seguimiento: 2 años</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Grupo ABT 13,8% Grupo ADA 18 %</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): <u>Variabes desenlace primarias:</u> ACR 20 (%) al año Grupo ABT 64,8 %(95 % IC 59,5%-70%) Grupo ADA 63,4 % (95 % IC 58,2%-68,6%) Diferencia de respuestaACR 20 entre grupospor ITT 1,8 % (95% IC- 5,6% a 9,2%) Diferencia de respuesta ACR 20 entre grupos PPT 1,1 % (95% IC-6,5% a 8,7%) PPT</p> <p><u>Variabes de desenlace secundaria al año:</u> ACR 50 (%) Grupo ABT 46,2% (95 % IC 40,75%-51,7%) Grupo ADA 46 % (95 % IC 40,6%- 51,4%) ACR 70 (%) Grupo ABT 29,2% (95 % IC 24,2%-34,2%) Grupo ADA 26,2% (95% IC 21.5%-31%)</p>	<p>El estudio demuestra que ABT sctiene eficacia y seguridad comparable con ADA sc en pacientes con AR Ambos Fármacos muestran una cinética de respuesta comparable La inhibición de progresión radiológica al año es similar entre ambos grupos. Los autores reconocen que una limitación del estudio es que no se pudo realizar doble ciego.</p>	<p>Como ya reconocen los autores la falta de ciego de los pacientes supone una limitación del estudio, aunque las evaluaciones clínicas y radiológicas eran ciegas al tratamiento</p>	<p>1 -</p>

	Periodo de realización: No se indica		<p>DA28 PCR (media ± error estándar de la media) Grupo ABT -2,3 ± 0,08 Grupo ADA -2,27 ± 0,08 Baja actividad DAS28PCR ≤ 3,2 (%) Grupo ABT 59,4 % (IC 95% 53,3%-65,1%) Grupo ADA 61,4% (IC 95% 55,6 %-67,3%) Remisión por DAS28PCR (%) Grupo ABT 43,3 % (IC 95% 37,4%-49,1%) Grupo ADA 41,9% (IC 95% 36 %-47,9%) Remisión CDAI (%) Grupo ABT 23,5 % (IC 95% 18,5%-28,5%) Grupo ADA 24% (IC 95% 18,8 %-29,1%) Remisión SDAI (%) Grupo ABT 23,3 % (IC 95% 18,3%-28,3%) Grupo ADA 24,8% (C 95% 19,6 %- 30%) Remisión Booleana ACR-EULAR (%) Grupo ABT 13,5 % (IC 95% 9,4%-17,5%) Grupo ADA 15,7% (IC 95% 11,4 %- 20,1%) HAQ respondedores (%) Grupo ABT 60,4 % (IC 95% 55%-65,8%) Grupo ADA 57% (IC 95% 51,7 %-62,4%) Diferencia estimada entre grupos -3,4 % (IC 95 %- 4,5% a 11,3 %) Cambio medio ajustado HAQ (media ± error estándar de la media) Grupo ABT -0,6 ± 0,04 Grupo ADA -0,59 ± 0,03 Puntuaciones RAPID3 (cambio medio desde Grupo ABT basal) Grupo ABT -2,87 (IC 95 %-3,1 a -2,63) Grupo ADA -2,74 (IC 95 %-2,98 a -2,51) Diferencia estimada entre grupos -0,12 (IC 95 % -0,44 a 0,2) Puntuación de fatiga Grupo ABT -23,2 Grupo ADA -21,4 Diferencia estimada entre grupos -1,8 (IC 95 % 5,8 a 2,2) Progresión Radiológica al año (Media ± DS)</p>			
--	---	--	---	--	--	--

			<p>SHS total Grupo ABT 0,58 ±3,22 Grupo ADA 0,38±5 <u>SHS erosión score</u> Grupo ABT 0,29 ±1,84 Grupo ADA -0,01±2,83 <u>SHS narrowing score</u> Grupo ABT 0,28 ± 1,92 Grupo ADA 0,39±2,5</p> <p>Efectos adversos: <u>Tasa efectos adversos graves</u> Grupo ABT 10,1 % Grupo ADA 9,1 % <u>Tasa suspensión por efectos adversos</u> Grupo ABT 3,5 % Grupo ADA 6,1%</p> <p><u>Infecciones</u> Grupo ABT 63,2 % Grupo ADA 61,3 % <u>Infecciones graves</u> Grupo ABT 2,2% Grupo ADA 2,7 %</p> <p><u>Tumores</u> Grupo ABT N=5 (1,6%) Grupo ADA N=4 (1,2%)</p> <p><u>Eventos autoinmunes</u> Grupo ABT N=10 (3,1%) Grupo ADA N=4 (1,2%)</p> <p><u>Reacción lugar inyección</u> Grupo ABT N=12 [3.8%] Grupo ADA N=30 (9,1%) 95% CI -9,13 %, -1,62%] p= 0,006</p>			
--	--	--	--	--	--	--

<p>Fleischmann 2016</p> <p>Estudio AMPLE</p>	<p>Objetivos: Diseño: ECA multicéntrico doble ciego Periodo de realización: 08/2007 - 12/2009</p>	<p>Intervención grupo experimental: Intervención grupo control: Periodo de seguimiento: Pérdidas post aleatorización:</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): <u>Patients Report Outcomes. PROs:</u> <u>Dolor a 2 años (media ±SEM)</u> Grupo ABT 53,7 %± 6,2 % Grupo ADA 38,5 % ± 6,1 % 15% (IC 95 % -1,2 a 31,6) <u>Fatiga a 6 meses</u> Grupo ABT -22,4 Grupo ADA -20,3 <u>Fatiga a 1 año</u> Grupo ABT - 23,3 Grupo ADA - 21,4 <u>Fatiga a 2 años</u> Grupo ABAT -23,4 Grupo ADA -21,5 <u>Capacidad vida diaria 6 meses</u> Grupo ABAT 6,5 Grupo ADA 6,6 <u>Capacidad vida diaria 1 año</u> Grupo ABT 7 Grupo ADA 6,2 <u>Capacidad vida diaria 2 años</u> Grupo ABT 6,4 Grupo ADA 5,6 <u>Tiempo trabajo ganado 6 meses</u> Grupo ABT 7,9 Grupo ADA 7 <u>Tiempo trabajo ganado 1 año</u> Grupo ABT 5,8 Grupo ADA 6,4 <u>Tiempo trabajo ganado 2 años</u> Grupo ABT 7,9 Grupo ADA 5,9</p>	<p>En pacientes con AR activa a pesar de MTX previo, naive a TBADA y ABT producen mejorías de PROs comparables</p>	<p>Como ya reconocen los autores la falta de ciego de los pacientes supone una limitación del estudio, aunque las evaluaciones clínicas y radiológicas eran ciegas al tratamiento</p>	<p>1 -</p>
---	---	---	---	--	---	------------

<p>Porter 2016</p> <p>Estudio ORBIT</p>	<p>Objetivos: Diseño: ECA multicéntrico doble ciego Periodo de realización: 08/2007 - 12/2009</p>	<p>Intervención grupo experimental: Intervención grupo control: Periodo de seguimiento: Pérdidas post aleatorización:</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): <u>Variables desenlace primarias</u> Cambio del DAS28VSG desde la basal los 12 meses Grupo RTX -2,6 [DS 1,4] Grupo anti-iTNF - 2,4 [DS 1,5.] Diferencia entre grupos ajustada según la basal fue de -0,19 (-0,51 to 0,13) <u>Variables de desenlace secundarias:</u> DAS28 remisión 6 meses (n/%) OR IC 95 % Grupo RTX 19/136 (14%) Grupo ADA 23/140 (16 %) OR 0,9 (0,4–1,8) DAS28 remisión 12 meses Grupo RTX 30/132 (23%) Grupo anti-TNF 28/134 (21%) OR 1,1 (0,6–2,1) Buena respuesta EULAR 6 meses Grupo RTX 39/136 (29%) Grupo anti-TNF 40/140 (29%) OR 1,0 (0,6–1,8) Buena respuesta EULAR 12 meses Grupo RTX 57/132 (43%) Grupo anti-TNF 54/134 (40%) OR 1,1 (0,7–1,9) Moderada respuesta EULAR 6 meses Grupo RTX 113/136 (83%) Grupo anti-TNF 107/140 (76%) OR 1,5 (0,8–2,8) Moderada respuesta EULAR 12 meses Grupo RTX 115/132 (87%) Grupo anti-TNF 110/134 (82%) OR 1,5 (0,7–2,9) No respuesta EULAR 6 meses Grupo RTX 23/136 (17%) Grupo anti-TNF 33/140 (24%) OR 0,7 (0,4–1,2) No respuesta EULAR 12 meses</p>	<p>Conclusiones: RTX no es inferior a un anti-iTNF en pacientes con AR naive terapia biológica y con FR o anti CCP positivo o ambos. La única diferencia entre ambos tratamientos es el porcentaje de pacientes que continua en tratamiento con terapia inicia sin necesidad de cambio 81 % en grupo RTX vs 68 % grupo anti TNF.</p>	<p>Comentarios: 1. En ficha técnica de RTX, está indicado, en combinación con MTX en pacientes adultos para tratamiento de AR activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a FAMES, incluyendo uno o más anti- TNF 2.-Se compara RTX vs anti-TNF, pero incluyen solo 2 anti-TNF, no indican motivo de esta elección. Por otra parte, no dan datos separados de los 2 anti-TNF incluidos (son agregados), tampoco indican motivo. 3. La lección del anti-TNF utilizado se realiza según criterio de médico y paciente. 4. Los autores comentan varias limitaciones del estudio: - No se realiza evaluación radiológica - Solo se incluyen pacientes con FR y/o antiCCP o ambos positivos - Se incluye a pacientes con intolerancia a MTX, y en ficha técnica de RTX se indica que debe ser utilizado en combinación con MTX - El estudio es abierto y médico y paciente conocen el fármaco al que ha sido randomizado con el consiguiente sesgo - Cuando no había o no se mantenía la respuesta el equipo del estudio consideraba el cambio de tratamiento, pero era el médico tratante el que decidía</p>	<p>1 +</p>
--	---	---	---	--	---	------------

			<p>Grupo RTX 17/132 (13%) Grupo anti-TNF 24/134 (18%) OR 0,7 (0,3–1,3)</p> <p>ACR 20 6 meses Grupo RTX 83/135 (61%) Grupo anti-TNF 91/139 (65%) OR 0,8 (0,5–1,4)</p> <p>ACR20 12 meses Grupo RTX 89/134 (66%) Grupo anti-TNF 94/133 (71%) OR 0,8 (0,5–1,4)</p> <p>ACR 50 6 meses Grupo RTX 51/137 (37%) Grupo anti-TNF 56/138 (41%) OR 0,9 (0,5–1,4)</p> <p>ACR 50 12 meses Grupo RTX 64/131 (49%) Grupo anti-TNF 60/133 (45%) OR 1,2 (0,7–1,9)</p> <p>ACR 70 6 meses Grupo RTX 21/136 (15%) Grupo anti-TNF 24/138 (17%) OR 0,9 (0,5–1,7)</p> <p>ACR 70 12 meses Grupo RTX 30/131 (23%) Grupo anti-TNF 35/133 (26%) OR 0,8 (0,5–1,5)</p> <p>HAQ <u>6 meses</u> Grupo RTX -0,44 (0,6) Grupo anti-TNF -0,31 (0,6)</p> <p><u>12 meses</u> Grupo RTX -0,49 (0,6) Grupo anti-TNF -0,38 (0,5) p0,391</p> <p>EQ-5D Health utility score <u>6 meses</u> Grupo RTX 0,2 (0,4) Grupo anti-TNF 0,3(0,4)</p>		<p>con el paciente el tratamiento a elegir</p> <p>- Po ultimo el estudio tiene un horizonte temporal de 12 meses, por lo que no se dispone de datos de eficacia o seguridad a largo plazo</p>	
--	--	--	--	--	---	--

			<p><u>12 meses</u> Grupo RTX 0,2(0,4) Grupo anti-TNF 0,3(0,3) p 0,49084 EQ-5D VAS</p> <p><u>6 meses</u> Grupo RTX 17(30) Grupo anti-TNF 20(28)</p> <p><u>12 meses</u> Grupo RTX 14(34) Grupo anti-TNF 21(32) P0,4978 HADS depresión</p> <p><u>6 meses</u> Grupo RTX -2 (3,4) Grupo anti-TNF -2 (3,4)</p> <p><u>12 meses</u> Grupo RTX -2,1(3,7) Grupo anti-TNF -2 (3,4) P 0,5964 HADS ansiedad</p> <p><u>6 meses</u> Grupo RTX -1,7(3,5) Grupo anti-TNF -1,5 (2,9)</p> <p><u>12 meses</u> Grupo RTX -2 ((3,4) Grupo anti-TNF -1,9 (3,2) 0,7294</p> <p>Efectos adversos: <u>Efectos adversos graves</u> Grupo RTX 37 Grupo anti TNF 26 <u>Al menos un efecto adverso a lo largo del estudio</u> Grupo RTX 137 (95%) Grupo anti TNF 143 / 85% En grupo RTX fue más frecuente la diarrea que en grupo anti TNF 8 p=0,03)</p>			
--	--	--	---	--	--	--

Pregunta clínica 9

En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de los FAME dirigidos en monoterapia frente a un FAME convencional en monoterapia o frente a un FAME biológico en monoterapia?

Tablas de síntesis de la evidencia

Referencia	Estudios	Población	Intervención Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia		
Fleischmann 2017	Ensayo clínico en fase III (RA-BEGIN) Objetivos Evaluar la eficacia de baricitinib en monoterapia o combinado con MTX vs MTX en monoterapia	N total/grupo N total= 588 Grupo -Baricitinib 4 mg monoterapia (n=159) Grupo - Baricitinib 4 mg + MTX (n=215) Grupo - MTX monoterapia (n=210) Características de los participantes ->18 años -AR por criterios ACRr/EULAR criterios del 2010 -No habían recibido FAME convencionales (o máximo tres dosis semanales de MTX),	Grupo experimental -Baricitinib 4 mg -Baricitinib 4 mg + MTX Grupo controlgrupo control: -MTX monoterapia Periodo de seguimiento 52 semanas	Resultados semana 24:			En pacientes naive a FAME, baricitinib en monoterapia es superior a MTX en monoterapia en datos clínicos y funcionales	-La respuesta ACR20 a la semana 24 fue superior para baricitinib monoterapia respecto a MTX de forma significativa, tanto en los análisis de no inferioridad, como en los de superioridad. También lo fue para baricitinib en combinación con MTX respecto a MTX y de una magnitud similar a baricitinib en monoterapia. - Las diferencias significativas empiezan en la semana 1 y se	1+
					MTX (n=210)	Baricitinib 4 mg monoterapia (n=159)			
				DAS-28 PCR<2.6 (%)	24	40*			
				DAS-28 VSG <2.6 (%)	12	21*			
				Mejoría del HAQ-DI>0,22 (%)	70	81*			
				SDAI≤3.3 (%)	10	22*			
				CDAI≤2.8 (%)	11	21*			
				ACR 20 (%)	62	77*			
				ACR 50 (%)	43	60*			
				ACR 70 (%)	21	42*			
				SHS (DE)	0,61	0,39			
			Resultados semana 52:						
	MTX (n=210)	Baricitinib 4 mg monoterapia (n=159)							
DAS-28 PCR<2.6 (%)	24	44*							
DAS-28 VSG<2.6 (%)	18	22*							

Referencia	Estudios	Población	Intervención Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia																														
		ni biológicos previamente.		<table border="1"> <tr> <td>Mejoría del HAQ-DI > 0,22 (%)</td> <td>57</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>SDAI ≤ 3.3 (%)</td> <td>13</td> <td>25*</td> </tr> <tr> <td>CDAI ≤ 2.8 (%)</td> <td>16</td> <td>25*</td> </tr> <tr> <td>ACR 20 (%)</td> <td>56</td> <td>73*</td> </tr> <tr> <td>ACR 50 (%)</td> <td>38</td> <td>57*</td> </tr> <tr> <td>ACR 70 (%)</td> <td>25</td> <td>42*</td> </tr> </table> <p>* P ≤ 0.05</p> <p><u>PRO outcomes</u> (Shiff 2017):</p> <p>- Cambio respecto al basal a la semana 24 en las siguientes medidas</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HAQ-DI</th> <th>PtGA</th> <th>PAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MTX</td> <td>-0,74 (-0,83; -0,66)</td> <td>-31 (-34; -27)</td> <td>-30 (-33; -27)</td> </tr> <tr> <td>Bari 4 mg</td> <td>-1,04 (-1,14; -0,95) *</td> <td>-41 (-45; -37) *</td> <td>-41 (-45; -37)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*P ≤ 0,001 vs. MTX</p>	Mejoría del HAQ-DI > 0,22 (%)	57	68	SDAI ≤ 3.3 (%)	13	25*	CDAI ≤ 2.8 (%)	16	25*	ACR 20 (%)	56	73*	ACR 50 (%)	38	57*	ACR 70 (%)	25	42*		HAQ-DI	PtGA	PAS	MTX	-0,74 (-0,83; -0,66)	-31 (-34; -27)	-30 (-33; -27)	Bari 4 mg	-1,04 (-1,14; -0,95) *	-41 (-45; -37) *	-41 (-45; -37)*		<p>mantiene hasta la 52.</p> <p>Limitaciones: los autores comentan que la dosis de MTX fue como máximo de 20 mg/semana y no se ajustó en pacientes con falta de respuesta. A pesar de ello, la respuesta clínica en el grupo de MTX fue la esperada de acuerdo con otros ensayos de MTX en monoterapia en pacientes con AR precoz. La tasa de fallo durante el screening fue del 50% y esto puede reducir la validez externa, pero a pesar de esto los pacientes del estudio eran pacientes con AR precoz.</p>	
Mejoría del HAQ-DI > 0,22 (%)	57	68																																			
SDAI ≤ 3.3 (%)	13	25*																																			
CDAI ≤ 2.8 (%)	16	25*																																			
ACR 20 (%)	56	73*																																			
ACR 50 (%)	38	57*																																			
ACR 70 (%)	25	42*																																			
	HAQ-DI	PtGA	PAS																																		
MTX	-0,74 (-0,83; -0,66)	-31 (-34; -27)	-30 (-33; -27)																																		
Bari 4 mg	-1,04 (-1,14; -0,95) *	-41 (-45; -37) *	-41 (-45; -37)*																																		
Lee 2014	EC en fase III (Oral Start) Objetivos	N total/grupo N= 958 Grupo Tofacitinib 5 mg	Grupo experimental -Tofacitinib 5mg/2v/d	<p>- Eficacia en la actividad de la enfermedad a 6 meses (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Tofa 5 mg</th> <th>Tofa 10 mg</th> <th>MTX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR 20 (%)</td> <td>71,3*</td> <td>76,1*</td> <td>50,5</td> </tr> <tr> <td>ACR 50 (%)</td> <td>46,6*</td> <td>56,4*</td> <td>26,6</td> </tr> </tbody> </table>		Tofa 5 mg	Tofa 10 mg	MTX	ACR 20 (%)	71,3*	76,1*	50,5	ACR 50 (%)	46,6*	56,4*	26,6	-El tratamiento con tofa en monoterapia a dosis de 5 o 10 mg/2v/d se	Un 40% de los pacientes incluidos en el estudio tenían menos de 6 meses de evolución y el	1+																		
	Tofa 5 mg	Tofa 10 mg	MTX																																		
ACR 20 (%)	71,3*	76,1*	50,5																																		
ACR 50 (%)	46,6*	56,4*	26,6																																		

Referencia	Estudios	Población	Intervención Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia																																
	<p>Evaluar la eficacia clínica, estructural y de seguridad de tofacitinib vs MTX en monoterapia</p> <p>Periodo de realización 24 meses</p>	<p>(n= 373) Grupo Tofacitinib 10 mg (n=397) Grupo MTX (n=186)</p> <p>Características de los participantes Pacientes de >18 a AR activa moderada-severa No habían recibido MTX o dosis terapéuticas de MT</p>	<p>-Tofacitinib 10mg/2v/d Grupo control -MTX monoterapia a una dosis que se fue incrementando hasta 20 mg por semana durante 8 semanas.</p> <p>Periodo de seguimiento 24 meses</p>	<table border="1"> <tr> <td>ACR 70 (%)</td> <td>25,5*</td> <td>37,7*</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>DAS28<2,6 (%)</td> <td>14,6*</td> <td>21,8*</td> <td>7,6</td> </tr> <tr> <td>Respuesta EULAR (%)</td> <td>79*</td> <td>84,1*</td> <td>60,8</td> </tr> <tr> <td>Sin progresión radiológica (%)</td> <td>87,1*</td> <td>89,3*</td> <td>73,7</td> </tr> </table> <p>*P<0,001 Estas diferencias se mantuvieron a los 12 y 24 meses.</p> <p>PRO outcomes (Strand 2016): -Porcentaje de pacientes que, a los 6 meses, describen mejorías superiores a la diferencia mínima clínicamente significativa (MCID)</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>HAQ-DI (MCID -0,22)</td> <td>PtGA (MCID -10)</td> <td>PAS (MCID -10)</td> </tr> <tr> <td>MTX</td> <td>76,28</td> <td>69,87</td> <td>73,08</td> </tr> <tr> <td>Tofa 5 mg</td> <td>81,90</td> <td>79,53*</td> <td>76,56</td> </tr> <tr> <td>Tofa 10 mg</td> <td>85,64*</td> <td>80,17*</td> <td>82,92*</td> </tr> </table> <p>*P≤0,05</p>	ACR 70 (%)	25,5*	37,7*	12	DAS28<2,6 (%)	14,6*	21,8*	7,6	Respuesta EULAR (%)	79*	84,1*	60,8	Sin progresión radiológica (%)	87,1*	89,3*	73,7		HAQ-DI (MCID -0,22)	PtGA (MCID -10)	PAS (MCID -10)	MTX	76,28	69,87	73,08	Tofa 5 mg	81,90	79,53*	76,56	Tofa 10 mg	85,64*	80,17*	82,92*	<p>asocia con una disminución significativa en los signos y síntomas de la AR, mejorías en la función física y modesta, pero reducción en la progresión del daño estructural.</p> <p>-Los beneficios del tofacitinib deben considerarse valorando el riesgo de eventos adversos.</p>	<p>65,5 % tenían menos de 2 años de evolución desde el diagnóstico, siendo la media de duración de la enfermedad en el estudio de 3 años por lo que sería necesario hacer estudios con tofacitinib más focalizados en AR temprana.</p>	
ACR 70 (%)	25,5*	37,7*	12																																				
DAS28<2,6 (%)	14,6*	21,8*	7,6																																				
Respuesta EULAR (%)	79*	84,1*	60,8																																				
Sin progresión radiológica (%)	87,1*	89,3*	73,7																																				
	HAQ-DI (MCID -0,22)	PtGA (MCID -10)	PAS (MCID -10)																																				
MTX	76,28	69,87	73,08																																				
Tofa 5 mg	81,90	79,53*	76,56																																				
Tofa 10 mg	85,64*	80,17*	82,92*																																				
Conaghan 2016	<p>Objetivos Estudiar la sinovitis, el edema en medula ósea y las erosiones en pacientes con Tofacitinib, con o sin MTX vs MTX en monoterapia en la muñeca y MCF de la 2ª a la 5ª,</p>	<p>N total grupo N total= 109 -Grupo MTX monoterapia + placebo (n=37) -Grupo Tofacitinib 10 mg/BID + MTX (n=36) -Grupo Tofacitinib 10mg BID + placebo (n=36)</p> <p>Características de los participantes</p>	<p>Grupo experimental Tofa 10 mg 2 v/día +placebo Tofa 10 mg 2 v/día +MTX</p> <p>Grupo control MTX+placebo El MTX se administró oral de 10 mg/semana a 15 mg/semana al final del primer</p>	<p>- Eficacia en daño estructural: RMN: Cambio respecto a basal en las variables de resultado primarias del estudio: RAMRIS y el IC del 90%</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Edema médula ósea 6 meses</td> <td>Sinovitis a los 3 meses</td> </tr> <tr> <td>Tofa 10 mg BID+MTX</td> <td>-1,55* (-2,52 a -0,58)</td> <td>-0,63 (-1,58 a 0,31)</td> </tr> <tr> <td>Tofa 10 mg BID+ placebo</td> <td>-1,74* (-2,72 a -0,76)</td> <td>-0,52 (-1,46 a 0,41)</td> </tr> </table> <p>*significativo respecto a MTX (P<0,01).</p>		Edema médula ósea 6 meses	Sinovitis a los 3 meses	Tofa 10 mg BID+MTX	-1,55* (-2,52 a -0,58)	-0,63 (-1,58 a 0,31)	Tofa 10 mg BID+ placebo	-1,74* (-2,72 a -0,76)	-0,52 (-1,46 a 0,41)	<p>Tofa disminuye de manera temprana la inflamación e inhibe la progresión del daño estructural.</p>	<p>Este estudio da información sobre los beneficios de tofacitinib en la reducción de la inflamación en la sinovial y en la médula ósea y en la inhibición de la progresión radiográfica. Limitaciones: -Muestra era pequeña (n<40); las pérdidas de</p>	1-																							
	Edema médula ósea 6 meses	Sinovitis a los 3 meses																																					
Tofa 10 mg BID+MTX	-1,55* (-2,52 a -0,58)	-0,63 (-1,58 a 0,31)																																					
Tofa 10 mg BID+ placebo	-1,74* (-2,72 a -0,76)	-0,52 (-1,46 a 0,41)																																					

Referencia	Estudios	Población	Intervención Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia																		
	mediante RMN. Periodo de realización 25 octubre 2010 a 5 noviembre 2013	-AR activa en fase temprana, de menos de 2 años de evolución, naïve a MTX con al menos una erosión articular en la radiografía de manos o muñecas, además de evidencia clínica de sinovitis. -Los participantes procedían de 24 centros de America central, Latinoamérica, Europa y EE.UU. -Se excluyeron pacientes con prótesis en MCF o en la muñeca o con contraindicaciones para la RMN.	mes y a 20 mg/semana al final del 2º mes. Periodo de seguimiento 12 meses o hasta que interrumpían el tratamiento. Pérdidas post aleatorización Grupo MTX monoterapia+pl acebo: N=16 Motivos de pérdidas: respuesta clínica insuficiente (n=6); no estar dispuesto a seguir participando (n=3), violación del protocolo (n=2); efecto adverso (n=10) Grupo Tofa 10 mg BID+MTX: N=8 Motivos de pérdidas: pérdida de	-Eficacia a los 6 meses, % (DE) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Tofa 10 mg MonoT</th> <th>MTX MonoT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR 20</td> <td>72,2 (7,5)</td> <td>54,1 (8,2)</td> </tr> <tr> <td>ACR 50</td> <td>52,8 (8,3)*</td> <td>27 (7,3)</td> </tr> <tr> <td>ACR 70</td> <td>30,6 (7,7)</td> <td>24,3 (7,1)</td> </tr> <tr> <td>DAS28 (VSG) <2,6</td> <td>13,9 (5,8)</td> <td>13,5 (5,6)</td> </tr> <tr> <td>Mejoría en HAQ≥0,2</td> <td>75 (7,2)</td> <td>70,3 (7,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*P≤0,05</p>		Tofa 10 mg MonoT	MTX MonoT	ACR 20	72,2 (7,5)	54,1 (8,2)	ACR 50	52,8 (8,3)*	27 (7,3)	ACR 70	30,6 (7,7)	24,3 (7,1)	DAS28 (VSG) <2,6	13,9 (5,8)	13,5 (5,6)	Mejoría en HAQ≥0,2	75 (7,2)	70,3 (7,5)		seguimiento: el porcentaje de pacientes que completaron el estudio fue del 58,3% en grupo MTX, 77,8% en el grupo de tofa+MTX y del 75% en el grupo de tofa en monoterapia. -No queda claro que se haga un análisis por intención de tratar.	
	Tofa 10 mg MonoT	MTX MonoT																							
ACR 20	72,2 (7,5)	54,1 (8,2)																							
ACR 50	52,8 (8,3)*	27 (7,3)																							
ACR 70	30,6 (7,7)	24,3 (7,1)																							
DAS28 (VSG) <2,6	13,9 (5,8)	13,5 (5,6)																							
Mejoría en HAQ≥0,2	75 (7,2)	70,3 (7,5)																							

Referencia	Estudios	Población	Intervención Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
			seguimiento (n=1), no dispuesto a seguir participando (n=2), otros (n=1), efectos adversos (n=4) Grupo Tofa 10 mg BID+placebo: N=9 Motivos de pérdidas: Pérdidas (n=1), no dispuesto a seguir participando (n=5), violación del protocolo (n=1); efecto adverso (n=2)				

Tratamiento del paciente que falla al primer biológico

Tablas de síntesis de la evidencia

Pregunta clínica 10

En pacientes con artritis reumatoide tras respuesta inadecuada al primer anti-TNF, ¿es más eficaz un segundo anti-TNF u otro FAME biológico no anti-TNF?

Referencia	Estudio	Población	Intervención comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
Gottenberg 2016	Objetivos: comparar la eficacia de biológico no anti-tnf vs segundo anti-tnf en pacientes con respuesta insuficiente a un anti-tnf Diseño: eca randomización es a anti-tnf vs no anti-tnf; la elección de fármaco concreto la realiza el médico responsable. No anti-tnf decide entre tocilizumab, abatacept o rituximab.	Número de participantes / grupo: 146 tnf 146 no anti-tnf Características de los participantes: - respuesta insuficiente a anti-tnf según médico responsable Características básicas: edad 57años, mujer 83%, duración ar 10 años, fr pos 81%, ccp pos 83%, mtx concomitante durante estudio 63%, gc durante estudio 53%	Intervención grupo experimental: anti-tnf a dosis estándar (ada, inf, etn, certo, goli). Puede aumentarse la dosis de inf tras la segunda dosis Ada 57 (39%) Certo 23 (16%) Etn 53 (36%) Inf 8 (5%) Intervención grupo control: biológico no anti-tnf (toci iv, abata iv, rtx) a dosis estándar Abata 33 (23%) Rtx 41 (28%) Toci 70 (48%) Periodo de seguimiento: 52 semanas	Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Cambio das28-vsg a las 24 sem Dif media entre grupos: 0.43 (ci 0.14, 0.72) a favor de no anti-tnf vs anti-tnf Resp eular buena/moderada 24sem anti-tnf 76/146 or 2.06 (ci 1.27, 3.37) No anti-tnf 101/146 Lda (das28-vsg<3.2) a las 24sem anti-tnf 39/140 or 2.09 (ci 1.27, 3.43) No anti-tnf 62/139 Remisión (das28-vsg<2.6) a las 24sem anti-tnf 26/140 No anti-tnf 38/139 or 1.65 (ci 0.94, 2.91), ns Cambio haq a 24 sem Diferencia media entre grupos 0.04 (ci 0.15, -0.07) ns Subgrupos resp eular buena/moderada 24 sem abatacept 22/33 ns Rtx 25/41 Toci 56/70	Aproximadamente el 50% de los pacientes con respuesta insuficiente a un anti-tnf pueden responder a un segundo anti-tnf; sin embargo la respuesta terapéutica se observó con mayor frecuencia con un fármaco biológico no anti-tnf	El estudio ofrece datos solidos que tras un fallo a un anti-tnf, el uso de un biológico no anti-tnf es más eficaz clínicamente a medio plazo (6 meses) comparado co el uso de un segundo anti-tnf. No se pueden extraer diferencias entre cada fármaco individual. La elección de fármaco concreto depende del médico	2++

Referencia	Estudio	Población	Intervención comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
	Evaluador no ciego Periodo de realización: dic 2009-ago 2012	(dosis media 7.3mg/d), das28 esr 5.1, das28pcr 4.7, erosiones 100%, Causa de retirada primer anti-tnf 16% inefic primaria, 76% ineficacia secundaria, 8% ineficacia y ea Primer anti-tnf: ada 29%, etn 54%, inf 14%, certo 2%, goli 1%				responsable. El evaluador no es ciego al fármaco.	
Hirabara 2014	Cohortes, Subanálisis de un estudio de cohortes registro (retrospect + prospectivo) Tsurumani Biologics Communications Registry, 12 instituciones en Japón Objetivos: Comparar la eficacia y las tasas de retención de 3 biológicos (Abata, Toci, ETN) tras cambio de un primer biológico	Número de participantes / grupo: Abatacept 25 Tocilizumab 38 Etanercept 26 Características cohorte expuesta: SI Características cohorte no expuesta: SI - Pacientes que inician ETN, Abata o Toci como segundo biológico tras ineficacia a primer biológico	Factor de exposición: 3 grupos diferenciados: Abata, Toci, ETN Tipo de Comparación: 3 grupos diferenciados: Abata, Toci, ETN Periodo de seguimiento: 12 meses	Cambio en DAS28PCR BL-12m Abatacept 3.22 (1.1) Toci 2.51 (1.1) ETN NR Remisión (def CDAI) a 12m Abatacept 21% Toci 27% ETN 21% LDA (def CDAI) a 12m Abatacept 50% Toci 68% ETN 71%	Conclusiones: Pacientes tratados con Aba, Toci o ETN pueden alcanzar altas tasas de respuesta y representan buenas opciones terapéuticas en pacientes con AR que son refractarios a un primer Tratamiento con fármacos anti-TNF que sean Ac monoclonales. No se observaron diferencias en su eficacia.	Comentarios: El riesgo de sesgo del estudio es elevado, ya que se trata de análisis crudos sin ningún ajuste por factores de confusión. Además, los grupos de pacientes incluidos son pequeños para realizar comparaciones (25-40 pacientes por grupo).	2-

Referencia	Estudio	Población	Intervención comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
	anti-TNF Ac monoclonal Periodo de realización: Sept 2010. Sept 2011	(anti-TNF Ac monoclonal)					
Torrente Segura 2016	<p>Diseño: Cohortes, prospectivo. 9 hospitales NE España</p> <p>Objetivos: Evaluar la eficacia y la seguridad a 6 meses del tratamiento de pacientes con AR con RTX comparado con anti-TNF tras la retirada de un primer anti-TNF</p> <p>Periodo de realización: Junio 2009-Sept 2011</p>	<p>Número de participantes / grupo: RTX 54 anti-TNF 49</p> <p>Características cohorte expuesta: Si</p> <p>Características cohorte no expuesta: Si</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fallo a un único anti-TNF previo - Grupo de RTX tenía mayor actividad basal (DAS28) 	<p>Factor de exposición: RTX (1 solo ciclo).</p> <p>Tipo de Comparación: anti-TNF (ETN 23, 16 ADA, 10 INF)</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 meses</p> <p>Perdidas: nº / grupo:</p>	<p>DAS28 3variables BL-6meses</p> <p>RTX 4.2 (2.1) anti-TNF 4.76 (1.9) } NS</p> <p>Cambio HAQ BL-6 meses</p> <p>RTX -0.82 (0.7) anti-TNF -0.59 (0.7) } NS</p> <p>Respuesta EULAR buena/moderada/sin 6meses</p> <p>RTX 35%/43%/22%</p> <p>anti-TNF 40%/34%/26%</p>	<p>Conclusiones: El uso de RTX en segunda línea de terapia biológica tras fallo a un primer anti-TNF en la práctica clínica muestra mejoría en las variables de eficacia y funcionalidad a los 6 meses, sin efectos adversos grandes. Estos resultados no difieren de los observados tras el uso ed un segundo anti-TNF</p>	<p>Comentarios: El riesgo de sesgo del estudio es elevado, dada la escasa población y la ausencia de ajustes por factores de confusión. El subgrupo de pacientes que recibió RTX tenía mayor actividad basal (DAS28).</p>	2-

Pregunta clínica 11

En pacientes con artritis reumatoide tras el fracaso al primer anti-TNF, ¿es más eficaz un segundo FAME biológico o un FAME dirigido?

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
Lee YH 2016	Metaanálisis network (según Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement). Objetivos: Valorar la eficacia y seguridad relativa de ABA, RTX, TCZ y TOFA en pacientes con AR y respuesta inadecuada a anti-TNF mediante un metaanálisis network	Pacientes con AR activa refractarios a anti-TNF y en los que se inicia un tratamiento biológico como segunda línea.	Intervención: Tratamiento con TCZ, ABA, RTX o TOFA Comparación: Tratamiento con TCZ, ABA, RTX, TOFA o PBO	- 4 estudios incluidos .. 115 estudios .. 50 duplicados .. 57 irrelevantes .. 8 datos duplicados o de otros biológicos - 4 ensayos clínicos / 1796 pacientes - 21 comparaciones .. 8 directas .. 7 intervenciones: + ABA (10 mg/Kg IV días 1, 15 y 29) + RTX (2 x 1000 mg cada 6 m durante 1 a) + TCZ 8 mg cada 4 s + TCZ 4 mg cada 4 a + TOFA 10 mg cada 12 h + TOFA 5 mg cada 12 h + PBO ACR 20 respecto a placebo (OR; IC 95%)	- TZC 8 mg es el tratamiento no anti-TNF de segunda línea con la mayor probabilidad de alcanzar una respuesta ACR20 con un aceptable perfil de seguridad seguido de RTX, ABA y TOFA y ninguna de las opciones se asocia a riesgo de suspensión debido a eventos adversos. - Los datos sugieren diferencias de eficacia entre los biológicos y TOFA en los pacientes con	- Aunque, como indican los autores, no se establece comparación de TOFA frente a biológicos globalmente, sí se analizan diferencias individuales y TOFA a dosis tanto de 10 como de 5 mg muestra un OR superior a TCZ 8 y 4 mg y ABA en la consecución del ACR70, aunque no muestra superioridad a ningún biológico	SIGN 1+

Referencia	Estudio	Población	Intervencion comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
	<p>Periodo de búsqueda: Hasta marzo de 2015</p> <p>En:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PubMed, - EMBASE - Registro Cochrane de ensayos controlados. <p>Metodología Análisis estadístico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Análisis simultáneo de distintas dosis. - Modelo bayesiano - Modelo de efectos fijos - Método Markov Chain Monte Carlo para obtener el tamaño de los efectos agrupados. - Area bajo la curva de curvas 			<ul style="list-style-type: none"> - TCZ 8 mg: 9.04 (5.15 – 17.08) (significativamente mayor que TCZ 4 mg) - RTX: 4.73 (3.14 – 7.27) - ABA: 4.15 (2.58 – 7.00) - TCZ 4 mg: 3.94 (2.19 – 7.48) - TOFA 10 mg: 3.30 (1.95 – 5.66) <p>* Todos ellos superiores de forma estadísticamente significativa respecto a placebo</p> <p>* La mayor eficacia es con TCZ 8 mg</p> <p>ACR 50 respecto a placebo (OR; IC 95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - TCZ 8 mg: 10.77 (4.75 – 29.00) (significativamente mayor que TCZ 4 mg) - RTX: 7.57 (3.93 – 16.20) - ABA: 6.76 (2.89 – 20.89) - TCZ 4 mg: 5.33 (2.25 – 14.69) - TOFA 5 mg: 1.83 (1.09 – 3.13) - TOFA 10 mg: 1.33 (0.78 – 2.30) <p>ACR 70 respecto a placebo (OR; IC 95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - RTX: 22.15 (1.32 – 420.6) - TOFA 5 mg: 14.75 (0.91 – 300.20) - TOFA 10 mg: 14.83 (0.92 – 276.90) - TCZ 8 mg: 13.14 (0.86 – 278.0) - ABA: 10.66 (0.66 – 219.20) - TCZ 4 mg: 4.86 (0.28 – 101.40) 	<p>AR activa refractaria a tratamiento anti-TNF</p> <p>Limitaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - Análisis a 6 meses - Aunque los datos demográficos de los pacientes son similares en los estudios, hay heterogeneidad en el diseño de los estudios y las características de los pacientes que podrían afectar a los resultados - No se estudia específicamente la eficacia de TOFA frente a biológicos - Se incluyen pocos estudios y se tienen en cuenta 21 comparaciones lo que no permite poder estadístico suficiente para explorar eficacia y seguridad relativa entre biológicos. 	<p>en la consecución del ACR20 y 50</p> <ul style="list-style-type: none"> - Parece un estudio de calidad adecuada 	

Referencia	Estudio	Población	Intervención comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
	de ranking acumulado (SUCRA) para efectos relativos - Test de inconsistencia			<p>* La mayor eficacia es para RTX que, sin embargo, no muestra eficacia superior a otros biológicos y tofacitinib</p> <p>* Las diferencias en los resultados de ACR20, 50 y 70 pueden explicarse por el pequeño número de pacientes que alcanzan ARC70</p> <p>SUCRA para ACR20 (en orden decreciente)</p> <ul style="list-style-type: none"> - TCZ 8 mg: 0.9863 - RTX: 0.6623 - ABA: 0.5428 - TCZ 4: 0.4956 - TOFA 10: 0.4715 - TOFA 5: 0.3415 - PBO: 0 <p>Comparaciones con TOFA ((OR; IC 95% del primero respecto al segundo en cada comparación)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ACR20 <ul style="list-style-type: none"> - TCZ 4 mg vs TOFA 10 mg: 1.05 (0.47 – 2.39) - ABA vs TOFA 10 mg: 1.10 (0.54 – 2.31) - TOFA 10 mg vs TOFA 5 mg: 1.14 (0.71 – 1.85) - TCZ 4 mg vs TOFA 5 mg: 1.20 (0.54 – 2.75) - RTX vs TOFA 10 mg: 1.26 (0.64 – 2.46) - ABA vs TOFA 5 mg: 1.26 (0.61 – 2.63) - RTX vs TOFA 5 mg: 1.44 (0.73 – 2.82) - TCZ 8 mg vs TOFA 10 mg: 2.40 (1.09 – 5.41) - TCZ 8 mg vs TOFA 5 mg: 2.74 (1.26 – 6.27) - TOFA 5 mg vs PBO: 3.30 (1.95 – 5.66) - TOFA 10 mg vs PBO: 3.76 (2.24 – 6.50) - ACR50 			

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"> - TCZ 4 mg vs TOFA 10 mg: 4.01 (1.42 – 12.68) - ABA vs TOFA 10 mg: 5.07 (1.82 – 17.34) - TOFA 5 mg vs TOFA 10 mg: 1.37 (0.82 – 2.30) - TCZ 4 mg vs TOFA 5 mg: 2.91 (1.04 – 9.08) - RTX vs TOFA 10 mg: 5.70 (2.42 – 14.29) - ABA vs TOFA 5 mg: 3.71 (1.34 – 12.70) - RTX vs TOFA 5 mg: 4.16 (1.78 – 10.38) - TCZ 8 mg vs TOFA 10 mg: 8.11 (2.95 – 25.01) - TCZ 8 mg vs TOFA 5 mg: 5.88 (2.17 – 18.23) - TOFA 5 mg vs PBO: 1.83 (1.09 – 3.13) - TOFA 10 mg vs PBO: 1.33 (0.78 – 2.30) <p>- ACR70</p> <ul style="list-style-type: none"> - RTX vs TOFA 5 mg: 1.54 (0.03 – 87.26) - RTX vs TOFA 10 mg: 1.54 (0.03 – 88.18) - TOFA 5 mg vs TOFA 10 mg: 1.00 (0.08 – 13.10) - TOFA 5 mg vs TCZ 8 mg: 1.12 (0.02 – 64.67) - TOFA 10 mg vs TCZ 8 mg: 1.11 (0.02 – 65.75) - TOFA 5 mg vs ABA: 1.44 (0.02 – 85.40) - TOFA 10 mg vs ABA: 1.46 (0.02 – 85.86) - TOFA 5 mg vs TCZ 4 mg: 3.12 (0.05 – 198.20) - TOFA 10 mg vs TCZ 4 mg: 3.11 (0.05 – 195.50) - TOFA 5 mg vs PBO: 14.75 (0.91 – 300.20) - TOFA 10 mg vs PBO: 14.83 (0.92 – 296.90) <p>Análisis de inconsistencia y sensibilidad</p> <p>No evidencia de que las inconsistencias puedan afectar los resultados del metaanálisis.</p>			
Vieira MC 2016	Metaanálisis <i>network</i> de ECA	ECA fase II o mayor. Pacientes con AR moderada o	TOFA ABA, ADA, ANAK, ETA, GOL, INF, RTX y TCZ.	Nº de estudios y pacientes: 8 estudios (en relación con 5 ECA)	En pacientes con AR moderada o grave que han fallado a anti-TNF TOFA tiene	La revisión sistemática no incluye ningún	SIGN 1+

Referencia	Estudio	Población	Intervencion comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
	<p>Objetivos: Comparar la eficacia y seguridad de TOFA con FAMEb en pacientes con una respuesta inadecuada (IR) a anti-TNF</p> <p>Periodo de búsqueda: Enero 1990- junio 2013</p>	<p>severa con respuesta insuficiente o fallo a anti-TNF (según definición en cada ensayo)</p> <p>La definición de respuesta insuficiente a anti-TNF puede incluir: respuesta insuficiente o intolerancia de terapia anti-TNF, falta de eficacia o que hayan recibido al menos una dosis de anti-TNF</p>		<p>Se incluyeron un total de 2136 pacientes (los números de los pacientes incluidos no cuadran con los de las tablas).</p> <p>Magnitud del efecto: <u>Respuesta ACR s12 con TOFA 5 mg /12 h vs PBO</u> ACR 20 RR = 2.1; CrI 95 %: 1.5 - 2. ACR 50 RR = 2.86; CrI 95%: 1.77-4.44. ACR70 RR = 3.8; CrI 95%: 2.05 – 6.8. Todos comparables con ABA, TCZ, RTX y GOL (no datos específicos de cada FAMEb, pero indican que son comparables).</p> <p><u>Respuesta ACR a semana 24 TOFA 5 mg/12 h vs PBO</u> ACR 20 RR = 2.69; CrI 95%: 1.98-3.53 ACR50 RR = 3.92 (CrI 95%: 2.54 – 5.84) ACR70 RR = 5.77; CrI 95%: 3.26 – 9.84.</p> <p><u>Respuesta a 24 semanas TOFA vs FAMEb:</u> ACR20 RR = 0.74; CrI95%: 0.53 – 1.01 - 1.24; CrI 95%: 0.83 - 1.86) ACR50 RR = 0.63; CrI 95% 0.38 - 1,01 – 1.36; CrI 95%: 0.76-2.44) ACR70 RR = 0.53; CrI 95%: 0.27-1.02) – 1.50; CrI 95%: 0.70-3.25).</p> <p><u>HAQ semana 12</u> Cambio desde basal TOFA vs PBO -0.25; CrI 95%: -0.36-0.14).</p> <p>Cambio desde basal TOFA vs FAMEb -0.04; CrI 95%: 0.19-0.11) – 0.1; CrI 95%: -0.05-0.25.</p> <p><u>HAQ semana 24</u></p>	<p>tasas de eficacia y efectos adversos comparable con ABA, TOCI, GOL y RTX</p>	<p>ECA que compare TOFA vs FAMEb. Las conclusiones se realizan en base a un metaanálisis <i>network</i></p> <p>Todos los estudios incluidos en el metaanálisis son ECA multicéntricos y controlados con placebo.</p> <p>No hay ningún estudio que compare TOFA <i>head to head</i> con otro FAMEb</p> <p>En todos los ECA a excepción de uno el FAMEb o TOFA se combina con un FAME (en caso de TOFA, TCZ y RTX en combinación con MTX, en el caso de GOL en combinación con MTX, SSZ o HCQ y en el caso de ABA con FAME oral no</p>	

Referencia	Estudio	Población	Intervención comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
				<p>Cambio desde basal TOFA vs PBO -0.33; CrI 95%: -0.46-0.20.</p> <p>Cambio desde basal TOFA vs FAMEb -0.12; CrI 95%: -0.28- 0,0,4) – 0.04; CrI 95%: -0.011 -0.19</p>		<p>especificado o ANAK)</p> <p>La definición de respuesta inadecuada a anti-TNF no es igual en todos los estudios. Los datos recogidos a las 24 semanas varían según los estudios: en el estudio de TOFA debido a la reasignación del ensayo se asignan los datos de s12 a la s24; en los estudios de TCZ, RTX y GOL se ofrece terapia de rescate a semana 16 y los pacientes de ensayos de TCZ y RTX que reciben terapia de rescate son clasificados como no respondedores.</p> <p>En el ensayo de GOL se utilizan los datos de s16</p>	

Referencia	Estudio	Población	Intervencion comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
						como dato de eficacia en s24. Se excluye CZP y ANAK antes de hacer la revisión sistemática indicando que no existen estudios en esos fármacos para pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF, cuando el objetivo es precisamente buscar ensayos de ese tipo de pacientes No Indican heterogeneidad	
Singh JA 2017	Objetivos: Comparar los beneficios y los daños de los FAMEb (ABA, ADA, ANAK, CZP, ETA, GOL, INF, RTX, TCZ) o de TOFA vs comparador (PBO o MTX / otros FAME) en patientess con	Tipo estudios incluidos: ECA Tipo participantes: Pacientes adultos >18 años con AR según criterios ACR 1987 o ACR/EULAR 2010 Tipo intervención: FAMEb o TOFA (en monoterapia o en combinación	FAMEb o TOFA (en monoterapia o en combinación con FAME u otro FAMEb) PBO en monoterapia o PBO + FAME o FAMEb o combinación de FAME	Nº de estudios y pacientes: - 12 estudios - 3364 participantes. 67% (8/12) duración ≤ 6 meses 17% (2/12) de 6-12 meses 17%(2/12) > 12 meses. Comparadores PBO 25% (3/12) MTX/FAME 50% (6/12) otro FAMEb 25% (3/12) en 2 de los 3 estudios comparados con PBO los participantes continuaban con FAME que estaban recibiendo (habitualmente MTX). En 4/12 estudios se	El uso de FAMEb (con o sin MTX) o TOFA (con MTX) se asoció con beneficios clínicos y estadísticamente significativos (ACR50, HAQ, remisión clínica) en comparación con PBO o un comparador activo (MTX / otros FAME)	La revisión sistemática no incluye ningún ECA que compare TOFA vs otro FAMEb. Las conclusiones se realizan en base a un metaanálisis <i>network</i> No hay ningún estudio que compare	SIGN 1+

Referencia	Estudio	Población	Intervencion comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
	<p>AR, tratados previamente con FAMEb sin éxito.</p> <p>Periodo de búsqueda: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) hasta junio 2015). MEDLINE (OVID 1946 a junio 2015) y Embase (OVID 1947 a junio 2015)</p> <p>Diseño: ECA</p>	<p>con FAME) tratatos sin éxito previamente con FAMEb o TOFA</p>		<p>había producido fallo a uno o más anti-TNF por respuesta inadecuada o intolerancia y en el resto 8/12 se había producido fallo a anti-TNF por respuesta inadecuada.</p> <p>Magnitud del efecto: <u>FAMEb monoterapia vs PBO Respuesta</u> <u>Respuesta ACR50</u> RR = 4.10; IC 95%: 1.97 - 8.55). Beneficio absoluto: RD 14%; IC 95%: 6% - 21% NNTB = 8 (IC 95%: 4 - 23). <u>Remisión</u> RR = 13.51 (IC 95%: 1.85 - 98.45) 1 un estudio disponible Beneficio absoluto: RD 9%; IC 95%: 5% - 13% NNTB = 11; IC 95%: 3 - 136.</p> <p>No se observaron diferencias estadística o clínicamente significativas en relación a las suspensiones por efectos adversos y eventos adversos graves</p> <p>No se encontraron estudios en los que se midiese la función medida por el HAQ, la progresión radiográfica o los resultados del cáncer.</p> <p><u>FAMEb + MTX versus comparador activo (MTX/otros FAME)</u> <u>Respuesta ACR50</u> RR = 4.07; IC 95%: 2.76 - 5.99 Beneficio absoluto: RD 16% (10% - 21%) NNTB = 7 (IC 95%: 5 - 11).</p>	<p>en pacientes con AR que habían sido tratados sin éxito con FAMEb.</p> <p>Ningún estudio examinó la progresión radiográfica.</p> <p>No se observaron diferencias clínicas o estadísticamente significativas en relación a aparición de efectos adversos y efectos adversos graves y no fueron concluyentes para cáncer.</p>	<p>TOFA <i>head to head</i> con otro FAMEb</p> <p>Los estudios incluidos no son todos útiles para la pregunta de esta revisión sistemática ya que solo en 4 de ellos se indicaba que había fallado previamente a anti-TNF (ETA) en el resto el fallo se había producido a ≥ 1 anti-TNF</p>	

Referencia	Estudio	Población	Intervencion comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
				<p><u>HAQ</u> DM: 0.29; IC 95%: 0.21 – 0.36 Beneficio absoluto RD: 9.7%; IC 95%: 7% - 12% NNTB = 5; IC 95%: 4 - 7.</p> <p><u>Remisión AR</u> RR = 20.73; IC 95%: 4.13 – 104.16) Beneficio absoluto: RD 10%; IC 95%: 8% - 13% NNTB = 17 (IC 95%: 4 - 96), entre el grupo FAMEb + MTX en comparación con MTX / otros FAME. No hubo estudios para la progresión radiográfica. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a las suspensiones por efectos adversos y eventos adversos graves y no fueron concluyentes para cáncer</p> <p><u>TOFA + MTX versus comparador activo (MTX)</u> En un estudio, en comparación con MTX, TOFA + MTX se asoció con una mejoría clínica y estadísticamente significativa en:</p> <p><u>Respuesta ACR50</u> RR = 3.24; IC 95%: 1.78 – 5.89 Beneficio absoluto: RD 19%; IC 95%: 12% - 26% NNTB = 6; IC 95%: 3 - 14</p> <p><u>HAQ</u> Mejoría DM: 0.27; IC 95%: 0.14 – 0.39 Beneficio absoluto: RD 9%; IC 95%: 4.7% - 13% NNTB = 5; IC 95%: 4 - 10.</p> <p><u>Remisión</u></p>			

Referencia	Estudio	Población	Intervencion comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
				<p>No diferencias estadísticamente significativas pero la diferencia observada puede ser clínicamente relevante (RR = 15.44; IC 95%: 0.93 - 256.1. Beneficio absoluto: RD 6%; IC 95%: 3% - 9%) NNTB no se pudo calcular. No hubo estudios para la progresión radiográfica. <u>TOFA en monoterapia versus PBO</u> No datos publicados.</p>			

Pacientes en remisión /reducción de dosis

Pregunta clínica 12

¿Cuál es la tasa de recaídas en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento biológico que han alcanzado la remisión de la actividad, cuando se reduce la dosis de terapia biológica?

Tablas de síntesis de la evidencia

Referencia	Estudio	Población	Exposición comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
Chen DY 2016	<p>Diseño: No se especifica. Parece observacional, prospectivo y monocéntrico</p> <p>Objetivos: - Evaluar el impacto de la reducción de la dosis de ADA a la mitad en la respuesta terapéutica. - Evaluar el efecto de la reducción de la dosis de ADA a la mitad en los niveles de</p>	<p>Número de participantes / grupo: n = 64 - 25 (39.1%) en remisión - 39 (60.9%) en baja actividad.</p> <p>Duración de la enfermedad unos 9 años.</p> <p>Características cohorte expuesta: Pacientes con AR - criterios ACR 1987 - naïve a biológicos</p>	<p>Factor de exposición: Disminución de la dosis de ADA a 40 mg cada 4 semanas (50%) Se mantienen dosis estables de MTX</p> <p>Tipo de Comparación: No aplicable</p> <p>Periodo de seguimiento: 24 semanas</p> <p>Valoraciones: Basal y 24 semanas</p> <p>Perdidas: nº / grupo: Parece que ninguna</p> <p>Desenlaces: - DAS28VSG</p>	<p>- Tras 24 semanas .. 23 en remisión persistente .. 2 pasan de remisión a baja actividad .. 24 en baja actividad persistente .. Brote en 15 (23.5%)</p> <p>- Los pacientes con remisión o baja actividad persistente: .. ADA a dosis plenas durante más tiempo .. Menores DAS28 y PCR al inicio</p> <p>- Niveles de fármaco: .. 3 (4.7%) sin anti-ADA basalmente los desarrollaron después * dos habían suspendido MTX y uno dosis muy baja * con anticuerpos disminuyeron los niveles de ADA y todos ellos brotaron. .. 61 anticuerpos persistentes * los niveles de ADA disminuyeron</p>	<p>- La reducción de dosis es posible en pacientes que alcanzan la remisión y tienen suficientes niveles de fármaco en suero. - La monitorización de los niveles de fármaco puede ser una guía útil en la optimización de las dosis.</p> <p>Reconocen limitaciones - El escaso tamaño muestral impide la conclusión sobre los</p>	<p>- La n es muy pequeña (64) - Es observacional - Son AR de larga evolución - Es en población taiwanesa. - La reducción de dosis es directamente al 50%</p>	<p>Nivel de evidencia: - SIGN: 2-</p>

Referencia	Estudio	Población	Exposición comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
	<p>anticuerpos antiADA y de fármaco.</p> <p>- Evaluar la diferencia en los niveles de fármaco entre los pacientes con distintas respuestas.</p> <p>- Determinar los niveles basales de ADA para predecir la remisión o baja actividad a los 24 meses de la reducción.</p> <p>Periodo de realización: No se especifica</p>	<p>- en tratamiento con ADA</p> <p>- dosis estable de MTX</p> <p>- en remisión "según guías"</p> <p>Según la regulación del Seguro Sanitario de Taiwan (abril de 2013) la dosis debe ser reducida a la mitad tras dos años de tratamiento si baja actividad de la enfermedad.</p> <p>Características cohorte no expuesta: Las mismas</p>	<p>.. Remisión: DAS28VSG < 2.6</p> <p>.. Baja actividad de la enfermedad: DAS28VSG < 3.2</p> <p>.. Remisión o baja actividad persistente: mantenimiento de remisión o baja actividad tras 24 semanas de la reducción de la dosis.</p> <p>.. Brote: DAS28VSG > 3.2 a la semana 24 de la reducción de dosis.</p> <p>- Anticuerpos anti-ADA</p> <p>- Niveles de ADA</p> <p>Metodología:</p> <p>- Se describen aspectos éticos.</p> <p>- Métodos estadísticos:</p> <p>.. Chi cuadrado</p> <p>.. Kruskal-Wallis</p> <p>.. Test de Spearman</p> <p>.. Curvas ROC.</p>	<p>* brotaron 12 (19.7%)</p> <p>* La dosis de MTX relacionada con los niveles de ADA ($r = 0.469$; $p < 0.001$)</p> <p>.. Los niveles de ADA antes de la disminución de dosis superiores en los que alcanzaron remisión que en los que alcanzaron baja actividad de la enfermedad.</p> <p>.. Relación positiva entre los niveles de ADA y el cambio en DAS28.</p> <p>.. Niveles basales y a 24 semanas significativamente mayores en pacientes con remisión o baja actividad que en los que tuvieron brote.</p> <p>.. Punto de corte de los niveles de ADA basales que predicen:</p> <p>* remisión persistente: $6.4 \mu\text{g/ml}$ (AUC: 0.998; $p < 0.001$).</p> <p>* baja actividad de la enfermedad: $1.9 \mu\text{g/ml}$. (AUC: 0.985) $p < 0.001$.</p> <p>.. Dosis basal de MTX que predice remisión o baja actividad persistente: 10 mg/semana (AUC: 0.717; $p < 0.005$ y AUC: 0.672; $p < 0.05$ respectivamente).</p>	<p>niveles séricos de fármaco para predecir la respuesta terapéutica tras la reducción.</p>		

Referencia	Estudio	Población	Intervención comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
Wiland P 2016	<p>- Comunicación al Congreso EULAR 2015</p> <p>- Artículo completo del resumen al Congreso EULAR 2013 incluido en la anterior revisión de optimización.</p> <p>- Estudio PRIZE</p> <p>Objetivos:</p> <p>- Analizar si los PROs se mantienen tras la reducción / suspensión de ETA en pacientes que alcanzan remisión con ETA a dosis plenas con MTX.</p> <p>Diseño:</p> <p>Tres fases</p> <p>- Fase 1: 52 semanas; abierta;</p>	<p>Para los aspectos generales del estudio ver Emery P. 2014 – 1 en la anterior revisión de optimización a la que amplía ésta.</p> <p>Número de participantes por grupo:</p> <p>n = 306</p> <p>- 222 completan la semana 52 de la fase 1</p> <p>- 198 se incluyen en la fase 2.</p> <p>- 193 se randomizan en la fase 3.</p> <p>.. 63 ETA25</p> <p>.. 65 MTX</p> <p>.. 65 PBO</p> <p>- 144 completan la fase 3.</p> <p>.. 131 respondedores</p> <p>- 83 completan las tres fases:</p> <p>.. 31 ETA25</p> <p>.. 28 MTX</p> <p>.. 24 PBO</p> <p>Características de los participantes:</p>	<p>Intervención grupo experimental:</p> <p>- Fase 1: ETA (50 mg/semana) + MTX (de 10 a 25 mg/semana en 8 semanas)</p> <p>- Fase 2: (ETA25): ETA (25 mg/semana) + MTX.</p> <p>- Fase 3: Suspensión del tratamiento.</p> <p>Intervención grupo control:</p> <p>- Fase 1: No hay</p> <p>- Fase 2: PBO + MTX (MTX) / PBO + PBO (PBO)</p> <p>Fase 3: No hay.</p> <p>Periodo de seguimiento:</p> <p>52 semanas</p> <p>No se reporta la frecuencia de las evaluaciones</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p):</p> <p>Fase doble ciego; grupo ETA + MTX</p> <p>Semana 0 / Semana 52 / LOCF</p> <p>- Alcanzan PASS (% ptes) : 24.8 / 93.6 / -</p> <p>- Cambio del EQ-5D (media ± DS): -- / 0.33 ± 0.30 / --</p> <p>- Cambio del EQ-5D EVA (media ± DS): -- / 33.1 ± 26.1 / --</p> <p>- Cambio del SF-36 físico: -- / 14.4 ± 8.9 / --</p> <p>- Cambio del SF-36 mental: -- / 8.1 ± 10.9 / --</p> <p>- Cambio FACIT-F: -- / 12.9 ± 12.1 / < 0.001</p> <p>- WIS >17 (5 ptes): 32.4 / 2.2 / < 0.001</p> <p>- Cambio WPAI</p> <p>.. Absentismo: -- / -12.9 ± 32.4 / --</p> <p>.. Presentismo: -- / -36.6 ± 31.5 / --</p> <p>.. Discapacidad</p> <p>* Empleados: -- / -37.3 ± 30.7 / --</p> <p>* Todos: -- / -41.3 ± 28.6 / < 0.001</p> <p>Fase reducción de dosis</p> <p>- Al inicio de esta fase, todos los PROs fueron similares entre los grupos de tratamiento salvo el WPAI tanto de los grupos ETA25 + MTX como MTX respecto a placebo.</p> <p>- Los grupos ETA25 + MTX y MTX fueron diferentes respecto a PBO (p < 0.05) excepto para absentismo y presentismo (ver tabla del resumen).</p> <p>- Los pacientes con dosis reducida mantienen los PRO adquiridos en la fase anterior pero los</p>	<p>- Tras la remisión o baja actividad de la enfermedad, en pacientes con AR de reciente comienzo moderada o severa, se mantienen los PROs en algunos pacientes tras la disminución de dosis de ETA.</p> <p>- Sin embargo, se debe mantener una monitorización exhaustiva del paciente ya que no hay suficiente evidencia para determinar los pacientes que se pueden beneficiar de la reducción de dosis.</p> <p>- Se debe valorar el ahorro que puede suponer esta estrategia frente al potencial empeoramiento de la productividad laboral a pesar de la estabilidad de otras</p>	<p>- Es un estudio financiado por Pfizer</p> <p>- Estudio muy farragoso por la gran cantidad de datos que incluye.</p> <p>- El análisis de los datos de la fase de reducción es limitado y los resultados prácticamente se reducen a la tabla y figura incluidas en este documento con escasos datos de significación estadística.</p>	1+.

Referencia	Estudio	Población	Intervención comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
	<p>tratamiento con MTX + 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>Participan 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>- 117 semanas de duración total:</p> <p>Fase 1: 52 s Fase 2: 39 s Fase 3: 26 s</p>	<p>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. Si otros FAMEs 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 ≤ 3.2 en la semana 39 y < 2.6 en la 52).</p> <p>- Fase 3: Pacientes con respuesta en la fase 2 (DAS28 ≤ 3.2)</p> <p>Duración de la enfermedad: 6.8 ± 2.85.</p>	<p>Pérdidas post aleatorización:</p> <p>Descritas en el artículo de eficacia del estudio (Emery P. 2014-1 de la revisión a la que actualiza ésta)</p> <p>Variables de desenlace:</p> <p>- PASS - EQ-5D - EQ-5D EVA - SF-36 componente físico - SF-36 componente mental - FACIT-F de fatiga - WIS para AR - WPAI para AR</p> <p>Metodología:</p> <p>Se exponen aspectos éticos. No se describe método de randomización ni doble ciego. Análisis por intención de tratar. LOCF</p>	<p>que reciben MTX o PBO sufren un deterioro progresivo (ver figura del resumen).</p> <p>Se analizan también todos los datos tras la suspensión del tratamiento</p>	<p>medidas de calidad de vida.</p> <p>Reconocen limitaciones:</p> <p>- La población son pacientes con AR precoz que no han recibido tratamiento previo por lo que los resultados pueden no ser generalizables para pacientes tratados previamente.</p> <p>- Es poco probable que los pacientes con AR reciban tratamiento con ETA en primera línea.</p> <p>- La muestra va disminuyendo en las distintas fases del estudio.</p>		

Referencia	Estudio	Población	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
Plasencia C 2016	<p>Diseño: Retrospectivo y observacional.</p> <p>Objetivos: - Primario: comparar la actividad a largo plazo, incidencia de brotes y de anticuerpos anti-fármaco entre pacientes a los que se les disminuye la dosis de tratamiento biológico y a los que se les mantiene - Secundario: analizar, en el grupo de disminución de dosis, el cambio en los niveles de fármaco durante el estudio y los predictores asociados con buena respuesta a la reducción de dosis.</p> <p>Periodo de realización: No se especifica</p>	<p>Número de participantes / grupo: - Inicialmente n = 493 .. 233 con reducción de dosis .. 260 con dosis según ficha técnica - Incluidos n = 144 .. 67 con reducción de dosis * 23 con INF * 23 con ADA * 21 con ETA .. 77 con dosis según ficha técnica * 22 con INF * 27 con ADA * 28 con ETA</p> <p>Dos cohortes de pacientes con AR (criterios ACR 1987) (cada una de un centro diferente)</p> <p>Criterios de caso: Con reducción de dosis de tratamiento con anti-TNF - ADA e INF: prolongación de intervalo entre dosis: una semana. - ETA: prolongación de intervalo entre dosis: 3 días.</p> <p>Características casos: - España - baja actividad o remisión (DAS28 < 3.2) durante al menos 6 meses.</p> <p>Criterios de controles: con dosis según ficha técnica de tratamiento con anti-TNF</p>	<p>- No diferencias entre grupos salvo un mayor empleo de FAME en el grupo con disminución de dosis. - No diferencias en actividad de la enfermedad al final del estudio</p> <p>Reducción de dosis / No reducción de dosis / p - n = 67 / n = 77 / -- - Baja actividad 58 (87%) / 6 (81%) / 0.331 .. INF: 17/23 (74%) / 18/22 (82%) / 0.524 .. ADA: 21/23 (91%) / 22/27 (82%) / 0.318 .. ETA: 20/21 (95%) / 22/28 (79%) / 0.099 - Brote: 56 (39%) / 26/67 (39%) / 30/77 (39%) / 0.324 - Nº brotes: 1.8 ± 0.8 / 1.7 ± 0.7 / 0.575 - T a brote (a): 1.3 ± 0.8 / 1.4 ± 0.7 / 0.580 - Susp si brote: 7/26 (27%)* / 3/30 (10%)** / 0.099 * 6 por ineficacia; 1 por otras razones ** todos por otras razones</p> <p>En los pacientes con ineficacia secundaria, la suspensión es más frecuente en el grupo de reducción de dosis (6/26 vs 0/30; p = 0.005) - 63 % de los pacientes con brote alcanzan baja actividad de la enfermedad al final del estudio - Analizan la aparición de anticuerpos y los niveles de fármaco en ambas cohortes - Analizan la suspensión final del fármaco y los motivos de la misma. - Analizan los factores predictores de buena evolución y el único es el tiempo en baja actividad antes de la disminución de dosis (OR: 0.35; IC95%: 0.13 – 0.90).</p>	<p>- Es factible la disminución de dosis de biológicos en pacientes con baja actividad de la enfermedad. - Se consigue una disminución de la cantidad de fármaco administrado con un control similar de la actividad de la enfermedad al de los enfermos que mantienen dosis completa. - Sin embargo los pacientes en los que se disminuyen la dosis suspenden con mayor frecuencia el tratamiento por ineficacia secundaria. - Reconocen limitaciones .. Cohortes de dos países diferentes (aunque se han pareado antes del estudio para disminuir las diferencias) .. Diseño retrospectivo .. Muestra pequeña.</p>	<p>- Estudio retrospectivo - Llevado a cabo en dos países diferentes. Aunque no haya diferencias en las características de la muestra sí las puede haber en el manejo de los enfermos. - Análisis muy sencillo (univariante).</p>	2+

		<p>Características controles:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Holanda - baja actividad o remisión (DAS28 < 3.2) durante al menos 6 meses. <p>VARIABLES DE DESENLACE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Brote: <ul style="list-style-type: none"> .. DAS28 ≥ 3.2 y DAS < 0.6 comparando con el DAS de la visita 1 al menos una vez. - Niveles de fármaco. <p>Duración del seguimiento:</p> <p>No se especifica (están bien señaladas las visitas, pero el tiempo de seguimiento es variable y no se especifica).</p> <p>Valoraciones:</p> <p>0: antes del inicio de anti-TNF 1: antes de la reducción de dosis y al menos 6 meses de baja actividad 2: 6 meses después de la 1 3: un año después de la 1 4: última visita disponible tras la 1 Brote: visita con el peor brote entre la 1 y la 4</p> <p>Metodología:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se describen aspectos éticos. - Se describen métodos estadísticos .. Análisis descriptivo. .. Pearson, chi cuadrado y Fisher .. Mann-Whitney para variables continuas .. Análisis de regresión logística univariable 		<p>.. No disponibilidad de datos de progresión radiográfica ni capacidad funcional.</p> <p>- Fortalezas</p> <p>.. Estudio en práctica clínica habitual</p>		
--	--	---	--	---	--	--

Neumopatía intersticial

Pregunta clínica 13

En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, ¿cuál es el FAME biológico más seguro?

Tablas de síntesis de la evidencia

Referencia	Estudios	Población	Resultados	Conclusiones	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
Akiyama 2016	<p>Observacional Casos y Controles</p> <p>Objetivos: Identificar factores de riesgo para exacerbación de EPI en pacientes con AR y EPI tratados con TZL.</p> <p>Periodo de realización: 2008-2014</p> <p>Factor de riesgo: Exacerbación aguda EPI según IPF <i>Clinical Research Network criteria</i></p>	<p>Población: 395 pacientes con AR tratados con TZL 8 mg/kg cada 4 sem.</p> <p>Número de participantes / grupo: ILD (+) n=78; ILD (-) n=317</p> <p>Criterios de caso: Presencia o ausencia de EPI mediante CT de alta resolución y RX tórax.</p> <p>Características casos: Pacientes sintomáticos con EPI en CT</p> <p>Criterios de controles:</p>	<p>El análisis de multivarianza identificó los siguientes FR para EPI en AR: Edad ≥ 60 años Hábito tabáquico Niveles elevados de FR</p> <p>6 pacientes experimentaron empeoramiento de EP. Este empeoramiento se detectó a las 48 semanas de media post-inicio. En análisis de univarianza un CDAI > 10 a las 24 semanas resultó ser un factor de riesgo para exacerbación o empeoramiento (OR 4.7,95 % CI 2.1?10.4, P = 0.02).</p>	<p>Para los autores, el mal control de la actividad articular de pacientes con EPI y AR tratados con TZL puede ser un factor de riesgo para empeoramiento del cuadro pulmonary. Recomiendan un control estrecho de la actividad articular.</p>	<p>Estudio retrospectivo de casos y controles limitado por la escasa muestra, la falta de información y pérdida de datos relevantes de los pacientes (confirmada por los propios autores). Sus conclusiones comparativas están sesgadas al tratarse dos poblaciones que basalmente son diferentes y que también tienen una exposición al fármaco diferente.</p>	2-

Referencia	Estudios	Población	Resultados	Conclusiones	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
		Pacientes con AR en tratamiento con tocilizumab sin ILD.				
Kawasumi 2016	Observacional. Casos y Controles Objetivos: Investigar las características clínicas y el perfil de citocinas séricas de pacientes con Neumonía Organizada (NO) y AR tratados con TB y compararla con el mismo tipo de pacientes, pero tratados con FAMES No Biológicos (NB). Periodo de realización: 2008 a 2014	Número de participantes / grupo: TB-NO n=12; FAMESNB-NO n=12 Criterios de caso: La NO se diagnosticó según los criterios de la American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias Características casos: 11 pacientes tratados con Anti TNFs (IFX 6, ETN 5) 1 paciente tratado con TZL Edad media. 58; 75% mujeres; 75% con MTX; Criterios de controles: mismos Características controles:	No diferencias clínicas ni serológicas entre ambos grupos. 4 pacientes desarrollaron NO en los 2 primeros meses de TB. 8 por encima del año de tratamiento. Todos mejoraron con corticoides a altas dosis. 6 pacientes reiniciaron sin problemas TB IFN-alfa, IL-1 β , IL-6, IL-8, and interferon-g-inducible protein 10 pueden estar implicados en el desarrollo de NO en AR aunque no hay diferencias entre pacientes tratados con TB y otros FAMES NB.	Los autores concluyeron que la NO difícilmente es un cuadro letal en pacientes con AR. Sugieren que el interferón y las citocinas pro-inflamatorias pudieran tener un papel relevante en la patogénesis de la NO en AR. No se puede demostrar una relación de causalidad con las TB ya que no se encuentran diferencias clínicas o serológicas entre pacientes tratados con TB y con FAMESNB.	Estudio observacional de casos y controles con escasa muestra cuyos sesgos de selección (distintas fuentes de pacientes), factores de distorsión (terapias concomitantes implicadas en el desarrollo de NO) y la falta de ciertos datos relevantes (no todos los pacientes tienen muestras séricas ni biopsia) hacen difícil la extracción de conclusiones. Metodológicamente tampoco es posible analizar diferencias en 2 poblaciones que, básicamente, son significativamente distintas. En consonancia con los casos reportados en otros estudios, el pronóstico es favorable al suspender el fármaco	2-

Referencia	Estudios	Población	Resultados	Conclusiones	Comentarios del revisor	Calidad de la evidencia
		Diferente en duración de la AR (más larga); actividad clínica (más baja) y dosis de MTX más alta.			(que la mayoría de los casos puede ser reintroducido) y al tratar con corticoides a dosis altas	

Referencia	Estudio	Población	Intervención seguimiento	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
Chartrand 2015	Serie de casos Objetivos: Describir la experiencia con RTX en pacientes con EPI asociada a enfermedades del tejido conectivo (EPI-ETC). Periodo de realización: 2008 a julio de 2014	24 pacientes con EPI-ETC. 15 con AR.	* 22 pacientes recibieron 2 infusiones de 1g/ cada 14 d * 2 recibieron 4 (1x sem) de 375 mg/m ² . Un total de 14 pacientes recibieron > 1 ciclo. Medida de desenlace: Pruebas funcionales Respiratorias Seguimiento: variable, media 35.6±19.3 meses	RTX no mostró ningún beneficio funcional respiratorio ni permitió ahorrar corticoides. RTX tampoco mostró efecto perjudicial sobre la función pulmonar.	RTX no se asoció a cambios significativos en la capacidad vital forzada de los pacientes con EPI-ETC ni a descenso de la dosis de corticoides.	Estudio observacional con una cohorte heterogénea y escasa que fue expuesta muy desigualmente a la intervención. En esta serie el RTX no se mostró útil para la EPI, pero tampoco tóxico. La procedencia ambulatoria de la cohorte hace presumible una menor severidad de la EPI con el consiguiente sesgo que ello pueda suponer.	3
Curtis 2015	Serie de casos Objetivos: Calculo de incidencia y	AR n= 11.219	Intervención: Episodios de exposición a TB Periodo de seguimiento: Media de 0.7 años	En 13.795 episodios de exposición no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de EPI o en el riesgo de hospitalización entre las distintas TB estudiadas.	El riesgo de padecer EPI o de ingresar por sus complicaciones no difiere entre pacientes tratados con Anti-TNFs	Estudio observacional con cierto interés científico por la abultada población estudiada (11.219 pacientes con AR). Sin	3

Referencia	Estudio	Población	Intervención seguimiento	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
	<p>factores de riesgo para EPI en pacientes con AR tratados con TB</p> <p>Outcome primario: estimar la incidencia de EPID en pacientes con AR que reciben tratamiento con biológico</p> <p>Outocome 2º: frecuencia de complicaciones (hospitalizaciones) en pacientes con AR y EPID</p> <p>Periodo de realización 2010-2012</p>	<p>Nuevos tratamientos con Anti-TNFs n= 232</p> <p>Nuevos tratamientos con TZL n= 59</p> <p>Nuevos tratamientos con RTX n= 99</p> <p>Nuevos tratamientos con ABA n=109</p>	<p>Medidas de desenlace:</p> <p>Primaria: Incidencia EPI</p> <p>Secundaria: Incidencia de hospitalización por EPI o por complicación de EPI pre-existente (empeoramiento, neumonía, trasplante pulmonar).</p>	<p>La exposición a MTX: ↓ hospitalización;</p> <p>Varones, asmáticos y hospitalizaciones en los 12 meses previos: ↑ hospitalización.</p>	<p>y otras TB (ABA, RTX, TZL)</p> <p>Los autores remarcan la diferencia que existe en la práctica clínica entre las características basales de los pacientes que son tratados Anti-TNFs y los que son tratados con otras TB.</p>	<p>embargo, su metodología no está exenta de sesgos importantes. A valorar: muestra no extrapolable a la población general (sólo los incluidos en sus bases de datos, que son seguros de salud); notables diferencias basales entre pacientes tratados con Anti-TNF y no Anti TNF (éstos presumiblemente más graves); outcome primario (EPI sí o no) imposible de evaluar; outcome secundario confuso que impide valorar si la hospitalización es consecuencia directa del fármaco.</p>	
Koo 2015	<p>Serie de Casos</p> <p>Objetivos: Evaluar el impacto en mortalidad del tratamiento con Anti-TNFs en pacientes con AR y EPI</p>	<p>RA-EPI tratados con Anti-TNFs n=24</p> <p>"Supervivientes" n=18; "No-supervivientes" n=6</p>	<p>Tratamiento con Anti-TNFs (IFX, ETN, ADA)</p> <p>Periodo de tratamiento: 2-53 meses</p> <p>Medida desenlace: Éxito</p>	<p>6 éxitos en pacientes con RA-EPI tratados con Anti-TNFs.</p> <p>Edad media significativamente mayor en "no-supervivientes (76 años [rango, 66 a 85] vs. 64 años [rango, 50 a 81] p = 0.043).</p> <p>Duración media de tratamiento de Anti-TNFs más corta en "no-</p>	<p>Las complicaciones pulmonares fatales de EPI pueden acontecer en los primeros meses de tratamiento con Anti-TNFs en pacientes de edad avanzada. Se recomienda prudencia en el uso de Anti-TNFs en éstos pacientes.</p>	<p>Estudio observacional con una serie muy escasa de pacientes cuyo diseño no permite establecer con una mínima certidumbre la implicación de los Anti-TNFs en la muerte de los pacientes tratados. Falta información acerca de las características de las</p>	3

Referencia	Estudio	Población	Intervención seguimiento	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
	Periodo de realización: 2004-2011			supervivientes” <12 meses (7 meses [rango, 2 a 14] vs. 23 meses [rango, 2 a 58] $p = 0.030$). 1 muerte no fue relacionada con patología pulmonar (shock séptico secundario a artritis séptica de rodilla)		exacerbaciones de la EPI (previas a la muerte); existen serias dudas sobre una potencial implicación de agentes infecciosos en el cuadro pulmonar ante la falta de información de los autores y la ausencia de biopsia.	
Mera-Varela A 2014	Serie de Casos Objetivos: Describir la experiencia en el tratamiento con ABA de 4 pacientes con AR que desarrollaron (o empeoraron) EPI tras ser tratados con Anti TNFs Periodo de realización: 2014	4 pacientes con AR que desarrollaron (o empeoraron) EPI con Anti-TNFs	Intervención: ABA sc Periodo de seguimiento: Media 35 meses (rango, 20-46 meses) Número de pérdidas: 1 muerte por suicidio. 1 pérdida de seguimiento.	Ningún paciente empeora su enfermedad pulmonar durante el seguimiento. Ningún paciente estaba tratado con MTX pero 3 pacientes seguían tratamiento combinado con LEF.	En experiencia de los autores ABA se mostró como un fármaco más seguro que los Anti-TNFs a nivel pulmonar en pacientes con AR y EP	Estudio retrospectivo que comunica una experiencia positiva con ABA en el manejo de los síntomas articulares de pacientes con AR y EPI asociada a Anti-TNFs. La baja calidad de evidencia(diseño, escasa muestra, ausencia de información clínico-radiológica detallada...) impide hacer consideraciones de relevancia.	3
Mori 2015	Serie de Casos Objetivos:	Pacientes con AR n=21	Tratamiento con esteroides a altas dosis durante 1 mes. Luego descenso progresivo en tiempos variables (3-24 m)	En NO después del diagnóstico de AR: 10 de 14 pacientes estaban en baja actividad y 4 con enfermedad mal	Los autores concluyeron que la NO puede ser una manifestación extra-	Estudio anecdótico incluido por lo excepcional de su patología pero de escaso	3

Referencia	Estudio	Población	Intervención seguimiento	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
	<p>Describir la experiencia en el tratamiento de la Neumonía Organizada (NO) en pacientes con AR</p> <p>Periodo de realización: 2006 a 2014</p>	<p>NO precede síntomas articulares n= 3</p> <p>NO simultánea a debut AR n= 4</p> <p>NO después del diagnóstico de AR n= 14</p> <p>Características de los participantes: Edad media: 61.5 años; Varón/hembra: 8/13 Cuadro clínico: síndrome gripal respiratorio. FAMEs previos: 11 con Anti-TNFs (IFX, ETN, ADA, CZP) y 1 con TZL. Todos menos dos recibían además MTX.</p>		<p>controlada. 12 pacientes estaban con TB. 6 pacientes en baja actividad desarrollaron NO en el 1º año de terapia. Todos respondieron bien a dosis altas de corticoides x 1 mes. Dos recidivaron en el período de descenso. En la mayoría de los pacientes las TB fueron reintroducidas.</p>	<p>articular de la AR (incluso antes del debut de los síntomas articulares). No se descarta que pudiera acontecer como consecuencia de FAMEs (biológicos o no) aunque la relación de causalidad es difícilmente demostrable.</p> <p>Aunque algunos casos pueden evolucionar a fibrosis pulmonar, la mayoría de los casos tienen buen pronóstico con corticoides a dosis altas.</p>	<p>valor clínico por el escaso número de pacientes, la incertidumbre del diagnóstico de NO (sólo basado en datos clínicos y radiológicos pero no en biopsia) y por la imposibilidad de establecer relación causal alguna con las TB aunque los autores se cuestionan el papel del MTX.</p>	
Nakashita 2014	<p>Unicéntrico. Observacional. Casos y controles</p> <p>Objetivos: Evaluar el efecto de las TB sobre la</p>	<p>RA tratados con TB N=163</p> <p>CT BASAL: RA-EPI (+) n=58; RA-EPI (-) n=105</p>	<p>Tratamiento con Anti-TNFs (IFX, ETN, ADA), TZL y ABA</p> <p>Periodo de tratamiento: 1 año</p> <p>Medida Desenlace:</p>	<p>14 pacientes RA-EPI (+) empeoraron su patología pulmonar. El 100% de los pacientes que habían empeorado estaban tratados con Anti-TNFs. La totalidad de éstos pacientes también seguía tratamiento con MTX a dosis bajas (7.2±1.6 mg/sem). El</p>	<p>Los Anti-TNFs tienen riesgo potencial de desarrollar "Evento EPI". Particularmente pacientes con RA-EPI (+).</p>	<p>Estudio observacional de casos y controles con elevado riesgo de sesgo por su diseño, escasa muestra y corto espacio seguimiento.</p>	2-

Referencia	Estudio	Población	Intervención seguimiento	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
	EPI pre-existente en pacientes con AR Periodo de realización: 2006-2012		“Evento EPI” mediante CT=debut o progresión de EPI	empeoramiento de la EPI surgió los primeros 6 meses de tratamiento con Anti-TNFs. Ningún paciente con TZL o ABA presentó “Evento EPI”.	El KL-6 sérico puede ser un potencial biomarcador. TB distintas de Anti-TNFs son más apropiadas para pacientes con EPI.		
Nakashita 2016	Serie de Casos Objetivos: Investigar la efectividad y la seguridad de ABS en pacientes con AR y EPI comparada con Anti-TNFs Periodo de realización: 2013	16 pacientes con AR y EPI Características participantes: Edad media 71 años; EPI grado 1 n=9 EPI grado 2 n= 4 EPI grado 3 n=3 No se detalla si alguno estaba en tto combinado con LEF o MTX pero 7 pacientes habían recibido previamente Anti-TNFs y 2 TZL.	ABA sc Periodo de tratamiento: 1 año Medida desenlace: Empeoramiento radiológico EPI	* 2 pacientes con EPI grado 1 mejoraron completamente el cuadro al año de tratamiento. * Ningún paciente empeoró EPI. * Mejoría de los niveles MMP-3, DAS 28-VSG y SDAI	ABA tiene menor riesgo de EPI que anti-TNFs y parece una alternativa más favorable que éstos para tratar síntomas articulares en pacientes con AR y EPI.	Estudio observacional muy limitado por diseño y escasa muestra con 16 pacientes con AR y EPI tratados sin complicaciones pulmonares con ABA. La mitad de ellos habían sido previamente tratados con Anti-TNFs. La comparación que realizan con sus resultados publicados con Anti-TNFs y EPI debe considerarse sólo de valor testimonial, ya que metodológicamente esta comparación no es válida.	3
Roubille 2014	Casos clínicos y series de casos Objetivos: Revisar casos publicados de	Casos clínicos relevantes y series de casos de EPI inducida o exacerbada por	Cuando se tuvo datos suficientes se intentó separar pacientes con EPI <i>de novo</i> de pacientes con exacerbación de EPI pre-existente, así como	137 estudios fueron seleccionados para revisión completa de los cuales finalmente 88 fueron seleccionados para análisis cualitativo.	LEF, anti-TNFs, RTX y TZL pueden inducir o agravar EPI. Sin embargo, resulta difícil establecer la	RS exhaustiva bien realizada limitada por la inclusión exclusivamente de casos clínicos y series de casos que supone un	2-

Referencia	Estudio	Población	Intervención seguimiento	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
	<p>exacerbación o debut de EPI en pacientes con AR tratados con FAMEs biológicos y no biológicos y discutir sus implicaciones en la práctica clínica.</p> <p>Periodo de búsqueda: 1975 a Julio de 2013</p>	<p>FAMEs biológicos y no biológicos en pacientes con AR. Dicho diagnóstico debía ser apoyado por sintomatología sugerente de toxicidad pulmonar (disnea progresiva con infiltrados pulmonares en ausencia de microorganismos, cierta relación con suspensión del fármaco y no respuesta a tratamiento antibiótico</p>	<p>también de pacientes con estatus pulmonar desconocido.</p>	<p>Magnitud del efecto: No aplicable</p>	<p>relación causal entre FAMEs y EPI, en gran medida, porque se trata de un trastorno poco prevalente.</p>	<p>sesgo de publicación ya que sólo se publican los casos en los que se identifica cierta relación de causalidad. Sesgada por la imposibilidad de obtener de una manera homogénea toda la información pre-requerida en los cuestionarios de todos los pacientes identificados. Reiterar la enorme dificultad para certificar una relación causal con el fármaco: a) al no existir cohorte control en las encuestas post-marketing ni las cohortes observacionales; b) posibilidad de que la EPI sea debida a la AR <i>persé</i> (<i>Confounding factor</i>) y c) la inclusión generalizada de pacientes mayores, con AR de larga evolución, en los que es más frecuente la aparición de manifestaciones extra-articulares de la AR</p>	

Referencia	Estudio	Población	Intervención seguimiento	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
Yousem 2015	<p>Series de Casos</p> <p>Objetivos: Describir los hallazgos histopatológicos de 4 pacientes que desarrollaron EPI (o empeoraron EPI previa) tras tratamiento con ETN</p> <p>Periodo de realización: 2004</p>	<p>4 pacientes con AR y EPI</p> <p>Características participantes: Descritas Edad, sexo, tiempo de exposición a ETN, hallazgos clínicos y Rx Torax, tratamientos concomitantes, situación clínica en el momento de realización del trabajo</p>	<p>ETN 25 mg bisemanal</p> <p>Periodo de tratamiento: 2 a 4 meses</p> <p>Medida desenlace: Histopatología pulmonar de EPI clínico-radiológica obtenida mediante biopsia</p>	<p>3 pacientes empeoraron EPI previa y 1 la desarrolló <i>de novo</i> a las pocas semanas de iniciar el tratamiento. Todos los pacientes recibían corticoides y, la mitad de ellos, también MTX. Los síntomas clínicos y el empeoramiento radiológico acontecieron en las primeras 6 semanas de ETN. Las biopsias evidenciaron infiltrados linfocitos e histiocitarios y granulomas no caseificantes en el espacio aéreo e intersticial con negatividad de tinciones para microorganismos</p>	<p>Los autores concluyen que los hallazgos histopatológicos compatibles con neumonía granulomatosa podrían ser una manifestación de toxicidad pulmonar del ETN en base a la relación temporal con el inicio de la terapia, la peculiaridad de los hallazgos histopatológicos y a la respuesta a la suspensión del fármaco.</p>	<p>Estudio observacional con un número de casos exiguo, bien documentados histopatológicamente, pero con pobre información clínico-radiológica. Tiene la peculiaridad de aportar un patrón histológico pulmonar común (independientemente de que existiera o no EPI previa) en 4 pacientes con AR al poco tiempo de recibir ETN.</p>	3

Pregunta clínica 14

En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial, ¿qué fármacos han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la neumopatía?

Tablas de síntesis de la evidencia

Referencia	Estudio	Población	Exposición comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
Yusof 2017	<p>Estudio de cohortes retrospectivo</p> <p>Objetivos: Evalúan el efecto del rituximab (RTX) en pacientes con artritis reumatoide (AR) con afectación intersticial pulmonar (AR-EPI) y tratan de identificar los factores asociados con la evolución tras el tratamiento.</p> <p>Periodo de realización: Enero de 2004 a mayo de 2005</p>	<p>Número de participantes / grupo: Total: 56 pacientes</p> <p>Cohorte expuesta: -36 eran mujeres -55/56 (98%) tuvieron FR y / o anti-CCP positivo -La duración media de la AR en el primer ciclo de RTX fue de 10 años (RIQ 7- 13) -La duración media de la EPI en el primer ciclo del RTX fue de 5 años (IQR 3-7). ->60% tomaban tratamiento con DMARD de forma concomitante</p>	<p>Factor de exposición: 100 mg de metilprednisolona y 1000 mg de RTX administrados por vía intravenosa en los días 1 y 14.</p> <p>El protocolo de tratamiento incluía el uso de ciclos adicionales bajo el mismo régimen en caso de recaída clínica y el uso de terapias de rescate con ciclofosfamida (CYC) iv y/o trasplante de pulmón si progresión o empeoramiento.</p>	<p>Los datos de la evaluación pulmonar general estuvieron disponibles en 44/56 pacientes. De estos, resultados pulmonares pre y post RTX fueron registrados en 37/44.</p> <p>PFR: El cambio mediano relativo antes y después del RTX: - CVF: -2,4% y + 1,2% respectivamente (diferencia mediana de +4,2%, P = 0,025) - DLCO: - 4,4% y -1,3% respectivamente. (diferencia mediana de +3,7%, P = 0,045) Tras el tratamiento con el RTX, 7/37 (19%) tuvo mejoría en PFR, 25/37 (68%) permanecieron estables y 5/37 (13%) tuvieron un empeoramiento.</p> <p>EPis: 14 pares (pre y post-RTX) de TACAR se realizaron en pacientes seleccionados con un</p>	<p>-La mayoría de los pacientes con EPI pre-RTX se mantuvo estable o mejoró después del tratamiento durante un período prolongado de seguimiento. -Pacientes que se deterioraron o murieron tenía una EPI más severa pre-RTX.</p>	<p>Es un estudio retrospectivo. Las PFR no se pudieron realizar en todos los pacientes de forma estandarizada por lo que la eficacia del RTX como tratamiento para la EPI puede ser que esté infraestimada pues no se tuvieron en cuenta los datos de los pacientes en los que no se tuvo estas pruebas. Hubo pacientes en los que el RTX se asoció a</p>	2-

		(28 MTX, 5AZA, 2LEF, 1 MMF) Cohorte no expuesta: No aplicable	Perdidas: nº / grupo: Los datos de la evaluación pulmonar general estuvieron disponibles en 44/56 pacientes. De estos, resultados pulmonares pre y post RTX fueron registrados en 37/44. El resto no tuvo datos de seguimiento.	empeoramiento de la disnea y / o deterioro en la función pulmonar. De estos, 1 (7%) había mejorado, 6 (42%) se mantuvieron estables y 7 (50%) empeoraron tras el tratamiento. No hubo diferencias en la media del pre-RTX ILDS entre pacientes que habían empeorado y aquellos que permanecieron estables (P = 0,26). Respuesta global pulmonar tras RTX (en la última evaluación) -7/44 (16%) mejoraron -23/44 (52%) estables -14/44 (32%) progresaron. <ul style="list-style-type: none"> (79%) tenían preexistencia de EPI grave y progresiva, (21%) que tenían enfermedad estable progresaron después del RTX. Factores asociados a la progresión de la EPI: -Patrón radiográfico de UIP (P = 0,020), -Historia previa de progresión de EPI (P = 0,001) -DLCO <46% pronosticada pre-RTX (P = 0,001)		tratamiento con DMARDs por lo que el efecto del tratamiento pudo estar influenciado por el uso de estos fármacos. El análisis de factores asociados es exploratorio. Está basado en análisis univariantes, no se pudo realizar un análisis multivariante porque no tenían suficientes eventos para las variables a incluir en el modelo	
Matteson 2012	Serie de casos Objetivos: Evalúan el efecto del rituximab (RTX) en pacientes con artritis reumatoide (AR) con afectación intersticial pulmonar (AR-EPI).	Número de participantes / grupo: 10 pacientes Cohorte expuesta: 4 pacientes ambulatorios varones y 6 mujeres con NIU asociado a AR o NINE con edades comprendidas entre 43 y 80 años. La duración media de la AR en los 10 pacientes incluidos fue de 13,8 años y de la EPI 3,2 años. 4	Factor de exposición: Se administró Rituximab 1000 mg i.v. los días 1 y 15 y posteriormente en las semanas 24 y 26. Todos los sujetos recibieron 100 mg de MP i.v. como premedicación. Se permitió la continuación del tratamiento con DMARD y prednisona oral al menos 3 meses antes de la inclusión.	La función pulmonar basal: -CVF: media 68% (mín 47%; máx 89%) -DLCO: media 47,6% (mín 28%; máx 73%) -Relación FEV1 / CVF: media 86,5 (mín: 68,8; máx 101) -Test de St. George: media 54,7 (mín: 4, 0; máx 92,5) -SF-36 físico: media 23,2 (mín: 11,4; máx: 43,5), y mental fue de 47,8 (mín: 32,4; máx: 57,3). En la semana 48 , se evaluaron 7 pacientes: La DLCO había empeorado al menos un 15% en 1 paciente, permaneció estable en 4 pacientes y en 2 aumentó en > 15%. La CVF disminuyó al menos un 10% en 1 paciente, se mantuvo	La mayoría de los pacientes que completaron el estudio permanecieron estables de su enfermedad pulmonar.	Se trata de un estudio con una muestra muy pequeña como para establecer conclusiones.	3

		<p>pacientes tenían UIP y NSIP en 6. 8 pacientes estaban en tratamiento con prednisona, 4 con metrotexato y 1 con sulfasalzina.</p> <p>Cohorte no expuesta: No aplicable</p>	<p>Se permitió el uso de terapia sistémica con corticosteroides hasta una dosis de 15 mg/día durante el estudio. La administración de dosis más altas de corticosteroides se permitió durante un período que no excedió de 2 semanas en el caso de un rápido deterioro clínico.</p> <p>Periodo de seguimiento: 48 semanas</p> <p>Perdidas: nº / grupo: Tres pacientes: 1 reacción adversa; 1 por insuficiencia cardiaca y otro por muerte.</p>	<p>estable en 4 pacientes y aumentó al menos un 10% en 2 pacientes.</p> <p>No hubo cambios significativos en la puntuación respiratoria de St. George. Las imágenes obtenidas con TACAR revelaron mejoría en 1 paciente y empeoramiento en otro paciente, sin cambios para los otros 5 pacientes.</p> <p>Entre los 7 pacientes que llegaron a la semana 48, 4 tenían NSIP y 3 tenían UIP.</p> <p>De los 3 pacientes con UIP, 1 mejoró la CVF y DLCO y los otros 2 permanecieron estables en DLCO, CVF y TACAR.</p> <p>De los 4 pacientes con NSIP, 1 empeoró la CVF y TACAR, pero mejoró en la DLCO, otro empeoró la DLCO, 1 mejoró la CVF y 1 se mantuvo estable para la DLCO, CVF y TACAR.</p>			
Fisher 2013	<p>Estudio de cohortes retrospectivo</p> <p>Objetivos: Examinar la tolerabilidad y los cambios longitudinales en la fisiología pulmonar en una cohorte de pacientes con ETC-EPI tratados con mofetil micofenolato (MMF).</p> <p>Periodo de realización: enero de 2008-enero de 2011</p>	<p>Número de participantes / grupo: 125 pacientes</p> <p>Cohorte expuesta: La edad media fue de 60,4 ± 11,6; 42% fueron mujeres.</p> <p>Las enfermedades basales observadas fueron: 44 ES, 32 PM/DM, 19 enfermedad pulmonar en enfermedad del tejido conectivo no identificada, 18 AR, 5 SS, 4 LES, y 3 EMTC.</p>	<p>Factor de exposición: La dosis diaria de MMF fue de 3000 mg en el 65% de los sujetos. En solo 4 sujetos fue de <2000 mg / día, y ninguno excedió una dosis de 3000 mg / día. La duración media del MMF fue de 897 días [2.5 años; rango intercuartílico (RIQ) 483-1534 días]. Para toda la cohorte, la dosis media diaria de prednisona en el inicio del MMF fue de 20 mg (RIQ 10-35), y la dosis media diaria de después de 9-12 meses</p>	<p>El MMF se asoció con mejoría significativa en CVF% desde el inicio del tto a 52, 104 y 156 semanas (4,9% ± 1,9%, p = 0,01; 6,1% ± 1,8%, p = 0,0008; y 7,3% ± 2,6%, p = 0,004, respectivamente) y en DLCO% desde el inicio del tto a 52 y 104 semanas (6,3% ± 2,8%, p = 0,02; 7,1% ± 2,8%, p = 0,01).</p> <p>-Después de ajustar por la dosis de prednisona, se observó igualmente mejoría del CVF% .</p> <p>-En el subgrupo sin NIU el MMF mejoró significativamente la CVF% y la DLCO%, y en el subgrupo con NIU, el MMF se asoció con la estabilidad en CVF% y DLCO%.</p>	<p>El tratamiento con MMF en pacientes reumáticos con afectación pulmonar se asoció con mejoría durante una media de 2,5 años de seguimiento.</p>	<p>Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo por lo que pueden existir sesgos. Los datos mostrados son agregados y no específicamente para enfermos con AR por lo que no se puede saber con certeza la eficacia del MMF en pacientes con AR. La muestra de pacientes con AR es muy pequeña, sólo hay 18 pacientes.</p>	2-

		El patrón histológico más frecuentemente observado fue la neumonía intersticial fibrótica no específica (NINE) en 17 pacientes seguida de la neumonía intersticial usual (NIU) en 14 pacientes.	con MMF fue de 5 mg (RIQ 4-10; $p < 0,0001$). Periodo de seguimiento: 2,5 años Perdidas: nº / grupo: En 13 sujetos (10%), se interrumpió el MMF por: 3 intolerancia GI; 2, progresión de EPI; 2 por elevación de transaminasas, 1 por infecciones recurrentes; 1 por citopenias, y 4 por síntomas inespecíficos.				
Shupp 2015	Estudio de cohortes retrospectivo Objetivos: Evaluar el uso de bolos de ciclofosfamida (CF) en el tratamiento de la enfermedad pulmonar secundaria a enfermedades reumáticas. Periodo de realización: 2002- 2012	Número de participantes / grupo: 54 pacientes Cohorte expuesta: 26 con EPI, 6 NIL, 8 con NINE, 7 con EPI asociado a artritis reumatoide (AR-EPI) y 7 con EPI perinuclear ANCA-positivo (pANCA + EPI). De los 7 pacientes con AR incluidos 6 fueron hombres y sólo hubo una mujer. La edad media en este grupo fue de $63,1 \pm 7,0$. Las pruebas de función pulmonar basales fueron: CPT %: $49,3 \pm 10,5$; CVF% $54,6 \pm 12,2$; DLCO%: $30,8 \pm 16,5$ (n =	Factor de exposición: -Todos los pacientes incluidos fueron tratados con bolos de 500-1.000 mg de CF/mes hasta un total de 6 infusiones. -Como terapia adicional recibieron corticosteroides orales, manteniendo la dosis oral previa o comenzando una nueva pauta a dosis de 0,5-1 mg/kg. -Si los pacientes mostraban signos de infección o recuento linfocitario $< 1,000/\mu\text{l}$, las infusiones de CF fueron suspendidas hasta que se resolviera el problema. Periodo de seguimiento:	Los cambios en la función pulmonar se evaluaron en 18 pacientes. La CPT disminuyó un 11,4% anual antes del tratamiento y se incrementó de forma significativa en un 1,8% en el año posterior al tratamiento ($P=0,007$). En el caso de la CFV, el descenso fue menor al año de tratamiento, pero no significativo ($-7,8$ vs. $-1,8\%$ por año, $p = 0,09$). -Después del inicio del tratamiento, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18 meses (ES 6,1 meses) en pacientes con FPI, de 12 meses (ES 2,2 meses) para los pacientes pANCA + EPI y de 12 meses (ES 6,5 meses) para los pacientes con AR-EPI - 16 pacientes murieron durante el seguimiento y 11 progresaron en su enfermedad pulmonar.	El tratamiento con ciclofosfamida muestra una estabilización de la función pulmonar en la mayoría de los pacientes con EPI. Los pacientes con NINE tuvieron una función pulmonar más estable durante el seguimiento. Los pacientes con pANCA + EPI fueron los que presentaron una peor evolución hacia progresión	Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo por lo que pueden existir sesgos. Los datos mostrados son agregados y no específicamente para enfermos con AR por lo que no se puede saber con certeza la eficacia de CF en pacientes con AR.	2-

		3); Recuento celular/100 ml LBA x106: 20,6 ± 19,2 con predominio de neutrofilia.	18 meses Perdidas: nº / grupo: 18 pacientes: por infecciones (n = 7), leucopenia persistente (n = 1), progresión de la enfermedad bajo CF (n = 1), solicitud del paciente (n = 1), y por otras razones (n=8)		de la enfermedad o muerte.	
Tokano 2002	Serie de casos Objetivos: Valoran la eficacia de la ciclosporina A (CysA) para el tratamiento de neumopatías intersticiales resistentes a esteroides (IP).	Número de participantes / grupo: 25 pacientes Cohorte expuesta: 4 pacientes con AR, 2 con LES, 11 con PM/DM (incluidos 5 casos de DM amiofática), 4 con SSc, 1 con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y 3 con síndrome de Sjögren (SS) De los 4 pacientes con AR, 2 fueron hombres y 2 mujeres. La edad media fue de 52,1 ± 8,7; la duración media de la enfermedad en años fue de 7,2±3,8 y el tiempo en años de la neumopatía fue de 1,4 ±0,7.	Factor de exposición: Se definió la resistencia a esteroides como: no eficacia de tratamiento con esteroides (prednisolona 0,5-1 mg / kg/día) después de 4 semanas, o dificultad para disminuir los esteroides debido a riesgo de recaída. El tratamiento con cysA no se describe. La CysA se inició antes si había riesgo de muerte por neumopatía. La mayoría de los pacientes reciben entre 20-60 mg/día de prednisolona y que si se observó mejoría con la ciclosporina la dosis de esteroides se disminuyó un 10% cada 2 semanas Ninguno de los pacientes recibió metotrexato o ciclofosfamida.	Respuesta a 6 semanas: -12 pacientes tuvieron una respuesta persistente a la CysA tras 6 semanas de tratamiento -3 pacientes (AR, PM y SSc) mostraron una respuesta transitoria a CysA después de 6 semanas. 2 de ellos (AR y PM) murieron después de la recaída de neumopatía. -4 pacientes (AR, SLE, SSc y MCTD) no mostraron respuesta a la CysA después de 6 semanas. 3 de ellos (AR, LES y SSc) murieron por la neumopatía. Evolución a 6 meses 12 pacientes mantuvieron la respuesta más de 6 meses: - La disnea mejoró significativamente después de 8 semana y la PaO2 aumentó tras la semana 4. -La mejoría de los hallazgos de la RX de tórax y del TACAR fueron evidentes después de 8 semanas. -10 pacientes permanecieron vivos al año de seguimiento. 1 falleció por recaída y otro se perdió al seguimiento. En los pacientes con AR:	La CysA parece ser útil para tratar pacientes con neumopatía intersticial resistente a esteroides, cuya duración es corta y la severidad es leve.	Se trata de un estudio retrospectivo por lo que pueden existir sesgos.

			<p>Periodo de seguimiento: 6 meses</p> <p>Perdidas: nº / grupo: 6 pacientes abandonaron el estudio y murieron: -3 por muerte prematura por IR por neumopatía (uno con AR y dos con PM/DM) -3 debido a los efectos secundarios</p>	<p>-3 no respondieron a la CysA y fallecieron por la neumopatía. -1 tuvo una respuesta transitoria, pero falleció por recaída.</p>			
--	--	--	---	--	--	--	--

Infecciones graves

Pregunta clínica 15

En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento biológico que han tenido una infección grave, ¿es seguro reiniciar el tratamiento biológico?

Tablas de síntesis de la evidencia

Referencia	Estudio	Población	Metodología	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentario del revisor	Calidad de la evidencia
Yun 2015	<p>serie de casos</p> <p>Objetivos:</p> <p>Comparar el riesgo de infecciones hospitalarias subsiguientes a infección seria asociada con la toma de fármacos biológicos en pacientes con AR previamente hospitalizados por una infección seria mientras estaban en tratamiento con fármacos antiTNF</p>	<p>Inclusión:</p> <p>Pacientes con AR que habían tenido un episodio de hospitalización (infección índice) con una infección mientras estaban recibiendo tratamiento con antiTNF.</p> <p>Los pacientes debían cumplir los siguientes criterios:</p> <p>1) debían tener al menos dos episodios codificados (ICD-9) de AR realizado en una consulta médica u hospitalización en</p>	<p>-Se calculó la tasa de incidencia de hospitalizaciones posteriores a la hospitalización índice por cada fármaco biológico</p> <p>-Se calculó la HR ajustada por variables clínicas y demográficas para comparar la aparición de una posterior Infección hospitalaria por cada biológico comparado con otro biológico.</p> <p>Para cada biológico, se añadió una "extensión" de exposición de 30 días al final de cada exposición al fármaco, para capturar eventos que pudieran ocurrir poco después de la interrupción del tratamiento.</p>	<p>Se identificaron 12.933 infecciones hospitalarias. El tratamiento con el que estaban los pacientes fue: 3.248 pacientes con ETN; 2.564 con ADM; 6.990 con IFX; 72 con CTZ y 59 con GM.</p> <p>Los tipos más frecuentes de infecciones fueron: neumonía / tracto respiratorio (29,3%); genitourinario (23,5%); piel y tejido blando (16,6%) y septicemia y bacteriemia (11,3%).</p> <p>Tras el alta de la primera hospitalización la mayoría de los pacientes reiniciaron el mismo anti-TNF (79%); 2% cambió a otro anti-TNF; 3% inició un fármaco no biológico; 16% no recibió ningún TTO durante 18 meses. De los pacientes que inicialmente reiniciaron el mismo agente anti-TNF, el 10% cambió a diferentes biológicos durante el seguimiento.</p> <p>Durante el seguimiento se produjeron 2.666 posteriores hospitalizaciones secundarias a</p>	<p>-Dentro de los pacientes con AR que tienen una infección hospitalaria mientras reciben tratamiento con antiTNF, la mayoría continúan con el mismo antiTNF tras la resolución de la primoinfección y tan sólo una pequeña proporción de pacientes cambiaron a otro biológico.</p> <p>-Si se comparan los diferentes biológicos entre sí el ABTy el ETN tuvieron las menores tasas de</p>	<p>-Los datos son recogidos de pacientes del Medicare que son pacientes de edad avanzada por lo que se añade un riesgo mayor de infecciones, ya que la edad avanzada es un factor de riesgo independiente d infección.</p> <p>- Al recoger los datos de bases de datos administrativas no se recogió información</p>	3

Referencia	Estudio	Población	Metodología	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentario del revisor	Calidad de la evidencia
	<p>Periodo de realización: 2006-2010 utilizando datos obtenidos de la base de datos del Medicare.</p>	<p>algún momento previo a la hospitalización por la infección índice. 2)No tenía diagnóstico de cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma) en los 6 meses anteriores de la hospitalización índice; 3) estaban usando terapia anti-TNF en el momento del ingreso al hospital; 4)la hospitalización previa por la infección índice debía haber tenido una duración inferior a 14 días 5) no estaban recibiendo tratamiento de enfermería domiciliarios durante los primeros 60 días después de la hospitalización. Se usaron los 6 meses previos a la hospitalización índice como el</p>	<p>Se crearon distintos grupos de exposición 1) Reiniciaron el mismo anti-TNF biológico; 2)Se cambió a otro anti-TNF biológico; 3) se cambió a un DMARD no biológico.</p> <p>Periodo de seguimiento: El seguimiento del paciente comenzó en el día 61 tras el alta hospitalaria y continuó durante un máximo de 18 meses. La aparición de cáncer o muerte o el primer evento de infección grave posterior.</p>	<p>infección, con una tasa cruda de incidencia de 27,1- 34,6 por 100 persona-año.</p> <p>Nº eventos, tasas de incidencia y HR ajustadas de infecciones hospitalarias por biológico.</p> <p>1. <i>Cambio a un biológico no antiTNF:</i> Eventos: 126 Tasa incidencia persona/año: 27,1 HR crudo (95%): 0,96(0,80-1,16) HR ajustado (95%): 0,86(0,72-1,03)</p> <p>2. <i>Cambio a otro antiTNF:</i> Eventos: 94 Tasa incidencia persona/año: 34,4 HR crudo (95%): 0,96(0,76-1,19) HR ajustado (95%): 1,10(0,89-1,35)</p> <p>3. <i>Reinicio del mismo biológico:</i> Eventos: 2446 Tasa incidencia persona/año: 34,6 HRcrudo (95%): 1(ref.) HR ajustado (95%): 1(ref.)</p> <p>Pacientes que no recibieron ningún biológico durante el seguimiento tuvieron una tasa de incidencia de infección de 40,5pr100 persona /años.</p> <p>Tasas de incidencia por tipo de fármaco (n/persona-año)</p>	<p>infección hospitalaria posterior.</p>	<p>detallada sobre la enfermedad de la AR Severidad y algunos factores clínicos (por ejemplo, fumar).</p>	

Referencia	Estudio	Población	Metodología	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentario del revisor	Calidad de la evidencia
		período basal para evaluar todas las covariables.		<p>IFX: 33, 8(13.82/4087).</p> <p>ADM: 34, 9(497/1.423).</p> <p>ETN: 36, 1(661/1831).</p> <p>RTX:28,5(38/133)</p> <p>ABT:26,5(88/333)</p> <p>HRaj (95%CI) por fármaco:</p> <p>-IFX frente a ABT: 0,80(0,64-0,99); p=0,048</p> <p>-IFX frente a RTX: 0,87(0,63-1,20)</p> <p>-IFX frente a ETN: 0,83(0,72-0,97); p=0,013.</p> <p>-IFX frente a ADM: 0,92(0,79-1,09).</p> <p>-ADM frente a ABT: 0,88(0,68-1,12).</p> <p>-ADM frente a RTX: 0,94 (0,67-1,32)</p> <p>-ADM frente a ETN: 0,91(0,76-1,08).</p> <p>-ETN frente a ABT: 0,97(0,76-1,23)</p> <p>-ETN frente a RTX: 1,04(0,74-1,46)</p> <p>-RTX frente a ABT: 0,93(0,64-1,36)</p>			
Accort 2016	Serie de casos Objetivos: Describir la incidencia de infecciones serias (que requirieron hospitalización o antibiótico iv) tras	Se incluyeron pacientes adultos (>18a) que habían padecido una infección grave con diagnóstico de AR, psoriasis, PSA o AS y al menos un tratamiento con	El uso de un antiTNF, biológico no antiTNF o DMARD no biológico se describió durante el periodo de seguimiento en términos de meses de exposición al fármaco utilizando 2 escenarios diferentes:	<p>-Ocurrieron 4.658 infecciones sobre 24.264 pacientes/año de seguimiento con una tasa de subsiguiente infección de 19,2 por 100 paciente/año. 64,9% fueron definidas como hospitalarias.</p> <p>-Causas más frecuentes: neumonía: 29,4%, genitourinaria: 21,8%; otras bacterianas: 18,6%.</p>	-Este estudio no demostró un aumento del riesgo de la infección posterior en los pacientes tratados con antiTNF después de una infección grave.	-No se incluyeron aquellos pacientes que tras tener una infección seria no volvieron a tomar ningún fármaco	3

Referencia	Estudio	Población	Metodología	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentario del revisor	Calidad de la evidencia
	<p>una infección seria inicial y que seguían tomando terapia sistémica tras la primoinfección seria</p> <p>Periodo de realización: Enero/2006-diciembre 2011</p>	<p>antiTNF, un DMARD no biológico (incluyendo MTX, SSZ, HCQ y LFN), u otro DMARD biológico antes de la primera infección grave.</p> <p>Excluidos: si tuvieron durante los 12 meses del período de inicio del estudio: EII, AIJ, cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma), VIH, fibrosis quística, LES, trasplante de órganos o diálisis.</p> <p>Se incluyeron un total de 21.699 pacientes: Edad media de 60,8±13,7; 71,1 mujeres; DX: 84,3% AR; 16,4% Ps; 13, 6% Aps; 4, 3% EA.</p>	<p>1º) pacientes que no estaban expuestos a ninguna medicación en el momento de la infección.</p> <p>2º) se aplicó una extensión de exposición de 1 mes al final de cada exposición al fármaco.</p> <p>Se utilizó un modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado por diferentes variables clínicas y demográficas para examinar la asociación entre el tiempo de aparición de infecciones y la exposición a fármacos.</p> <p>La variación en el tiempo de la exposición a cada fármaco fue analizada mes a mes.</p> <p>Se estimaron modelos separados usando el tiempo de exposición del paciente según la clase de fármaco utilizando como referencia la exposición con un fco no biológico.</p> <p>Periodo de seguimiento: Los pacientes incluidos debían estar registrados desde 12 meses antes hasta al menos 60 días después de la fecha de alta hospitalaria o</p>	<p>-En promedio, las infecciones se produjeron a los 8 meses post-índice (media ± DE 247 ± 134 días).</p> <p>- Tasa de infección en pacientes no expuestas a tto sistémico tras la primoinfección:36,7 por 100 paciente/año</p> <p>-Tasa de infección en pacientes con TTo sistémico sin el mes de extensión (100 paciente/año):</p> <p>No tto sistémico: 16,7 DMARD sólo: 21,4 AntiTNF sólo: 18,1 AntiTNF+ DMARD: 17,3 Otro biológico: 17,3 Otro biológico+DMARD: 21,9</p> <p>Tasa de infección en pacientes con TTo sistémico con el mes de extensión (100 paciente/año):</p> <p>No tto sistémico: 11,7 DMARD sólo: 22,2 AntiTNF sólo: 18,3 AntiTNF+ DMARD: 19,4 Otro biológico: 17,6 Otro biológico+DMARD: 23,1.</p> <p>En el análisis ajustado se observó que el etanercept sólo (HR aj: 0.87, 95% CI 0.77–0.99) o en combinación con DMARD (HR adj 0.76, 95% CI 0.66–0.88) y el infliximab (sólo en combinación con DMARD) (HR adj 0.80, 95% CI 0.67–0.95) se</p>	<p>-Pacientes tratados con un antiTNF en combinación con un DMARD no biológico parecía tener un menor riesgo de una infección grave posterior en comparación con pacientes tratados con un DMARD no biológico solo.</p>	<p>biológico no DMARD.</p> <p>-Aunque la mayoría de los pacientes incluidos tenían como enfermedad de base una AR también hubo pacientes con A. psoriásica y Spa.</p> <p>-Pudo haber sesgos de información</p>	

Referencia	Estudio	Población	Metodología	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentario del revisor	Calidad de la evidencia
		<p>TTo antes de infección index: Antitnf: 44,3%; DMARD:81,9%; otros biológicos: 4,1%; corticoides: 61,2%</p> <p>TTo post index (n^optes): DMARD: 14.932; AntiTNF: 6.945; AntiTNF+DMARD:4.977; Otro biológico: 903; Otro biológico + DMARD: 855.</p>	<p>del final de la terapia con antibióticos IV.</p> <p>El seguimiento del paciente comenzó en el día 61 y continuó durante un máximo de 18 meses, la aparición de un evento por el que hubiera que excluirlo o el primer evento de infección grave posterior.</p>	<p>asociaron a una tasa significativamente más baja de infecciones serias subsiguientes en comparación con DMARD sólo.</p>			

Cáncer

Pregunta clínica 16

En pacientes con artritis reumatoide y antecedentes de cáncer, ¿cuál es el tratamiento biológico más seguro?

Tablas de síntesis de la evidencia

Referencia	Estudio	Población	Exposición Comparación	Resultados	Conclusiones de los autores del estudio	Comentario del revisor	Calidad de la evidencia
Dixon 2010	Observacional prospectivo Periodo de realización: 2001-2007	N total 14.000 pac AR 293 con neoplasia previa. N G1 177 pac con AR + anti-TNF con neoplasia previa N G2 117 pac con AR + DMARDs con neoplasia previa Criterios de inclusión AR (criterios ACR 1987) DAS 28 >5,1 Neoplasia identificada por UK National Health Service Information Centre (NHS IC;	Factor de exposición/ intervención. Anti-TNF Tipo de Comparación DMARDs Parámetros recolectados Incidencia de neoplasias Co-intervenciones Periodo de seguimiento 6 meses mínimo	De los 177 pac de cohorte de anti-TNF 46 recibieron más de un fármaco. 80% de neoplasias sólidas. 58% anti-TNF vs 39% del grupo DMARDs fueron diagnosticados del cáncer 10 años antes de inicio del tto. Total, seguimiento; 750 persona-años, 515 grupo anti-TNF y 235 grupo DMARDs. Grupo anti-TNF mediana de seguimiento de 3,1 persona-años vs 1,9 persona-años grupo DMARDs. Hubo 13 incidencias de malignidad en 11 pacientes identificados en grupo anti-TNF vs 9 grupo DMARDs. La tasa resultante de malignidad fue de 25,3 eventos/1000 persona-años grupo anti-TNF vs 38,3 eventos/1000 persona-años grupo DMARDs. La incidencia de índice de tasas (IRR) fue de 0.58 (95% CI 0.23–1.43) para pacientes con anti-TNF comparados con DMARDs. La propensión estimada ajustada fue de 0.45 (95% CI 0.09–2.17).	No hubo diferencias entre los grupos, los anti TNF no parecen aumentar el riesgo de recaídas o nuevas incidencias de neoplasias en pacientes con historia clínica de malignidad previa	Estudio que evalúa población con neoplasias previas.	2+

		<p>formerly the Office for National Statistics), previo al inicio de la primera dosis de anti-TNF o DMARDs.</p> <p>Si presentaba más de una neoplasia se consideraba la más reciente.</p> <p>Criterios de exclusión CIS (carcinoma in situ) nonmelanoma skin cancer</p> <p>Edad G1: 62±10 G2: 66 ±10</p> <p>Sexo G1: F: 81% G2: F: 74%</p>		<p>El análisis de seguimiento censurado del primer incidente de malignidad, ajustado por edad y sexo da un IRR 0.52 (95% CI 0.21–1.33) y una propensión estimada ajustada IRR 0.47 (95% CI 0.10–2.22).</p> <p>La estratificación desde el primer tumor, el IRR ajustado por edad y sexo fue de 0.71 (95% CI 0.18–2.79) para neoplasias que ocurrieron <10 años previo al registro y de 0.63 (95% CI 0.10–4.11) para neoplasias > 10 años</p>			
Phillips 2015	<p>cohorte retrospectiva</p> <p>Periodo de realización: 1998-2008</p>	<p>N total 180</p> <p>N G1 (antiTNF) 31</p> <p>N G2 (DMARD) 149</p> <p>Criterios de inclusión AR DMARD 4 meses de tratamiento para la AR Dos visitas durante el período de estudio</p>	<p>Factor de exposición/intervención. Anti TNF</p> <p>Tipo de Comparación DMARDs</p> <p>Parámetros recolectados Recurrencia de cáncer de cabeza y cuello Muerte</p> <p>Periodo de seguimiento 1998-2008</p>	<p>Pacientes fueron diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello en una media de 12,6 años después del diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello en el grupo antiTNF y 12,3 años en el grupo de DMARDs (p=0,05)</p> <p>No hubo diferencias entre los grupos en el estadiaje de los cánceres ni en las modalidades de tratamiento para el cáncer recibidos.</p> <p>La recurrencia o muerte relacionada por cáncer ocurrió con una media de 17 meses luego del diagnóstico en el grupo antiTNF vs 16,7 meses en el grupo DMARDs.</p>	<p>Los antiTNF parecen seguros y no se asocian a un aumento de riesgo de recurrencia o muertes relacionados con cáncer de cabeza y cuello en pacientes con AR.</p> <p>Limitaciones Estudio retrospectivo Pacientes con mayor recurrencia más viejos, fumadores, diagnóstico más reciente, estadio más avanzado)</p>	<p>Población incluida de hombres</p>	<p>2+</p>

		<p>Diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello</p> <p>Criterios de exclusión No hay datos</p> <p>Edad G1: 63,9±7,8 G2: 66 ±9,1</p> <p>Sexo G1: M: 100% G2: M: 98,7%</p>		<p>La recurrencia o muerte relacionada por cáncer ocurrió en 5/31 (16,1%) en el grupo anti TNF y 44/149 (29,5%) en el grupo DMARDs (p=0,17).</p> <p>Modelo de ajuste multivariado, el estadio al diagnóstico y el estadio 4 fueron factor de recurrencia o muerte atribuible (HR 2.49 [CI 1.06–5.89]; p = 0.04); tratamiento con cirugía y radioterapia se asoció a recurrencia o muerte de bajo riesgo atribuible al cáncer (HR 0.35 [CI 0.17–0.74]; p = 0.01 and HR 0.39 [CI 0.20–0.76]; p = 0.01 respectivamente.</p> <p>La exposición a antiTNF no fue un factor de riesgo para recurrencia o muerte por cáncer de cabeza y cuello (HR 0.75; CI 0.31–1.85; p = 0.54)</p> <p>Cuando se ajustó por estadio 1 o 2 o >3 los pacientes que recibieron antiTNF en cualquier momento, presentaron igual tasa que el grupo DMARDs en las mismas condiciones (3/18, [17%] vs 14/52 [27%], p = 0.38), presentaron menor tasa de recurrencia o muerte por cáncer de cabeza y cuello (significativa) en los estadios más avanzados (4/24, [17%] vs 27/60, [45%], p = 0.02).</p>			
Raaschou 2015	<p>Cohorte</p> <p>Período de realización 1999-2010</p>	<p>N total 11343</p> <p>N G1 (antiTNF) 143 (120)</p> <p>N G2 (biologics-naive) 120</p> <p>Criterios de inclusión AR Cáncer de mama Swedish biologics</p>	<p>Factor de exposición/intervención. AntiTNF adalimumab, certolizumab-pegol, etanercept, golimumab or infiximab</p> <p>Tipo de Comparación Biologics-naive</p>	<p>Media de diagnóstico de cáncer de mama hasta tto con antiTNF fue de 9,4 años, media de seguimiento fue de 4,9 (max 12) años en grupo antiTNF y 4,9 grupo biologic-naïve.</p> <p>Durante 592 personas-año de seguimiento del grupo antiTNF 9 pacientes desarrollaron recurrencia del cáncer de mama (tasa de incidencia cruda de 15/1000 persona-años) comparado con 9 personas durante seguimiento de 550 persona-años del grupo biologics-naive mama (tasa de incidencia cruda de 16/1000 persona-años)</p>	<p>No hubo diferencias en pacientes con antecedentes de cáncer de mama 9,4 años antes del inicio de antiTNF comparado con los que no los recibieron. No se puede sacar conclusiones en pacientes con cáncer activo o de mal pronóstico.</p>	<p>No discriminan por grupo etario. Edad media de 66 (menopausicas)</p>	2+

		<p>register (ARTIS)</p> <p>Criterios de exclusión No hay datos</p> <p>Edad G1: 66 ±11 G2: 67 ±11 Sexo 100% F</p>	<p>Parámetros recolectados Recurrencia de cáncer de mama Cáncer nuevo de mama</p> <p>Periodo de seguimiento 1999-2010</p>	<p>Comparando con antiTNF vs biologics-naive, el HR de recurrencia es de 0.8 (95% CI 0.3 to 2.1). Ajustando por estado nodal, tipo de cirugía y quimioterapia, el HR fue de 1.1 (95% CI 0.4 to 2.8). Cuando se estratifica con el tiempo del cáncer al inicio de antiTNF el HR de recurrencia en los que iniciaron dentro de los 5 años desde el cáncer fue de 1.4 (95% CI 0.2 to 8.6) y de 0.8 (95% CI 0.3 to 2.4) si empezaron +de 5 años después de su cáncer (p=0.6).</p> <p>El RR de recurrencia entre los dos grupos no fue diferente. La incidencia acumulativa de muertes fue similar entre los dos grupos (17 en cada grupo) durante el seguimiento, todos murieron por causas no relacionadas con el cáncer.</p>	<p>Limitaciones Bajo poder para identificar diferencias</p>		
<p>Silva Fernández 2016</p>	<p>Cohorte Período de realización 2001-2013</p>	<p>N total 14168 total AntiTNF 4179 RTX 3787 DMARDs (comparativo)</p> <p>N Total malignidad 425</p> <p>N G1 (antiTNF) 243 (1,7% 14168)</p> <p>N G2 (RTX) 23 (8,9%) 257 RTX</p> <p>N G3 (DMARDs) 159 (4,2% 3787)</p> <p>Criterios de inclusión AR Anti-TNF</p>	<p>Factor de exposición/intervención. Anti TNF RTX</p> <p>Tipo de Comparación DMARDs</p> <p>Parámetros recolectados Reincidencia de neoplasias Nuevas neoplasias</p> <p>Periodo de seguimiento 6 meses a 3 años</p>	<p>El grupo antiTNF fue más joven y con mayor % de mujeres, el grupo de DMARDs presentaron AR menos agresiva. El sitio de malignidad fue similar en los 3 cohorte. Con >80% de los pacientes con neoplasia sólida, el resto linfoproliferativas y melanomas.</p> <p>Neoplasias diagnosticadas >10 años antes del inicio de antiTNF (56,8%) vs RTX (17,4%) vs DMARDs (37,1%)</p> <p>Total, de seguimiento fue de 855 pacientes-año para DMARDs, 1591 pacientes-año antiTNF y 81 pacientes-año RTX. Pacientes con RTX tuvieron una media de seguimiento de 3,9 (rango intercuartil IQR: 3,3-4,6) años comparado con 6.8 (IQR: 3.5-8.8) para grupo antiTNF y 6.6 (IQR: 4.4_7.8) para DMARDs.</p>	<p>En un seguimiento de 5 años, de pacientes con AR y malignidad previa no hubo diferencias en la incidencia de malignidad entre los tres grupos comparados (AntiTNF, RTX y DMARDs)</p>	<p>Se observa diferencias basales entre poblaciones comparadas</p>	<p>2+</p>

		<p>Rituximad</p> <p>Enfermedad neoplásica previa</p> <p>Edad</p> <p>G1: 62,7 ±9,5</p> <p>G2: 67,3 ±9,9</p> <p>G3: 66,1 ±10</p> <p>Sexo</p> <p>Femenino</p> <p>G1: 81,9%</p> <p>G2: 66,2</p>		<p>La incidencia de malignidad (IMs) fue de 46 en grupo DMARDs vs 53 grupo antiTNF vs 2 grupo RTX.</p> <p>El HR no ajustado fue de 0.51 (95% CI: 0.33, 0.79) para grupo antiTNF, de 0.45 (95% CI: 0.11, 1.87) para RTX vs grupo DMARD.</p> <p>Análisis de sensibilidad censurado a los 5 años de seguimiento (total del tiempo DMARD 609 pacientes-año, antiTNF 971 pacientes-año y RTX 81 pacientes-año) identificaron 64 IMs: 36 grupo DMARD, 26 grupo antiTNF y 2 grupo RTX.</p> <p>El HR no ajustado fue de 0.45 (95% CI: 0.27, 0.75) para el grupo anti-TNF y 0.42 (95% CI: 0.10, 1.75) para el grupo RTX comparado con grupo DMARDs.</p> <p>Se realizó ajustes según hábito de fumar, no hubo diferencias entre los grupos.</p> <p>Neoplasia más frecuente en las tres cohortes fue el de mama, luego el melanoma en el grupo DMARDs y anti-TNF y linfomas en el grupo RTX.</p> <p>Un 5% (13/243) del grupo antiTNF presentaron recurrencia de neoplasia previa (local o MTS) comparado con 4% (1/23) del grupo RTX y 12% (19/159) del grupo DMARDs.</p>			
Strangfeld 2010	<p>Cohorte</p> <p>Período de realización</p> <p>2001-2006</p>	<p>N total</p> <p>5.120</p> <p>Malignidad previa</p> <p>N=122</p> <p>Sin malignidad previa</p> <p>N=4998</p> <p>N G1 (anti-TNF)</p> <p>N malignidad previa: 67</p> <p>N no malignidad: 3279</p> <p>N G2 (DMARDs)</p> <p>N malignidad previa 55</p>	<p>Factor de exposición/intervención.</p> <p>AntiTNF</p> <p>Anakinra</p> <p>Tipo de Comparación</p> <p>DMARDs</p> <p>Parámetros recolectados</p> <p>Reincidencia cáncer</p> <p>Nuevos cánceres</p>	<p>Datos sólo de recurrencias de malignidad.</p> <p>122 pac con malignidad previa: 6 linfomas (DMARDs: 2, anti-TNFα: 4), and 118 tumores sólidos (DMARDs: 54, anakinra: 9, anti-TNFα: 55)]. Este grupo tenían mayor edad (P < 0.001), menos capacidad funcional (56% de capacidad completa vs. 60% de función completa) y mayor porcentaje de enfermedad gastrointestinal crónica.</p> <p>Diferencias entre los grupos con malignidad previa: Al inicio 9 pacientes con cáncer prostático recibieron T biológicas (7 antiTNF y 2 anakinra), 3 con cáncer de vejiga en el grupo DMARDs y 1 con anakinra.</p>	<p>Los datos mostraron que no se observa un aumento de riesgo de cáncer en pacientes tratados con antiTNF durante los primeros años.</p> <p>Esto no descarta que hubieses mayor riesgo de desarrollar linfomas o cáncer de piel.</p>	<p>Estudios que evalúa pacientes con malignidad previa, pacientes con incidencia de nuevas neoplasias, comparación de este último grupo con</p>	2+

		<p>N no malignidad: 1719</p> <p>Criterios de inclusión 18-75 años ACR criterios RABBIT Edad G1: 64 ±9 G2:63,2±7,7</p> <p>Sexo G1: F: 67,2% G2: F: 74,5%</p>	<p>Co-intervenciones No corresponde</p> <p>Periodo de seguimiento 3-60 meses</p>	<p>Pacientes con cáncer de mama fueron menos frecuentemente tratadas con T biológica (n=11) vs DMARDs (n=14), al momento de la inclusión. Tiempo desde el inicio de la neoplasia previa al ingreso al estudio no fue diferente entre los grupos. La mediana fue de 5 años (IQR: 2 to 9) para grupo antiTNF: 4 años (2 to 10); anakinra: 6 años (5 to 9)) y 5 años (3 to 11) para DMARDs. (P = 0.77). <u>Recurrencia de malignidad</u> Durante el seguimiento hubo 15 recurrencias de neoplasias en 14 pacientes, 14 del mismo tipo y sitio y 1 MTS de origen desconocido 9 recurrencias en 8 pacientes con antiTNF y 1 con anakinra y 5 en el grupo DMARDs La tasa de incidencia fue de 45,5 (95%CI: 20.8 to 86.3) /1,000 paciente/años (pyrs) en grupo antiTNF, 32,3 (95%CI: 0.8 to 179.7) /1,000 Pyrs en ankinra y 31,4 (95%CI: 10.2 to 73.4) /1,000 pyrs grupo DMARDs</p> <p>Tasa razón de incidencia anti-TNFα vs. DMARDs: 1.4 (95% CI: 0.5 to 5.5) P = 0.63) Tiempo medio entre el diagnóstico del primer tumor y el diagnóstico de la recurrencia fue de 9,5 (DS 7,8), 9,1, y 9,2 (8,8.) años, para grupo antiTNF, anakinra y DMARDs. 3 pacientes con recurrencia en menos de 5 años (2 grupo antiTNF y 1 grupo DMARDs) 4/5 pacientes que recibieron DMARDs y presentaron recurrencia de neoplasia fallecieron. 1/8 pacientes que recibieron AntiTNF y presentaron recurrencia de neoplasia falleció y uno el grupo anakinra.</p>	<p>Faltan estudios a mayor plazo de seguimiento (más de 4 años) para valorar riesgo de neoplasias Hay evidencia limitada en pacientes con malignidad previa, tratados con antiTNF, hubo un aumento no significativo de recurrencias en el grupo antiTNF, se sugiere valorar la decisión de tratar este grupo de pacientes.</p> <p>Limitaciones Faltan datos a mayor plazo</p>	<p>población normal.</p>
--	--	---	--	---	--	--------------------------

Autoría Revisiones Sistemáticas

PREGUNTA PICO	
1	<p>En pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo, ¿cuál es la utilidad clínica de los nuevos criterios de clasificación de 2010 frente a los criterios de 1987?</p> <p>Revisor: Lucía Silva</p>
2	<p>En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia del tratamiento de inicio con glucocorticoides a dosis diarias > 10 mg de prednisona, añadidos a cualquier FAME?</p> <p>Revisor: Jesús Maese</p>
3	<p>En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia del tratamiento de inicio con la combinación de FAME convencionales en triple terapia?</p> <p>Revisor: Isabel Castrejón</p>
4	<p>En pacientes con artritis reumatoide con fracaso a metotrexato en monoterapia, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o terapia combinada con FAME convencionales?</p> <p>Revisor: Eugenio Chamizo</p>
5	<p>En pacientes con artritis reumatoide tras el fracaso a FAME convencionales, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o un FAME dirigido?</p> <p>Revisor: Jesús Maese</p>
6	<p>En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de la combinación de cualquier FAME biológico con otro FAME convencional distinto a metotrexato?</p> <p>Revisor: Claudia Pereda</p>
7	<p>En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la dosis de metotrexato óptima combinada con FAME biológico que se asocia con mejores resultados clínicos, mayores niveles de fármaco y menor producción de anticuerpos?</p> <p>Revisor: Jesús Maese</p>
8	<p>En pacientes con artritis reumatoide, ¿hay diferencias de eficacia entre los distintos FAME biológicos utilizados en primera línea?</p> <p>Revisor: Miguel Ángel Abad</p>

9	<p>En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de los FAME dirigidos en monoterapia frente a un FAME convencional en monoterapia o frente a un FAME biológico en monoterapia?</p> <p>Revisor: Noemí Busquets</p>
10	<p>En pacientes con artritis reumatoide tras respuesta inadecuada al primer anti-TNF, ¿es más eficaz un segundo anti-TNF u otro FAME biológico no anti-TNF?</p> <p>Revisor: Francisca Sivera</p>
11	<p>En pacientes con artritis reumatoide tras el fracaso al primer anti-TNF, ¿es más eficaz un segundo FAME biológico o un FAME dirigido?</p> <p>Revisores: Ana Ortiz y Miguel Ángel Abad</p>
12	<p>¿Cuál es la tasa de recaídas en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento biológico que han alcanzado la remisión de la actividad, cuando se reduce la dosis de terapia biológica?</p> <p>Revisor: Ana Ortiz</p>
13	<p>En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, ¿cuál es el FAME biológico más seguro?</p> <p>Revisor: José de la Mata</p>
14	<p>En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial, ¿qué fármacos han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la neumopatía?</p> <p>Revisor: Gloria Candelas</p>
15	<p>En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento biológico que han tenido una infección grave, ¿es seguro reiniciar el tratamiento biológico?</p> <p>Revisor: Gloria Candelas</p>
16	<p>En pacientes con artritis reumatoide y antecedentes de cáncer, ¿cuál es el tratamiento biológico más seguro?</p> <p>Revisor: Betina Nishishinya</p>
18	<p>En personas con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de los programas de intervenciones educativas impartidos por enfermería?</p> <p>Revisor: Laura Cano</p>

5. Referencias bibliográficas seleccionadas

Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, Sokka T, Aronen P, Relas H, Valleala H, Rantalaiho V, Pirilä L, Puolakka K, Uusitalo T, Blom M, Konttinen YT, Nordström D. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *J Rheumatol*. 2015 Mar;42(3):372-8. doi: 0.3899/jrheum.140853.

Accortt NA, Bonafede MM, Collier DH, Iles J, Curtis JR. Risk of Subsequent Infection Among Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Other Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):67-76

Aken J, Heimans L, Gillet-van Dongen H, Visser K, Roday HK, Speyer I, et al. Five-year outcomes of probable rheumatoid arthritis treated with methotrexate or placebo during the first year (the PROMPT study). *Annals of the rheumatic diseases* [Internet]. 2014; 73(2): 396-400.

Akiyama M, Kaneko Y, Yamaoka K, Kondo H, Takeuchi T. Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, case-control study. *Rheumatol Int*. 2016;36(6):881-9.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580-8

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-24.

Arveh Fischer, Kevin K. Brown, Roland M. Du Bois et al. Mycophenolate Mofetil Improves Lung Function in Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol*. 2013; 40: 640-46.

Becerra E CG, Leandro M. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis and lung involvement. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl. 3):450.

Berglin E, Dahlqvist SR. Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: a prospective cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(5):362-8.

Biliavska I, Stamm TA, Martinez-Avila J, Huizinga TW, Landewe RB, Steiner G, et al. Application of the 2010 ACR/EULAR classification criteria in patients with very early inflammatory arthritis: analysis of sensitivity, specificity and predictive values in the SAVE study cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1335-41.

Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, Laar MA, Westhovens R, Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. 1997;350:309-18.

Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, van Tuyl LH, van Schaardenburg D. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1468-70

Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74:1037-44.

Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, de Pablo P, Buckley CD, Raza K. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):949-55.

Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, Apras S, Kiraz S, Ertenli I, Cobankara V: Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 1999, 17(6):699-704.

Chartrand S, Swigris JJ, Peykova L, Fischer A. Rituximab for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015;32(4):296-304.

Chatzidionysiu K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71:374-77.

Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, Hung WT, Hsieh CW, Chen HH et al. Drug trough levels predict therapeutic responses to dose reduction of adalimumab for rheumatoid arthritis patients during 24 weeks of follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(1):143-8.

Choy EH, Smith CM, Farewell V, Walker D, Hassell A, Chau L, et al. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2008;67:656-63.

Conaghan PG, Østergaard M, Bowes MA, Wu C, Fuerst T, van der Heijde D, Irazoque-Palazuelos F, Soto-Raices O, Hrycaj P, Xie Z, Zhang R, Wyman BT, Bradley JD, Soma K, Wilkinson B. Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naive, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating semiquantitative and quantitative techniques. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):1024-33.

Cornec D, Varache S, Morvan J, Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Le Henaff-Bourhis C, et al. Comparison of ACR 1987 and ACR/EULAR 2010 criteria for predicting a 10-year diagnosis of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2012;79(6):581-5.

de Hair MJ, Lehmann KA, van de Sande MG, Maijer KI, Gerlag DM, Tak PP. The clinical picture of rheumatoid arthritis according to the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria: is this still the same disease? *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):389-93.

de Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Annals of the rheumatic diseases.* 2014; 73:1331-9.

De Stefano R, Frati E, Nargi F, Baldi C, Menza L, Hammoud M, et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. *Clin Rheumatol.* 2010; 29:517-24.

Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DP. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1086-91.

Eric L. Matteson, Tim Bongartz, Jay H. Ryu, Cynthia S, et al. Open-Label, Pilot Study of the Safety and Clinical Effects of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Pneumonia. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*. 2012; 2 :53-58.

Fernandez-Diaz C, Loricera J, Castaneda S, Lopez-Mejias R, Ojeda-Garcia C, Olive A, et al. Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2018.

Finckh A, Dehler S, Gabay C. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2008; 68:33-39.

Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):617-29.

Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib Monotherapy, Tofacitinib with Methotrexate, and Adalimumab with Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis (Oral Strategy): A Phase 3b/4, Double-Blind, Head-to-Head, Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2017;390:457-68.

Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, Zerbini CA, Gurbuz S, Dickson C, de Bono S, Schlichting D, Beattie S, Kuo WL, Rooney T, Macias W, Takeuchi T. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients with Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Mar;69(3):506-517. doi: 10.1002/art.39953.

Fleischmann R, Weinblatt ME, Schiff M, Khanna D, Maldonado MA, Nadkarni A, et al. Patient-Reported Outcomes from a two-year Head-to-Head comparison of subcutaneous abatacept and adalimumab for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(7):907-13.

Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381(9877):1541-50.

Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2005; 52:3381-90.

Gottenberg, J.E., et al., Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 2016. 316(11): p. 1172-80.

Gronning K, Skomsvoll JF, Rannestad T, Steinsbekk A. The effect of an educational programme consisting of group and individual arthritis education for patients with polyarthritis--a randomised controlled trial. *Patient Educ Couns*. 2012;88(1):113-20.

Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C: Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease

modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2016, 353: i1777.

Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *Bmj.* 2016;353: i1777.

Hirabara, S., et al., Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies. *Clin Rheumatol*, 2014. 33(9): p. 1247-54.

Hyrich K, Symmons D, Silman A, Register. obothsfrb. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1786-94.

Jani M, Chinoy H, Warren RB, Griffiths CE, Plant D, Fu B, et al. Clinical utility of random anti-tumor necrosis factor drug-level testing and measurement of antidrug antibodies on the long-term treatment response in rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015; 67:2011-9.

Jobanputra P, Maggs F, Deeming A, Carruthers D, Rankin E, Jordan AC, et al. A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years. *BMJ Open.* 2012;12;2(6).

Kaeley GS, Evangelisto AM, Nishio MJ, Goss SL, Liu S, Kalabic J, et al. Methotrexate Dosage Reduction Upon Adalimumab Initiation: Clinical and Ultrasonographic Outcomes from the Randomized Noninferiority MUSICA Trial. *The Journal of rheumatology.* 2016;43:1480-9.

Kaneko, Y., M. Kuwana, H. Kameda and T. Takeuchi. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(7): 1268-74.

Kasturi, S., B. L. Goldstein, S. Malspeis, E. W. Karlson and K. H. Costenbader. Comparison of the 1987 American College of Rheumatology and the 2010 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism criteria for classification of rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study cohorts. *Rheumatol Int.* 2014; 34(3): 407-11.

Kawasumi H, Gono T, Tanaka E, Kaneko H, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Clinical Characteristics and Cytokine Profiles of Organizing Pneumonia in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with or without Biologics. *J Rheumatol.* 2016;43(4):738-44.

Kennish L, Labitigan M, Budoff S, Filopoulos MT, McCracken WA, Swearingen CJ, et al. Utility of the new rheumatoid arthritis 2010 ACR/EULAR classification criteria in routine clinical care. *BMJ Open.* 2012;2(5).

Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, et al. Patient-Reported Outcomes from a Phase 3 Study of Baricitinib Versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis: Secondary Analyses from the Ra-Beam Study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1853-61.

Koo BS, Hong S, Kim YJ, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease treated with an anti-tumor necrosis factor agent. *The Korean journal of internal medicine*. 2015;30(1):104-9.

Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71:1914-5.

Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46:347-56.

Le Loet X, Nicolau J, Boumier P, Daragon A, Mejjad O, Pouplin S, et al. Validation of the 2010-ACR/EULAR -classification criteria using newly EULAR-defined erosion for rheumatoid arthritis on the very early arthritis community-based (VErA) cohort. *Joint Bone Spine*. 2015;82(1):38-41.

Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, Koncz T, Krishnaswami S, Wallenstein GV, Zang C, Zwilllich SH, van Vollenhoven RF; ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19;370(25):2377-86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476.

Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis* 2016;19(11):1103-1111.

Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, Korpela M, Kauppi MJ, Kaipainen-Seppänen O, Luosujärvi R, Luukkainen R, Karjalainen A, Blafield H et al: Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis*. 2013, 72(6):851-857.

Levitsky A, Wick MC, Mottonen T, Leirisalo-Repo M, Laasonen L, Korpela M, van Vollenhoven RF, Rantalaiho V: Early treatment intensification induces favourable radiographic outcomes according to predicted versus observed radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a subanalysis of the randomised FIN-RACo and NEO-RACo trials. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016; 34(6):1065-71.

Lie, E., et al. Treatment strategies in patients with rheumatoid arthritis for whom methotrexate monotherapy has failed: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis*. 2011. 70(12): 2103-10.

Makinen, H., K. Kaarela, H. Huhtala, P. J. Hannonen, M. Korpela and T. Sokka. Do the 2010 ACR/EULAR or ACR 1987 classification criteria predict erosive disease in early arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(5): 745-747.

Manders S, Kievit W, Jensen T, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in combination with various csDMARD in the treatment of rheumatoid arthritis: Data from the DREAM registry. *J Rheum*. 2016;43.

Md Yusof, M. Y., Kabia, A., Darby, M., Lettieri, G., Beirne, P., Vital, E. M., Dass, S. and Emery, P. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(8) :1348-1357.

Mera-Varela A, Perez-Pampin E. Abatacept therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2014;20(8):445-6.

Moreland LW, O. D. J., Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, Bridges SL, Zhang J, McVie T, Howard G, van der Heijde D, Cofield SS. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 2824-2835.

Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Organizing pneumonia in rheumatoid arthritis patients: A case-based review. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. 2015;9:69-80.

Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, Laasonen L, Julkunen H, Luukkainen R, Vuori K et al: Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999, 353(9164):1568-1573.

Nakashita T, Ando K, Kaneko N, Takahashi K, Motojima S. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ open*. 2014;4(8): e005615.

Nakashita T, Ando K, Takahashi K, Motojima S. Possible effect of abatacept on the progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Respiratory investigation*. 2016;54(5):376-9.

Narváez J, Díaz-Torné C, Magallares B, et al. Comparative effectiveness of tocilizumab with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. 2015;10(4).

O'Dell, J. R., et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013; 369(4): 307-318.

Phillips C, Zeringue AL, McDonald JR, Eisen SA, Ranganathan P. Tumor Necrosis Factor Inhibition and Head and Neck Cancer Recurrence and Death in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2015;10(11): e0143286.

Plasencia C, Wolbink G, Krieckaert CLM, Kneepkens EL, Turk S, Jurado T et al. Comparing a tapering strategy to the standard dosing regimen of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(4):655-662.

Porter, D., J. van Melckebeke, J. Dale, C. M. Messow, A. McConnachie, A. Walker, R. Munro, J. McLaren, E. McRorie, J. Packham, C. D. Buckley, J. Harvie, P. Taylor, E. Choy, C. Pitzalis and I. B. McInnes. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016; 388(10041): 239-247.

Raaschou P, Frisell T, Askling J; ARTIS Study Group. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2137-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205745.

Rantalaiho V, Kautiainen H, Korpela M, Hannonen P, Kaipiainen-Seppanen O, Mottonen T, Kauppi M, Karjalainen A, Laiho K, Laasonen L et al: Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomised clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis* 2014, 73(11):1954-1961.

Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, Kautiainen H, Jarvenpaa S, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Blafield H, Puolakka K, Karjalainen A et al: Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther* 2010, 12(3): R122.

Ravindran, V., A. Abdulaziz and P. V. Bhargavan. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in a prospective early arthritis cohort in Kerala, India. *Indian Journal of Rheumatology*. 2014. 9(3): 107-111.

Reneses, S., L. Pestana and A. Garcia. Comparison of the 1987 ACR criteria and the 2010 ACR/EULAR criteria in an inception cohort of patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(3): 417-420.

Richter A, Strangfeld A, Herzer P, Wilden E, Bussmann A, Listing J. Sustainability of Rituximab Therapy in different treatment strategies: Results of a 3-year followup of a german biologics register. *Arthritis Care Res*. 2014;66(11):1627-1633.

Riemsma RP, Taal E, Kirwan JR, Rasker JJ. Systematic review of rheumatoid arthritis patient education. *Arthritis Rheum*. 2004;51(6):1045-59.

Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014;43(5):613-26.

Saunders SA, Capell HA, Stirling A, Vallance R, Kincaid W, McMahon AD, Porter DR: Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. *Arthritis Rheum* 2008, 58(5):1310-1317.

Schiff M, Takeuchi T, Fleischmann R, Gaich CL, DeLozier AM, Schlichting D, Kuo WL, Won JE, Carmack T, Rooney T, Durez P, Shaikh S, Hidalgo RP, van Vollenhoven R, Zerbini CAF. Patient-reported outcomes of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Res Ther*. 2017 Sep 18;19(1):208. doi: 10.1186/s13075-017-1410-1.

Schupp, J. C., Kohler, T. and Muller-Quernheim, J. Usefulness of Cyclophosphamide Pulse Therapy in Interstitial Lung Diseases. *Respiration*. 2016; 91 (4): 296-301.

Silva-Fernández L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Dixon WG, Symmons DP, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) Control Centre Consortium. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Aug 22. pii: kew314.

Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid

arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network metaanalysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, 3: CD012591.

Smolen, J. S., G. R. Burmester, B. Combe, J. R. Curtis, S. Hall, B. Haraoui, R. van Vollenhoven, C. Cioffi, C. Ecoffet, L. Gervitz, L. Ionescu, L. Peterson and R. Fleischmann. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet*. 2016; 388(10061): 2763-2774.

Strand V, Lee EB, Fleischmann R, Alten RE, Koncz T, Zwillich SH, Gruben D, Wilkinson B, Krishnaswami S, Wallenstein G. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. *RMD Open*. 2016 ;2(2): e000308.

Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:1856-1862.

Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester GR, Krummel-Lorenz B, Demary W, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010;12: R5.

Taylor PC, Keystone EC, Heijde D, et al. Baricitinib Versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine* 2017;652-62.

Tokano, Y., Ogasawara, H., Ando, S., Fujii, T et al. Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease. *Modern Rheumatology*. 2002; 12(4): 305-310.

Torrente-Segarra, V., et al., VARIAR Study: Assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist. *Reumatol Clin*, 2016.

van der Linden, M. P., R. Knevel, T. W. Huizinga and A. H. van der Helm-van Mil. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(1): 37-42.

van Eijk-Hustings Y, van Tubergen A, Bostrom C, Braychenko E, Buss B, Felix J, et al. EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):13-9.

van Tuyl LH, Boers M, Lems WF, Landewe RB, Han H, van der Linden S, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010; 69:807-12.

van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or Adalimumab Versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508-19.

van Vollenhoven, R. F., et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial." *Lancet*. 2012; 379(9827): 1712-1720.

Varache, S., D. Cornec, J. Morvan, V. Devauchelle-Pensec, J. M. Berthelot, C. Le Henaff-Bourhis, et al. Diagnostic accuracy of ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis in a 2-year cohort. *J Rheumatol*. 2011; 38(7): 1250-1257.

Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76:511-20.

Vieira MC, Zwillich SH, Jansen JP, Smiechowski B, Spurden D, Wallenstein GV. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from a network meta-analysis. *Clin Ther* 2016;38(12):2628-2641.

Weinblatt, M. E., M. Schiff, R. Valente, D. van der Heijde, G. Citera, C. Zhao, M. Maldonado and R. Fleischmann "Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study." *Arthritis Rheum*. 2013; 65(1): 28-38.

Wiland P, Dudler J, Veale D, Tahir H, Pedersen R, Bukowski et al. The effect of reduced or withdrawn etanercept-methotrexate therapy on patient-reported outcomes in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2016;43(7):1268-1277.

Yousem SA, Dacic S. Pulmonary lymphohistiocytic reactions temporally related to etanercept therapy. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2005;18(5):651-5.

Yun, H., F. Xie, et al. Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated with Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. *ArthritisRheumatol*. 2016; 68(1): 56-66.

Zangi HA, Ndosu M, Adams J, Andersen L, Bode C, Bostrom C, et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. 2015;74(6):954-62.