



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

Actualización de la GUIPCAR

Esta Guía de Práctica Clínica constituye una ayuda para la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Edición: 2025

Sociedad Española de Reumatología

Índice

Presentación.....	5
Autoría y colaboraciones.....	6
Recomendaciones de la GPC.....	10
1. Introducción	20
2. Alcance y objetivos.....	22
3. Metodología de elaboración	24
4. Datos epidemiológicos y manifestaciones clínicas	31
5. Patogenia. El proceso del desarrollo de la AR.....	32
6. Preguntas clínicas de investigación (PICO).....	35
7. Clasificación/Diagnóstico	37
7.1. Nuevos criterios (2010 ACR/EULAR)	37
7.2. Origen de los retrasos en la atención del paciente.....	37
7.3. Atención Primaria: el papel de atención primaria en la detección y derivación de pacientes con AR	39
8. Tratamiento.....	44
8.1. Principios generales del tratamiento	44
8.2. Fármacos utilizados en la AR.....	46
8.3. Tratamiento farmacológico.....	62
8.3.1. Tratamiento farmacológico inicial.....	62
8.3.2. Tratamiento del paciente resistente a FAME sintético convencional.....	72
8.3.3. Tratamiento con el primer FAME biológico o FAME sintético dirigido.....	73
8.3.4. Tratamiento del paciente que falla al primer FAME biológico	76
9. Tratamiento de la AR en situaciones especiales	84
9.1. La AR como enfermedad compleja	84
9.2. Pacientes en remisión / reducción de dosis.....	88
9.3. Neumopatía intersticial.....	89
9.4. Riesgo cardiovascular.....	102
9.5. Infecciones graves	115
9.6. Cáncer.....	117
10. Gestión del riesgo en el tratamiento de la AR	133
10.1. Cribado	133
10.2. Monitorización del tratamiento.....	134

10.3. Vacunaciones	136
10.4. Embarazo y lactancia.....	138
11. Adherencia al tratamiento	142
12. El papel de enfermería	142
13. Consejos generales para el manejo del paciente.....	144
14. Revisión de otros capítulos incluidos en la GUIPCAR2019.....	145
15. Estrategias diagnósticas y terapéuticas	146
16. Difusión e implementación	148
17. Líneas de investigación futura.....	151
ANEXOS	153
Anexo 1. Calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación	153
Anexo 2. Extracto de las Recomendaciones del documento SER-SEPAR sobre el manejo de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa asociada a la Artritis Reumatoide.....	155
Anexo 3. Glosario y abreviaturas	160
Anexo 4. De la evidencia a la decisión (EtD)	167
Anexo 5. Declaración de intereses.....	234
Anexo 6. Fármacos en AR. Embarazo y lactancia.....	237
Bibliografía	240

Presentación

La Sociedad Española de Reumatología (SER) es una asociación científica sin ánimo de lucro. Ha sido la promotora de esta Guía de Práctica Clínica (GPC) y quien estableció la necesidad de su elaboración, el grupo inicial de investigadores que debían desarrollarla y los tiempos de producción. Determinó también el contrato con los financiadores en los límites que aseguraran la total independencia de los contenidos de la guía.

La Unidad de Investigación (UI) de la SER coordinó la selección del investigador principal (IP) y de los panelistas desarrolló la metodología, coordinó las reuniones y la elaboración de la GPC, incluidas las revisiones de la evidencia.

La Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide tiene el objetivo de proporcionar a los profesionales recomendaciones prácticas basadas en la mejor evidencia científica disponible, para abordar el tratamiento más efectivo y el seguimiento de esta enfermedad.

El contenido de la GUIPCAR recoge la evidencia disponible hasta 2024 y algunos estudios de 2025. Según los avances del conocimiento y la aparición de nueva evidencia, está prevista una actualización de la guía en 4 años.

Autoría y colaboraciones

Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide

Coordinación

Coordinación clínica.

Alejandro Balsa Criado. Jefe de Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Coordinación metodológica

Petra Díaz del Campo Fontecha. Socióloga. Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología (SER). Madrid.

Noé Brito García. Biólogo. Unidad de Investigación. Sociedad Española de Reumatología (SER). Madrid.

Expertos elaboradores de las recomendaciones

José Luis Andreu Sánchez. Jefe de Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

Laura Cano García. Enfermera especialista en Reumatología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.

Carlos González Juanatey. Médico especialista en Cardiología. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo.

M. Vanesa Hernández Hernández. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

Fernando León Vázquez. Médico especialista en Medicina de Familia. Centro de Salud Universitario San Juan de la Cruz. Pozuelo de Alarcón. Madrid. Miembro del Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas de SEMFYC.

Francisco Javier Narváez García. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

M^a Asunción Nieto Barbero. Jefe del servicio de Neumología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.

Ana Ortiz García. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Lucía Silva Fernández. Médico especialista en Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra.

Revisores de la evidencia científica

Gloria Candelas Rodríguez. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.

Raquel Dos Santos Sobrín. Médico especialista en Reumatología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela.

María López Lasanta. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

María Martín López. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Pablo Francisco Muñoz-Martínez. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

Ariadna Auladell-Rispau. Freelance scientific consultant. Girona

María Ximena Rojas R

Hye Sang Park. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Lucía Silva Fernández. Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra.

Virginia Villaverde García. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid.

Representantes de pacientes integrantes del grupo de trabajo

Laly Alcaide Cornejo. Persona con artritis reumatoide. Coordinadora Nacional de Artritis, ConArtritis. Madrid.

Proceso estrategia de búsqueda bibliográfica y consulta en bases de datos

Mercedes Guerra Rodríguez. Documentalista. Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología (SER). Madrid.

Estimación de la carga de enfermedad

Ricard Gènova Maleras. Demógrafo. Servicio de Informes de Salud y Estudios. Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid. Madrid.

Colaboraciones

Consulta a pacientes

Petra Díaz del Campo Fontecha. Socióloga, Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología (SER). Madrid.

Actualización información para pacientes

Alejandro Balsa Criado. Jefe de Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Laly Alcaide Cornejo. Persona con artritis reumatoide. Madrid.

Petra Díaz del Campo Fontecha. Socióloga, Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología (SER). Madrid.

Revisión externa

Emilce E. Schneeberger. Argentina

Enrique R. Soriano. Jefe Sección Reumatología, Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Agradecimientos

Especial agradecimiento a **José Luis Pablos**, director de la Unidad de Investigación de la SER, por contribuir a preservar la independencia de esta GPC.

Sociedades colaboradoras

Sociedad Española de Reumatología (SER)

Sociedad Española de Cardiología (SEC)

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC)

Coordinadora Nacional de Artritis (ConArtritis).

Miembros de estas sociedades han participado en la autoría de la GPC.

Declaración de intereses:

Todos los miembros del Grupo GUIPCAR de trabajo, han realizado la declaración de intereses que se presenta en el Anexo 5.

Exposición pública:

Esta guía ha sido sometida a un proceso de Exposición Pública. En la web de la SER: www.ser.es, en el apartado de Investigación y Guías de Práctica Clínica, se encuentra un anexo con la información completa de este proceso.

Financiación:

Esta GPC, promovida por la SER, ha sido financiada por Alfasigma, Lilly, Nordic y Sanofi. El contrato que se firmó entre la Fundación Española de Reumatología (FER), entidad empleadora del personal de la Unidad de Investigación (UI) de la SER y coordinadora de los pagos a los panelistas y revisores como única intermediaria, y los laboratorios farmacéuticos, establecía la total independencia de la guía y que los laboratorios no podían influir sobre la selección de los panelistas, la búsqueda ni la interpretación de la evidencia, ni en ninguno de los aspectos de la redacción final de la misma, comprometiéndose a financiar la GPC incluso en el supuesto de que la evidencia contradijera la indicación de cualquiera de sus productos. De esta forma el diseño, análisis e interpretación de los resultados se ha realizado de forma estrictamente independiente a industria financiadora.

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Actualización. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2025.

Recomendaciones de la GPC

Clasificación / Diagnóstico

Pregunta clínica: 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?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 1: En pacientes con artritis seropositiva se recomienda utilizar los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 para respaldar la impresión clínica del médico.	<i>Fuerte a favor^V</i>
Recomendación 2: En pacientes con artritis seronegativa, no se recomienda usar criterios de clasificación y el diagnóstico dependerá de la impresión clínica del reumatólogo	<i>Buena práctica clínica^V</i>

Tratamiento farmacológico inicial

Pregunta clínica: 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?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 3: En pacientes con artritis reumatoide se recomienda la utilización de dosis de glucocorticoides equivalentes a 10-30 mg/día de prednisona como terapia de inicio en combinación con uno o varios FAME sintéticos convencionales seguida de una reducción progresiva.	<i>Fuerte a favor^V</i>
Pregunta clínica: En pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento previo modulador de enfermedad, ¿cuál es el efecto del tratamiento con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos frente al tratamiento con FAME sintéticos convencionales?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 4: En pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento previo modulador de enfermedad se recomienda el metotrexato como terapia inicial, principalmente en combinación con glucocorticoides.	<i>Fuerte a favor^A</i>
Recomendación 5: No se recomiendan como primera opción la utilización de los inhibidores del TNF en combinación con metotrexato, los inhibidores de IL-6R, el abatacept y los inhibidores de JAK porque, aunque presentaron ventajas estadísticamente significativas frente al metotrexato en monoterapia en variables de desenlace clínicamente relevantes, la magnitud de la diferencia fue pequeña, una proporción relevante de pacientes respondió a metotrexato y el metotrexato no se utilizó combinado con glucocorticoides.	<i>Débil en contra^A</i>

Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de subgrupo:
 - En pacientes de edad ≥ 65 años, fumadores activos (o con historia de tabaquismo importante o prolongado), riesgo de cáncer, u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones terapéuticas distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario, y en caso de necesidad de uso de inhibidores de JAK, se empleará la dosis más baja posible.

Tratamiento del paciente resistente a FAME sintético convencional

Pregunta clínica: En pacientes con artritis reumatoide con fracaso a metotrexato en monoterapia, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o terapia combinada con FAME sintéticos convencionales?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 6: En pacientes con artritis reumatoide y fracaso a metotrexato en monoterapia, se puede utilizar indistintamente una combinación de FAME sintéticos convencionales o un tratamiento con FAME biológico, en función de las características del paciente.	<i>Fuerte a favor^v</i>
Pregunta clínica: En pacientes con artritis reumatoide tras el fracaso a FAME sintéticos convencionales, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o un FAME sintético dirigido?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 7: En pacientes con artritis reumatoide y fracaso a FAME sintéticos convencionales se recomienda el uso de terapia combinada, con un FAME biológico o con FAME sintético dirigido, en función de las características y riesgo* del paciente. * Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer.	<i>Fuerte a favor^v</i>

Tratamiento con el primer FAME biológico o FAME sintético dirigido

Pregunta clínica: En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de la combinación de cualquier FAME biológico con otro FAME sintético convencional distinto a metotrexato?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 8: En los pacientes con artritis reumatoide e indicación de tratamiento con FAME biológico que presentan contraindicación o	<i>Débil a favor^v</i>

intolerancia a metotrexato, se aconseja leflunomida en combinación con FAME biológico.	
Pregunta clínica: 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?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 9: En pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento combinado con metotrexato e inhibidores del TNF se recomienda el uso de metotrexato a dosis de, al menos, 10mg/semana.	<i>Fuerte a favor^v</i>
Pregunta clínica: En pacientes con artritis reumatoide, ¿hay diferencias de eficacia entre los distintos FAME biológicos utilizados en primera línea?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 10: En los pacientes con artritis reumatoide no es posible recomendar un determinado FAME biológico en primera línea cuando se usa asociado a metotrexato.	<i>Débil en contra^v</i>
Recomendación 11: En caso de monoterapia se sugiere utilizar un inhibidor de IL-6 frente a un inhibidor del TNF.	<i>Débil a favor^v</i>
Pregunta clínica: En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de los FAME sintéticos dirigidos en monoterapia frente a un FAME sintético convencional en monoterapia o frente a un FAME biológico en monoterapia?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 12: En aquellos pacientes con indicación de tratamiento con FAME biológico o FAME sintético dirigido, en los que por cualquier razón no se pueden utilizar combinados con FAME sintéticos convencionales, el grupo elaborador considera que el uso de inhibidores de JAK en monoterapia es una alternativa terapéutica adecuada, siempre que los pacientes no tengan riesgo*.	<i>Buena práctica clínica^v</i>

Tratamiento del paciente que falla al primer FAME biológico

Pregunta clínica: En pacientes con artritis reumatoide, tras respuesta inadecuada al primer inhibidor del TNF, ¿cuál es el efecto de un segundo inhibidor del TNF u otro FAME biológico no inhibidor del TNF o FAME sintético dirigido?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 13: En pacientes con artritis reumatoide, tras respuesta inadecuada al primer inhibidor del TNF se puede emplear indistintamente	<i>Débil a favor^A</i>

un FAME biológico con distinto mecanismo de acción, un inhibidor de JAK o un segundo inhibidor del TNF.	
<u>Consideraciones clínicas relevantes:</u> - Consideraciones de implementación - Aspectos como la edad, las características de la enfermedad, las comorbilidades asociadas y el motivo de suspensión del tratamiento previo pueden ayudar en la elección del tratamiento más adecuado para un paciente concreto. - Consideraciones de subgrupo: - En pacientes de edad ≥ 65 años, fumadores activos (o con historia de tabaquismo importante o prolongado), riesgo de cáncer, u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones terapéuticas distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario, y en caso de necesidad de uso de inhibidores de JAK, se empleará la dosis más baja posible.	

Pacientes en remisión /reducción de dosis

Pregunta clínica: ¿Cuál es la tasa de recaídas en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con FAME biológico que han alcanzado la remisión de la actividad, cuando se reduce la dosis de terapia con FAME biológico?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 14: En pacientes con artritis reumatoide que estén en remisión o baja actividad con el tratamiento con FAME biológico durante al menos seis meses, se sugiere reducir gradualmente la dosis del FAME biológico a pesar del riesgo de recaída.	<i>Débil a favor^V</i>

Neumopatía intersticial

Pregunta clínica: En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, ¿qué fármacos han demostrado ser eficaces/efectivos/seguros para el tratamiento de la neumopatía?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 15: En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa en los que se requiera intensificar el tratamiento para el control de la clínica articular, se recomienda emplear indistintamente rituximab, abatacept, un inhibidor de IL-6R o un	<i>Fuerte a favor^A</i>

inhibidor de JAK, al ser las opciones más seguras para la enfermedad pulmonar.	
Recomendación 16: En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con un inhibidor del TNF y enfermedad pulmonar intersticial difusa estable, no hay evidencia concluyente que justifique su retirada si se ha logrado un buen control de la clínica articular, dado que no existe fundamento para contraindicar su uso de manera sistemática en estos pacientes.	<i>Buena práctica clínica^A</i>
<u>Consideraciones clínicas relevantes</u> - Consideraciones de monitorización y evaluación - Se ha de tener en cuenta que la evolución clínica de la EPID-AR es muy heterogénea. En aproximadamente el 45% de los pacientes, la EPID se mantiene estable o progresa lentamente, mientras que en el 55% restante la función pulmonar se deteriora de forma más o menos rápida. - Dado que en la mayoría de los estudios rara vez se describe la evolución de las pruebas funcionales respiratorias (PFR) antes del inicio del tratamiento biológico, lo que limita las comparaciones, y no todos los pacientes incluidos disponen de datos de PFR de control, no es posible inferir que todos presenten una EPID activa y progresiva. En consecuencia, la evaluación de la eficacia de los tratamientos en la evolución de la EPID presenta un alto grado de incertidumbre y variabilidad. - Esto limita la capacidad de obtener conclusiones sólidas y fiables sobre su eficacia en la EPID, por lo que las recomendaciones se basan principalmente en su seguridad para la EPID. - Consideraciones de subgrupo: - En pacientes de edad ≥65 años, fumadores activos (o con historia de tabaquismo importante o prolongado), riesgo de cáncer, u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones terapéuticas distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario, y en caso de necesidad de uso de inhibidores de JAK, se empleará la dosis más baja posible.	
Recomendación 17: En el subgrupo de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa con un fenotipo fibrosante progresivo, se recomienda el uso de nintedanib manteniendo el tratamiento de fondo de la artritis reumatoide.	<i>Fuerte a favor^A</i> <i>Débil a favor^A</i>

Recomendación 17.1: En caso de intolerancia a nintedanib, se aconseja utilizar pirfenidona.	
<u>Consideraciones clínicas relevantes</u> - Consideraciones de monitorización y evaluación - En el 55% de los pacientes con EPID-AR la función pulmonar se deteriora de forma más o menos rápida, estimándose que el 40% cumple criterios de fibrosis pulmonar progresiva (FPP) en los primeros cinco años desde su inicio. - Los criterios para definir la fibrosis pulmonar progresiva, según ATS/ERS/JRS/ALAT 2022, requieren al menos dos de los siguientes tres: (1) aumento de la fibrosis en la TC pulmonar, (2) empeoramiento de los síntomas respiratorios o (3) una disminución $\geq 5\%$ en la FVC estimada o $\geq 10\%$ en la DLCO en un año de seguimiento. - La pirfenidona no está aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para esta indicación.	

ATS (American Thoracic Society); ERS (European Respiratory Society); JRS (Japanese Respiratory Society); ALAT (Asociación Latinoamericana de Tórax); EPID (enfermedad pulmonar intersticial difusa); DLCO (Difusión de monóxido de carbono).

Comorbilidad cardiovascular

Pregunta clínica: En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares y enfermedad tromboembólica de los tratamientos con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 18: En pacientes con artritis reumatoide, sin factores de riesgo cardiovascular o enfermedad tromboembólica asociados, se podrían utilizar indistintamente los FAME biológicos y los FAME sintéticos dirigidos.	<i>Fuerte a favor^A</i>
Recomendación 19: En pacientes con artritis reumatoide de edad ≥ 65 años o que presenten factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o tromboembólica, no se recomienda el uso de FAME sintéticos dirigidos, a menos que no exista otra opción terapéutica. En caso de su utilización, se debe usar la dosis más baja posible y controlar de forma estricta los factores de riesgo cardiovascular.	<i>Débil en contra^A</i>
<u>Consideraciones clínicas relevantes</u> - Consideraciones de evaluación previa y monitorización: - Antes y después de iniciar el tratamiento con terapia biológica o dirigida se debe evaluar la presencia de factores de riesgo cardiovascular y de enfermedad tromboembólica potencialmente tratables.	

Infecciones graves

Pregunta clínica: En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento FAME biológico que han tenido una infección grave, ¿es seguro reiniciar el tratamiento con FAME biológico?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 20: En pacientes con artritis reumatoide que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o con FAME sintético dirigido, se recomienda hacer una evaluación holística previa del riesgo de infección considerando factores como la edad, el tratamiento concomitante y la existencia de comorbilidades y la administración de vacunas para estimar correctamente los potenciales factores de riesgo de infección grave.	<i>Buena práctica clínica^v</i>
Recomendación 21: En pacientes con artritis reumatoide sin factores de riesgo de infección se podrían utilizar los FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos de manera segura.	<i>Débil a favor^v</i>
Recomendación 22: En pacientes con AR de edad ≥ 65 años y con comorbilidad pulmonar o antecedentes de tabaquismo, se sugiere la utilización de los inhibidores de JAK únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas*	<i>Buena práctica clínica^v</i>
<u>Consideraciones clínicas relevantes</u> - Consideraciones de implementación - En base a los resultados del estudio Oral Surveillance¹ y a los datos presentados por los otros 3 inhibidores de las JAK existentes en el mercado europeo la EMA² y la AEMPS³, han emitido unas recomendaciones para minimizar el riesgo de efectos secundarios importantes asociados con el uso de este grupo de fármacos usados en el tratamiento de varias enfermedades crónicas. Los efectos secundarios incluyen eventos cardiovasculares, trombosis, neoplasias e infecciones.	

Cáncer

Pregunta clínica: En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es el riesgo de aparición o recurrencia de tumores malignos (piel melanoma y no melanoma; sólido y hematológico) del tratamiento con FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 23: En pacientes con artritis reumatoide, en términos de seguridad relacionada con el riesgo de aparición de cáncer, los fármacos más seguros son los inhibidores del TNF, los inhibidores de IL-6R y	<i>Fuerte en contra^A</i>

rituximab. No se recomienda el uso de los FAME sintéticos dirigidos, salvo que no existan alternativas.	
Recomendación 24: En pacientes con artritis reumatoide y antecedentes de cáncer sólido que requieran terapia con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos, se recomienda el uso preferente de inhibidores del TNF, inhibidores de IL-6R o rituximab.	<i>Buena práctica clínica^A</i>
Recomendación 25: En pacientes con artritis reumatoide y antecedentes de cáncer hematológico/linfoma que requieran terapia con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos, se recomienda usar preferentemente rituximab.	<i>Buena práctica clínica^A</i>
<u>Consideraciones clínicas relevantes:</u> - Consideraciones de subgrupo: - En pacientes de edad ≥ 65 años, fumadores activos (o con historia de tabaquismo importante o prolongado), riesgo de cáncer, u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones terapéuticas distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario, y en caso de necesidad de uso de inhibidores de JAK, se empleará la dosis más baja posible. <i>Grupos de fármacos:</i> Aunque existen ciertas diferencias entre los diferentes inhibidores del TNF y entre los diferentes inhibidores de JAK, el grupo elaborador ha asumido que las recomendaciones deberían ser realizadas por grupos de fármacos al no poder demostrar que las diferencias en el mecanismo de acción entre ellos puedan suponer una diferencia en su perfil de seguridad. No obstante, cabe recordar que el único inhibidor de JAK con el que se ha demostrado un aumento en el riesgo de cáncer es tofacitinib.	

Adherencia al tratamiento

Pregunta clínica: En pacientes con artritis reumatoide, ¿qué factores del individuo, de la enfermedad o del tratamiento se relacionan con una mala adherencia/persistencia terapéutica?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 26: En la artritis reumatoide se aconseja supervisar la adherencia al tratamiento, especialmente en las mujeres, pacientes de edad avanzada y pluripatológicos.	<i>Buena práctica clínica^V</i>

Recomendación 27: Se sugiere realizar programas de educación al paciente y fomentar una relación de confianza con su facultativo, para mejorar la adherencia terapéutica.	<i>Buena práctica clínica^v</i>
--	---

El papel de enfermería

Pregunta clínica: En personas con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de los programas de intervenciones educativas impartidos por enfermería?	Fuerza de la recomendación
Recomendación 28: Se recomienda incorporar al seguimiento habitual de los pacientes con AR programas de educación específica impartidos por enfermería, en formato individual o grupal.	<i>Buena práctica clínica^v</i>
Recomendación 29: Se recomienda dar continuidad temporal a los programas de educación específica impartidos por enfermería.	<i>Buena práctica clínica^v</i>

Consejos generales para el manejo del paciente

El manejo de los pacientes con artritis reumatoide debe hacerse teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente.	<i>Buena práctica clínica^v</i>
Es recomendable iniciar el tratamiento lo más precozmente posible, para lo que es fundamental poder hacer un diagnóstico precoz. También es primordial no demorar actitudes terapéuticas cuando el paciente tiene una respuesta insuficiente o un brote de actividad.	<i>Buena práctica clínica^v</i>
Antes de la instauración del tratamiento se debería informar adecuadamente a los pacientes de las propiedades farmacológicas, la duración del tratamiento, los beneficios que se esperan alcanzar y los posibles efectos secundarios, teniendo en cuenta sus preferencias.	<i>Buena práctica clínica^v</i>
En la prescripción de los FAME biológicos y los FAME sintéticos dirigidos considerar: edad, tratamiento anterior, preferencias del paciente, tolerancia, efectos secundarios, riesgo de eventos adversos, posibilidad de embarazo y el coste a igual efectividad.	<i>Buena práctica clínica^v</i>
En el tratamiento de la artritis reumatoide es fundamental incluir la investigación y tratamiento de las comorbilidades asociadas.	<i>Buena práctica clínica^v</i>

Debería instruirse al paciente y/o familia sobre medidas de autocuidado articular y automanejo de la terapia con FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos.	<i>Buena práctica clínica^V</i>
---	---

^V Recomendaciones vigentes de la GUIPCAR2019

^N Recomendaciones provenientes de preguntas nuevas para la actualización de la GUIPCAR2025

^A Recomendaciones actualizadas de la GUIPCAR2019

CONFIDENCIAL

1. Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica, de carácter inflamatorio y crónico. Presenta predilección por las articulaciones, y es la membrana sinovial la primera estructura comprometida. Con posterioridad se extiende a los elementos colindantes con alteración del cartílago, ligamentos, cápsula y hueso. Por otro lado, los cambios inflamatorios sistémicos pueden provocar una afectación de otros órganos como el corazón, pulmón, riñón, piel y ojos, entre otros, o bien del sistema hematopoyético o de la esfera neuropsiquiátrica. Si el paciente no recibe un tratamiento adecuado habitualmente evoluciona a destrucción articular y alteración funcional e incrementa la mortalidad⁴.

La etiología de la AR es desconocida. Se acepta que posiblemente exista una exposición ambiental o factor desencadenante que actúe en pacientes predispuestos. Se conocen datos acerca de diferentes agentes tóxicos, sexuales, ambientales, infecciosos y de predisposición genética, que pueden favorecer su aparición⁵.

Para reducir la variabilidad en la práctica clínica y mejorar la atención y calidad de vida de las personas con AR, la Sociedad Española de Reumatología (SER) ha impulsado el desarrollo de una GPC con la participación de un equipo multidisciplinario de profesionales implicados en su cuidado. Una GPC es un documento en el que se presentan un “conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes”⁶.

A nivel internacional las recomendaciones de la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) y del *American College of Rheumatology* (ACR) han sido las más utilizadas^{7, 8}. En España la guía de referencia (GUIPCAR) lleva elaborándose por la SER desde el 2001 y ha contado con tres actualizaciones en 2007, 2011 y 2019^{9, 10}.

Los avances importantes que han surgido en estos últimos años, principalmente en el área de intervenciones terapéuticas, hacen necesario actualizar los contenidos de la última versión de la guía. En este contexto nace la GUIPCAR 2025, Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide, que pretende ofrecer a sus usuarios orientación sobre la sistemática idónea de las intervenciones terapéuticas disponibles para esta enfermedad, así como la valoración de su efectividad.

1.1 Actualización 2025

Después de la publicación de la GUIPCAR 2019, el desarrollo y aprobación de nuevas opciones de tratamiento para la Artritis Reumatoide han impulsado en la Sociedad Española de Reumatología la actualización de la GPC. Había que incorporar las nuevas terapias biológicas para el tratamiento de la enfermedad, como los inhibidores de las JAK, las nuevas estrategias para la AR de reciente comienzo, los estudios que aportan nueva evidencia en el uso y seguridad de los glucocorticoides en personas mayores y los nuevos tratamientos aprobados para la patología pulmonar intersticial en pacientes con AR. También había que revisar los nuevos replanteamientos de la posición de los inhibidores de JAK en la práctica clínica, tanto por la aparición de eventos cardiovasculares mayores como de tumores. Y, por último, tener en cuenta los datos recientes que han hecho modificaciones en las recomendaciones del descenso de tratamiento en la AR.

La nueva GUIPCAR 2025 es el resultado del trabajo de un importante número de profesionales sanitarios, provenientes de diferentes comunidades autónomas, implicados en el manejo de pacientes con AR. La guía está estructurada en capítulos en los que se da respuesta a las preguntas que aparecen al inicio de los mismos. Las recomendaciones se presentan al inicio de cada capítulo y el resumen de la evidencia al final del mismo.

La SER, como promotora de esta guía, espera que con ella se fomente en los profesionales sanitarios la toma de decisiones efectivas, seguras y coordinadas, sobre el manejo de la AR centrado en los pacientes que padecen esta enfermedad.

2. Alcance y objetivos

2.1. Alcance

Esta guía se centra en la atención de personas adultas afectadas por AR. Pretende ofrecer a sus usuarios orientación sobre la sistemática idónea de las intervenciones terapéuticas disponibles para esta enfermedad, así como los principios generales sobre su diagnóstico y monitorización. Quedan fuera del alcance de la guía los pacientes con artritis idiopática juvenil.

Esta guía aborda los aspectos relacionados con el tratamiento de la enfermedad, incluyendo las diferentes alternativas terapéuticas, e incluye también aspectos generales referidos a diagnóstico, factores pronósticos, monitorización y colaboración con otras especialidades (neumólogos, cardiólogos y médicos de familia).

2.2. Objetivos de la Guía

Objetivo principal:

Ofrecer a los reumatólogos y otros profesionales de la salud implicados en la atención al paciente con AR recomendaciones, sobre las intervenciones terapéuticas disponibles para el manejo clínico de pacientes adultos con AR, basadas en la mejor evidencia científica disponible. En aquellas situaciones en las que no se disponga de suficiente evidencia o con suficiente calidad, se han realizado recomendaciones basadas en el consenso de los miembros del grupo de trabajo.

Objetivos específicos:

- Incrementar las habilidades clínicas de los profesionales sanitarios implicados en la atención de personas con AR, para mejorar la calidad asistencial.
- Reducir la variabilidad de la práctica clínica en el tratamiento de esta patología.
- Evaluar la eficacia, seguridad, eficiencia y coste efectividad de las diferentes propuestas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas.
- Resumir la evidencia científica para incrementar el conocimiento de todos los profesionales participantes en el proceso de atención clínica, esperando mejorar así la calidad de vida de sus pacientes.
- Mejorar el abordaje clínico de la AR con recomendaciones orientadas a una rápida instauración del tratamiento para reducir la discapacidad y morbilidad de la enfermedad.

- Fomentar la colaboración entre los profesionales de las distintas especialidades, implicados en el tratamiento de los pacientes con AR.
- Elaborar un material informativo general para las personas afectadas por AR y sus familiares y cuidadores, que les permita conocer mejor el proceso y los elementos que inciden en el curso de la enfermedad.

2.3. Usuarios a los que va dirigida la guía

Buscando la asistencia integral de los pacientes, además de a los reumatólogos la guía también va dirigida a otros profesionales sanitarios que pueden estar implicados en el cuidado de pacientes con AR y que trabajan en el ámbito de Atención Primaria y Especializada: cardiología, neumología, traumatología, rehabilitación, medicina de familia, enfermería y todo aquel especialista que participe en la atención de estos pacientes. Se dirige también a todos los pacientes y familiares que acuden a sus consultas. Para estos últimos se trata de una herramienta que les permitirá conocer las estrategias y posibilidades terapéuticas que tienen estas enfermedades, de tal forma que puedan evitarse pautas de tratamiento no avaladas por la evidencia científica o por la sólida opinión consensuada de expertos.

3. Metodología de elaboración

En la actualización de la GPC para el manejo de pacientes con AR se han seguido una serie de pasos que se describen a continuación. La metodología empleada para actualizar la GUIPCAR se ha basado en el manual metodológico de Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud¹¹.

Creación del grupo elaborador de la guía (GE)

Se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar que integra a profesionales implicados en la asistencia sanitaria, técnicos de la Unidad de Investigación (UI) de la SER y representantes de pacientes. Todos los participantes se relacionan en el apartado de autoría y colaboraciones. A continuación, se describe su composición.

- *Coordinación*: un especialista en reumatología, como investigador principal (IP) y una especialista en metodología, técnico de la UI de la SER, se encargaron de la coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos de la GPC y del apoyo al grupo elaborador.
 - *Grupo de expertos*: especialistas en reumatología, cardiología, neumología, medicina de familia y enfermería especializada que fueron elegidos en convocatoria pública o a través del contacto con las distintas Sociedades Científicas implicadas. Como miembros de un panel de expertos, se encargaron de la elaboración de las recomendaciones de la GPC.
 - *Grupo de revisores de la evidencia científica*: varios reumatólogos, pertenecientes al grupo de trabajo de revisores de la SER y otros revisores externos, se encargaron de revisar sistemáticamente la evidencia científica disponible.
 - *Pacientes*: además de los profesionales clínicos, se ha contado con la participación de una paciente dentro del propio grupo elaborador, desde las primeras fases de trabajo.
- Se estableció un cronograma de trabajo donde quedaron recogidas las distintas fases de la guía y los plazos de ejecución.

Revisión de la GUIPCAR de base y decisión sobre la actualización

Esta GPC es una actualización parcial de la GUIPCAR 2019. El proceso para la revisión de las GPC base y la decisión sobre la actualización se articuló en varios pasos:

1. Se realizó un sondeo previo de actualización relacionado con los temas incluidos en las guías anteriores.
2. Se priorizaron las preguntas clínicas susceptibles de ser actualizadas en base a lo anterior y los aspectos clínicos y se consensó qué nuevo contenido debería incluir la guía.

4. Se utilizó un proceso de revisión y priorización formal, a través de discusiones presenciales y online y finalmente se han actualizado cinco de las preguntas clínicas de la guía anterior.

Delimitación del alcance y objetivos

El tiempo transcurrido y la nueva evidencia disponible han justificado la actualización de la anterior GUIPCAR. Esta nueva GPC actualiza parcialmente la guía anterior y la sustituye. 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.

Formulación de las preguntas clínicas

El GE analizó y revisó las preguntas clínicas de la guía previa para decidir sobre cuáles había que priorizar para su revisión y tomar una decisión sobre su actualización. Después de razonar los criterios que debían tenerse en cuenta para determinar qué preguntas se podrían mantener sin variación en sus recomendaciones, cuáles habría que modificar o si había que incluir preguntas de *novo* en la nueva Guía, se decidieron varios tipos de preguntas:

- Preguntas clínicas de *novo*, identificadas y consensuadas por los miembros del grupo elaborador de la guía y reformuladas con el formato PICO. Se identificaron 3 preguntas.
- Preguntas abordadas en la anterior versión de la GUIPCAR 2019 que requerían actualización, dado que, en base al conocimiento del GE, existía nueva evidencia que pudiera variar la redacción de las recomendaciones asociados a las mismas. Se identificaron 2 preguntas.
- Preguntas que podrían mantener su vigencia porque se partía de la hipótesis de que no variarían sus recomendaciones asociadas con respecto a la versión anterior. Se identificaron 15 preguntas.

Búsqueda bibliográfica, evaluación y síntesis de la evidencia

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Medline (a través de Pubmed), Embase (Elsevier), Cochrane Library (Wiley Online Library). Se seleccionaron estas bases por ser algunas de las principales fuentes de información biomédica y disponer de su acceso.

Se actualizaron las búsquedas bibliográficas, empleando las mismas estrategias de búsqueda que en la GUIPCAR2019, en aquellas preguntas que mantendrían la vigencia. De esta forma, la

búsqueda se ejecutó con los estudios publicados con posterioridad a la fecha de la realización de la anterior guía, es decir, desde principios del año 2019. Para las preguntas de nueva elaboración no hubo límite temporal. Las búsquedas se cerraron con fechas de junio de 2024. 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 tal aproximación fueron escasos o intrascendentes, se complementó con una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de los documentos más relevantes seleccionados en la revisión. También se ha incorporado bibliografía propuesta por los investigadores y revisores a los que se ha consultado. De esta forma se han identificado estudios que han sido publicados en 2025, con fecha posterior a la de la búsqueda inicial realizada. Se han utilizado estudios publicados en español, inglés y francés.

Para la gestión de las referencias encontradas se ha utilizado el gestor bibliográfico EndNote x7.

Criterios de inclusión de estudios

Se incluyeron los estudios que presentaban las características definidas a continuación:

Población de estudio: personas adultas diagnosticadas de AR.

Intervención: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME sintéticos convencionales, FAME biológicos, fármacos sintéticos de diana específica), fallo al tratamiento, manejo neumología-cardiología, factores de riesgo de eventos cardiovasculares o tumores malignos.

Variables de resultado: eficacia sobre la actividad de la enfermedad y daño estructural, medida por parámetros clínicos habituales; capacidad funcional; calidad de vida (PROs); progresión de lesiones radiológicas o de pruebas funcionales respiratorias infección; aparición eventos cardiovasculares; supervivencia; efectos adversos importantes; aparición cáncer o recurrencia.

Diseño de estudios: metaanálisis y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), ECA fase III o IV doble ciego, estudios observacionales retrospectivos o prospectivos (estudios de cohortes y caso control) y registros.

Criterios de exclusión

Estudios con población infantil, adolescentes o embarazadas. Estudios que no se ajusten a los componentes de la pregunta PICO ya sea por la muestra de pacientes, la intervención, el comparador, el desenlace (Outcome) o el diseño de estudio. Se excluyeron abstract, posters, revisiones narrativas, cartas, editoriales y cualquier tipo de estudio no publicado.

Análisis y síntesis de la evidencia científica

La selección de estudios relevantes se realizó mediante la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión definidos anteriormente. La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE)¹². Para la determinación de la calidad o certeza de la evidencia, además del diseño y la calidad metodológica de los estudios individuales, el sistema GRADE implica la evaluación de otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios. Se analizó la consistencia de los resultados entre los estudios, el carácter directo/indirecto de la evidencia (comparación indirecta de las intervenciones de interés y/o diferencias en la población, la intervención, el comparador y/o los resultados de interés con respecto a los objetivos de este informe), la precisión de las estimaciones y el sesgo de publicación. Como muestra la tabla 1, considerando una combinación de estos componentes, la calidad de la evidencia para cada desenlace crítico o importante fue clasificada y definida como alta ⊕⊕⊕⊕ (muy poco probable que nuevos estudios cambien la estimación), moderada ⊕⊕⊕⊖ (es probable que nuevos estudios cambien la confianza que tenemos en el resultado), baja ⊕⊕⊖⊖ (es muy probable que nuevos estudios tengan impacto en la confianza que tenemos en el resultado y puedan modificarlo) y muy baja ⊕⊖⊖⊖ (cualquier resultado estimado es muy dudoso). Los desenlaces considerados en cada pregunta y su importancia se pueden consultar en el Anexo 4.

Tabla 1. Clasificación de la calidad de la evidencia científica en el sistema GRADE¹²

Calidad	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si**
Alta ⊕⊕⊕⊕	ECA	- Limitación en la calidad (diseño): Importante (-1) - Muy importante (-2) - Inconsistencia: importante (-1) - Muy importante (-2) - Evidencia directa: Importante (-1) - Muy importante (-2)	Asociación: - Evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1) - Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR>5 o <0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2) - Gradiente dosis-respuesta (+1) - Los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Moderada ⊕⊕⊕⊖	--	- Imprecisión: Importante (-1) - Muy importante (-2) - Alta probabilidad de sesgo de publicación: (-1)	
Baja ⊕⊕⊖⊖	Estudios observacionales		
Muy baja ⊕⊖⊖⊖	Otros tipos de diseño		

* En el caso de los ECA, se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica.

** En el caso de los estudios observacionales, se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica.

ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo;

Con el objetivo de unificar visualmente la calidad de la evidencia, en las preguntas derivadas de las versiones anteriores de la GUIPCAR, que mantenían la vigencia de las recomendaciones y actualizadas mediante búsqueda bibliográfica restrictiva o búsqueda de evidencia secundaria, se ha utilizado una adaptación del nivel de evidencia del sistema Oxford al sistema GRADE¹³⁻¹⁵.

Formulación de recomendaciones

Finalizada la lectura crítica, el GE procedió a la formulación de recomendaciones específicas basadas en la evidencia científica. En el caso de la evidencia cuantitativa esta formulación se ha basado en la “evaluación formal” o “juicio razonado”, resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas. Para ello se han usado Marcos de trabajo que asisten en el proceso de pasar de la evidencia a las recomendaciones (*Evidence to Decision: EtD*), en los que se evalúa:

- 1) la calidad o certeza de la evidencia científica identificada
- 2) los valores y preferencias de los pacientes
- 3) el balance entre efectos deseables e indeseables de las intervenciones
- 4) aspectos como la equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación de las mismas, y
- 5) otras consideraciones.

La graduación de la fuerza y dirección de las recomendaciones se realizó también con el sistema GRADE.

Tabla 2. Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE¹²

Recomendación	Pacientes	Clínicos	Gestores / Planificadores
Fuerte	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.
Débil o Condicional	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el/la médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Por otra parte, en ocasiones el GE ha considerado que existe algún aspecto importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, evidencia científica de

calidad que lo soporte. En general estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos o *recomendaciones de buena práctica clínica (BPC)*.

Las recomendaciones derivadas de las preguntas de las versiones anteriores de la GUIPCAR, que mantenían su vigencia, también han tenido una adaptación de las recomendaciones del sistema Oxford al sistema GRADE¹³⁻¹⁵.

Información para pacientes

Tras la actualización de la guía incorporando la nueva evidencia existente sobre tratamiento de AR, se asumió la tarea de actualizar la información elaborada para los pacientes.

Revisión externa y edición del documento final de la Guía

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

Posteriormente se llevó a cabo una revisión externa de la guía con profesionales seleccionados por su conocimiento sobre la patología abordada y la metodología en la elaboración de guías.

Exposición pública

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 ello estuvo disponible durante un periodo de 15 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. La información completa de este proceso se encuentra en un anexo en la página web de la SER: www.ser.es, en el apartado de Investigación y Guías de Práctica Clínica.

Sociedades científicas y otras entidades

Las sociedades científicas y otras entidades 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 Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC) y la Coordinadora Nacional de Artritis (ConArtritis).

Cómo usar la GPC

Esta GPC está organizada en capítulos. Cada capítulo referido al tratamiento presenta el enunciado de la pregunta PICO, una breve introducción a la pregunta, el enunciado de las recomendaciones y un resumen del volumen de la evidencia, y su consistencia, aplicabilidad y relevancia en nuestro contexto.

CONFIDENCIAL

4. Datos epidemiológicos y manifestaciones clínicas

4.1. Epidemiología o magnitud del problema en términos cuantitativos

Según se expone en el estudio EPISER^{16, 17}, la prevalencia de la AR presenta una gran variabilidad geográfica. Globalmente los datos varían entre una incidencia anual de 25-50/100.000 y una prevalencia del 0,5 – 1%¹⁸. En Europa, los datos oscilan entre las cifras de 0,65% de Alemania¹⁹ y Suecia²⁰, o entre 0,19 y 0,41% de otros países como Francia²¹ o Italia²². Y hay que tener en cuenta que, aparte de la variabilidad geográfica, hay diferencias por edad, sexo y características socio-económicas y las diferentes metodologías y definición de caso utilizadas para la estimación de la prevalencia²³.

En España, el estudio EPISER^{16, 17} estimó una prevalencia de la AR del 0,82% (IC 95%: 0,59-1,15). Y se consideró que en 2016 en nuestro país existirían entre 220 000 y 430 000 personas de 20 años o más con AR. La edad media de los casos de AR encontrados fue de 60,48 ±14,85 años y la distribución por sexo fue de 38,5% de varones y 61,5% de mujeres. Se estimó que la prevalencia de la AR en España en hombres es del 0,76% (IC 95%: 0,44 – 1,31) y en mujeres del 0,88% (IC 95%: 0,58 – 1,35).

4.2. Manifestaciones clínicas

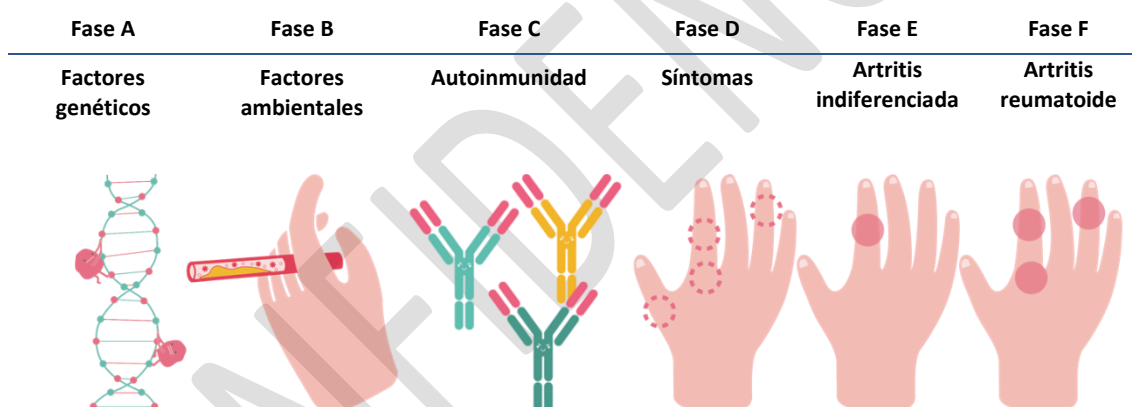
Una descripción detallada de las manifestaciones clínicas de la AR está fuera del objetivo de esta publicación. Resumiendo, los signos y síntomas cardinales de la AR son el dolor y tumefacción de las articulaciones afectadas, con especial predilección por las de las manos y con un carácter simétrico. Además, se manifiesta mediante síntomas generales como fatiga, malestar general, rigidez matutina, debilidad, limitación funcional, depresión, que, asociados a la posible afectación de localizaciones extraarticulares, como la piel, el sistema cardiovascular, el hueso, el sistema nervioso, los ojos, el pulmón, entre otros, disminuyen la calidad y la esperanza de vida^{4, 24}.

5. Patogenia. El proceso del desarrollo de la AR

Actualmente se reconoce que el desarrollo de la AR incluye distintas fases (Figura 1) cuya nomenclatura y definición intentó homogeneizar el Grupo de Trabajo de los Factores de Riesgo de AR de EULAR en 2012²⁵. En el documento publicado se definen las siguientes fases de desarrollo de la enfermedad:

- Fase A: existen factores genéticos relacionados con la AR.
- Fase B: hay una exposición a factores de riesgo ambientales relacionados con la AR.
- Fase C: se detecta autoinmunidad sistémica asociada con AR.
- Fase D: el paciente refiere sintomatología, pero no se detecta artritis.
- Fase E: se detecta artritis, pero no puede establecerse el diagnóstico de AR. Es la fase de artritis indiferenciada (AI).
- Fase F: se establece el diagnóstico de AR

Figura 1. Fases de desarrollo de la AR



Fuente: elaboración propia.

Las tres primeras son fases preclínicas de la enfermedad; en la cuarta fase hay sintomatología, pero no se detecta inflamación; en la quinta se detecta inflamación; y es en la sexta fase en la que ya se puede establecer el diagnóstico de AR.

En cuanto a los factores genéticos, estudios en gemelos han permitido estimar que la variación genética es un factor de riesgo relevante para desarrollar AR de entre todos los conocidos en el momento actual²⁶. La mayoría de las asociaciones genéticas se encuentran en los pacientes con enfermedad y anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA) positivos y son menos robustas o, incluso, ausentes en pacientes con ACPA negativos. El factor genético más asociado con el desarrollo de AR y que contribuye a alrededor de un 30% del riesgo es el locus que codifica las moléculas HLA de clase II, en concreto el llamado epítipo compartido. Esta asociación es

especialmente relevante en los sujetos con anticuerpos ACPA positivos. Otros genes no HLA se han implicado en la susceptibilidad para padecer AR como por ejemplo PTPN22 o STAT4.

Respecto a los factores ambientales, el tabaco es el factor de riesgo ambiental más consistentemente asociado al desarrollo de AR y, al igual que ocurre con los factores genéticos, esta asociación es más robusta en pacientes con ACPA positivos y mayor cuando se combina en un mismo sujeto la exposición al tabaco con la presencia de factores genéticos predisponentes²⁷. Otros factores ambientales como la enfermedad periodontal, la exposición profesional a sílice, el consumo de sal o alcohol –con efecto protector en este último caso– o factores hormonales, también se han relacionado con el desarrollo de AR²⁸.

Se ha descrito la presencia de factor reumatoide (FR) y ACPA años antes del desarrollo de la AR. El riesgo de padecer AR es mayor con la presencia ACPA que de FR y mayor cuanto mayor es la perspectiva temporal^{29, 30}.

Un paso más en el desarrollo de la enfermedad es la aparición de sintomatología sin presencia de inflamación objetiva. Se han publicado distintos artículos en los que se analiza la evolución a AR definida de los pacientes con autoinmunidad sistémica (fase C) y con síntomas, pero sin inflamación objetiva (fase D). En este punto son muy importantes las características de la sintomatología. Así un estudio analiza la evolución a artritis en pacientes con artralgias, que es del 20% cuando la definición de dicha sintomatología se limita a artralgia no traumática, sin más especificaciones, y de hasta un 60% si se define la sintomatología como artralgias inflamatorias con afectación simétrica de pequeñas articulaciones de manos o pies³¹. Con el fin de homogeneizar la atención a los pacientes en esta fase de la enfermedad, se han publicado las características clínicas de los pacientes con artralgia asociadas a un mayor riesgo de desarrollar AR³².

Siguiendo con la evolución del proceso patogénico aparecen pacientes con inflamación objetiva que no pueden diagnosticarse, al menos inicialmente, de AR. Es lo que denominamos AI. Esta fase de desarrollo de la enfermedad también ha sido muy estudiada sobre todo en relación con los factores que pueden predecir el desarrollo de AR, aspecto revisado en la literatura³³.

Finalmente, tras estas fases en las que, en base a unos criterios cuyas fortalezas y debilidades se analizan en otro capítulo, podría establecerse el diagnóstico de AR y el proceso habría llegado a la fase de enfermedad³⁴. El conocimiento de las fases patogénicas de la enfermedad facilitará el tratamiento precoz, que ha demostrado ser uno de los factores más importantes a largo plazo³⁵ en el contexto del concepto de ventana de oportunidad³⁶. El avance del conocimiento de las fases en las que la enfermedad todavía no ha producido manifestaciones clínicas plantea la posibilidad de un tratamiento antes del desarrollo de la misma, que podría suponer la prevención de la enfermedad entendida como evitar su desarrollo en individuos con riesgo.

El tratamiento de los pacientes en esta fase preclínica de la enfermedad requiere aclarar algunas controversias como son el tipo de tratamiento, la necesidad de detectar los que van a desarrollar AR y determinar qué pacientes deben ser tratados. En este sentido, el sexo femenino, el hábito tabáquico, la duración de los síntomas, el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, la afectación de las manos, el nivel de los reactantes de fase aguda, la presencia de FR y ACPA y el cumplimiento de los criterios de 1987 del ACR o daño radiológico son los factores que se han definido como asociados a enfermedad persistente. Sin embargo y dado que ninguno de estos factores es suficiente por sí mismo, es una combinación de factores predictivos la que mejor puede predecir la persistencia de la enfermedad.

En cualquier caso y a pesar de algunas cuestiones pendientes de resolver, el conocimiento y manejo de fases cada vez más precoces en el desarrollo de la AR ha supuesto, junto con el establecimiento de estrategias de tratamiento y seguimiento clínico de los pacientes y el crecimiento del arsenal terapéutico en los últimos años, una gran revolución en el concepto y pronóstico de la enfermedad.

CONFIDENCIAL

6. Preguntas clínicas de investigación (PICO)

Clasificación / Diagnóstico

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? ^V

Tratamiento farmacológico inicial

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? ^V
3. En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia del tratamiento de inicio con la combinación de FAME convencionales en triple terapia? ^V
4. En pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento previo modulador de enfermedad, ¿cuál es el efecto del tratamiento con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos frente al tratamiento con FAME sintéticos convencionales? ^N

Tratamiento del paciente resistente a FAME convencional

5. En pacientes con artritis reumatoide con fracaso a metotrexato en monoterapia, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o terapia combinada con FAME sintéticos convencionales? ^V
6. En pacientes con artritis reumatoide tras el fracaso a FAME sintéticos convencionales, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o un FAME sintético dirigido? ^V

Tratamiento con el primer FAME biológico o FAME dirigido

7. En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de la combinación de cualquier FAME biológico con otro FAME sintético convencional distinto a metotrexato? ^V
8. 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? ^V
9. En pacientes con artritis reumatoide, ¿hay diferencias de eficacia entre los distintos FAME biológicos utilizados en primera línea? ^V
10. En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de los FAME sintéticos dirigidos en monoterapia frente a un FAME sintético convencional en monoterapia o frente a un FAME biológico en monoterapia? ^V

Tratamiento del paciente que falla al primer biológico

11. En pacientes con artritis reumatoide tras respuesta inadecuada al primer inhibidor del TNF, ¿cuál es el efecto de un segundo inhibidor del TNF u otro FAME biológico no inhibidor del TNF o FAME sintético dirigido? ^A

Pacientes en remisión /reducción de dosis

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

Neumopatía intersticial

13. En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, ¿qué fármacos han demostrado ser eficaces/efectivos/seguros para el tratamiento de la neumopatía? ^A

Comorbilidad cardiovascular

14. En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares y enfermedad tromboembólica de los tratamientos biológicos o sintéticos dirigidos? ^N

Infecciones graves

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

Cáncer

16. En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es el riesgo de aparición o recurrencia de tumores malignos (piel melanoma y no melanoma; sólido y hematológico) del tratamiento con FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos ^N

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? ^V

El papel de enfermería

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

^V Preguntas vigentes de la GUIPCAR2019

^N Preguntas nuevas

^A Preguntas actualizadas de la GUIPCAR2019

7. Clasificación/Diagnóstico

7.1. Nuevos criterios (2010 ACR/EULAR)

Pregunta clínica 1 (vigente)

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?

Recomendaciones

Recomendación 1: En pacientes con artritis seropositiva se recomienda utilizar los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 para respaldar la impresión clínica del médico ([Recomendación fuerte a favor](#))[∨].

Recomendación 2: En pacientes con artritis seronegativa, no se recomienda usar criterios de clasificación y el diagnóstico dependerá de la impresión clínica del reumatólogo ([Recomendación de buena práctica clínica](#))[∨].

[∨]Recomendación proveniente de pregunta vigente con respecto a la anterior GUIPCAR

El grupo elaborador ha considerado que estas dos recomendaciones siguen vigentes con respecto a la GUIPCAR 2019 ya que los criterios de ACR/EULAR 2010 han sustituido a los anteriores y se utilizan tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos sin haberse realizado modificaciones.

7.2. Origen de los retrasos en la atención del paciente

El retraso en la instauración del primer FAME tras el inicio de la AR ensombrece el pronóstico de la enfermedad. Actualmente se acepta que el tratamiento óptimo de la AR exige un diagnóstico e inicio de la terapia con FAME tempranos, idealmente en las primeras 12 semanas tras el inicio de los síntomas³⁷⁻⁴². Desafortunadamente, la realidad de la asistencia reumatológica en España pone de manifiesto que los pacientes tardan más de seis meses como media en recibir su primer FAME tras el inicio de los síntomas, aunque es complicado determinar con precisión la fecha de inicio de los síntomas del cuadro clínico que acabará siendo diagnosticado de AR⁴³. Según el

estudio EMAR, el tiempo de demora entre el inicio de los síntomas y el inicio del FAME se ha ido reduciendo estas últimas décadas, pero todavía se está lejos del objetivo ideal⁴⁴.

Aunque la causa de la demora terapéutica es multifactorial y generalizada en nuestro entorno sociocultural⁴⁵, probablemente, un factor fundamental en el retraso diagnóstico y terapéutico es la percepción de proceso no grave por parte del paciente y de que las artralgiás son síntomas menores que no requieren demandar asistencia sanitaria⁴⁶. Los factores que potencialmente podrían conducir a esta demora son el tiempo hasta que el paciente considera que tiene un problema de salud, tiempo hasta que el paciente consulta con su médico de familia, tiempo transcurrido hasta que el médico de familia solicita consulta con el reumatólogo, listas de espera de los servicios de reumatología, listas de espera de pruebas complementarias y demora para la consulta de resultados en la que se instaurará el tratamiento.

El retraso en la atención al paciente no solo es relevante en el momento del diagnóstico sino también cuando se está ajustando el tratamiento para inducir un estado de remisión o, al menos, de baja actividad inflamatoria de la enfermedad. El concepto de tratamiento dirigido a un objetivo prefijado es aceptado actualmente de forma generalizada^{41, 46, 47} y dicha estrategia exige la revisión de los pacientes cada 1-3 meses durante el periodo de inducción de remisión. Cada uno de estos factores requiere medidas de actuación específicas, algunas dependientes de la responsabilidad organizativa de los sistemas de salud, pero otras claramente pertenecientes al ámbito de una adecuada educación sanitaria de la población. Como medidas de actuación a implementar los expertos coinciden en:

Lapso temporal hasta consulta con el médico de familia

Realización de campañas de concienciación sobre población general acerca de los síntomas iniciales de la AR. Podrían llevarse a cabo tanto en los centros educativos, si están destinadas a jóvenes, como en los medios de comunicación, si están dirigidas a población general.

Lapso temporal hasta solicitud de consulta con el reumatólogo

Colaboración más estrecha entre los médicos de familia y las Unidades de Reumatología mediante iniciativas de formación médica continuada (compresión de MTF y MCF; radiografías de manos y pies; solicitud de ACPA y FR).

Lista de espera de especializada

Adecuación de los recursos humanos y facilitación de vías de comunicación y citación preferentes entre AP y Reumatología. La utilización de tele consultas, interconsultas virtuales⁴⁸ y/o consultas del reumatólogo en los Centros de Salud podrían también ser de utilidad.

Lapso temporal hasta consulta de resultados e instauración de tratamiento

Implementación de protocolos de actuación en unidades asistenciales de ARC y acuerdo con los departamentos de Imagen y de Laboratorio para la realización de las pruebas de forma preferente ante la sospecha de AR.

Dificultad para monitorizar la respuesta al tratamiento cada 1-3 meses

Adecuación de recursos humanos y autogestión de las citas de consultas sucesivas preferentes por los propios Servicios de Reumatología. En este sentido se podrían adecuar los tiempos según los estándares de calidad asistencial SER y SORCOM⁴⁹⁻⁵¹.

7.3. Atención Primaria: el papel del médico de familia en la detección y derivación de pacientes con AR

El papel de Atención Primaria en la sospecha y detección precoz de AR.

De acuerdo a los múltiples estudios que recomiendan un abordaje sistemático y bien planificado para una correcta y rápida sospecha y diagnóstico precoz de la AR, el papel del médico de familia es fundamental para no demorar el abordaje terapéutico de la AR. Cuanto antes se comience con una terapia adecuada, mayor será la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y de reducir el daño estructural; es decir, mayor será la posibilidad de actuar en el “*periodo de ventana terapéutica o de oportunidad*”. El diagnóstico de la AR en las fases iniciales es uno de los pilares del control de la enfermedad; por lo tanto, ante la presencia de una ARC en la consulta del médico de familia, según los expertos, es aconsejable actuar con celeridad y de forma protocolizada^{35, 36, 43, 45, 52-55}.

Evaluación clínica del paciente con sospecha de artritis

De acuerdo a los documentos de recomendaciones actuales, para un diagnóstico precoz de la AR, la evaluación inicial de un paciente con ARC, en AP, se debe basar en una historia clínica detallada y una exploración física exhaustiva, junto a una serie de pruebas complementarias de interés^{53, 55, 56}.

La *historia clínica* deberá recoger los antecedentes familiares y personales, incluyendo historia de tabaquismo, datos sociodemográficos, la historia previa y evolución de la enfermedad actual y los tratamientos realizados, tanto previos como activos.

En la *exploración física*, además del examen habitual por órganos y aparatos, es de especial trascendencia realizar una evaluación detallada del aparato locomotor y detectar precozmente la existencia de un patrón inflamatorio en caso de afectación tanto oligo como poliarticular y la presencia o no de afectación sistémica asociada^{32, 57-60}.

Como *estudios complementarios*, las distintas revisiones y documentos de recomendaciones proponen realizar una analítica de sangre incluyendo hemograma, VSG, PCR, FR, ACPA (siempre que se puedan solicitar), bioquímica, serología hepática y función renal y, un análisis elemental de orina^{53, 56, 58, 61}. Para la valoración inicial del daño estructural, se recomienda realizar radiografías de manos y pies. Las técnicas de imagen como la ecografía y la resonancia magnética nuclear (RMN), tendrían una indicación más selectiva e individualizada en los casos en las que la sospecha sea alta pero la artritis no sea clínicamente evidente^{53, 62-67}.

En pacientes que presentan signos y síntomas que sugieren una ARC, los diferentes estudios demuestran que la determinación de FR, de ACPA, un hemograma completo y las técnicas de imagen respaldan la sospecha de la enfermedad^{53, 56, 58}.

Tratamiento inicial y derivación al Reumatólogo de pacientes con sospecha de artritis de reciente comienzo

Tratamiento inicial: analgésicos, AINE, glucocorticoides

Los estudios también concluyen que, ante la sospecha de una ARC, si fuera preciso un abordaje terapéutico inicial en AP, éste debe ir encaminado al control de la sintomatología con analgésicos o AINE. La instauración de tratamiento sintomático se debe realizar de forma simultánea a la derivación al especialista reumatólogo para no demorar el estudio etiológico de la ARC y poder establecer el diagnóstico definitivo de forma precoz^{35, 36, 54}. En esta fase, se debe evitar la utilización de glucocorticoides (GC) por vía oral o bien, utilizarse a dosis bajas, de menos de 7,5 mg/día y por un periodo de tiempo limitado. Ante la sospecha de una ARC, el uso de GC solo debe estar prescrito por el reumatólogo y siempre en combinación con un FAME y en base a su efecto⁹.

Derivación al reumatólogo

La derivación precoz de una ARC al reumatólogo por parte del médico de familia permitirá no demorar el diagnóstico y el abordaje terapéutico aprovechando así el llamado “periodo ventana de oportunidad”^{35, 45, 52, 54}. La tabla 4 recoge los criterios de derivación a Reumatología del proyecto SERAP, elaborados por la SER en colaboración con los médicos de familia, y los criterios de derivación de la AR establecidos por Emery⁶⁸. Las recomendaciones actuales establecen que se haga derivación cuando esté presente al menos uno de los tres criterios incluidos en la tabla

durante un mínimo de 4 semanas, independientemente de cuál sea el diagnóstico de sospecha; salvo en el caso de sospecha de artritis séptica, que debe ser derivada inmediatamente, sin esperar las 4 semanas de evolución.

Tabla 3. Criterios de derivación a Reumatología desde Atención Primaria

Criterios de derivación de artritis del proyecto SERAP Presencia durante > 4 semanas de:
1. Tumefacción en dos o más articulaciones (compresión lateral de metacarpofalángicas o metatarsofalángicas) 2. Dolor a la palpación en articulaciones metacarpofalángicas y/o carpos 3. Rigidez matutina de más de 30 minutos de duración
Criterios de derivación específicos de la AR según Emery
1. Tumefacción en tres o más articulaciones 2. Dolor a la palpación en articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas 3. Rigidez matutina de más de 30 minutos de duración

Interacción Atención Primaria – Reumatología

Reconocimiento de la ARC por los médicos de familia

Las recomendaciones EULAR 2016 para el diagnóstico, pronóstico y clasificación de la artritis precoz se sustentan en la RS de Hua C *et al.*⁵³. Uno de los objetivos de la revisión fue evaluar qué instrumentos, aplicados por los médicos de familia en pacientes con sospecha de ARC, podrían ayudar a diferenciar la presencia de artritis inflamatoria de otras condiciones clínicas. Sólo dos estudios^{69, 70} describieron unos cuestionarios sencillos con preguntas sobre el dolor, la inflamación y la rigidez. Aunque los dos cuestionarios mostraron una alta sensibilidad (94% y 86%) y especificidad (93% y 93%), ambos tienen la limitación de que sólo se han aplicado en una pequeña muestra y no están validados. La RS concluye que no hay evidencia científica suficiente para dar unas recomendaciones claras a este respecto. Lo que sí establece esta misma revisión^{53, 71, 72} es la importancia de remitir de forma temprana a los pacientes con sospecha de ARC al reumatólogo, idealmente en las primeras 12 semanas tras el inicio de los síntomas, y confirma que el FR y principalmente los ACPA, así como la identificación de cambios radiológicos, pueden ayudar a un diagnóstico precoz y mejorar el pronóstico de los pacientes con ARC.

Propuestas para la mejora de la derivación

Con la finalidad de que los pacientes con sospecha de AR puedan iniciar el tratamiento lo antes posible y así retrasar el impacto y el deterioro debido a la progresión de la enfermedad, mejorando su calidad de vida y el pronóstico de la enfermedad, los expertos coinciden en la utilidad de poner en marcha las siguientes propuestas:

- a) Elaborar y consensuar con los médicos de familia unos protocolos que ayuden a identificar a los pacientes con ARC.
- b) Definir unos circuitos de derivación, según los protocolos definidos en cada CCAA o Área Sanitaria, que se traduzcan en una disminución real en las demoras existentes actualmente y en una mejora en la efectividad del abordaje de los casos con sospecha de ARC, adquiriendo el compromiso de realizar revisiones periódicas de su eficacia, del grado de utilización y de su adecuación o mejora.

La capacidad diagnóstica de AP mejoraría si previamente existe una relación directa y fluida con el Servicio de Reumatología, con las UARC (Unidades de Artritis de Reciente Comienzo) allí donde existan, o con el reumatólogo de referencia, especialmente si se elaboran conjuntamente unos protocolos de derivación con criterios bien definidos.

Comunicación y coordinación

Finalmente, los expertos también consideran que hay una serie de estrategias que pueden promover y mejorar el nivel de comunicación e interrelación entre AP y Reumatología como son:

- Promover y potenciar la figura de un reumatólogo de referencia, existente ya en algunas CCAA.
- Realizar sesiones conjuntas periódicas, de forma presencial o por teleconferencia, de discusión, o de presentación de casos y novedades diagnósticas y terapéuticas, teniendo en cuenta las posibilidades reales y los recursos disponibles.
- Disponer de un teléfono, correo electrónico, fax de contacto (bidireccional) o sistemas de interconsulta virtual, para agilizar la comunicación ante casos no demorables como son los pacientes con sospecha de ARC o para resolver problemas puntuales que eviten consultas innecesarias.
- Mejorar la calidad de los partes de interconsulta (PIC) de pacientes remitidos a Reumatología, tanto en proporcionar la información adecuada en la derivación por parte del médico de familia, como en la respuesta por parte del reumatólogo. Aportar toda la información disponible facilitaría el diagnóstico precoz de los pacientes con

sospecha de AR y su seguimiento y control por parte del médico de familia, hasta su próxima revisión.

La coordinación requiere del desarrollo de modelos de trabajo en red o de “gestión de los cuidados compartidos” que permitan un adecuado nivel de comunicación e interrelación, facilitando así el intercambio de información, la interacción y la participación en la toma de decisiones.

CONFIDENCIAL

8. Tratamiento

8.1. Principios generales del tratamiento

El tratamiento de la AR debe ir dirigido a controlar todas las manifestaciones y consecuencias de la enfermedad incluyendo el control de la inflamación, las secuelas estructurales y las comorbilidades de la misma. Para lograr estos objetivos, el abordaje terapéutico ha sufrido una profunda transformación desde el comienzo del siglo XXI. El enfoque tradicional se basaba en la introducción algo tardía de los FAME motivada por un temor excesivo a los efectos adversos de los mismos, y en un cierto conformismo en cuanto al grado de mejoría alcanzable y por lo tanto exigible, motivado por la percepción de que los fármacos existentes eran limitados en número y eficacia. Este planteamiento se ha modificado de manera muy significativa, tanto en lo que se refiere al desarrollo de una nueva estrategia terapéutica como a la disponibilidad de nuevos fármacos más eficaces. Estos avances han resultado en el desarrollo de nuevas recomendaciones para el mejor abordaje terapéutico de la AR^{39, 40}, algunos de cuyos aspectos más relevantes se recogen a continuación.

Estrategia terapéutica en la AR

Desde el punto de vista de la estrategia terapéutica existen dos aspectos fundamentales: la importancia del tratamiento precoz con FAME y la necesidad de ser más ambiciosos en el objetivo terapéutico, intentando lograr cuanto antes la remisión de la enfermedad y realizando evaluaciones frecuentes. Es la denominada estrategia de tratamiento hasta el objetivo o “*treat to target*” (T2T).

La importancia del tratamiento precoz con FAME se ha demostrado de forma convincente en varios estudios⁷³⁻⁷⁵. Esto se relaciona también con el concepto de “ventana de oportunidad” referido a un periodo de tiempo en el que la enfermedad sería mucho más susceptible de responder a cualquier tratamiento. De hecho, el tratamiento muy precoz se asocia a mayores probabilidades de conseguir la remisión de la enfermedad incluso libre de tratamiento y, además, se establece, aunque de manera cuestionable, que el límite aproximado de esa ventana de oportunidad estaría entre las 15 y 20 semanas de duración de los síntomas⁵⁴. Una extensión de esta idea reside en la recomendación de comenzar el tratamiento precoz con FAME incluso en algunos pacientes con artritis indiferenciada con alta sospecha de evolución a AR⁵⁶. En esta línea también se han modificado los criterios de clasificación de la AR con el propósito de hacerlos más aplicables a pacientes con AR más precoz³⁴.

Los elementos fundamentales de la estrategia T2T son el alcanzar un objetivo terapéutico, preferiblemente la remisión sostenida o en su defecto una baja actividad, utilizando un índice validado de seguimiento de la enfermedad, y la realización de visitas frecuentes hasta alcanzar ese objetivo⁴⁷. La importancia de conseguir la remisión se refleja en el hecho de que los pacientes en remisión clínica no presentan progresión estructural y funcional^{76, 77}. Una cuestión relevante es cuál es la mejor manera de medir la remisión de la enfermedad. En este sentido se prefiere la utilización de la llamada remisión Booleana, SDAI o CDAI frente al DAS28 porque este índice puede indicar remisión en pacientes que en realidad no han alcanzado este estado⁷⁸. También es objeto de debate el papel de técnicas de evaluación de sinovitis subclínica como la ecografía o la resonancia magnética nuclear. A pesar de la mayor sensibilidad de estas técnicas, probablemente no son necesarias a la hora de definir remisión dada la buena correlación entre remisión clínica y remisión por imagen^{79, 80}. Además, estudios recientes han demostrado la ausencia de superioridad de la estrategia basada en remisión de imagen frente a la remisión clínica en AR^{81, 82}. Esto no cuestiona en absoluto la utilidad de la ecografía o la resonancia magnética nuclear en determinadas situaciones dentro del manejo del paciente con AR.

Nuevos fármacos

El avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la AR, junto con el desarrollo de las técnicas de ingeniería molecular han dado lugar a la aparición de las denominadas TB, moléculas complejas que inhiben dianas terapéuticas claves en la patogenia de la enfermedad. Más recientemente se han desarrollado pequeñas moléculas dirigidas frente a dianas intracelulares (terapias dirigidas) que aumentan las opciones terapéuticas, así como la complejidad de la estrategia de manejo de la AR. El análisis de estos nuevos fármacos se realiza en otra sección de esta guía.

Consideraciones finales

No se debe pasar por alto la importancia capital de una serie de principios generales en el manejo de la AR. El tratamiento debe basarse en una decisión consensuada entre el reumatólogo y el paciente, en la que la explicación adecuada de la enfermedad, de las opciones terapéuticas y de los objetivos terapéuticos juegan un papel fundamental^{39, 40}. Dada la complejidad de la AR y de los múltiples tratamientos existentes, el reumatólogo debe ser el especialista responsable del manejo de esta enfermedad^{83, 84}, en la que un abordaje multidisciplinar, incluyendo enfermeras y otros especialistas, debería ser una opción deseable. Por último, recomendaciones sobre la importancia de dejar de fumar, mantener un buen nivel de actividad física, evitar la obesidad y controlar la enfermedad periodontal deben formar parte del planteamiento terapéutico global de la AR.

8.2. Fármacos utilizados en la AR

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen una familia de compuestos con estructura química muy heterogénea que se caracterizan por interferir la producción de eicosanoides y tener un efecto analgésico y antiinflamatorio moderado. Actualmente más de 20 AINE diferentes están disponibles en múltiples formas farmacéuticas para su utilización en humanos.

La mayoría de los AINE en uso clínico inhiben con diferente actividad a las dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX): COX-1 y COX-2. No existe evidencia de que combinaciones de AINE sean más eficaces que cada uno de ellos por separado y ningún ensayo clínico controlado, de un tamaño suficiente, ha comparado la eficacia de los AINE entre sí.

Los principales efectos adversos de los AINE son: 1) gastrointestinales, con tendencia a náusea, pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento, y más graves, aunque menos frecuentes, como la úlcera gastroduodenal, las hemorragias y las perforaciones⁸⁵; 2) renales, con retención de sodio y agua, que es responsable de la aparición de edemas distales, pero también es responsable de poner de manifiesto o agravar una insuficiencia cardíaca o una hipertensión, y 3) cardiovasculares, con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares⁸⁶, un efecto de clase que parece más evidente en el uso prolongado de inhibidores de la COX-2.

En reumatología, los AINE se utilizan fundamentalmente por su acción analgésica y antiinflamatoria (Tabla 4). En cuanto a normas generales para su manejo: 1) la decisión de utilizar un AINE clásico o un inhibidor de la COX-2 dependerá fundamentalmente de la presencia de factores de riesgo gastrointestinal en el paciente. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se deben utilizar en coprescripción con los AINE en pacientes con factores de riesgo gastrointestinal y la utilización de AINE de forma puntual en pacientes jóvenes no justifica la gastro protección con IBP; 2) aunque tanto los AINE clásicos como los coxibs comparten un aumento de riesgo cardiovascular, en general estos efectos indeseables suelen estar más relacionados con los inhibidores de la COX-2. Diversas evidencias apuntan al naproxeno como el AINE más benévolo con el sistema cardiovascular; 3) en pacientes con enfermedad renal crónica o enfermedad inflamatoria intestinal, los AINE deben de evitarse; 4) hay que tener muy en cuenta que la respuesta terapéutica a los AINE tiene un importante componente idiosincrático, por lo que la experiencia previa de los pacientes con estos compuestos, en lo que se refiere a eficacia y tolerabilidad, debe de ser tenida en cuenta a la hora de prescribir uno de estos

compuesto; 5) excluyendo el AAS a dosis antiagregantes, no se debe utilizar más de un AINE simultáneamente en un mismo paciente.

En la AR, los AINE se utilizan fundamentalmente para reducir la rigidez matutina.

Tabla 4. Dosificación habitual de los AINE

FÁRMACO	DOSIS TOTAL (mg/24 h)	INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN
AAS	3.000 – 6.000	6-8 h.
Ibuprofeno	1.200 – 2.400	8 h.
Flurbiprofeno	200 – 300	12 h.
Flurbiprofeno Retard	200	24 h.
A. Mefenámico	750 – 1.500	8 h.
Meclofenamato Na	200 – 400	8 h.
Diflunisal	500 – 1.000	12 h.
Naproxeno	500 – 1.000	12 h.
Ketoprofeno	200	8-12 h.
Ketoprofeno Retard	200	24 h.
Aceclofenaco	200	12 h.
Diclofenaco	150 – 200	8-12 h.
Diclofenaco Retard	100	24 h.
Fenilbutazona	200 – 400	12-24 h.
Indometacina	75 – 150	8 h.
Sulindaco	200 – 400	12 h.
Tenoxicam	20	24 h.
Meloxicam	7,5 – 15	24 h.
Nabumetona	1.000 – 2.000	12-24 h.
Celecoxib	200 – 400	12-24 h.
Etoricoxib	90	24 h.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides se encuentran entre los fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores más usados en la AR (Tabla 5). En países de nuestro entorno los pacientes con AR activa, a menudo, usan glucocorticoides de forma concomitante con FAME convencionales en porcentajes que van desde el 38%⁸⁷ al 55%⁸⁸. En el estudio AR-Excellence⁸⁹ un 58% de los pacientes con AR estaban en tratamiento con prednisona a dosis inferiores a 10 mg./día (datos no publicados). El razonamiento para el uso de los glucocorticoides en el tratamiento de la AR

activa fue iniciar simplemente su rápido alivio sintomático a través de la inhibición de la inflamación. Sin embargo, la investigación en la última década ha demostrado que el tratamiento con los glucocorticoides retrasa tanto el inicio como la progresión de daño radiográfico de la articulación, por lo que se les consideran como un FAME convencional más.

El modesto perfil de efectos adversos que producen a dosis bajas (<7,5 mg./día de prednisona o equivalente)⁹⁰⁻⁹², la diversidad de agentes, vías de administración y regímenes disponibles, junto a su bajo costo, hace de los glucocorticoides asociados a FAME convencionales una terapia muy atractiva para el manejo de la AR. Sin embargo, aún persisten conceptos erróneos sobre la relación riesgo/beneficio de la terapia con glucocorticoides en la AR que puede estar restringiendo su uso. La EULAR ha realizado recomendaciones sobre el seguimiento de pacientes que reciben dosis baja de glucocorticoides basadas en las opiniones de expertos y de pacientes. La conclusión de esta recomendación ha sido que, en la práctica diaria, no es necesario realizar controles especiales a los pacientes en terapia con dosis bajas de glucocorticoides, con la excepción de la detección de osteoporosis y de la evaluación pretratamiento de los niveles de glucosa en sangre en ayunas, factores de riesgo para glaucoma y la presencia de edema en los tobillos⁹³.

En la actualidad no hay evidencia de que el uso de los preparados más habituales (prednisona, prednisolona, metilprednisolona y deflazacort) suponga cambios significativos de eficacia o de efectos adversos cuando se utilizan a dosis equivalentes entre sí. Siempre que sea posible se pautará una dosis única diaria a primera hora de la mañana. La dosis se reducirá de forma progresiva (pasando las dosis fraccionadas a toma única antes de la disminución de dosis) hasta la supresión de la medicación en el caso de respuesta clínica adecuada.

Tabla 5. Clasificación de los glucocorticoides según sus tiempos de acción

Tiempo de acción	Glucocorticoide
Acción corta	Hidrocortisona, Prednisona Y Prednisolona
Acción intermedia	Metilprednisolona, Parametasona, Triamcinolona y Deflazacort
Acción prolongada	Betametasona y Dexametasona

Los glucocorticoides intraarticulares se pueden utilizar para tratar la AR, con buenos resultados. Sin embargo, sus efectos independientes sobre la progresión radiográfica no se han estudiado. Su aplicación clínica se limita al control local en las articulaciones inyectadas.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) son un grupo heterogéneo de compuestos con diferentes mecanismos de acción y toxicidades que se utilizan en la AR para detener la inflamación y evitar los desenlaces de la enfermedad en todos los aspectos (Tabla 6). El metotrexato (MTX) es el FAME que se utiliza de forma más generalizada en el tratamiento de esta enfermedad. Clásicamente la utilización de los FAME en el control de los signos y síntomas de la AR se ha basado en el empirismo, sin que se tenga certeza sobre el mecanismo de acción de muchos de ellos. El desarrollo y aprobación de fármacos biológicos y de fármacos sintéticos dirigidos contra dianas específicas ha incrementado la familia de los FAME con compuestos que bloquean, selectivamente o con alta especificidad, dianas terapéuticas extra o intracelulares.

Hace años, los FAME estaban separados en dos grandes categorías:

- FAME sintéticos convencionales (FAMEsc): medicamentos que primero fueron sintetizados y posteriormente se descubrió su actividad anti reumática.
- FAME biológicos (FAMEb): fármacos desarrollados para dirigirse a moléculas específicas, como una proteína soluble o un receptor de superficie celular. Incluye a todos los compuestos biológicos originales y a sus biosimilares.

Si bien todos los FAME, por definición, modifican los procesos de enfermedades reumáticas, existe una diferencia fundamental en los modos de acción entre las dos formas. Todos los compuestos biológicos usados hoy en día en reumatología son proteínas de fusión de receptores o anticuerpos monoclonales, diseñados para dirigirse contra una molécula específica extracelular que desempeña un papel en la actividad de la enfermedad. Los compuestos químicos sintéticos, son moléculas de bajo peso molecular que actúan al interferir con los procesos intracelulares.

Con la llegada de los nuevos FAME sintéticos que reconocen una diana específica, la clasificación de estos FAME se ha modificado en:

- a. FAME sintéticos convencionales (FAMEsc): fármacos antirreumáticos diseñados de forma tradicional, como el metotrexato, la leflunomida o la sulfasalazina.
- b. FAME biológicos (FAMEb): fármacos desarrollados para dirigirse a moléculas específicas, como una proteína soluble o un receptor de superficie celular. Incluye a todos los compuestos biológicos originales y a sus biosimilares.

c. FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd): fármacos sintéticos orales como tofacitinib (TOFA), baricitinib (BARI), upadacitinib (UPA) y filgotinib (FIL), desarrollados para interactuar de manera específica con moléculas bien definidas.

CONFIDENCIAL

Tabla 6. Fármacos modificadores de enfermedad: dosis y nombres comerciales

FÁRMACO	DOSIFICACIÓN	NOMBRES COMERCIALES
ABATACEPT^a	- La dosis se ajusta al peso corporal: <60 kg: 500 mg - de 60 a 100 kg: 750 mg >100 kg: 1.000 mg - Infusión intravenosa durante 30 minutos. A continuación, se administrarán dosis adicionales 2 y 4 semanas después de la primera infusión y, posteriormente, una dosis cada 4 semanas. - La forma subcutánea se administra a dosis de 125 mg semanales. - Puede usarse en monoterapia o asociado a otro FAME.	ORENCIA® - Vial liofilizado de 250 mg para reconstituir. - Jeringa precargada que contiene 125 mg de abatacept en un ml para administración semanal. - Pluma precargada que contiene 125 mg de abatacept en un ml para administración semanal.
ADALIMUMAB^a	40 mg/14 días, en inyección subcutánea. - Algunos pacientes requieren acortar el intervalo de pauta de administración a cada 7-10 días, en lugar de los 14 días recomendados. - La adición de metotrexato puede mejorar la respuesta terapéutica en pacientes seleccionados. - También indicado en monoterapia o en combinación con FAME.	HUMIRA® - Jeringa precargada de 40 mg. - Pluma precargada de 40 mg. AMGEVITA® YUFLYMA® HUKYNDRA® HYRIMOZ® HULIO® IDACIO® IMRALDI®
ANAKINRA^a	100 mg/día, en inyección subcutánea.	KINERET® Jeringa precargada de 100 mg.

AZATIOPRINA^{bd}	• 1,5 – 2,5 mg/kg/día, vía oral. • Se comienza a dosis bajas de alrededor de 1 mg/kg/día y se incrementa en 4–6 semanas hasta la dosis de mantenimiento de 100 – 150 mg/día.	IMUREL® • Comprimido recubierto de 50 mg. • Vial liofilizado de 50 mg.
BARICITINIB^c	• 4 mg una vez al día. • 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes con edad ≥ 75 años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes y en pacientes con insuficiencia renal (30 – 60 ml/m ClCr). • No se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 l/h. • También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día. • Se puede administrar solo o en asociación con metotrexato.	OLUMIANT® Comprimidos de 2 y 4 mg.
CERTOLIZUMAB PEGOL^a	• 400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas. • Durante el tratamiento con Cimzia se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado.	CIMZIA® • Jeringa precargada de 200 mg. • Pluma precargada de 200 mg.
CICLOFOSFAMIDA^{bd}	• 1,5 – 2,5 mg/kg/día, vía oral. Se comienza por 50 mg/día y se aumenta la dosis cada 4 – 6 semanas hasta obtener respuesta sin sobrepasar los 2,5 mg/kg/día. • 3 a 6 mg/kg de peso corporal al día (equivalente a 120 a 240 mg/m² de superficie corporal), en infusión intravenosa.	GENOXAL® • Comprimido de 50 mg. • Ampolla IV de 1000 mg. • Ampolla IV de 200 mg.
CLOROQUINA^{bd}	• 250 mg/día, vía oral.	RESOCHIN®

	No superar los 4 mg/kg/día.	Comprimido de 250 mg.
CICLOSPORINA^{bd}	2,5 – 5,0 mg/kg/día, vía oral. - La dosis inicial se puede incrementar en 0,5 mg/kg/día cada dos semanas hasta alcanzar los 5 mg/kg/día.	SANDIMMUN NEORAL[®] - Comprimidos de 25, 50, 100 mg. - Solución oral 100 mg/ml.
ETANERCEPT^a	50 mg. una vez por semana. - En niños, 25 mg semanales. - En combinación y en monoterapia.	ENBREL[®] BENEPALI[®] ERELZY[®] Jeringa y pluma precargadas de 50 mg.
FILGOTINIB^c	100 mg una vez al día 200 mg una vez al día - Se puede administrar solo o en asociación con metotrexato. - En adultos con mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna, la dosis recomendada es de 200 mg una vez al día - La dosis recomendada de filgotinib para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ClCr entre 15 y < 60 ml/min) es de 100 mg una vez al día - No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave	JYSELECA[®]
GOLIMUMAB^a	50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes. - Debe administrarse de forma conjunta con MTX.	SIMPONI[®] - Jeringa precargada de 50 mg. - Pluma precargada de 50 mg.
HIDROXICLOROQUINA^b	200 mg/día, vía oral. - No superar los 6,5 mg/kg/día.	DOLQUINE[®] Comprimido de 200 mg.
INFLIXIMAB^a	3 mg/kg en perfusión intravenosa durante un período de 2 horas. - A continuación, se administrarán dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, en la 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y	REMICADE[®] INFLECTRA[®] REMSIMA[®]

	posteriormente una cada 8 semanas. La dosis puede aumentarse a 5 mg/kg en caso de ineficacia o recidiva. En algunos pacientes puede necesitarse acortar el intervalo de infusión a 4-6 semanas, en lugar de las 8 recomendadas para el mantenimiento. • Infliximab debe administrarse concomitantemente con metotrexato u otro inmunomodulador (como leflunomida o azatioprina).	FLIXABI® • Vial liofilizado de 100 mg.
LEFLUNOMIDA^b	• 20 mg/día, vía oral.	ARAVA® • Comprimidos de 10, 20 mg.
METOTREXATO^b	• 15 mg/semana vía oral o subcutánea durante 4 - 6 semanas y posteriormente, si no hay eficacia, aumentar hasta 20 - 25 mg/semana. • Debe administrarse ácido fólico o folínico (5 - 15 mg/semanales) 24 horas después de la administración del metotrexato.	METOTREXATO ALMIRALL® • Solución inyectable. Vial 50 mg/2 ml. METOTREXATO LEDERLE® • Comprimido de 2,5 mg. • Solución inyectable de 25 mg/ml. METOJECT® • Jeringas precargadas de 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; 20; 22,5; 25; 27,5 y 30 mg. QUINUX® • Jeringas precargadas de 7,5; 10; 15; 20; 25 mg. NORDIMET®

		- Plumas precargadas de 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; 20; 22,5; 25 mg. IMETH® - Plumas precargadas de 7,5; 10; 15; 20; 25; 12,5; 17,5; 22,5 mg. Bertanel® - Plumas precargadas de 7,5; 10; 15; 20; 25; 30 mg. Glofer® - Plumas precargadas de: 7,5; 10; 15; 20; 25 mg.
RITUXIMAB^a	- Dos dosis de 1.000 mg, en infusión IV, separadas 2 semanas, en combinación con MTX. - Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones a la infusión, se recomienda la administración de 100 mg IV de metilprednisolona (o su equivalente) 30 minutos antes de cada infusión.	MABTHERA® - Viales de 100 y 500 mg. TRUXIMA® - Viales de 100 y 500 mg.
SARILUMAB^a	200 mg una vez cada dos semanas, administrada mediante inyección subcutánea. - Se recomienda la reducción de la dosis a 150 mg una vez cada 2 semanas en caso de aparición de neutropenia, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas.	KEVZARA® Jeringas y plumas precargadas de 150 mg y 200 mg.
SULFASALAZINA^b	2-3 gr/día, vía oral.	SALAZOPYRINA® Comprimido de 500 mg.

TOCILIZUMAB^a	• 8 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada cuatro semanas. • Para individuos cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mg. • Se recomienda la reducción de la dosis a 4 mg/kg en caso de aparición de neutropenia, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas. • Administración subcutánea 162 mg/sc semanal.	ROACTEMRA® • Viales de 80, 200 y 400 ml. • Jeringa precargada de 162 mg/sc/semana. TYENNE®
TOFACITINIB^c	• 5 mg dos veces al día • 11 mg una vez al día • Se puede administrar solo o en asociación con metotrexato. • No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) inferior a 750 células/mm³. • Tofacitinib no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave • La dosis en insuficiencia renal grave es de 5 mg/día	XELJANZ® • Comprimido de 5 mg. • Comprimido de 11 mg
UPADACITINIB^c	• 15 mg una vez al día • Se puede administrar solo o en asociación con metotrexato • Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave • Upadacitinib no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave	RINVOQ®

a: FAME biológico; b: FAME sintético convencional; c: FAME sintético dirigido; d: de uso ocasional, e: de uso excepcional.

Pequeñas moléculas o FAME sintéticos dirigidos

Las citoquinas juegan un papel clave en el control del crecimiento celular y la respuesta inmune. Muchas citoquinas funcionan mediante su unión y activación de los receptores de citoquinas, ya sean del tipo I o del tipo II. Estos receptores, a su vez activan otro grupo de proteínas entre las que se encuentran las *Janus quinasas* (JAK) que forman parte de las vías de señalización destinadas a la regulación de la expresión génica. Su nomenclatura proviene del dios romano de dos caras Janus, en similitud con los dos dominios similares que tienen las proteínas quinasas de esta familia. Estos dos dominios se encuentran unidos por la parte intracelular a receptores de hormonas de la membrana citoplasmática. También hay casos de JAK que se encuentran en forma soluble en el citoplasma.

Tras la unión de la citoquina a su receptor, los miembros de la familia JAK se auto y/o transfosforilan entre sí, seguido de la fosforilación de STAT que migra al núcleo para modular la transcripción de genes efectores. De esta forma, la transducción de señales intracelulares JAK/STAT sirve a los interferones (IFN) y a una variedad de citoquinas como la IL-2, IL-4, IL-7, IL-6, IL-10, IL-12, IL-23, GM-CSF y factores endocrinos tales como eritropoyetina (EPO), trombopoyetina (TPO), hormona de crecimiento (GH), oncostatina M (OSM), factor inhibidor de leucemia (LIF), factor neurotrófico ciliar (CNTF), factor estimulante de colonias de monocitos de granulocitos (GM-CSF) y PRL⁹⁴.

Los inhibidores de JAK o jakinibs, son un tipo de medicamento que funciona mediante el bloqueo de la actividad de las enzimas de la familia de quinasas Janus, interfiriendo así con la vía de señalización JAK-STAT. En total existen 4 tipos de JAK (JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2) que actúan por parejas y cada uno de los pares tiene unas acciones biológicas que los diferencian de los otros. Los inhibidores de estos 4 tipos de JAK tienen aplicación terapéutica en el tratamiento del cáncer y enfermedades inflamatorias como la AR y artritis psoriásica:

- *JAK1* es uno de los objetivos en el área de la enfermedad inmune-inflamatoria. Interactúa con los otros JAK para transducir la señalización pro-inflamatoria impulsada por las citoquinas. Por lo tanto, la inhibición de JAK1 se espera que sea de beneficio terapéutico para una gama de condiciones inflamatorias, así como para otras enfermedades impulsadas por JAK mediada por la transducción de señales.
- *JAK2* participa en una serie de señales de diferenciación en hematopoyesis modulando principalmente proteínas como EPO, TPO, GM-CSF. La actividad JAK2 es responsable de enfermedades proliferativas tales como la leucemia mieloide crónica, policitemia vera y

trombocitemia esencial. Todas estas patologías son causadas por mutaciones puntuales en el gen JAK2 (por ejemplo, V617F) o fusiones JAK2, lo que conduce a la sobreactivación de las vías JAK2 STAT^{95, 96}; y por lo tanto JAK2 se considera un claro objetivo en la patología oncológica.

- La expresión de *JAK3* se limita al linaje linfoide. La pérdida de JAK3 conduce a la deficiencia inmune combinada severa y por esta razón, JAK3 se ha considerado como blanco principal para la inmunosupresión. Los inhibidores de JAK3 fueron llevados con éxito al desarrollo clínico, inicialmente para el rechazo del trasplante de órganos⁹⁷, pero más tarde también en las enfermedades inmunoinflamatorias.
- *TYK2* es un objetivo potencial para las enfermedades inmunoinflamatorias, siendo validado por genética humana y ratones knockout en diferentes estudios⁹⁸.

Dada la amplia gama de citoquinas y hormonas de señalización que se pueden modular a través de la vía JAK/STAT, múltiples enfermedades pueden ser moduladas terapéuticamente a través de la inhibición de las JAK^{99, 100} (ver tabla 8).

Tabla 7: Biología y enfermedades mediadas por diferentes receptores acoplados a JAK

Receptor	JAK	Biología asociada	Afectación de la enfermedad
IFN tipo 1 (α , β)	JAK1 TYK2	Respuestas antivirales Inmunoregulación	LES/Conectivopatías Formación granuloma (Sarcoidosis)
IFN tipo II (γ)	JAK1 JAK2	Respuestas antivirales Inmunoregulación Activación de macrófagos por células T	LES/Conectivopatías Formación granuloma (Sarcoidosis)
Receptores GP130 (IL-6, IL-11, CNTF, CT-1, G-CSF, LIF, OSM)	JAK1 JAK2 TYK2	Desarrollo linfoide/mieloide Reabsorción ósea, etc.	AR Psoriasis
Cadena β común (IL-3, 5, GM-CSF)	JAK2	Desarrollo linfoide/mieloide	Eosinofilia Mielofibrosis
Cadena γ común (IL-2, 7, 9, 15)	JAK1 JAK3	Activación linfoide	Trasplante Psoriasis
Receptores Homodiméricos (EPO,	JAK2	Eritropoyesis	Policitemia Trombocitemia

TPO, PRL, GH)		Trombopoyesis Lactancia, función sexual Metabolismo	Hiperprolactinemia Acromegalia
---------------	--	---	-----------------------------------

Los perfiles de inhibición del receptor de citocinas que muestran in vitro los inhibidores de las JAK tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib, y su metabolitos, son bastante similares al considerar las dosis clínicamente eficaces para la AR. Solo se observaron pequeñas diferencias numéricas en el porcentaje de inhibición del receptor de citocinas, lo que sugiere una diferenciación limitada de estos inhibidores según la farmacología de JAK, ya que cada uno mostró una selectividad diferencial para la inhibición del heterodímero de JAK1 que es la inhibición que comparten todas ellas¹⁰¹.

Tofacitinib

Tofacitinib inhibe la JAK1 y JAK3¹⁰².

Está indicado su uso por vía oral en combinación con MTX, para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a uno o más FAME. Puede también administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado. La dosis recomendada es de 5 mg administrados dos veces al día y hay una presentación de 11 mg de liberación lenta que se administra una vez al día.

Baricitinib

Baricitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2¹⁰².

Está indicado su uso por vía oral, para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave, en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Se puede utilizar en combinación con MTX o en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado. La dosis recomendada es de 4 mg una vez al día. En adultos con mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores y neoplasia maligna, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día y se puede aumentar gradualmente a 4 mg una vez al día en caso de control insuficiente de la enfermedad. En pacientes en remisión sostenida se ha utilizado la dosis de 2 mg una vez al día.

Upadacitinib

Es un inhibidor preferencial de la JAK1¹⁰². Está indicado su uso por vía oral, para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave, en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Se puede utilizar en combinación con MTX o en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado. La dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Filgotinib

Es un inhibidor sobre todo de la JAK1¹⁰². Está indicado su uso por vía oral, para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave, en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Se puede utilizar en combinación con MTX o en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado. La dosis recomendada es de 200 mg una vez al día. En adultos con mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores y neoplasia maligna, la dosis recomendada es de 100 mg una vez al día y se puede aumentar gradualmente a 200 mg una vez al día en caso de control insuficiente de la enfermedad.

Biosimilares

Un biosimilar es un fármaco biológico que es similar, pero no idéntico, al producto innovador que copia. Un biosimilar es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un producto bioterapéutico que muestra ausencia de diferencias relevantes en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto de referencia ya autorizado¹⁰³. La regulación de estos agentes difiere entre países y regiones de todo el mundo¹⁰⁴.

En los últimos 10 años, la experiencia con biosimilares ha demostrado que proteínas complejas pueden ser copiadas con éxito. Una biosimilar tiene la misma secuencia de aminoácidos primaria que el producto de referencia y se ha sometido a rigurosas pruebas clínicas y analíticas en ensayos de comparación “*head to head*” con su producto de referencia¹⁰⁵. En este momento en España se han comercializado, o están en desarrollo, biosimilares de agentes biológicos, incluidos varios inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)- α –infliximab (IFX), etanercept (ETN) y adalimumab (ADA)– y del rituximab (RTX) y el tocilizumab (TCZ) para su uso en enfermedades reumáticas. Una reciente revisión sistemática incluyó los resultados de 19 estudios observacionales y ensayos clínicos que compararon los inhibidores del TNF- α con sus

productos biológicos de referencia, incluidos IFX, ETN y ADA. Ocho eran ensayos aleatorizados de fase I, siete de los cuales incluían voluntarios sanos, y uno de los cuales incluyó pacientes con espondilitis anquilosante; cinco eran ensayos aleatorizados de fase III, en los que participaron pacientes con AR; y seis eran estudios observacionales, que reclutaron pacientes con AR o enfermedad inflamatoria intestinal. Este trabajo demostró que la eficacia y la seguridad de estos agentes es indistinguible de los innovadores a los que copiaron¹⁰⁶. Las medidas farmacocinéticas para los respectivos medicamentos biosimilares y sus productos de referencia se encontraban dentro de los márgenes de equivalencia definidos, y la respuesta clínica y efectos adversos fueron similares entre los productos analizados y sus fármacos de referencia. Dos estudios documentaron la reactividad inmunológica cruzada entre productos, y se observaron eficacia y seguridad similares en cuatro estudios de cohortes en los que los pacientes fueron cambiados del producto de referencia a un medicamento biosimilar¹⁰⁶.

La mayoría de los productos biológicos se emplean de manera crónica. Esto ha motivado una discusión intensa sobre la seguridad de la intercambiabilidad de un producto de referencia por su biosimilar, siendo la principal preocupación la inmunogenicidad. Los datos que la evidencia está aportando a través de ensayos clínicos como el PLANETAS¹⁰⁷ y el PLANETRA¹⁰⁸ o de estudios en práctica clínica habitual como el NOR-Switch¹³⁰, sugieren que no se espera que un intercambio entre versiones comparables de una misma sustancia activa, aprobada de conformidad con la legislación de la UE, provoque incrementos de la inmunogenicidad. Sin embargo, el análisis de datos de pacientes incluidos en registros sugiere que el intercambio de un biológico por su biosimilar puede reducir el tiempo de eficacia del producto¹⁰⁹, un hallazgo que deberá ser ratificado por estudios futuros.

En la actualidad en España hay disponibles biosimilares del Infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab y tocilizumab, y en algunos como el adalimumab con más de 5 marcas comerciales diferentes.

8.3. Tratamiento farmacológico

8.3.1. Tratamiento farmacológico inicial

Pregunta clínica 2 (vigente)

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?

Recomendaciones

Recomendación 3: En pacientes con artritis reumatoide se recomienda la utilización de dosis de glucocorticoides equivalentes a 10-30 mg/día de prednisona como terapia de inicio en combinación con uno o varios FAME sintéticos convencionales seguida de una reducción progresiva ([Recomendación fuerte a favor](#)) [✓].

[✓] Recomendación proveniente de pregunta vigente con respecto a la anterior GUIPCAR

En la actualización de las recomendaciones del tratamiento de la artritis reumatoide del 2022 de la EULAR, se insiste, en oposición a lo que recomienda la ACR, que el tratamiento de la AR de inicio debe ser con metotrexato, si no hay contraindicaciones, junto con glucocorticoides. Se especifica que el tratamiento con glucocorticoides debe ser temporal y si el paciente tiene buena respuesta se deben retirar en unos 3 meses⁸.

Recomendaciones no vigentes

Con respecto a la pregunta incluida en la GUIPCAR 2019: En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia del tratamiento de inicio con la combinación de FAME convencionales en triple terapia?

El grupo elaborador ha decidido que la recomendación derivada de la pregunta ha dejado de estar vigente, por lo que se elimina de versión actualizada de la GUIPCAR 2025.

Pregunta clínica (nueva)

En pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento previo modulador de enfermedad, ¿cuál es el efecto del tratamiento con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos frente al tratamiento con FAME sintéticos convencionales?

Contexto/Antecedentes

El abordaje farmacológico de la AR incluye el inicio de una estrategia de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). En la actualidad, los FAME se dividen en tres grandes grupos: FAME sintéticos convencionales (metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina o sulfasalazina); FAME biológicos como los agentes anti-factor de necrosis tumoral o inhibidores del TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliximab, golimumab), abatacept (anti-CD80), agentes anti-IL-6R (sarilumab, tocilizumab) y rituximab (anti-CD20); el tercer grupo son los FAME sintéticos dirigidos o inhibidores de JAK (baricitinib, filgotinib, tofacitinib y upadacitinib).

Las recomendaciones actualmente vigentes de sociedades científicas como EULAR, ACR o SER recomiendan utilizar MTX en escalada rápida de dosis como tratamiento de inicio en AR y siguiendo la estrategia de terapia por objetivos, utilizando índices combinados de respuesta y modificando diligentemente el tratamiento en caso de no conseguir el objetivo terapéutico (idealmente, la remisión cuando se encuentra ante una AR *naïve* a FAME).

La disponibilidad creciente de terapia biológica e inhibidores de JAK plantea la posibilidad de utilizar dichos FAME dirigidos (biológicos o inhibidores de JAK) como FAME de inicio en AR previamente al uso de MTX. En la AR existe una ventana de oportunidad terapéutica para controlar eficazmente la enfermedad. Cuanto antes se consiga un estado de remisión tras el inicio de la enfermedad más probabilidades existen de evitar daño estructural radiográfico e impacto irreversible en función y calidad de vida, por lo que la elección del FAME inicial es muy relevante

Recomendaciones

Recomendación 4: En pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento previo modulador de enfermedad se recomienda el metotrexato como terapia inicial, principalmente en combinación con glucocorticoides. [Recomendación fuerte a favor](#)

Recomendación 5: No se recomiendan como primera opción la utilización de los inhibidores del TNF en combinación con metotrexato, los inhibidores de IL-6R, el abatacept y los inhibidores de JAK porque, aunque presentaron ventajas estadísticamente significativas frente al metotrexato en monoterapia en variables de desenlace clínicamente relevantes, la magnitud de la diferencia fue pequeña, una proporción relevante de pacientes respondió a metotrexato y el metotrexato no se utilizó combinado con glucocorticoides. [Recomendación débil en contra](#)

Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de subgrupo:
 - En pacientes de edad ≥ 65 años, fumadores activos (o con historia de tabaquismo importante o prolongado), riesgo de cáncer, u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones terapéuticas distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario, y en caso de necesidad de uso de inhibidores de JAK, se empleará la dosis más baja posible.

Justificación

Diferentes ensayos clínicos de alta calidad metodológica han puesto de manifiesto la superioridad de FAME dirigidos, tanto biológicos como sintéticos, frente a MTX en monoterapia como tratamiento inicial en pacientes con una AR *naïve* a FAME en variables de desenlace clínicamente relevantes. No obstante, la magnitud de la diferencia es pequeña.

Cuando se ha utilizado el MTX en combinación con glucocorticoides, las diferencias con los FAME biológicos y sintéticos dirigidos han desaparecido en los primeros meses de tratamiento.

El MTX posee un perfil de seguridad y eficacia excelente y no está dilucidado que, en un entorno de terapia por objetivos con diligente cambio de terapia en caso de no alcanzar objetivos predeterminados de, idealmente, remisión o, al menos, baja actividad, el comienzo de terapia modificadora de enfermedad dirigida (biológica o sintética) mejore significativamente el pronóstico funcional y de calidad de vida de los pacientes.

Justificación detallada

FAME biológicos

Inhibidores del TNF en monoterapia vs. terapia convencional (metotrexato)

Se han identificado cuatro ECA¹¹⁰⁻¹¹³ que evaluaron la eficacia de los inhibidores del TNF frente a metotrexato, en monoterapia, para el tratamiento de pacientes con AR.

El primer ECA¹¹¹ comparó la eficacia y seguridad de ETN frente a MTX en 632 pacientes con AR temprana para evaluar la reducción de la actividad de la enfermedad y la prevención del daño articular. La media de diagnóstico de AR fue de ≤ 3 años de duración. La edad media fue de 50 años y el porcentaje de mujeres fue del 75%. El seguimiento fue de 1 año.

El segundo ECA¹¹² evaluó la eficacia y seguridad de ADA frente a MTX en 799 pacientes con AR temprana no tratados previamente con MTX. La media de AR activa fue de < 3 años de duración. La edad media fue de 52 años y el porcentaje de mujeres fue del 74%. El seguimiento fue de 2 años.

El tercer ECA¹¹³ evaluó la eficacia y seguridad de golimumab con o sin MTX en 637 pacientes con AR activa que no han recibido tratamiento previo con MTX. La edad media fue de 50 años y el porcentaje de mujeres fue del 82%. El seguimiento fue de 24 semanas.

El último ECA¹¹⁰ evaluó los resultados clínicos, radiográficos y funcionales tras la monoterapia con MTX o ETN en 550 pacientes que no habían recibido MTX o presentaban intolerancia o respuesta clínica respuesta clínica al MTX previo.

La calidad de la evidencia fue considerada baja o muy baja debido al alto riesgo de sesgo bien por imprecisión con un intervalo de confianza del 95% amplio y porque las estimaciones de los estudios incluyen escenarios con disminución y escenarios con aumento del riesgo.

El GE considera que el único desenlace que consigue significación estadística es el retraso en la progresión del daño radiográfico. Considerando que la repercusión de esta diferencia en impacto funcional y de calidad de vida a medio y largo plazo es cuestionable por la diferencia entre metotrexato y los inhibidores del TNF, además del uso habitual de metotrexato junto a glucocorticoides a dosis bajas como terapia puente, este resultado no es relevante en cuanto a la cuestión planteada.

El grupo elaborador considera que en el balance entre beneficios y riesgos la baja calidad de la evidencia y las limitaciones metodológicas de los estudios identificados hace que los resultados sobre la efectividad de la monoterapia con inhibidores del TNF en el control de la enfermedad y remisión sea incierta y no se pueden establecer conclusiones definitivas sobre su beneficio adicional frente a MTX. Lo mismo sucede con la evidencia sobre calidad de vida y eventos

adversos, lo cual impide llegar a conclusiones fuertes ya que, si surgen nuevos estudios podría cambiar la estimación del efecto.

Inhibidores del TNF + FAMEsc vs. terapia convencional (metotrexato)

Se han identificado trece ECA que evaluaron la eficacia de los inhibidores del TNF combinados con MTX frente a MTX en monoterapia, para el tratamiento de pacientes con AR^{76, 112-120}.

Tres estudios ya han sido citados anteriormente^{76, 112, 113}.

Un ECA comparó la monoterapia con MTX frente a la combinación inicial de MTX con ADA en 65 pacientes con AR temprana y activa¹¹⁴. La edad media fue de 48 años; el porcentaje de mujeres del 81% y el seguimiento de 1 año.

Otro ECA comparó la eficacia de la terapia combinada de MTX e INF frente a MTX en monoterapia en 1049 pacientes con AR temprana de menos de 3 años de duración¹¹⁵. La edad media fue de 50 años; el porcentaje de mujeres del 71% y el seguimiento de 1 año.

El tercer ECA evaluó la eficacia y seguridad de ADA+MTX en comparación con MTX en monoterapia para lograr una actividad baja de la enfermedad (DAS28 <3,2) y resultados clínicos, radiográficos y funcionales en 1032 pacientes con AR temprana⁷⁶. La edad media fue de 50,5 años; el porcentaje de mujeres del 74% y el seguimiento de medio año.

Otro ECA evaluó el efecto del uso temprano de ADA+MTX en 148 pacientes con AR temprana en comparación con MTX en monoterapia¹¹⁶. La edad media fue de 47 años; el porcentaje de mujeres del 59% y el seguimiento de 1,1 años.

Hay otro ECA que evaluó los efectos a largo plazo de la terapia de inducción con ADA más MTX durante 24 semanas, seguida de monoterapia con MTX hasta la semana 48, en comparación con MTX en monoterapia en 172 pacientes con AR temprana sin tratamiento previo con FAMEsc. La edad media fue de 50 años; el porcentaje de mujeres del 69% y el seguimiento de 1 año.

También se evaluó el impacto del tratamiento temprano con IFX+MTX en comparación con MTX en 20 pacientes con AR de mal pronóstico, utilizando RM para medir sinovitis y daño estructural¹¹⁷. La edad media fue de 52 años; el porcentaje de mujeres del 65% y el seguimiento de 2 años.

Otro ECA evaluó, en 180 pacientes, si la combinación de ADA a una estrategia de tratamiento basado en MTX e inyecciones intraarticulares de triamcinolona en la AR temprana aumenta la tasa de remisión en comparación con MTX y placebo¹¹⁸. La edad media fue de 54,2 años; el porcentaje de mujeres del 69% y el seguimiento de 1 año.

Un ECA evaluó la eficacia y seguridad de CZP en combinación con MTX optimizado en 879 pacientes con AR temprana activa con factores de mal pronóstico, en comparación con MTX optimizado solo¹¹⁹. La edad media fue de 50,6 años; el porcentaje de mujeres del 76,8% y el seguimiento de 1 año.

En otro de los ECA se evaluó la eficacia y seguridad de CZP en combinación con MTX en comparación con MTX en 316 pacientes con AR temprana sin tratamiento previo con MTX y con factores de mal pronóstico. La edad media fue de 54 años; el porcentaje de mujeres del 78% y el seguimiento de 1 año.

Por último, se evaluó si la terapia de inducción con IFX + MTX puede inducir remisión libre de medicamentos en 90 pacientes con artritis inflamatoria muy temprana (≤ 12 semanas de duración)¹²⁰. El porcentaje de mujeres del 68,4% y el seguimiento de 2 años.

La calidad de la evidencia fue considerada moderada debido al riesgo de sesgo bien por imprecisión con un intervalo de confianza del 95% amplio y porque las estimaciones de los estudios incluyen escenarios con disminución y escenarios con aumento del riesgo.

El grupo elaborador considera que la ventaja de iniciar una terapia combinada de un inhibidor del TNF + MTX frente a MTX en monoterapia en condiciones de ECA no implica una ventaja de aplicación en práctica clínica real con una estrategia de terapia por objetivos, por lo que una implantación generalizada de una pauta inicial de MTX + inhibidor del TNF frente a MTX en monoterapia y escalada diligente de dosis sobretrazaría pacientes que van a alcanzar remisión con un adecuado uso de MTX en monoterapia.

El grupo elaborador considera que en el balance entre beneficios y riesgos la evidencia identificada soporta que el uso de terapia combinada de inhibidores del TNF con MTX probablemente mejora el control de la enfermedad frente a la monoterapia con MTX. La incidencia de acontecimientos adversos fue similar. También esta combinación de terapia posiblemente reduce la progresión radiológica y mejora la calidad de vida, sin embargo, hay que tener en cuenta la calidad o certeza de la evidencia.

Inhibidores de IL-6R en monoterapia o + FAMEsc vs. terapia convencional (metotrexato)

Se han identificado dos ECA (FUNTION^{121, 122} y U-ACT-EARLY¹²³) incluidos en dos RS^{124, 125} que evaluaron la eficacia de los inhibidores de IL-6R en monoterapia o en terapia combinada con MTX frente al uso de MTX en monoterapia, para el tratamiento de pacientes con AR *naïve* a FAME

Un ECA^{121, 122} evaluó el efecto del uso de tocilizumab en monoterapia, y en terapia combinada con MTX, en comparación al uso de MTX en monoterapia en 1162 pacientes con artritis reumatoide temprana y sin exposición previa a MTX. La edad media fue de 50 años; el porcentaje de mujeres del 78% y el seguimiento de 1 año.

En el otro¹²³ se incluyeron 317 pacientes con diagnóstico reciente de artritis reumatoide sin tratamiento previo con FAMEsc. El estudio fue diseñado para evaluar estrategias de tratamiento escalonado. En su primera etapa (24 semanas), los participantes fueron aleatorizados a recibir tocilizumab en monoterapia, tocilizumab combinado con MTX, o MTX en monoterapia. La edad media fue de 54 años; el porcentaje de mujeres del 67% y el seguimiento de 2 años.

La calidad de la evidencia fue considerada alta o moderada según los distintos desenlaces debido al riesgo de sesgo bien por inconsistencia porque los intervalos de confianza de los estudios incluyen escenarios diferentes o por imprecisión porque alguno de los estudios presenta menos de 300 eventos por rama y no cumple con el umbral de información óptima (OIS)

En el balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia disponible muestra que tocilizumab en monoterapia o en combinación con MTX mejora la actividad de la enfermedad y el porcentaje de pacientes que alcanzan el estado de remisión frente a MTX, en sus diferentes mediciones (alta para ACR20 y moderada en ACR50, ACR70, DAS28 y buena respuesta EULAR). Sin embargo, el uso de agentes anti IL-6R en monoterapia probablemente no controla mejor el daño estructural frente a MTX y cuando se utiliza combinado con MTX los efectos diferenciales sobre la progresión radiográfica son mínimos. En cuanto a la calidad de vida, se observa una mejora moderada en la capacidad funcional (HAQ).

El GE considera que la ventaja de iniciar una terapia con un inhibidor de IL-6R en monoterapia, o combinado con MTX, frente a MTX en monoterapia en condiciones de ECA, no implica una ventaja de aplicación en práctica clínica real con una estrategia de terapia por objetivos, por lo que una implantación generalizada de una pauta inicial de un inhibidor de IL-6R frente a MTX en monoterapia y escalada diligente de dosis sobretrazaría pacientes que van a alcanzar remisión con un adecuado uso de MTX en monoterapia.

Tratamiento combinado de abatacept y FAMEsc en comparación con FAMEsc en monoterapia

Se ha identificado dos ECA^{126, 127}, uno de ellos incluido en una RS¹²⁸, que evaluaron el efecto del tratamiento con abatacept + MTX frente a MTX.

El primero¹²⁶ incluyó 509 pacientes. La edad media fue de 50,1 años; el porcentaje de mujeres del 76,6% y el seguimiento de 1 año.

El segundo¹²⁷ incluyó 752 pacientes. La edad media fue de 49 años; el porcentaje de mujeres del 77% y el seguimiento de 2 años.

La calidad de la evidencia fue considerada alta para la mayoría de los desenlaces; aunque en alguno de ellos se disminuyó por imprecisión a tener un amplio IC95% que podía reflejar incertidumbre en la estimación.

En el balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia disponible muestra que la combinación de abatacept y MTX indica una mejora significativa en la respuesta clínica (ACR20, ACR50, ACR70), en el porcentaje de pacientes que alcanzan un estado de remisión de la enfermedad (DAS28-CRP, SDAI) y la progresión radiológica en comparación con la monoterapia con FAMEsc.

Además de mejorar la calidad de vida de los pacientes según HAQ-DI y SF-36, el tratamiento combinado con abatacept y MTX no mostró un aumento significativo en la incidencia de eventos adversos serios en comparación con la monoterapia con FAMEsc.

El GE considera que la ventaja de iniciar una terapia combinada de abatacept más MTX frente a MTX en monoterapia en condiciones de ensayo clínico controlado no implica una ventaja de aplicación clínica en práctica clínica real con una estrategia de terapia por objetivos, por lo que una implantación generalizada de una pauta inicial de abatacept combinado con MTX frente a MTX en monoterapia y escalada diligente de dosis sobretrataría pacientes que van a alcanzar remisión con un adecuado uso de MTX en monoterapia.

Inhibidores de JAK vs FAMEsc (metotrexato)

Se han identificado once ECA¹²⁹⁻¹⁴⁰, siete de ellos incluidos en RS^{124, 141-143}, que evaluaron la seguridad y efectividad de los inhibidores de JAK frente a MTX.

Cinco estudios evaluaron la eficacia y seguridad de tofacitinib frente a MTX. El primero en 109 pacientes, con una edad media de 48,8 años; el porcentaje de mujeres del 82,6% y el seguimiento de 1 año¹²⁹. El segundo en 588 pacientes, con una edad media de 51,3 años, el porcentaje de mujeres del 73% y el seguimiento de 1 año¹³⁰. El tercero en 958 pacientes, con una edad media entre 50,3 y 49,3 años, el porcentaje de mujeres entre 76,7% y 82,4% y el seguimiento de 2 años¹³¹. Otro incluyó 956 pacientes, con una edad media de 50,3 años y un seguimiento de 2 años¹³². Otro incluyó 100 pacientes, con una edad media entre 42 y 45 años, el porcentaje de mujeres entre 78,4% y 79,6% y el seguimiento de 3 meses¹³⁶.

Tres ECA evaluaron la eficacia de upadacitinib frente a MTX. El primero en 947 pacientes, con una edad media de 53 años; el porcentaje de mujeres del 76% y el seguimiento de 1 año¹³³. El segundo en 945 pacientes, con una edad media de 53 años, el porcentaje de mujeres de 76% y el seguimiento de 3 meses¹³⁹. Y el tercero en 945 pacientes, con una edad media de 53 años, el porcentaje de mujeres de 76% y el seguimiento de 3 meses¹⁴⁰.

También se evaluó la eficacia de filgotinib frente a MTX en 1252 pacientes, con una edad media de 53 años; el porcentaje de mujeres del 77% y el seguimiento de 1 año¹³⁴.

Y la eficacia de baricitinib frente a MTX en 584 pacientes, con una edad media entre 50,5 y 50,9 años, el porcentaje de mujeres entre 70% y 76% y el seguimiento de 1 año¹³⁵.

Dos ECA evaluaron la eficacia y seguridad de baricitinib con o sin MTX frente a MTX. El primero en 584 pacientes, con una edad media de 49,3 años, el porcentaje de mujeres del 76% y el seguimiento de 1 año¹³⁷. El segundo en 584 pacientes, con una edad media de 49,3 años, el porcentaje de mujeres del 76% y el seguimiento de 1 año¹³⁸.

La calidad de la evidencia fue considerada alta para algunos de los desenlaces; aunque en otros casos se bajó a moderada o baja debido bien a imprecisión por el pequeño número de eventos que contribuye a intervalos de confianza amplios y por tanto la posibilidad de ausencia de efecto, reflejando incertidumbre en la estimación, o a la inconsistencia por heterogeneidad sustancial.

En el balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia disponible muestra que los inhibidores de JAK en monoterapia y combinados con MTX indican una mejora en las respuestas ACR20, ACR50 y ACR70, así como en la remisión medida por DAS28 y CDAI, en comparación con MTX. Sin embargo, los efectos pueden ser modestos para algunos pacientes, especialmente en ciertas medidas de remisión. Es de destacar que también se evidencia ventaja

del uso de inhibidores de JAK frente a MTX con índices combinados de respuesta, como el CDAI, que excluye el efecto sobre reactantes de fase aguda, ya que los inhibidores de JAK también inhiben la transmisión de señal de la IL-6 desde la membrana celular al núcleo. Además, la evidencia sugiere que los inhibidores de JAK en monoterapia podrían no mejorar la progresión radiológica ni la presentación de eventos adversos serios, frente a MTX.

El GE considera pues que la evidencia es incierta respecto al beneficio adicional de la terapia combinada de inhibidores de JAK y MTX sobre los desenlaces prioritarios (ej. progresión radiológica y la calidad de vida), lo que no permite generar conclusiones.

La ventaja de iniciar una monoterapia o terapia combinada con MTX de un inhibidor de JAK frente a MTX en condiciones de ensayo clínico controlado no implica una ventaja de aplicación clínica en práctica clínica real con una estrategia de terapia por objetivos, por lo que una implantación generalizada de una pauta inicial de un inhibidor de JAK frente a MTX y escalada diligente de dosis sobretrataría pacientes que van a alcanzar remisión con un adecuado uso de MTX en monoterapia.

8.3.2. Tratamiento del paciente resistente a FAME sintético convencional

Pregunta clínica 5 (vigente)

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

Recomendaciones

Recomendación 6: En pacientes con artritis reumatoide y fracaso a metotrexato en monoterapia, se puede utilizar indistintamente una combinación de FAME sintéticos convencionales o un tratamiento con FAME biológico, en función de las características del paciente ([Recomendación fuerte a favor](#)) ^V.

^V Recomendación proveniente de pregunta vigente con respecto a la anterior GUIPCAR

En pacientes con AR y fracaso a MTX en monoterapia se puede utilizar indistintamente una combinación de FAME sintéticos convencionales o un FAME biológico, preferiblemente en combinación con MTX, dependiendo de la existencia de factores de riesgo de mal pronóstico como son, entre otros, la enfermedad muy activa, la existencia de erosiones o títulos altos de factor reumatoide o anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA).

Pregunta clínica 6 (vigente)

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

Recomendaciones

Recomendación 7: En pacientes con artritis reumatoide y fracaso a FAME sintéticos convencionales se recomienda el uso de terapia combinada, con un FAME biológico o con FAME sintético dirigido, en función de las características y riesgo* del paciente ([Recomendación fuerte a favor](#)) ^V.

* Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer.

En pacientes con AR y fracaso y fracaso a FAME sintéticos convencionales se puede utilizar indistintamente un FAME biológico o un FAME sintético dirigido. Aunque en las comparaciones realizadas entre los inhibidores de JAK y Los FAME biológicos en esta población algunos JAK han demostrado una mayor eficacia, en la actualidad la ACR solo permite el uso de los inhibidores de JAK en pacientes que han fallado previamente a un FAME biológico y aunque la EULAR, los sitúa en el mismo nivel de tratamiento, hay que tener en consideración la existencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer.

[✓] Recomendación proveniente de pregunta vigente con respecto a la anterior GUIPCAR

8.3.3. Tratamiento con el primer FAME biológico o FAME sintético dirigido

Pregunta clínica 7 (vigente)

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

Recomendaciones

Recomendación 8: En los pacientes con artritis reumatoide e indicación de tratamiento con FAME biológico que presentan contraindicación o intolerancia a metotrexato, se aconseja leflunomida en combinación con FAME biológico (**Recomendación débil a favor**) [✓].

[✓] Recomendación proveniente de pregunta vigente con respecto a la anterior GUIPCAR

El grupo elaborador ha decidido que esta recomendación sigue vigente debido a que no ha aparecido ninguna publicación en este tiempo que haya demostrado resultados contrarios.

Pregunta clínica 8 (vigente)

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?

Recomendaciones

Recomendación 9: En pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento combinado con metotrexato e inhibidores del TNF se recomienda el uso de metotrexato a dosis de, al menos, 10mg/semana ([Recomendación fuerte a favor](#)) [✓].

[✓] Recomendación proveniente de pregunta vigente con respecto a la anterior GUIPCAR

El grupo elaborador ha decidido que esta recomendación sigue vigente debido a que no ha aparecido ninguna publicación en este tiempo que haya demostrado resultados contrarios.

Recomendaciones

Recomendación: En los pacientes con artritis reumatoide no es posible recomendar un determinado agente biológico en primera línea cuando se usa asociado a metotrexato

Pregunta clínica 9 (vigente)

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

Recomendación 10: En los pacientes con artritis reumatoide no es posible recomendar un determinado FAME biológico en primera línea cuando se usa asociado a metotrexato. ([Recomendación débil en contra](#)) [✓].

Recomendación 11: En caso de monoterapia se sugiere utilizar un inhibidor de IL-6 frente a un inhibidor del TNF ([Recomendación débil a favor](#)) [✓].

[✓] Recomendación proveniente de pregunta vigente con respecto a la anterior GUIPCAR

El grupo elaborador considera que el uso de un inhibidor del TNF en monoterapia es claramente inferior comparado con su uso en combinación con metotrexato y en general todos los FAME biológicos tienen mayor eficacia cuando se combinan con metotrexato, pero no se ha demostrado la superioridad de ninguno de ellos.

Pregunta clínica 10

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

Recomendaciones

Recomendación 12: En aquellos pacientes con indicación de tratamiento con FAME biológico o FAME sintético dirigido, en los que por cualquier razón no se pueden utilizar combinados con FAME sintéticos convencionales, el grupo elaborador considera que el uso de inhibidores de JAK en monoterapia es una alternativa terapéutica adecuada, siempre que los pacientes no tengan riesgo* ([Recomendación de buena práctica clínica](#))[∨].

[∨] Recomendación proveniente de pregunta vigente con respecto a la anterior GUIPCAR

En pacientes en los que no se pueda utilizar un FAME sintético convencional, se recomienda usar un inhibidor de la IL-6 en monoterapia o un FAME sintético dirigido en monoterapia.

* En base a los resultados del estudio Oral Surveillance¹ y a los datos presentados por los otros 3 inhibidores de las JAK existentes en el mercado europeo la EMA² y la AEMPS³, han emitido unas recomendaciones para minimizar el riesgo de efectos secundarios importantes asociados con el uso de este grupo de fármacos usados en el tratamiento de varias enfermedades crónicas. Los efectos secundarios incluyen eventos cardiovasculares, trombosis, neoplasias e infecciones.

8.3.4. Tratamiento del paciente que falla al primer FAME biológico

Pregunta clínica 11 (actualizada)

En pacientes con artritis reumatoide, tras respuesta inadecuada al primer inhibidor del TNF, ¿cuál es el efecto de un segundo inhibidor del TNF u otro FAME biológico no inhibidor del TNF o FAME sintético dirigido?

Contexto/Antecedentes

Aunque en el momento actual se dispone de un número creciente de fármacos biológicos y sintéticos dirigidos con distintos mecanismos de acción para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide, los inhibidores del TNF siguen siendo los más utilizados en primera línea de terapia avanzada. Es frecuente la necesidad de cambiar dicho tratamiento por falta de eficacia o pérdida de esta con el tiempo además de por otros motivos como intolerancia o eventos adversos, por lo que es imprescindible la generación de información sobre los tratamientos a administrar en aquellos pacientes refractarios a una primera línea de terapia dirigida con inhibidores del TNF.

Recomendaciones

Recomendación 13: En pacientes con artritis reumatoide, tras respuesta inadecuada al primer inhibidor del TNF se puede emplear indistintamente un FAME biológico con distinto mecanismo de acción, un inhibidor de JAK o un segundo inhibidor del TNF (**Recomendación débil a favor** ^A).

Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de implementación
 - Aspectos como la edad, las características de la enfermedad, las comorbilidades asociadas y el motivo de suspensión del tratamiento previo pueden ayudar en la elección del tratamiento más adecuado para un paciente concreto.
- Consideraciones de subgrupo:
 - En pacientes de edad ≥ 65 años, fumadores activos (o con historia de tabaquismo importante o prolongado), riesgo de cáncer, u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones terapéuticas distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario,

y en caso de necesidad de uso de inhibidores de JAK, se empleará la dosis más baja posible.

Justificación

Aunque se han publicado muchos trabajos que intentan contestar a la pregunta clínica que aborda esta recomendación sólo cuatro se han considerado con la suficiente calidad desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia como para ser incluidos en la revisión sistemática llevada a cabo y que sustenta esta recomendación.

De estos trabajos, dos son ensayos clínicos^{144, 145}. El primero finalizó de forma anticipada porque no se consiguió el tamaño muestral previsto y el segundo es un estudio abierto en el que, además, en la valoración de resultados hay que tener en cuenta el efecto de tocilizumab en los índices de actividad. Los otros dos trabajos son estudios observacionales de cohortes^{146, 147}.

En todos estos estudios se compara el empleo de un segundo inhibidor del TNF con un fármaco biológico con distinto mecanismo de acción, concretamente abatacept, rituximab y tocilizumab. Aunque los resultados de estos estudios pueden considerarse homogéneos, las limitaciones, tanto en cuanto a calidad desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia como metodológicas, limitan la fuerza de la evidencia para la recomendación.

Justificación detallada

Eficacia en la actividad de la enfermedad

Se han identificado dos ensayos clínicos y un estudio de cohortes prospectivo que comparan la eficacia en la actividad de la enfermedad de un segundo inhibidor del TNF con otros fármacos biológicos en pacientes con AR tras suspensión del tratamiento con un primer inhibidor del TNF por falta de eficacia.

El primero de ellos, el estudio SWITCH¹⁴⁴ es un ensayo clínico multicéntrico abierto de no inferioridad llevado a cabo con el objetivo de evaluar la reducción del DAS28 a las 24 semanas que incluye a 122 pacientes con AR que habían suspendido un primer inhibidor del TNF por ineficacia a los que se aleatorizó a recibir un segundo inhibidor del TNF (n = 41), abatacept (n = 41) o rituximab (n = 40). La edad media de los pacientes fue de 56,7 años y el porcentaje de mujeres del 83,6%. La mediana de la duración de la enfermedad fue de 6,7 años, el 82% de los pacientes fueron seropositivos para factor reumatoide o anticuerpos anti-CCP y la media del DAS28 VSG fue 6,1 en el momento de inclusión del paciente en el estudio. El estudio finalizó de

forma prematura sin alcanzar el tamaño muestral previsto (477 pacientes). Se llevó a cabo una extensión del estudio hasta la semana 96 pero la pérdida de la muestra inicial es superior al 20% por lo que sólo son valorables los resultados hasta la semana 24.

El segundo, el estudio ROC¹⁴⁵, es un ensayo clínico multicéntrico abierto y de superioridad con el objetivo de comparar la respuesta EULAR buena a moderada a las 24 semanas del tratamiento con un segundo inhibidor del TNF, abatacept, rituximab o tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide tras respuesta inadecuada a un primer inhibidor del TNF. Incluyó a 292 pacientes (146 con un segundo inhibidor del TNF y 146 con un no inhibidor del TNF) con una edad media de 57,1 años, el 83% mujeres, el 83% positivos para factor reumatoide y el 82% para anti-CCP, con una duración media de la enfermedad de 10 años y con una media de DAS28VSG de 5,1 en la visita basal.

El tercero es un estudio de cohortes prospectivo¹⁴⁶ que tiene como objetivo evaluar la respuesta EULAR buena o moderada a los 6, 12 y 24 meses en pacientes con artritis reumatoide tratados con un segundo inhibidor del TNF, abatacept, tocilizumab o rituximab tras la interrupción del primer inhibidor del TNF, aunque, en este caso, no exclusivamente por motivos de eficacia. Se incluyeron 127 pacientes con una mediana de edad de entre 55 y 57 años, el 84% mujeres, el 43-59% positivos para factor reumatoide y el 41-66% para anti-CCP. La mediana de duración de la enfermedad en el momento de inclusión en el estudio fue de 11-12 años y del DAS28 VSG entre 5,1 y 5,3 en la visita basal.

La calidad global de la evidencia fue considerada baja o moderada según los distintos desenlaces debido a imprecisión, bien porque el IC95% cruza la línea del no efecto o porque cruza el umbral del efecto clínicamente relevante. Además, aspectos metodológicos como la finalización anticipada de uno y el diseño abierto y el efecto de tocilizumab sobre los índices de actividad en el otro, en el caso de los ensayos clínicos y que los otros dos son estudios de cohortes, suponen importantes limitaciones en la calidad de los resultados desde el punto de vista de la evidencia.

- En cuanto a la respuesta EULAR buena o moderada, se alcanza en un menor número de pacientes tratados con un segundo inhibidor del TNF respecto a los tratados con un no inhibidor del TNF, según los resultados a 6 meses de los datos metaanalizados de los dos ensayos clínicos^{144, 145} y de uno de los estudios observacionales¹⁴⁶, a los 12 meses de uno de los ensayos clínicos¹⁴⁵ y a los 12 y 24 meses uno de los estudios observacionales¹⁴⁶.

- Con respecto a la baja actividad de la enfermedad los resultados son similares, a favor de un no inhibidor del TNF, tanto a los 6 como a los 12 meses según el ensayo ROC.
- La remisión a los 6 y 12 meses, en un menor número de pacientes tratados con un segundo inhibidor del TNF, se deduce de los datos metaanalizados de los dos ensayos clínicos.

Eficacia en la progresión radiológica

No se han encontrado estudios que evalúen las diferencias de eficacia en el daño estructural.

Eficacia en los *Patient Reported Outcomes*

En el estudio SWITCH¹⁴⁴, no se encontraron, diferencias ni en el valor medio ni en el cambio en el EQ-5D entre los pacientes tratados con un segundo inhibidor del TNF o con un fármaco no inhibidor del TNF.

Con respecto a los resultados en capacidad funcional medidos con el HAQ, el estudio ROC¹⁴⁵ no muestra diferencias significativas entre el grupo tratado con inhibidor del TNF y el tratado con no inhibidor del TNF.

Seguridad

Dos ensayos clínicos y dos estudios observacionales comparan los eventos adversos (EA) en pacientes con artritis reumatoide tratados con un segundo inhibidor del TNF o con otros fármacos biológicos tras suspensión del tratamiento con un primer inhibidor del TNF por falta de eficacia. A los tres estudios descritos en el apartado de eficacia en la actividad de la enfermedad se añade el estudio observacional basado en el registro británico (BSRBR-RA)¹⁴⁷ que incluye 4.815 pacientes con el objetivo de comparar el riesgo de infecciones graves en los pacientes tratados durante un año con un segundo inhibidor del TNF o con rituximab tras fallo a un primer inhibidor del TNF. Incluye 4.815 pacientes, con una edad media de 55,9 – 58,3 años, 77 – 80% mujeres, 63 – 67% positivos para factor reumatoide y un tiempo de evolución de la enfermedad de 11 – 12 años.

El riesgo de EA se señala como favorable a inhibidor del TNF en uno de los estudios observacionales¹⁴⁶. En cuanto a EA que motivan la discontinuación del fármaco son desfavorables al empleo de un segundo inhibidor del TNF según ese mismo estudio¹⁴⁶ y los resultados de uno de los ECA¹⁴⁴.

No se encuentran diferencias en la aparición de infecciones graves en el otro estudio observacional¹⁴⁷ ni según los resultados de los datos metaanalizados de los dos ensayos clínicos^{144, 145}.

El riesgo de muerte y los eventos cardiovasculares se demuestran favorables a los inhibidores del TNF en estos resultados de los datos metaanalizados.

La calidad global de la evidencia fue considerada baja o moderada para los distintos desenlaces debido a imprecisión, bien porque el IC95% cruza la línea del no efecto o porque cruza el umbral del efecto clínicamente relevante. Además, aspectos metodológicos como la finalización anticipada de uno y el diseño abierto y el efecto de tocilizumab sobre los índices de actividad en el otro, en el caso de los ensayos clínicos y que los otros dos son estudios de cohortes, suponen importantes limitaciones en la calidad de los resultados desde el punto de vista de la evidencia.

Consideraciones adicionales

Además de estos cuatro estudios identificados, otros estudios profundizan en la pregunta que sustenta la recomendación. Hay un estudio observacional¹⁴⁸ que incluye 209 pacientes que, tras falta de respuesta a un primer inhibidor del TNF, reciben un segundo inhibidor del TNF (n=69), un FAMEb no inhibidor del TNF (tocilizumab, abatacept o rituximab; 106) o un inhibidor de JAK (tofacitinib o baricitinib; n=34). Un mayor porcentaje, y estadísticamente significativo, de pacientes alcanzaron la remisión o baja actividad de la enfermedad en el grupo tratado con un FAMEb no inhibidor del TNF respecto a los tratados con un segundo inhibidor del TNF ($p = 0,009$) o un inhibidor JAK ($p = 0,003$). El abandono del estudio de 55 pacientes (26,3%) por cambio de tratamiento motivó la exclusión del estudio de la revisión sistemática. Hay otro estudio multicéntrico, observacional y basado en datos de vida real¹⁴⁹ que incluye 643 pacientes y compara la efectividad de un segundo inhibidor del TNF (390) con tocilizumab (147) y rituximab (106) tras la suspensión de un primer inhibidor del TNF. Encuentran diferencias estadísticamente significativas a favor de tocilizumab para el DAS28 < 3,2 a los 6, 12 y 24 meses sin diferencias estadísticamente significativas para el CDAI ≤ 10 , el SDAI ≤ 11 ni el HAQ. Diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los pacientes, así como el abandono del estudio de 297 pacientes (46,2%) por cambio de tratamiento motivaron la exclusión del estudio de la revisión sistemática. Según los resultados de otro estudio prospectivo de cohortes multicéntrico¹⁵⁰ que compara, en 103 pacientes, la efectividad y seguridad de un segundo inhibidor del TNF (49) con rituximab (54) tras la suspensión de un primer inhibidor del

TNF. El estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con un segundo inhibidor del TNF y con rituximab en la respuesta EULAR buena o moderada, en el HAQ ni en el número de pacientes que sufrieron un evento adverso a los seis meses de tratamiento. 10 pacientes del grupo de tratamiento con un segundo inhibidor del TNF y 11 del grupo tratado con rituximab abandonan el estudio lo que, junto con defectos en la metodología y el escaso tamaño muestral, motivaron la exclusión del estudio de la revisión sistemática. Hay un estudio multicéntrico, observacional y basado en datos de registro¹⁵¹ que compara la persistencia y eficacia de un segundo inhibidor del TNF frente a una terapia dirigida no inhibidor del TNF (abatacept, anakinra, rituximab, tocilizumab o tofacitinib) en 613 pacientes (281 y 332 en cada grupo) que habían suspendido un primer inhibidor del TNF. El estudio aporta datos de CDAI, DAS28 VSG y PCR y RAPID3 sin diferencias estadísticamente significativas al año de seguimiento y de disminución de CDAI, DAS28 VSG y PCR que sí son favorables para los tratamientos no inhibidores del TNF. La falta de información al año del 21,6% de los pacientes motivó la exclusión de este estudio de la revisión sistemática. Otro estudio basado en el registro sueco¹⁵² y con datos de pacientes tratados con rituximab, tocilizumab y abatacept tras fracaso a un inhibidor del TNF, demuestra buena respuesta EULAR en un mayor porcentaje de pacientes, estadísticamente significativo, con rituximab y con tocilizumab, pero no con abatacept respecto a un segundo inhibidor del TNF (24,8%, 34,1%, 13,1% y 11,6% de pacientes respectivamente). Hay un estudio¹⁵³ que analiza, en una cohorte de 10.442 pacientes con artritis reumatoide y fracaso previo a un inhibidor del TNF, la persistencia del fármaco, que se puede considerar una variable subrogada de eficacia, y observa una mayor persistencia del fármaco en los pacientes que recibieron un fármaco no inhibidor del TNF o un inhibidor de JAK como segunda terapia avanzada (mediana de 605 días con fármaco no inhibidor del TNF o inhibidor JAK versus 489 días con inhibidor del TNF; $p < 0,001$). Por último y, aunque no responde exactamente a la pregunta que sustenta esta recomendación el ensayo clínico EXXELERATE¹⁵⁴ en el que se compara la eficacia de dos inhibidores del TNF (certolizumab y adalimumab) tras fracaso del otro, demuestra, a las 12 semanas del cambio que el 58% de los pacientes que cambian a certolizumab y el 62% de los que cambian a adalimumab alcanzan la baja actividad de la enfermedad o una mejoría del DAS28VSG de, al menos, 1,2, lo que confirma la eficacia de un segundo inhibidor del TNF tras fracaso del primero.

En general y a pesar de las limitaciones, los resultados de estos estudios mantienen la línea de los resultados de los estudios incluidos en la RS realizada para esta pregunta.

En el balance entre beneficios y riesgos, la baja calidad de la evidencia y las limitaciones metodológicas de los estudios no permiten establecer diferencias en cuanto a eficacia ni seguridad entre el empleo de un segundo inhibidor del TNF, un fármaco biológico no inhibidor del TNF o un inhibidor de JAK en pacientes en los que se ha suspendido un primer inhibidor del TNF por respuesta inadecuada por lo que el grupo elaborador evita establecer una jerarquía en el uso de un segundo inhibidor del TNF, un fármaco no inhibidor del TNF o un inhibidor de JAK en aquellos pacientes en los que se ha suspendido un primer inhibidor del TNF por respuesta inadecuada. En el caso de los inhibidores de JAK se tendrá en cuenta la alerta emitida por la AEMPS³ tras los resultados del estudio ORAL Surveillance¹ según la cual, en pacientes a partir de los 65 años, fumadores o exfumadores que fumaron durante un tiempo prolongado y con factores de riesgo cardiovascular adicionales o para el desarrollo de neoplasias, se utilizarán estos fármacos únicamente cuando no se disponga de otras alternativas terapéuticas y a la menor dosis posible.

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación

Es probable que, en nuestro contexto, pueda haber inequidades, en función de la localización geográfica y las implicaciones administrativas de la misma, en el acceso a los FAME biológicos que incluye esta recomendación debido a las diferencias en la forma de administración que podría suponer la necesidad de determinadas instalaciones para la administración de fármacos por vía intravenosa o a la existencia de protocolos en los que se prioriza el empleo de algunos fármacos sobre los otros.

No se aprecia riesgo de inequidad por situación económica, dadas las características del sistema de salud en nuestro entorno, raza o grupo étnico.

Se considera probable que, debido al buen perfil de eficacia de todos estos fármacos, la experiencia acumulada a lo largo de los años en el uso de las terapias avanzadas en pacientes con artritis reumatoide y al reducido número de efectos secundarios, todos los implicados en el uso de estos fármacos (autoridades sanitarias, especialistas y pacientes) consideren aceptable su empleo en práctica clínica.

El empleo de los fármacos incluidos en la recomendación es frecuente en nuestro medio desde hace años lo que facilita el empleo de dichos fármacos de forma habitual en la práctica clínica diaria.

Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes

Se considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

Utilización de recursos

No se han analizado las variables relacionadas con los costes de los fármacos evaluados dado que este apartado, normalmente, no es el objetivo de los documentos de recomendaciones por lo que no se dispone de suficiente información para realizar ninguna consideración sobre la utilización de recursos.

9. Tratamiento de la AR en situaciones especiales

9.1. La AR como enfermedad compleja

La AR es una enfermedad sistémica y es considerada una enfermedad compleja debido a que son múltiples los síntomas y entidades relacionadas con ella. Es además complicado diferenciar las manifestaciones extraarticulares de las comorbilidades asociadas a la AR, puesto que es precisamente la inflamación mantenida el mecanismo patogénico de muchas de estas patologías¹⁵⁵.

El control de la enfermedad inflamatoria va a determinar en muchos casos el control de la comorbilidad. Es importante modificar el tratamiento en función de las manifestaciones extraarticulares y las comorbilidades asociadas ya que estas también pueden derivar en un incremento en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con AR. La vigilancia de las distintas patologías asociadas a la AR la realiza el reumatólogo con el apoyo del médico de familia y de otros especialistas^{155, 156}.

Manifestaciones extraarticulares de la AR

La incidencia de manifestaciones extraarticulares graves en pacientes con AR se ha visto reducida en los últimos años debido a la aparición de tratamientos más eficaces¹⁵⁶. Aunque existen casos en que las manifestaciones extraarticulares graves (enfermedad pulmonar intersticial, pericarditis, pleuritis...) pueden preceder a las articulares, lo más habitual es que aparezcan en pacientes con AR de larga evolución¹⁵⁷.

Nódulos reumatoides

La manifestación extrarticular más frecuente son los nódulos reumatoides subcutáneos, que aparecen en un 7% de los pacientes al diagnóstico y en un 30% con la evolución.

Síndrome de Sjögren secundario (SS)

Puede afectar a un 17-25% de los pacientes con AR tras 10 y 30 años de duración de la enfermedad, respectivamente, y aparece más en pacientes mayores. Suele ser benigno, cursando con síntomas leves o inapreciables (sequedad ocular y de boca) que se relacionan con la actividad de la enfermedad. Los pacientes con SS secundario asocian enfermedad más

grave, mayor probabilidad de desarrollar linfoma no Hodgkin y mayor mortalidad. El tratamiento es sintomático y de la enfermedad de base^{158, 159}.

Discrasias sanguíneas

- *Anemia*: la mayoría de los pacientes con AR presentan una leve anemia normocítica hipocrómica que se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Puede también ser multifactorial (asociada a déficit de hierro, vitamina B12 o ácido fólico)¹⁶⁰.
- *Trombocitosis*: frecuente, se relaciona con la actividad inflamatoria¹⁶¹.
- *Síndrome de Felty (<1%)*: definido como la coexistencia de AR, neutropenia y esplenomegalia. No existen ensayos controlados de tratamiento específico¹⁶².

Neumopatías

Es una de las causas más frecuentes de morbilidad y la 2ª causa de muerte en los pacientes con AR tras las enfermedades cardiovasculares. Del 10 al 20% de los casos pueden preceder a los síntomas articulares. Al inicio, los pacientes pueden estar asintomáticos o los síntomas pueden estar enmascarados por una baja actividad física secundaria a la enfermedad de base¹⁶³.

- *Enfermedades de la pleura*: incluyen derrame pleural, engrosamiento pleural, empiema, nódulos, neumotórax. La más frecuente es el derrame pleural.
- *Neumopatía intersticial*: ver apartado 8.4 de la guía.
- *Bronquiectasias (2-3,1%)*: las bronquiectasias asociadas a la AR tienen más complicaciones infecciosas, peor evolución y pronóstico y asocian mayor mortalidad que otros tipos de bronquiectasias. Según los expertos la profilaxis antibiótica es una opción a tener en cuenta en los pacientes con infecciones de repetición.
- *Nódulos reumatoideos*: se correlacionan con el tabaquismo, la presencia de FR+ y la coexistencia de nódulos subcutáneos, aunque también pueden aparecer como efecto secundario del tratamiento.
- *Hipertensión pulmonar*: muy rara

Manifestaciones cardíacas

Son poco frecuentes y suelen aparecer en pacientes con larga duración de la enfermedad y/o enfermedad muy activa¹⁶⁴.

- *Pericarditis*: es la manifestación más frecuente (hasta un 40% en autopsias, pero sólo un 2% sintomáticas).
- *Miocarditis*: rara.

- *Enfermedad valvular*: la más frecuente es la insuficiencia mitral, seguida de la insuficiencia aórtica. La mayoría de los pacientes suelen estar asintomáticos.
- *Enfermedad coronaria*: los pacientes con AR presentan un riesgo aumentado de presentar eventos isquémicos por lo que se considera un factor de riesgo cardiovascular independiente (Ver apartado 8.3 de la guía).
- *Insuficiencia cardíaca congestiva*: suele cursar con afectación diastólica con función sistólica conservada.

Manifestaciones oculares

Además de la xeroftalmia del síndrome seco, algunos pacientes pueden presentar escleritis, epiescleritis o ambas, aunque son poco frecuentes. Se asocian también con una mayor duración de la enfermedad y se relacionan con la actividad inflamatoria¹⁶⁵. Debe existir una estrecha colaboración entre reumatólogos y oftalmólogos¹⁶⁶.

Disfunción renal

La prevalencia está directamente asociada con la edad, sexo femenino, duración de la enfermedad y presencia de FR y/o ACPA. Existe asociación con la presencia de FRCV (sobre todo HTA)^{167, 168}.

Vasculitis

Muy rara (3,6% a los 30 años), pero su presencia se relaciona con la gravedad y actividad de la enfermedad y con mal pronóstico. Es más frecuente en hombres, suele estar asociada con enfermedad de larga duración. El tabaquismo activo, FR y/o ACPA+ junto con la predisposición genética y la presencia de nódulos reumatoides, son factores predictores de la vasculitis reumatoide. Suele afectar a vaso de pequeño y mediano tamaño. Las manifestaciones clínicas principales son¹⁶⁹:

- Cutáneas: telangiectasias, infartos digitales, livedo reticularis, púrpura palpable, nódulos dolorosos o gangrena.
- Neurológicas: neuropatía sensitiva o motora distal, mononeuritis múltiple
- Oculares: escleritis, úlcera corneal

Amiloidosis

La amiloidosis secundaria es una complicación que suele aparecer en pacientes con AR de larga evolución (al menos 10 años tras el diagnóstico). Es cada vez menos frecuente (<1%) debido a la existencia de tratamientos cada vez más eficaces. Suele afectar al riñón con mayor frecuencia y cursa con proteinuria y/o alteración de función renal, aunque también pueden afectarse otros órganos como tiroides, corazón, o aparato digestivo¹⁷⁰.

Comorbilidades en la AR

Los pacientes con AR presentan un riesgo aumentado de sufrir comorbilidades⁴⁷. La presencia de diferentes comorbilidades en pacientes con AR es un factor importante a tener en cuenta a la hora de la elección de un tratamiento, ya que éstas pueden suponer una contraindicación para iniciarlo o un motivo de cambio en las de nueva aparición¹⁷¹. Además, pueden afectar a la evolución de la enfermedad modificando la actividad de ésta, la función física y la calidad de vida^{47, 156}. Por ello, los reumatólogos deben siempre investigar acerca de las posibles comorbilidades y factores de riesgo existentes en los pacientes con AR, especialmente las potencialmente prevenibles o que puedan afectar al desarrollo de la enfermedad o al tratamiento¹⁵⁵.

Los pacientes de edad avanzada, con enfermedad de larga evolución y/o enfermedad activa presentarán mayor número de comorbilidades. Esto podría estar en relación con el hecho de que estos pacientes se tratan de forma menos intensa debido a su edad o por contraindicaciones derivadas de enfermedades o tratamientos concomitantes. Por todo ello se debería prestar especial atención a este tipo de pacientes y tratarlos de forma intensiva, siempre teniendo en cuenta sus comorbilidades^{47, 155, 172, 173}. Según los expertos, hay que documentar siempre la existencia de los tratamientos crónicos utilizados para las diferentes comorbilidades^{173, 174}. Las mujeres presentan un perfil diferente de comorbilidades, con mayor prevalencia de depresión y osteoporosis¹⁷³. Las comorbilidades que asocian una mayor mortalidad son: enfermedades cardiovasculares y respiratorias, neoplasias y depresión¹⁷⁵.

El rol que cumplen los reumatólogos en el control y la prevención de comorbilidades no está claro, aunque recientemente EULAR ha publicado una serie de recomendaciones para el cribado y prevención de éstas en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas¹⁷⁶.

La Tabla 8 sintetiza el consenso de los expertos sobre la actitud a seguir ante la sospecha o presencia de comorbilidades en la AR.

Tabla 8. Actitud a seguir ante la sospecha o presencia de comorbilidades en la AR^{155, 177, 178}

Comorbilidad	Recomendación
Neumopatías	Si se sospecha, derivar al neumólogo.

Enfermedades cardiovasculares	Si aparecen, derivar al especialista (cardiólogo, neurólogo, internista...). Control anual de FRCV.
Enfermedades gastrointestinales	Si se sospecha derivar a digestólogo.
Infecciones (VHB, VHC, TBC, infecciones graves)	Vacunaciones. Higiene dental.
Neoplasias	Cribado (mama, cérvix, colon, piel, próstata) según guías publicadas actuales y en función de los factores de riesgo. Examen anual de adenopatías.
Trastornos psiquiátricos (depresión)	No cribado específico.
Osteoporosis	DXA (al menos 1 al año en mujeres postmenopáusicas) y control de factores de riesgo. Tratamiento si fractura.
Fibromialgia	Manejo según guías actuales publicadas.
Artrosis	Manejo según guías actuales publicadas.
Síndrome del túnel carpiano	En función del grado de afectación valorar tratamiento conservador o cirugía.

9.2. Pacientes en remisión / reducción de dosis

Pregunta clínica 12 (vigente)

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

Recomendaciones

Recomendación 14: En pacientes con artritis reumatoide que estén en remisión o baja actividad con el tratamiento con FAME biológico durante al menos seis meses, se sugiere reducir gradualmente la dosis del FAME biológico a pesar del riesgo de recaída ([Recomendación débil a favor](#))[∇].

[∇] Recomendación proveniente de pregunta vigente con respecto a la anterior GUIPCAR

El grupo elaborador considera que la reducción de dosis del tratamiento de la AR cuando el paciente está en remisión mantenida es ya una práctica habitual con todos los FAME. Se sigue recomendando la reducción gradual del FAME biológico en vez de su suspensión de manera brusca y se prefiere un FAME biológico sobre el FAME sintético convencional por tener menos efectos secundarios y ser el coste inferior.

9.3. Neumopatía intersticial

Pregunta clínica 13 (actualizada)

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

Dada la importancia epidemiológica de la AR y la repercusión clínica que tiene la aparición de una EPID en estos pacientes, desde la Unidad de Investigación de la SER y en colaboración con la Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR) se elaboró recientemente un documento de Recomendaciones sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa asociada a la Artritis Reumatoide para ayudar tanto a reumatólogos como a neumólogos en el abordaje de esta complicación. En este documento se ha intentado dar respuesta a preguntas frecuentes en cuanto a la incidencia y prevalencia de esta manifestación extraarticular, cuáles pueden ser los tratamientos más eficaces y que aportan mayor seguridad, así como el papel que pueden tener los nuevos tratamientos antifibróticos. Es importante que los reumatólogos sepan cómo valorar la afectación pulmonar y también que los neumólogos sepan cómo sospechar la presencia de una AR en los pacientes con EPID de causa no filiada. Las conclusiones al respecto pueden consultarse en dicho documento^{179, 180}.

Contexto/Antecedentes

La EPID es una de las manifestaciones extraarticulares más frecuentes y graves de la AR, y constituye la segunda causa de muerte prematura relacionada con esta enfermedad. El manejo

de la EPID-AR representa un desafío clínico complejo, ya que estos pacientes suelen ser excluidos de los ECA y apenas se han realizado estudios controlados para evaluar específicamente la eficacia de los tratamientos disponibles.

Con el objetivo de facilitar la toma de decisiones en la práctica clínica, en 2022 la SER y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) publicaron las primeras recomendaciones para el manejo de la EPID-AR, basadas en la evidencia científica disponible hasta octubre de 2020^{179, 180}. Se formularon 18 recomendaciones, 12 de ellas centradas en el tratamiento de esta complicación.

Al actualizar la GUIPCAR2019 se actualizan a su vez dichas recomendaciones tras revisar la evidencia publicada hasta junio de 2024.

Recomendaciones

Recomendación 15: En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa en los que se requiera intensificar el tratamiento para el control de la clínica articular, se recomienda emplear indistintamente rituximab, abatacept, un inhibidor de IL-6R o un inhibidor de JAK, al ser las opciones más seguras para la enfermedad pulmonar. [Recomendación fuerte a favor.](#)

Recomendación 16: En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con un inhibidor del TNF y enfermedad pulmonar intersticial difusa estable, no hay evidencia concluyente que justifique su retirada si se ha logrado un buen control de la clínica articular, dado que no existe fundamento para contraindicar su uso de forma sistemática en estos pacientes [Recomendación de BPC.](#)

Consideraciones clínicas relevantes

- *Consideraciones de monitorización y evaluación*
 - Debe tenerse en cuenta que la evolución clínica de la EPID-AR es muy heterogénea. En aproximadamente el 45% de los pacientes, la EPID se mantiene estable o progresa lentamente, mientras que en el 55% restante la función pulmonar se deteriora de forma más o menos rápida
 - Dado que en la mayoría de los estudios rara vez se describe la evolución de las pruebas funcionales respiratorias (PFR) antes del inicio del tratamiento biológico, lo que limita las comparaciones, y no todos los pacientes incluidos disponen de datos de PFR de control, no puede asumirse que la totalidad de ellos presenten una EPID activa y

progresiva. En consecuencia, la evaluación de la eficacia de los tratamientos sobre la evolución de la EPID presenta un alto grado de incertidumbre y variabilidad

- Esto limita la capacidad de obtener conclusiones sólidas y fiables sobre su eficacia en esta manifestación, por lo que las recomendaciones se basan principalmente en su seguridad para la EPID.
- *Consideraciones de subgrupo:*
 - En pacientes de edad ≥ 65 años, fumadores activos (o con antecedentes de tabaquismo importante o prolongado), riesgo de cáncer u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones terapéuticas distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario, y en caso de requerirse su uso, deberá emplearse la dosis más baja posible.

Recomendación 17: En el subgrupo de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa con un fenotipo fibrosante progresivo, se recomienda el uso de nintedanib manteniendo el tratamiento de fondo de la artritis reumatoide ([Recomendación fuerte a favor](#)).

Recomendación 17.1: En caso de intolerancia a nintedanib, se aconseja ensayar pirfenidona ([Recomendación débil a favor](#)).

Consideraciones clínicas relevantes

- *Consideraciones de monitorización y evaluación*
 - En el 55% de los pacientes con EPID-AR la función pulmonar se deteriora de forma más o menos rápida, estimándose que el 40% cumple criterios de fibrosis pulmonar progresiva (FPP) en los primeros cinco años desde su inicio.
 - Los criterios para definir la fibrosis pulmonar progresiva, según la American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS) y Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) (2022), requieren al menos dos de los siguientes tres: (1) aumento de la fibrosis en la TC pulmonar, (2) empeoramiento de los síntomas respiratorios o (3) una disminución $\geq 5\%$ del valor previsto de la capacidad vital forzada (CVF) o $\geq 10\%$ del valor previsto de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en el plazo de un año de seguimiento.

- A diferencia del nintedanib, la pirfenidona no está formalmente aprobada por la AEMPS para esta indicación.

Justificación

Aunque en los últimos años se ha observado una mejora significativa en su pronóstico, los pacientes con EPID-AR siguen presentando un riesgo de mortalidad ajustado entre 3 y 10 veces mayor que aquellos con AR sin esta complicación, independientemente del periodo de seguimiento y de la presencia de comorbilidades. Su supervivencia media desde el diagnóstico de la EPID varía entre 2,6 y 8,1 años, lo que pone de manifiesto la necesidad de identificar y ampliar las opciones terapéuticas disponibles para su manejo.

En el documento de Recomendaciones previo se estableció una jerarquización en el uso de terapias biológicas en pacientes con AR-EPID, priorizándose el empleo de abatacept (ABA) y rituximab (RTX), al contar con la mayor evidencia publicada. Posteriormente, un número creciente de estudios ha evaluado la eficacia y seguridad de los inhibidores de IL-6 y de los inhibidores de JAK en estos pacientes, aportando una evidencia comparable. Por ello, tras la pertinente revisión de la literatura el GE ha considerado que debían revisarse o matizarse algunas de esas recomendaciones.

Justificación detallada

FAME biológicos

Inhibidores de IL-6

Se ha identificado un estudio observacional que evaluó la seguridad de tocilizumab (TCZ). Es un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó 28 pacientes con AR-EPID tratados con TCZ durante una media de 30 meses. La CVF y la DLCO se mantuvieron estables en el 56% de los casos, mejoraron en el 20% y empeoraron en el 24%, mientras que la tomografía computarizada (TC) pulmonar mostró estabilidad de las lesiones radiológicas en el 89% de los pacientes¹⁸¹.

Otras consideraciones: Se ha identificado un estudio japonés con 55 pacientes con AR-EPID, en el que TCZ tampoco aceleró la progresión de la enfermedad, observándose una reducción significativa de los niveles de KL-6 a los 6 meses¹⁸².

Asimismo, un estudio retrospectivo de la cohorte japonesa KEIO-RA evaluó el impacto del tratamiento con sarilumab en 21 pacientes con AR-EPID durante 24 meses, evidenciando

estabilidad en la TC pulmonar en el 85,7% de los casos. Los niveles de KL-6 se mantuvieron estables o mejoraron en la mayoría de los pacientes, sin que se registraran eventos adversos graves¹⁸³.

Abatacept

Se han identificado dos estudios observacionales que evalúan el uso de ABA en la EPID-AR^{184, 185}, los cuales respaldan la evidencia incluida en el documento de recomendaciones previo^{179, 180}.

El primero comparó la efectividad de ABA en 190 pacientes con EPID-AR, según el patrón radiológico de neumonía intersticial usual (NIU) (n=106) o de neumonía intersticial no específica (NINE) (n=84)¹⁸⁴. Tras 24 meses de tratamiento, la CVF y la DLCO se mantuvieron estables en ambos grupos, con mejoría o estabilización de las alteraciones en la TC pulmonar y mejoría de la disnea en más del 70% de los casos. Los resultados indican que ABA es igualmente eficaz en los patrones NIU y NINE, y que su administración temprana parece frenar la progresión.

En el segundo, prospectivo multicéntrico, se evaluó la seguridad y eficacia de ABA en 57 pacientes con EPID-AR tratados entre 2015 y 2021¹⁸⁵. Tras una mediana de seguimiento de 27,3 meses, la enfermedad mejoró o se estabilizó en el 71,9% de los casos, mientras que el 22,8% presentó progresión y el 5,3% falleció. No se observaron descensos significativos en la CVF ni en la DLCO. Solo el 10,5% de los pacientes presentó efectos adversos graves, lo que respalda un perfil de seguridad favorable para ABA.

Otras consideraciones: se ha identificado un estudio observacional retrospectivo japonés, publicado posteriormente, que evaluó la eficacia terapéutica de ABA en 38 pacientes con EPID-AR tratados entre 2012 y 2021, incluyendo la respuesta en la TC pulmonar¹⁸⁶. Tras un año de tratamiento, se observó una mejora significativa en los índices de actividad de la AR y una reducción de las opacidades en vidrio deslustrado en pacientes con patrones NIU y no NIU ($p = 0,008$ y $p < 0,002$, respectivamente). Además, en el grupo con patrón NIU, también disminuyó la puntuación total de fibrosis ($p < 0,042$). La CVF se mantuvo estable.

Rituximab

Se ha identificado un metaanálisis realizado a partir de 15 estudios, con un total de 314 pacientes con EPID-AR¹⁸⁷. El análisis demostró que el 88% de los pacientes alcanzaron una estabilización o mejoría de la EPID tras un año de tratamiento. Además, RTX consiguió un aumento significativo de la CVF en un 7,5% y de la DLCO en un 6,39%.

Otras consideraciones: se ha identificado una revisión sistemática con metaanálisis para evaluar la eficacia de los fármacos biológicos (ABA, RTX, TCZ, inhibidores de JAK e inhibidores del TNF en pacientes con EPID-AR, en combinación o no con fármacos de acción lenta moduladores de la enfermedad FAMEsc o inmunosupresores¹⁸⁸. Se incluyeron 17 estudios clínicos con un total de 1.315 pacientes. En el análisis global, no se observaron cambios significativos en la CVF ($p = 0,36$) ni en la DLCO ($p = 0,46$) tras el tratamiento. En el análisis por subgrupos, solo RTX mostró una mejoría significativa en la CVF (diferencia media: $-4,62$; IC 95%: $-8,90$ a $-0,33$; $p = 0,03$). La evaluación radiológica evidenció estabilidad o mejoría en la mayoría de los pacientes, con una tasa de no progresión en la TC pulmonar del 79,2% (IC 95%: 74,6–83,4%; $p = 0,015$). La tasa de mortalidad por progresión de la EPID fue del 4,9% (IC 95%: 3,5–6,5%; $p = 0,000$), alcanzando el 16,5% en pacientes tratados con RTX y el 6,4% en aquellos que recibieron inhibidores del TNF. En el primer metaanálisis se realizó un análisis de sensibilidad sobre los efectos de RTX, considerando únicamente los estudios que reportaban datos específicos de pacientes con EPID-AR. Se analizaron dos desenlaces: la proporción de pacientes con mejoría o estabilización de la función pulmonar y el cambio medio en la CVF, cuyos datos se han incluido en la tabla¹⁸⁷. En el segundo metaanálisis el análisis de sensibilidad se realizó únicamente para el cambio medio de la DLCO¹⁸⁸.

Inhibidores de JAK

Se han identificado siete estudios observacionales que evalúan la seguridad y eficacia de los inhibidores de JAK en pacientes con EPID-AR¹⁸⁹⁻¹⁹⁵, cuatro de los cuales los compararon con ABA^{191, 193, 195} y uno con RTX¹⁸⁹.

En cuanto a seguridad, los inhibidores de JAK parecen ser bien tolerados en pacientes con EPID-AR. La frecuencia de infecciones clínicamente relevantes varió entre el 4,5% y el 25%.

En los estudios comparativos, los inhibidores de JAK presentaron un perfil de eficacia y seguridad comparable al de ABA y RTX^{189, 191, 193, 195}.

Otras consideraciones: se han identificado otros trabajos que aportan información sobre la seguridad de varios inhibidores de JAK en el tratamiento de pacientes con AR. Tres estudios evaluaron el riesgo de desarrollar EPID incidente en pacientes con AR tratados con inhibidores de JAK. Dos de ellos fueron análisis post hoc realizados a partir de datos agrupados de ECA (fases 1, 2 y 3) y estudios de extensión a largo plazo de tofacitinib¹⁹⁶ y baricitinib¹⁹⁷. Las tasas de incidencia notificadas fueron de 0,18 por 100 pacientes-año para tofacitinib y 0,17 por 100

pacientes-año para baricitinib. Esta incidencia no supera la estimada en la población general con AR, que oscila entre 1,05 y 4,1 casos de EPID por 1.000 pacientes.

La evidencia más sólida que respalda el posible papel beneficioso de los inhibidores de JAK en la EPID-AR proviene de un estudio de cohorte retrospectivo realizado en más de 28.000 pacientes con AR en EEUU¹⁹⁸. Entre todos los FAMEb, los pacientes tratados con tofacitinib presentaron la menor incidencia de EPID, con una tasa de incidencia bruta de 1,47 por 1.000 personas-año. Tras ajustar por covariables, tofacitinib demostró una reducción del 69% en el riesgo de EPID en comparación con los pacientes tratados con adalimumab (HR ajustado: 0,31).

También se ha identificado un metaanálisis basado en 10 de los estudios ya citados, en los que la mayoría de los pacientes fueron tratados con tofacitinib o baricitinib, aunque también se incluyeron casos de upadacitinib y filgotinib¹⁹⁹. Los datos sugieren que los inhibidores de JAK producen una mejoría modesta pero significativa en las pruebas de función pulmonar, específicamente en la CVF y en la DLCO. En el análisis combinado, se observó un aumento del 2,07 % en la CVF (IC 95%: 0,57–3,58; $p = 0,007$) y del 3,12 % en la DLCO (IC 95%: 2,11–4,12; $p < 0,001$). Además, al menos un 11 % de los pacientes presentó mejoría en la TC pulmonar. La proporción estimada de pacientes con empeoramiento de una EPID preexistente fue del 5 % (IC 95%: 0,01–0,11), y el riesgo de desarrollar EPID de novo fue bajo, con una tasa de incidencia combinada de 0,20 por 1.000 personas-año. La frecuencia de efectos adversos fue del 14 % (IC 95%: 0,08–0,21), mientras que la de infecciones clínicamente significativas osciló entre el 4,5% y el 25%.

Teniendo en cuenta todos estos resultados no se ha demostrado que RTX, ABA, los inhibidores de IL-6 o los inhibidores de JAK aumenten el riesgo de exacerbación o progresión de la EPID-AR. Su perfil de efectos adversos en estos pacientes es similar al ya conocido.

La calidad global de la evidencia se ha considerado entre baja y muy baja para los estudios observacionales sin grupo comparador, en su mayoría sin control de factores de confusión y con un tamaño muestral reducido.

El GE destaca que la ausencia de información sistemática sobre la evolución de las PFR antes del inicio del tratamiento biológico, junto con la falta de datos de seguimiento en muchos de los pacientes incluidos, impide asumir que todos presenten una EPID activa y progresiva. Esta limitación metodológica introduce un elevado grado de incertidumbre y variabilidad en la evaluación de la eficacia de los tratamientos, lo que dificulta la obtención de conclusiones

sólidas. Por este motivo, las recomendaciones se sustentan fundamentalmente en su perfil de seguridad.

En el balance entre beneficios y riesgos, se considera que ABA, RTX, inhibidores de IL-6 e inhibidores de JAK son opciones seguras para el manejo de la EPID-AR. Aunque un metaanálisis identificó a RTX como el único biológico que mejora la CVF y existen estudios observacionales que respaldan su eficacia en pacientes con enfermedad activa y progresiva, el GE considera que, atendiendo a su perfil global de eficacia y seguridad, no debe priorizarse sobre ABA, inhibidores de JAK o inhibidores de IL-6.

Como conclusión final, y en base a su experiencia y al análisis conjunto de los datos disponibles, el GE estima que no existen motivos suficientes para establecer una jerarquización entre estos tratamientos en pacientes con EPID-AR.

Sin embargo, el GE también señala que de acuerdo con la última alerta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)³ sobre el uso de inhibidores de la JAK, emitida tras los resultados finales del estudio ORAL Surveillance¹, se han establecido nuevas recomendaciones para todas sus indicaciones.

Antifibróticos

Se han identificado tres estudios que han evaluado la eficacia y seguridad de los antifibróticos nintedanib y pirfenidona en pacientes con AR-EPID en los últimos años²⁰⁰⁻²⁰².

Nintedanib ha sido formalmente aprobado por las autoridades sanitarias para el tratamiento de la FPP, independientemente de la enfermedad subyacente, basándose en el ensayo INBUILD, que demostró una reducción significativa en la tasa anual de descenso de la CVF en estos pacientes. En un análisis específico que incluyó a los 89 pacientes con EPID-AR, la eficacia del fármaco fue comparable a la observada en otras enfermedades²⁰⁰. Específicamente, tras 52 semanas de tratamiento, el cambio promedio en la CVF fue de $-82,6$ mL/año en el grupo tratado con nintedanib, frente a $-199,3$ mL/año en el grupo placebo, con una diferencia de $116,7$ mL/año (IC 95%: $7,4$ a $226,1$; $p = 0,037$).

La eficacia de la pirfenidona como tratamiento para la EPID-AR fue evaluada en el ECA TRAIL1, un estudio cuyo poder estadístico se vio limitado por la interrupción del reclutamiento debido a la pandemia de COVID-19, lo que impidió alcanzar el tamaño muestral previsto²⁰². Aunque no se alcanzó el objetivo primario (≥ 10 % de disminución en el porcentaje previsto de CVF o muerte en un año), el tratamiento con pirfenidona se asoció con una reducción significativa en la velocidad de deterioro de la CVF en comparación con placebo. La progresión pulmonar ocurrió

en el 25 % de los pacientes tratados con pirfenidona, frente al 32% en el grupo placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,35$). En un análisis post hoc, su efecto terapéutico fue especialmente evidente en pacientes con patrón NIU, alcanzando en este grupo la significación estadística.

En otro estudio observacional²⁰³, tanto nintedanib como pirfenidona redujeron el deterioro de la CVF y la DLCO a los 18 meses, con una disminución significativa en la tasa de caída del porcentaje previsto de CVF (0,3% anual tras el inicio vs. 6,2% anual antes del inicio; $p = 0,03$), aunque sin impacto significativo en la CVF absoluta ni en la DLCO.

Otras consideraciones: Las guías de 2023 del American College of Rheumatology (ACR) y del American College of Chest Physicians (CHEST) recomiendan condicionalmente la pirfenidona como opción terapéutica de segunda elección en pacientes con EPID-AR progresiva que no responden al tratamiento de primera línea²⁰⁴.

Otros cuatro estudios observacionales han proporcionado datos complementarios sobre la eficacia y seguridad de los antifibróticos en la práctica clínica. A diferencia de los ECA, donde los antifibróticos solo ralentizaron la tasa de disminución de la CVF sin detener ni revertir el proceso fibrótico^{196, 205}, los estudios en vida real han demostrado una estabilización e incluso una leve mejoría de este parámetro. En un estudio se observó una estabilización de la función pulmonar a los seis meses, con leves incrementos no significativos en la CVF ($62,5 \pm 20,04$ a $63,2 \pm 18,2$; $p = 0,3$) y en la DLCO ($70,1 \pm 15,2$ a $72,1 \pm 12,4$; $p = 0,15$)²⁰⁶. En otro estudio describieron una estabilización inicial de la CVF a los seis meses, seguida de una mejoría modesta (+4,7%; $p = 0,023$) al año, mientras que la DLCO mostró un ligero descenso no significativo (-3,8%; $p = 0,175$)²⁰¹. De manera similar, se reportó que el tratamiento antifibrótico detuvo el deterioro de la CVF, pasando de una disminución de 300 ± 500 mL/año antes del tratamiento a una mejoría de 200 ± 400 mL/año ($p = 0,336$), mientras que la DLCO mostró una ligera tendencia descendente, sin significación estadística (3% antes del tratamiento vs. 2,9% después del tratamiento; $p = 0,75$)²⁰⁷. En los cuatro estudios, los cambios en la CVF fueron similares entre nintedanib y pirfenidona. En estos estudios observacionales se confirma la seguridad de los antifibróticos en combinación con glucocorticoides, FAMEsc/inmunosupresores (LEF, MTX, y micofenolato [MMF]), así como con agentes biológicos, principalmente ABA, RTX o inhibidores de JAK.

Los efectos adversos fueron frecuentes, con tasas más altas en los ECA (100%) en comparación con los estudios observacionales (25–81,5%), probablemente debido a una monitorización más estricta. Los más comunes fueron los síntomas gastrointestinales y la hepatotoxicidad. La interrupción del tratamiento por efectos adversos también fue algo más frecuente en los

estudios observacionales (30–46%) frente a los ECA (23,8% en INBUILD y 24% en TRAIL1). Las reducciones permanentes de dosis fueron habituales, con una frecuencia del 21,4–40% para nintedanib y del 14% para pirfenidona.

Finalmente, dos estudios sugieren que cambiar a pirfenidona podría ser una alternativa viable en pacientes con intolerancia a nintedanib, aunque la evidencia se limita a 19 casos, de los cuales 13 (68,4%) lograron continuar con éxito el segundo tratamiento antifibrótico^{201, 203}.

La calidad de la evidencia fue considerada moderada para las variables de resultado evaluadas en los ECA, y muy baja para aquellas procedentes de estudios observacionales sin grupo comparador, sin control de los posibles factores de confusión y con un tamaño muestral reducido.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada muestran que el tratamiento con nintedanib es eficaz en la EPID-AR, al demostrar una reducción significativa en la tasa anual de descenso de la CVF en estos pacientes. En el caso de la pirfenidona, los resultados sugieren que podría constituir una alternativa a nintedanib en caso de intolerancia a este fármaco.

El GE, en base a su experiencia y considerando la mayor evidencia de eficacia disponible, considera que se debería priorizar el uso de nintedanib como agente antifibrótico en estos pacientes.

Inmunodepresores

Solo se ha identificado un nuevo estudio que ha evaluado la eficacia de los FAMEsc e inmunosupresores en el tratamiento de la EPID-AR. Este estudio multicéntrico, basado en la cohorte coreana de EPID-AR (Korean RA-ILD cohort), analizó la relación entre el uso de MTX, LEF y tacrolimus con la progresión de la enfermedad²⁰⁸. Se incluyeron prospectivamente 143 pacientes entre 2015 y 2018, con un seguimiento de tres años. La progresión de la EPID se definió como una reducción ≥ 10 % en la CVF, una disminución ≥ 15 % en la DLCO, o la muerte por insuficiencia respiratoria.

Durante un seguimiento medio de 33 meses, 64 pacientes presentaron progresión de la EPID. Ni el MTX (HR ajustado 1,06; IC 95 %: 0,59–1,89), ni la LEF (aHR 1,75; IC 95 %: 0,88–3,46), ni el tacrolimus (aHR 0,94; IC 95%: 0,52–1,72) se asociaron con un mayor riesgo de progresión de la EPID. Sin embargo, en los pacientes con función pulmonar muy deteriorada, la LEF sí se asoció con un mayor riesgo de progresión (aHR 8,42; IC 95%: 2,61–27,15).

Otras consideraciones: cabe destacar que las guías del ACR/CHEST 2023 también priorizan el uso de micofenolato de mofetilo (MMF) como inmunosupresor de elección²⁰⁴. No obstante, no existen ECA que respalden su uso en la EPID-AR y la evidencia publicada sigue siendo escasa. Hay un estudio en el que se describieron una mejoría funcional y radiológica en una serie de tres pacientes²⁰⁹.

En un estudio multicéntrico que analizó la mortalidad a lo largo de los últimos 25 años en una cohorte de 290 pacientes con EPID-AR en el Reino Unido, comparada con 290 controles con AR sin esta complicación y de igual edad y sexo, se observó una mayor mortalidad, tanto general como por causa respiratoria, en los pacientes tratados con ciclofosfamida o azatioprina (AZA), en comparación con aquellos tratados con MMF²¹⁰.

Por último, en otro estudio compararon el uso de AZA y MMF en pacientes con EPID fibrosante asociada a conectivopatías, incluyendo 15 con EPID-AR. Ambos grupos mantuvieron una función pulmonar estable a lo largo del tiempo. El grupo tratado con AZA mostró una mejoría marginal, aunque con una mayor frecuencia de efectos adversos²¹¹.

La calidad de la evidencia fue considerada muy baja para los estudios observacionales sin grupo comparador, la mayoría de ellos sin control de posibles factores de confusión y con un tamaño muestral reducido.

El GE, en base a su experiencia y a los datos previamente expuestos, considera que, en lo que respecta a este grupo de fármacos, las recomendaciones del documento anterior sobre EPID, elaborado por la Unidad de Investigación de la SER, siguen siendo vigentes. Estas pueden consultarse en el Anexo 2 o en la página web de la SER.

Consideraciones específicas sobre los inhibidores del TNF

Aunque los inhibidores del TNF no se incluyeron en la pregunta de investigación, el GE ha considerado necesario aportar información al respecto. Su uso en pacientes con EPID-AR sigue siendo un tema controvertido. En un estudio retrospectivo realizado a partir de los registros de salud del Departamento de Asuntos de Veteranos de EEUU, se compararon pacientes con EPID-AR tratados con Inhibidores del TNF frente a otros biológicos²¹². Se emparejaron 237 pacientes que iniciaron tratamiento con Inhibidores del TNF con 237 que iniciaron otros tratamientos, con un seguimiento de hasta tres años. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de hospitalización por causa respiratoria ni en la mortalidad general o respiratoria entre los grupos.

En otro estudio realizado en población asiática (Taiwán), utilizando la base de datos TriNetX, se comparó retrospectivamente la mortalidad en pacientes con EPID-AR tratados con ABA frente a Inhibidores del TNF. Se incluyeron 895 pacientes en cada grupo. El grupo tratado con ABA presentó un mayor riesgo de mortalidad y una mayor necesidad de ventilación mecánica²¹³.

También se ha publicado una revisión sistemática con metaanálisis que investigó la asociación entre distintos tratamientos y el riesgo de desarrollar EPID-AR, elaborada a partir de los datos de 40 estudios (24 ensayos clínicos aleatorizados), con un total de 486 465 pacientes con AR y 3 928 casos incidentes de EPID. Los resultados de los ensayos no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de desarrollar EPID con ninguno de los fármacos analizados: MTX, Inhibidores del TNF, TCZ, tofacitinib (Oral Surveillance) y baricitinib. En los estudios observacionales, el uso de MTX mostró un posible efecto protector, reduciendo en un 51 % las probabilidades de desarrollar EPID (OR 0,49; IC 95%: 0,32–0,76), en comparación con los pacientes que no recibieron dicho tratamiento. Además, como se mencionó anteriormente, al comparar tofacitinib con adalimumab, se observó una disminución significativa del 64 % en las probabilidades de desarrollar EPID²¹⁴.

Por último, se ha publicado una revisión sistemática con metaanálisis que evaluó la eficacia de los FAMEb (ABA, RTX, TCZ, inhibidores de JAK y del TNF) en pacientes con EPID-AR, administrados solos o en combinación con FAMEsc o inmunosupresores¹⁸⁸. El análisis incluyó 17 estudios clínicos con un total de 1.315 pacientes. En el análisis global, no se observaron diferencias significativas en la CVF ($p = 0,36$) ni en la DLCO ($p = 0,46$) tras el tratamiento. En el análisis por subgrupos, únicamente RTX se asoció con una mejoría significativa en la CVF (diferencia media: $-4,62$; IC 95%: $-8,90$ a $-0,33$; $p = 0,03$). La evaluación radiológica mostró estabilidad o mejoría en la mayoría de los casos, con una tasa de no progresión en la TC pulmonar del 79,2% (IC 95%: 74,6–83,4%; $p = 0,015$). La mortalidad atribuida a progresión de la EPID fue del 4,9% (IC 95%: 3,5–6,5%; $p = 0,000$), siendo más elevada en los pacientes tratados con RTX (16,5 %) que en aquellos que recibieron Inhibidores del TNF (6,4%).

Otras consideraciones: a pesar de que los estudios recientes sobre el riesgo de desarrollar o exacerbar una EPID son tranquilizadores, la existencia de casos descritos en pacientes en monoterapia con inhibidores del TNF, o tratados por colitis ulcerosa o espondiloartritis^{179, 180}, obliga a mantener una actitud prudente, ya que no puede descartarse un riesgo aún no bien caracterizado y probablemente sobreestimado. Por este motivo, el grupo elaborador, basándose en su experiencia, sigue recomendando minimizar riesgos y priorizar otras

alternativas terapéuticas en pacientes con EPID-AR en los que se vaya a iniciar un tratamiento biológico.

En pacientes con AR y EPID que ya reciben tratamiento con inhibidores del TNF, la evidencia actual no respalda su suspensión si la enfermedad articular está controlada y la EPID se mantiene estable, ya que no existen razones fundamentadas para contraindicar su uso de forma sistemática

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación.

El GE considera que, en nuestro contexto, no existen inequidades relevantes en el acceso a los FAMEb, inhibidores de JAK y agentes antifibróticos. Asimismo, valora que, gracias a la experiencia acumulada en los últimos años, el uso de estos fármacos es probablemente aceptado en la práctica clínica por parte de todos los agentes implicados (autoridades sanitarias, especialistas y pacientes).

Además, en opinión del GE, la presencia de factores pronósticos no parece influir de manera significativa en la equidad de respuesta al tratamiento con estos fármacos, ni en su aceptabilidad o factibilidad de implementación.

Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes.

El GE considera, según su criterio, que es poco probable que exista variabilidad significativa en la manera en que los pacientes valoran los desenlaces principales.

Utilización de recursos.

No se ha llevado a cabo una búsqueda específica sobre los costes de los fármacos evaluados, dado que este aspecto suele quedar fuera del alcance de los documentos de recomendaciones. Por ello, el grupo elaborador estima que no dispone de información suficiente para realizar una valoración formal sobre la utilización de recursos.

No obstante, se considera razonable suponer que la inversión en estos tratamientos podría estar justificada si contribuye a reducir ingresos hospitalarios por exacerbaciones o causas respiratorias, evitar la necesidad de trasplante pulmonar y disminuir el consumo global de recursos sanitarios.

9.4. Riesgo cardiovascular

Se ha demostrado que los sujetos con AR presentan una mayor mortalidad cardiovascular (CV) que la población de la misma edad y sexo^{215, 216}. Esto se debe al desarrollo de un proceso de aterogénesis acelerada²¹⁷. Se ha calculado que el riesgo relativo de desarrollo de un episodio CV en sujetos con AR es de alrededor del doble que las personas de la misma edad y del mismo sexo sin este proceso²¹⁸. Además, la cardiopatía isquémica (CI) secundaria a aterosclerosis coronaria representa la primera causa de mortalidad CV en pacientes con AR. El incremento de episodios CV en sujetos con AR es independiente de la presencia de los factores tradicionales de riesgo CV²¹⁸. Factores genéticos, como la presencia de alelos HLA-DRB1*0401 y HLA-DRB1*0404 y una inflamación crónica persistente, favorecen el desarrollo de episodios CV en estos sujetos²¹⁹.

Enfermedad cardiovascular subclínica en la artritis reumatoide

Los pacientes con AR presentan un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca²²⁰ y aterosclerosis subclínica²²¹, las cuales pueden ser diagnosticadas mediante pruebas no invasivas.

Un estudio realizado en sujetos con AR de larga evolución y que no presentaban factores de riesgo CV clásicos utilizando ecocardiografía transtorácica, confirmó que los sujetos con AR tienen una mayor incidencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, además de una mayor frecuencia de desarrollo de hipertensión arterial pulmonar subclínica²²². Estos hallazgos pueden explicar la mayor incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva que se observa en estos sujetos.

Diferentes pruebas útiles para detectar aterosclerosis subclínica han confirmado ser también válidas para corroborar la existencia de una aterogénesis acelerada en sujetos con AR²²¹. Entre éstas, la valoración de la función endotelial mediante la ultrasonografía de la arteria braquial, un marcador predictivo de aterosclerosis en fase precoz²²³, demostró la existencia de disfunción endotelial en sujetos con AR de larga evolución sin factores de riesgo CV clásicos²²⁴ y también la existencia de disfunción endotelial en sujetos jóvenes con AR de reciente comienzo²²⁵.

Otro marcador no invasivo de aterosclerosis útil en la AR es la determinación del grosor del complejo íntima-media (GIM) de la arteria carótida mediante ultrasonografía de la arteria carótida común²²¹. Este grupo demostró la presencia de un GIM carotídeo anormalmente alto

en una serie de sujetos con AR de larga evolución que no tenían factores tradicionales de riesgo clásicos de aterosclerosis ni historia previa de episodios CV comparados con una población control²²⁶. Además, se observó que en estos sujetos sin factores tradicionales de riesgo CV había una mayor incidencia de placas de ateroma a nivel carotídeo, que se correlacionaba con una mayor duración de la enfermedad y con la presencia de manifestaciones extraarticulares de este proceso²²⁶. También se comprobó que valores persistentemente elevados de proteína C reactiva se asociaban a un mayor GIM carotídeo en sujetos con AR de larga evolución²²⁷. Finalmente, se estableció una relación pronóstica entre la presencia de aterosclerosis subclínica en la zona de la carótida, los episodios CV y la mortalidad a largo plazo en sujetos con AR. Así, se confirmó en un estudio de seguimiento de 5 años que la determinación del GIM carotídeo tiene un alto valor predictivo, ya que un GIM carotídeo superior a 0,90mm se asocia a un alto riesgo de episodios CV en el seguimiento de estos sujetos²²⁸.

En un estudio, las placas ateroscleróticas carotídeas predijeron de forma independiente el desarrollo de síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes con AR. Además, la incidencia de SCA fue de 2,5 y 4,3 veces mayor dependiendo de si la presencia de placas fue unilateral o bilateral²²⁹.

Una aplicación interesante del TAC es la evaluación del *score de calcio en las arterias coronarias* (CAC), que representa una medida sustitutiva de la aterosclerosis coronaria para la estratificación del riesgo CV. El CAC caracteriza la aterosclerosis avanzada y ha demostrado ser un predictor independiente de eventos coronarios en la población general. Un estudio reciente encontró una mayor puntuación de *score* CAC en individuos con AR en comparación con los controles emparejados, especialmente en pacientes con una larga duración de la enfermedad (> 10 años)²³⁰.

Influencia del tratamiento de la artritis reumatoide en el riesgo cardiovascular

Una vez que se establecen las pruebas de un mayor riesgo CV en la AR, el siguiente paso es establecer una estrategia terapéutica encaminada a la reducción del riesgo CV en sujetos con esta enfermedad.

En este sentido, se comprobó que el tratamiento activo de la enfermedad disminuye el riesgo de mortalidad CV²¹⁷. Datos recientes confirmaron una reducción de la mortalidad en la AR por la disminución de la incidencia de infarto de miocardio como consecuencia de un tratamiento más intensivo de esta enfermedad reumática²³¹.

Krause *et al.* observaron que los sujetos con AR que experimentaban una buena respuesta clínica mediante el tratamiento de fondo con MTX también tenían una menor mortalidad CV que aquellos que eran refractarios a este tratamiento²³². Choi *et al.* demostraron que, a pesar de tener peores factores pronósticos de mortalidad, los sujetos tratados con MTX no presentaban en el seguimiento una mayor tasa de episodios CV²³³. Aunque el MTX incrementa los valores de homocisteína, su efecto beneficioso sobre la actividad de la enfermedad y especialmente sus propiedades antiinflamatorias explicarían la reducción de la aterogénesis acelerada y, en consecuencia, de la mortalidad CV durante el seguimiento en los pacientes con AR.

Estudios poblacionales recientes han demostrado que el empleo de tratamientos biológicos en sujetos con AR refractaria a tratamiento convencional reduce la mortalidad global y, en particular, la mortalidad CV en estos sujetos²³⁴. Los tratamientos biológicos con bloqueadores del TNF α mejoran la función endotelial en sujetos con AR refractarios a MTX²³⁵⁻²³⁷. Igualmente, se ha comprobado que el empleo de RTX en sujetos refractarios a bloqueadores del TNF α es capaz de producir una mejoría rápida y persistente de la función endotelial²³⁸. Puesto que la disfunción endotelial es un mecanismo clave en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, la mejoría de la disfunción endotelial con estos fármacos podría ser en el futuro una diana terapéutica en sujetos con AR grave. Por otro lado, aunque un primer estudio no demostró regresión de la aterosclerosis subclínica a nivel carotídeo con el empleo de bloqueadores del TNF α en una serie de pacientes con AR grave y de larga evolución en un seguimiento de 3 años²³⁹, otro estudio posterior describió un efecto beneficioso de estos fármacos, que reducen de forma significativa el GIM carotídeo en sujetos con AR²⁴⁰.

El uso de terapias biológicas en pacientes con AR, en particular los antagonistas de TNF- α , tiene un efecto protector contra los eventos CV. Un metaanálisis que abarcó 16 estudios mostró una disminución del 31% para cualquier evento CV y del 19% para el IAM²⁴¹. Asimismo, el riesgo de eventos CV (IAM, accidente cerebrovascular y muerte CV) en pacientes incluidos en el registro CORRONA se redujo en el subgrupo tratado con antagonistas del TNF- α en comparación con el subgrupo que recibió MTX u otros FAME (HR 0,39)²⁴². Este efecto fue probablemente mediado por la reducción en la carga inflamatoria asociada a la AR.

El TCZ debido a su efecto en los lípidos con elevaciones del colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos se relacionó con un posible incremento del riesgo cardiovascular que no se pudo demostrar en los ensayos clínicos²⁴³. Sin embargo, al reducir la carga inflamatoria de la enfermedad el TCZ demostró que podría reducir el perfil proaterotrombótico a través del restablecimiento de la función endotelial, la reducción del estrés oxidativo y la inhibición del

perfil protrombótico e inflamatorio de los monocitos²⁴⁴. En el estudio ENTRACTE, un ensayo clínico de seguridad en pacientes con artritis reumatoide y factores de riesgo cardiovascular y cuyo objetivo era el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio fatal y no fatal, muerte súbita de origen cardiovascular o muerte de causa desconocida), se demostró que el TCZ era no inferior al ETN después de un seguimiento medio de 3,2 años²⁴⁵.

Por lo que respecta a los inhibidores de la JAK quinasa, tanto en los ensayos clínicos como en los estudios de extensión no se ha demostrado un aumento en la incidencia de efectos secundarios graves, entre los que se incluyen los eventos cardiovasculares mayores y los tumores, en comparación con lo esperado en poblaciones tratadas con otros fármacos como con los fármacos comparadores. En el caso del tofacitinib se ha asociado con una baja incidencia de eventos cardiovasculares²⁴⁶, sin embargo en el estudio ORAL SURVEILLANCE¹, un ensayo clínico de seguridad en pacientes con artritis reumatoide y factores de riesgo cardiovascular, se demostró que el tofacitinib no cumplía la no inferior en comparación con los inhibidores del TNF, demostrando un aumento de la tasa de incidencia tanto de eventos cardiovasculares mayores, tumores, eventos tromboembólicos, infecciones y en general de mortalidad, sobre todo en las personas mayores de 65 años, fumadoras y con historia de eventos cardiovasculares mayores.

Estos hallazgos han hecho que tanto la ACR como la EMA² y la AEMPS³ hayan elaborado unas recomendaciones para el uso de los fármacos inhibidores de la JAK en patologías inflamatorias limitando su uso en personas con los factores de riesgo mencionados. Dada la importancia y repercusión de estas recomendaciones de obligado cumplimiento se ha actualizado esta recomendación.

Los AINE aumentan las tasas de morbilidad y mortalidad CV en la población general. El riesgo es probablemente menos importante en sujetos con AR debido a los efectos beneficiosos de estos medicamentos sobre el control de la inflamación, mejorando secundariamente la actividad física, sin embargo, se debe ser muy cauteloso en su prescripción, especialmente en pacientes con enfermedad CV documentada o factores de riesgo CV clásicos²⁴⁷.

Los glucocorticoides también muestran un efecto doble. Por un lado, pueden promover la aterogénesis al inducir efectos negativos sobre los lípidos, el metabolismo de la glucosa y el control de la presión arterial, especialmente cuando se usan durante un largo período de tiempo. Sin embargo, cuando se usan de manera aguda y por períodos cortos de tiempo, pueden ser beneficiosos al reducir la inflamación y mejorar la movilización, especialmente en las

primeras etapas de la enfermedad. Dado que el riesgo CV aumenta con la dosis acumulada de glucocorticoides²⁴⁸, deben prescribirse a la dosis más baja y durante el tiempo más breve posible²⁴⁷.

Influencia de tratamientos «no reumatológicos» para la reducción del riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide

El control estricto de los factores de riesgo CV clásicos es de importancia primordial en los sujetos con AR para la reducción del riesgo CV global asociado a esta enfermedad. En este sentido, el control del perfil lipídico, que frecuentemente está alterado como consecuencia de la inflamación crónica asociada a este proceso²¹⁷, es un punto clave para considerar en el manejo terapéutico de la AR. En un ensayo clínico a largo plazo, el tratamiento con estatinas demostró una reducción de los parámetros clínicos y biológicos de inflamación en sujetos con AR de larga evolución²⁴⁹. Además, el uso de estatinas se ha relacionado con una mejoría de la disfunción endotelial en sujetos con AR^{250, 251}. Y de la misma forma, el estudio RORA-AS demostró la regresión de las placas ateroscleróticas a nivel carotídeo en pacientes con AR tratados con rosuvastatina durante 18 meses²⁵¹. En el estudio ORAL SURVEILLANCE se ha demostrado que en pacientes con antecedentes de enfermedad arteriosclerótica las estatinas reducen el riesgo de eventos cardiovasculares mayores hasta hacerlos comparables a los inhibidores del TNF²⁵².

Estratificación del riesgo cardiovascular en sujetos con artritis reumatoide

Puesto que la AR hoy en día se considera, por sí misma, claramente como un factor de riesgo CV independiente, es obligatorio el análisis individual del riesgo CV global en los sujetos durante el curso de esta enfermedad.

La utilización de las tablas de la guía SCORE de riesgo CV adaptadas para cada grupo poblacional junto con la valoración clínica de la gravedad de la enfermedad son 2 puntos clave en el manejo del riesgo CV en la AR. Sin embargo, no hay en este momento una recomendación unánime basada en guías de práctica clínica para el abordaje de este aspecto clínico clave en el tratamiento de estos sujetos. En España, el inicio del tratamiento con estatinas debería llevarse a cabo de acuerdo con las guías españolas de riesgo CV adaptadas a la población del sur de Europa según la guía SCORE y que permite estimar el riesgo de mortalidad CV a 10 años en función del sexo, la edad, los valores de presión arterial sistólica, el hábito tabáquico y las cifras de colesterol total²⁵³.

Es importante considerar que un estudio reciente ha demostrado que la magnitud del riesgo CV en la AR es similar a la observada en sujetos con diabetes de tipo 2²⁵⁴. Por esto, para establecer el riesgo CV de los sujetos con AR en su justa medida es importante identificar factores inherentes a esta enfermedad inflamatoria crónica que se han visto relacionados con el desarrollo de aterogénesis acelerada y con los episodios CV. En este sentido, se observó que sujetos con factor reumatoide positivo o que presentan anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP) positivos tienen una enfermedad más grave y un peor pronóstico CV²⁵⁵. Por otro lado, se observó una asociación frecuente entre anticuerpos anti-CCP y alelos HLA-DRB1*04 asociados a mayor riesgo CV²⁵⁶. Por esto, las pruebas de asociación de los alelos HLA-DRB1*0401 y HLA-DRB1*0404 al desarrollo de disfunción endotelial²²⁴, y con un mayor riesgo de episodios CV²¹⁹, enfatizan la importancia pronóstica de la positividad de los anticuerpos anti-CCP. Por último, la duración de la AR y la presencia de una enfermedad clínica más grave (aquellos sujetos con manifestaciones extraarticulares) son otros marcadores pronósticos de enfermedad CV en la AR^{226, 227}. Por este motivo y de acuerdo con el consenso “*EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics*”, es recomendable multiplicar el riesgo CV estimado según las tablas SCORE por un factor 1,5 puntos²⁴⁷. Lamentablemente, el uso de este factor multiplicador en la AR es insuficiente en muchos casos^{257, 258} y el uso de herramientas diagnósticas no invasivas, en particular el uso de la ultrasonografía carotídea para identificar mejor a los pacientes en riesgo de tener episodios CV es defendido por el consenso EULAR. Dado que las placas carotídeas se asocian con un riesgo CV muy alto, esta técnica podría utilizarse particularmente en aquellos pacientes con AR que estén incluidos en la categoría de riesgo CV moderado de acuerdo con la tabla SCORE²⁴⁷.

Los clínicos que valoran al sujeto con AR deben establecer como primera medida una estrategia de prevención primaria CV, inicialmente basada en recomendaciones generales de hábitos de vida: realización de actividad física moderada de forma regular, una dieta «cardiosaludable» con reducción del consumo de grasas saturadas, grasas hidrogenadas, colesterol y azúcares refinados, así como, control del peso y de la presión arterial más la supresión del tabaco. En cuanto al manejo de la hipertensión arterial en el paciente con AR, las recomendaciones son las mismas que las que aplican para la población general²⁴⁷. Además, en función de las guías SCORE adaptadas a la población del sur de Europa para sujetos con AR, se debe iniciar un tratamiento con estatinas en aquellos sujetos de muy alto riesgo (SCORE superior al 10%) para alcanzar objetivos terapéuticos de colesterol LDL <70mg/dl o al menos alcanzar una reducción de las cifras de colesterol LDL >50%²⁵⁹.

Comorbilidad cardiovascular

Pregunta clínica 14 (nueva)

En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares y enfermedad tromboembólica de los tratamientos con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos?

Contexto/Antecedentes

Distintos estudios epidemiológicos han mostrado que los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (AR) tienen mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares que la población general de similares características²⁶⁰. La evidencia sugiere que la inflamación crónica se asocia con una progresión acelerada de la aterosclerosis, lo que incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico^{261, 262}. Considerando esta relación, se puede inferir que el uso de medicamentos capaces de controlar la inflamación de la enfermedad reduciría el riesgo de eventos cardiovasculares. Diversos estudios han demostrado que esto es cierto, pero hay diferencias entre ellos. Surge pues como una necesidad, el analizar la evidencia disponible sobre los distintos fármacos biológicos y dirigidos disponibles, para mejorar la atención de nuestros pacientes.

Recomendaciones

Recomendación 18: En pacientes con artritis reumatoide, sin factores de riesgo cardiovascular o enfermedad tromboembólica asociados, se podrían utilizar indistintamente los FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos. [Recomendación fuerte a favor](#)

Recomendación 19: En pacientes con artritis reumatoide de edad ≥ 65 años o que presenten factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o tromboembólica, no se recomienda el uso de FAME sintéticos dirigidos, a menos que no exista otra opción terapéutica. En caso de su utilización, se deben usar la dosis más baja posible y controlar de forma estricta los factores de riesgo cardiovascular. [Recomendación débil a favor](#).

Consideraciones clínicas relevantes

- Consideraciones de evaluación previa y monitorización:

- Antes y después de iniciar el tratamiento con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos se debe evaluar la presencia de factores de riesgo cardiovascular y de enfermedad tromboembólica potencialmente tratables.

Justificación

Estas recomendaciones se han realizado en base a los resultados de ECA y estudios observacionales sobre eventos cardiovasculares y tromboembólicos en pacientes con AR tratados con FAME biológicos y sintéticos dirigidos.

Los estudios con FAME biológicos van en la misma línea, mostrando un riesgo de eventos cardiovasculares y tromboembólicos similar en los pacientes que los reciben frente a placebo o FAME sintético convencional. En los estudios con FAME sintéticos dirigidos se describen hallazgos similares cuando se analiza la población general, aunque se observa una mayor incidencia, que no alcanza la significación estadística, en los grupos que asocian presencia de factores de riesgo cardiovascular con uso de mayores dosis.

Las recomendaciones emitidas son débiles debido a la escasa calidad de la evidencia disponible. El uso de estos fármacos puede ser beneficioso en los pacientes que no presenten factores de riesgo cardiovascular o en los que estos factores han sido controlados o no haya otras alternativas.

Justificación detallada

FAME biológicos

FAMEb vs. FAMEsc

Se han identificado tres RS que evalúan la seguridad de los FAMEb para el tratamiento de pacientes con AR²⁶³⁻²⁶⁵ frente a los FAMEsc.

La primera RS incluyó 31 estudios observacionales en pacientes con AR en tratamiento con FAMEb, que compararon la ocurrencia de eventos adversos en pacientes sin exposición a FAMEb²⁶³. La segunda RS incluyó 10 ECA y 8 estudios observacionales. Esta revisión incluyó estudios en pacientes con AR, pero también con artritis psoriásica y lupus eritematoso sistémico que evaluaran la ocurrencia de eventos adversos cardiovasculares con el uso de FAMEb en comparación a otros FAMEsc²⁶⁴. La tercera RS proporcionó la información para la actualización de las recomendaciones de EULAR para el manejo de los pacientes con AR. En ella se incluyeron

8 ECA y 5 revisiones no sistemáticas que reportaron la ocurrencia de eventos adversos en pacientes con AR en tratamiento con FAMEb y FAMEsc²⁶⁵.

La calidad de la evidencia fue considerada baja o muy baja ya que el cuerpo de evidencia se compone principalmente de estudios no aleatorios, debido también a la imprecisión, bien porque el IC95% cruza la línea del no efecto o porque cruza el umbral del efecto clínicamente relevante, la heterogeneidad entre los estudios y por posibles sesgos de publicación.

El grupo elaborador considera que el efecto sobre el riesgo de eventos cardiovasculares de los FAMEb sobre los FAMEsc es pequeño ya que, aunque se ha incluido un número relevante de pacientes procedentes de las RS identificadas, no se han observado diferencias importantes entre ambos grupos.

En cuanto al desarrollo de MACE e insuficiencia cardíaca hay un mayor porcentaje de eventos en el grupo tratado con FAMEsc, sin embargo, los estudios incluidos son muy heterogéneos donde se comparan múltiples fármacos, con alto sesgo de imprecisión y en el caso de la mortalidad con muy pocos eventos. En este caso habría que tener en cuenta que la actividad de la enfermedad podría ser un factor de confusión, ya que los pacientes en tratamiento con FAMEb tienen un mejor control de la inflamación.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el uso de FAMEb es tan seguro como el uso de los FAMEsc.

Otras consideraciones: Registros nacionales, alemanes (RABBIT), franceses, y estudios de gran tamaño procedentes de bases de datos de aseguradoras americanas (STAR-RA), no han mostrado diferencias en cuanto a desarrollo de eventos cardiovasculares y tromboembólicos, al comparar FAMEsc con FAMEb²⁶⁶⁻²⁶⁸.

El grupo elaborador, en base a su experiencia y el análisis de la evidencia disponible, considera que los FAMEb pueden ser utilizados en pacientes con AR que no presenten factores de riesgo cardiovascular significativos.

Anti-IL-6

Tocilizumab vs. inhibidores del TNF

Se han identificado 2 RS^{265, 269} que informaron sobre la comparación de tocilizumab con otros FAMEb.

La primera²⁶⁵ incluyó un estudio no aleatorizado (seguimiento de cohorte)²⁷⁰, que analizó la seguridad de los inhibidores del TNF frente a tocilizumab, evaluando el riesgo de MACE, IAM y ACV en el tratamiento de pacientes con AR, con un seguimiento de más de 40.000 personas-año y además un ECA²⁴⁵ (estudio ENTRACTE), que informó sobre la incidencia de MACE con el uso de tocilizumab en comparación con etanercept. La segunda²⁶⁹ incluyó 2 estudios no aleatorizados^{271, 272}, que informaron sobre la comparación de tocilizumab frente a inhibidores del TNF en cuanto al desarrollo de MACE.

La calidad de la evidencia fue considerada moderada (como es el caso del estudio ENTRACTE, ECA que tenía como objetivo primario evaluar la seguridad) y muy baja en los estudios no aleatorizados. Todos los estudios presentan sesgo por imprecisión con intervalos de confianza del 95% amplios, y un número de eventos bajo.

En el balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que en cuanto al riesgo de eventos cardiovasculares/tromboembólicos, el tratamiento con tocilizumab es al menos tan seguro como los inhibidores del TNF.

Otras consideraciones: En la misma línea estarían los resultados de un análisis de datos procedentes del registro sueco de pacientes con AR, que al comparar pacientes tratados con inhibidores de IL-6 (tocilizumab y sarilumab), no presentaron mayor riesgo de eventos tromboembólicos que los que recibieron tratamiento con otros FAMEb²⁷³.

El GE, en base a la evidencia y a su propia experiencia, considera que el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares y enfermedad tromboembólica en pacientes con AR tratados con tocilizumab es inapreciable cuando se compara con otros FAMEb.

Rituximab

Rituximab vs tocilizumab

Una de la RS²⁶⁵, ya citadas anteriormente, evaluó la seguridad de RTX frente a TCZ en dos estudios sin aleatorización

Uno de los estudios incluidos evaluó el riesgo de MACE, IAM y ACV con el uso de rituximab en comparación a tocilizumab con un seguimiento de más de 14.000 personas-año²⁷⁰. Otro estudio de menor tamaño (n= 1207) informó sobre el cociente de riesgo de MACE, IAM, ACV e ICC tras un seguimiento de 2 años²⁷⁴. En este caso, los pacientes incluidos habían sido expuestos previamente a tratamiento con un inhibidor del TNF.

Los resultados de estos estudios no constataron diferencias relevantes en cuanto al desarrollo de eventos cardiovasculares/tromboembólico.

La calidad de la evidencia fue considerada baja o muy baja, ya que el cuerpo de evidencia se compone de estudios no aleatorios y debido también a la imprecisión por encontrarse intervalos de confianza del 95% amplios. Además, debe de ser considerado el hecho de que algunos de estos pacientes han sido tratados previamente con inhibidores del TNF, por lo que los efectos observados pueden estar influenciados por tratamientos previos.

En el balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que el riesgo de eventos cardiovasculares/tromboembólicos, en el grupo de rituximab no presenta diferencias significativas con respecto a tocilizumab. Por tanto, el grupo elaborador, en base a la evidencia revisada y a su propia experiencia, considera que los pacientes con AR tratados con rituximab no presentan mayor riesgo de eventos cardiovasculares o tromboembólicos que aquellos tratados con tocilizumab

Abatacept

Abatacept vs. inhibidores del TNF

Dos de las RS citadas anteriormente^{263, 269} informaron también sobre el riesgo de MACE asociado al uso de abatacept en comparación con el uso de inhibidores del TNF. La segunda RS²⁶⁹ incluyó 2 estudios no aleatorios^{275, 276} y la primera incluyó tres publicados posteriormente²⁷⁷⁻²⁷⁹.

También una de las RS²⁶⁵ citadas evaluó la seguridad de abatacept frente a tocilizumab, en uno de los estudios incluidos²⁷⁰ sin evidenciar diferencias en cuanto al riesgo de eventos cardiovasculares (MACE, IAM y ACV).

Por último, esa misma RS²⁶⁵ evaluó la seguridad de rituximab frente a abatacept, en uno de sus estudios en MACE, IAM, ACV, ICC y mortalidad cardiovascular²⁷⁴.

En las comparaciones realizadas en estos estudios no se constató un aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes tratados con abatacept frente al obtenido en la comparación con los otros fármacos.

La calidad de la evidencia fue considerada muy baja, al tratarse de estudios no aleatorizados, por la heterogeneidad entre los estudios o por el sesgo por imprecisión con intervalos de confianza del 95% amplios aun cuando se trataba de estudios con una un elevado número de pacientes (en el caso de la comparación de abatacept con inhibidores del TNF o con tocilizumab).

En el balance entre los efectos deseables o indeseables esperados, la evidencia no mostró que los pacientes tratados con abatacept tuvieran mayor riesgo que aquellos tratados con inhibidores del TNF, tocilizumab o rituximab.

El GE considera, en base a la evidencia y a la propia experiencia, que el efecto del uso de tocilizumab sobre el riesgo de eventos cardiovasculares y tromboembólicos es inapreciable cuando se compara con otros FAMEb.

Inhibidores de JAK

FAMEsd vs Inhibidores del TNF

Se ha identificado una RS²⁸⁰ que realizó un metaanálisis en red de 40 estudios (entre ECA y estudios de cohortes) que evaluaron el riesgo cardiovascular de pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Para esta comparación incluyó cuatro ECA^{1, 281-283}.

Los ensayos evaluaban el riesgo de MACE de pacientes tratados con FAMEsd frente a pacientes tratados con inhibidores del TNF sin evidenciar diferencias en cuanto a la probabilidad de eventos cardiovasculares o tromboembólicos entre ambos grupos.

Hay otra RS, referenciada anteriormente²⁶⁵, que incluyó un ECA¹ y tres estudios no aleatorios que evaluaron la seguridad de tofacitinib frente a FAMEb sobre los desenlaces de riesgo de MACE o de IAM, ACV, ICC, revascularización o el riesgo de tromboembolismo venoso^{267, 284, 285}.

También se ha identificado un estudio que analizó datos de pacientes procedentes de 14 bases de datos (registros) metaanalizando sus resultados mediante *Propensity score matching* para evaluar la seguridad de baricitinib frente a inhibidores del TNF para el tratamiento de pacientes con AR²⁸⁶.

La calidad de la evidencia fue considerada baja, debido a la imprecisión por encontrarse intervalos de confianza del 95% amplios y porque el desenlace principal de muchos de estos ECA no era evaluar el desarrollo de eventos cardiovasculares.

En el balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia disponible mostró que el riesgo de desarrollar TEP en pacientes tratados con tofacitinib superó al observado en los pacientes tratados con inhibidores del TNF (adalimumab y etanercept) cuando se empleó la dosis de 10 mg/12 horas¹.

Otros estudios han intentado replicar las condiciones del ORAL Surveillance y no han obtenido los mismos resultados. En subanálisis posteriores del estudio de Ytterberg, se ha evidenciado que, si bien el Tofacitinib podría estar en relación con este aumento de riesgo, la presencia de otros factores como la edad >65 años, el tabaquismo, los antecedentes de eventos cardiovasculares previos o la actividad de la enfermedad pueden ejercer un efecto potenciador^{266, 270, 286-291}.

Otras consideraciones: En la misma línea de lo anterior se han evaluado poblaciones procedentes de distintos registros nacionales con resultados dispares, los registros sueco y alemán no han evidenciado un aumento de riesgo cardiovascular o tromboembólico de los pacientes con AR tratados con FAMEsd cuando lo compararon con inhibidores del TNF, mientras que el registro francés evidenció un mayor riesgo numérico aunque no estadístico en los pacientes tratados con inhibidores JAK^{266, 290, 292}.

El grupo elaborador en base a los ensayos clínicos y estudios observacionales y a su propia experiencia, considera que, aunque el efecto es muy pequeño, sí que podría haber un mayor riesgo en pacientes con antecedentes de eventos cardioembólicos previos.

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación

El grupo elaborador, en base a su propio criterio, considera que en nuestro contexto no existen inequidades relevantes en el acceso a estos FAMEb y FAMEsd en función de la localización geográfica, la situación económica, raza o grupo étnico.

También valora que es probable que, debido al buen perfil de eficacia de todos estos fármacos, la experiencia acumulada a lo largo de los años en el uso de FAMEb/sd en pacientes con artritis reumatoide, y al buen balance riesgo/beneficio observado, todos los implicados en el uso de estos fármacos (autoridades sanitarias, especialistas y pacientes) consideran aceptable su empleo en práctica clínica, teniendo en cuenta las recomendaciones de uso propuestas por la EMA y la AEMPS.

Por otra parte, el uso de tratamientos dirigidos, entre los que se encuentran los FAME biológicos y sintéticos dirigidos, es frecuente en nuestro medio.

La experiencia acumulada a lo largo de los años por los especialistas en reumatología facilita la introducción y el uso de las nuevas dianas terapéuticas.

Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes

El grupo elaborador, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

Utilización de recursos

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados dado que este apartado, porque normalmente, está más allá del alcance de los documentos de recomendaciones; por lo tanto, el grupo elaborador ha considerado que no dispone de suficiente información para realizar ninguna consideración sobre la utilización de recursos.

Monitorización y evaluación

La monitorización y control clínicos de estas terapias es similar a las ya realizadas en práctica clínica: una primera evaluación clínica y analítica a las 6-8 semanas de inicio del fármaco seguido de controles cada 3-6 meses en función de la actividad de la enfermedad. Todos estos tratamientos son de efecto rápido en general, pudiendo valorar su eficacia entre 12 y 24 semanas después de su inicio.

9.5. Infecciones graves

Pregunta clínica 15 (vigente)

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

En cuanto a si es seguro reiniciar o no el tratamiento con FAME biológico en pacientes que han tenido una infección grave, el grupo elaborador considera que no es necesario realizar ningún cambio relevante con respecto al apartado correspondiente de la GUIPCAR2019¹⁰. No obstante, también se reconoce que esta pregunta debe priorizarse en la próxima revisión de la guía, ya que existen nuevas intervenciones que están siendo investigadas, y que podrían llegar a tener un impacto en las recomendaciones en la medida en la que avance el conocimiento sobre las mismas. Por otra parte, se hace hincapié en que siguen vigentes las recomendaciones generales de seguridad en este tema y al valorar qué consideraciones deben tenerse en cuenta sobre el riesgo de aparición de infecciones graves en los pacientes con AR, debidas a los tratamientos

con FAME biológicos o sintéticos dirigidos, el grupo elaborador quiere señalar que la Unidad de Investigación de la SER ha elaborado, recientemente, un documento de recomendaciones sobre la gestión de riesgo del tratamiento en pacientes con Artritis Reumatoide²⁹³.

Las recomendaciones al respecto, recogidas en dicho documento, serían:

Recomendación 20: En pacientes con artritis reumatoide que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o con FAME sintético dirigido, se recomienda hacer una evaluación holística previa del riesgo de infección considerando factores como la edad, el tratamiento concomitante y la existencia de comorbilidades y la administración de vacunas para estimar correctamente los potenciales factores de riesgo de infección grave ([Recomendación de buena práctica clínica](#))^v.

Recomendación 21: En pacientes con artritis reumatoide sin factores de riesgo de infección se podrían utilizar los FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos de manera segura. ([Recomendación débil a favor](#))^v.

Recomendación 22: En pacientes con AR de edad ≥ 65 años y con comorbilidad pulmonar o antecedentes de tabaquismo, se sugiere la utilización de los inhibidores de JAK únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas* ([Recomendación de buena práctica clínica](#))^v.

Consideraciones clínicas relevantes

- Consideraciones de implementación
 - En base a los resultados del estudio Oral Surveillance¹ y a los datos presentados por los otros 3 inhibidores de las JAK existentes en el mercado europeo la EMA² y la AEMPS³, han emitido unas recomendaciones para minimizar el riesgo de efectos secundarios importantes asociados con el uso de este grupo de fármacos usados en el tratamiento de varias enfermedades crónicas. Los efectos secundarios incluyen eventos cardiovasculares, trombosis, neoplasias e infecciones.

Para más información se puede consultar dicho documento en la web de la SER²⁹⁴.

9.6. Cáncer

Pregunta clínica 16 (nueva)

En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es el riesgo de aparición o recurrencia de tumores malignos (piel melanoma y no melanoma; sólido y hematológico) del tratamiento biológico y sintético dirigido?

Contexto/Antecedentes

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria autoinmune que cursa con dolor, tumefacción y rigidez articular. Afecta aproximadamente al 0,82% de la población adulta española²⁹⁵. Si no se trata, la AR puede suele conducir a gran discapacidad y una morbimortalidad aumentada, entre otras cosas por su asociación con un riesgo aumentado de ciertos cánceres.

En los últimos años, el abordaje terapéutico de la AR ha evolucionado notablemente, incorporando un tratamiento inicial por objetivos más intensivo, así como el uso de terapias biológicas y sintéticas dirigidas. Si bien la AR sigue sin ser una enfermedad curable, un control eficaz puede frenar su progresión, prevenir el daño estructural en el hueso y cartílago, y reducir la mortalidad²⁹⁶.

Sin embargo, persisten interrogantes sobre el impacto de estas nuevas terapias en el desarrollo de comorbilidades, en particular, el cáncer. Es fundamental cuantificar el riesgo de cáncer asociado a cada una de las terapias para poder individualizar el tratamiento en pacientes con un riesgo basal aumentado de desarrollar cáncer.

Asimismo, existe un porcentaje de pacientes con AR presenta antecedentes de cáncer, lo que plantea desafíos adicionales a la hora de seleccionar la terapia más adecuada en caso de requerir un tratamiento avanzado. En estos casos, la selección del tratamiento debe realizarse con especial cautela, considerando no solo la actividad de la AR, sino también el riesgo de recurrencia tumoral. En este sentido, las recientes recomendaciones de EULAR ofrecen

orientación sobre el manejo de pacientes con antecedentes oncológicos²⁹⁷. No obstante, la falta de evidencia sólida deja aún muchas cuestiones por esclarecer.

Es imprescindible seguir investigando la relación entre las terapias para la AR y el riesgo de cáncer para ofrecer a cada paciente la opción terapéutica más segura y eficaz según su perfil de riesgo individual.

Recomendaciones

Recomendación 23: En pacientes con artritis reumatoide, en términos de seguridad relacionada con el riesgo de aparición de cáncer, los fármacos más seguros son los inhibidores del TNF, los inhibidores de IL-6R y rituximab. No se recomienda el uso de los FAME sintéticos dirigidos, salvo que no existan alternativas. (Recomendación fuerte en contra)

Recomendación 24: En pacientes con artritis reumatoide y antecedentes de cáncer sólido que requieran terapia con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos, se recomienda el uso preferente de inhibidores del TNF, inhibidores de IL-6R o rituximab (Buena práctica clínica)

Recomendación 25: En pacientes con artritis reumatoide y antecedentes de cáncer hematológico/linfoma que requieran terapia con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos, se recomienda usar preferentemente rituximab. (Buena práctica clínica)

Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de subgrupo:
 - En pacientes de edad ≥ 65 años, fumadores activos (o con historia de tabaquismo importante o prolongado), riesgo de cáncer, u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones terapéuticas distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario, y en caso de necesidad de uso de inhibidores de JAK, se empleará la dosis más baja posible.
 - Grupos de fármacos: Aunque existen ciertas diferencias entre los diferentes inhibidores del TNF y entre los diferentes inhibidores de JAK, el grupo elaborador ha asumido que las recomendaciones deberían ser realizadas por grupos de fármacos al no poder demostrar que las diferencias en el mecanismo de acción entre ellos puedan suponer una diferencia en su perfil de seguridad. No obstante, cabe recordar que el único inhibidor de JAK con el que se ha demostrado un aumento en el riesgo de cáncer es tofacitinib.

Justificación

Estas recomendaciones se han realizado en base a los resultados de estudios observacionales (grandes registros) sobre los diferentes FAME biológicos y sintéticos dirigidos, y un ensayo clínico aleatorizado que comparó tofacitinib con los inhibidores del TNF y que tenía como uno de sus desenlaces primarios el desarrollo de cáncer. Debido a que casi la totalidad de los estudios incluidos son observacionales, la calidad de la evidencia en la gran mayoría de las comparaciones ha sido baja o muy baja. Los efectos encontrados han sido casi siempre inapreciables, salvo por el aumento de cáncer de piel no melanoma y melanoma con abatacept, y del cáncer de piel no melanoma y cáncer de pulmón con tofacitinib.

Justificación detallada

Inhibidores del TNF

Se ha identificado 19 estudios observacionales, correspondientes a estudios de cohortes de gran tamaño (la mayoría registros)²⁹⁸⁻³¹³ que evaluaron el riesgo de diferentes tipos de cáncer en pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF en comparación con FAMEsc.

Un estudio utilizó los datos de la HIRA database de Corea del Sur³⁰¹. Se seleccionaron todos los pacientes con AR tratados con FAMEsc o con Inhibidores del TNF entre 2010 y 2014 y se calcularon las tasas de incidencia de cáncer en cada grupo. Incluyeron un total de 43086 pacientes que recibieron FAMEsc y 2337 que recibieron Inhibidores del TNF. La edad media fue de 57,7 y 53,63 años respectivamente; el porcentaje de mujeres de 79,8% y 78,31%; y el 72,78% y 85,88% respectivamente usaban MTX.

Otro analizó el riesgo de cáncer en pacientes con AR tratados con Inhibidores del TNF u otros FAMEb en comparación con pacientes naïve a biológicos y la población general³⁰⁵. Incluyeron 15129 pacientes tratados con Inhibidores del TNF (10782 como primer biológico), 6358 tratados con otros FAMEb, 46610 tratados con FAMEsc y 107491 individuos de la población general. La edad media del grupo con Inhibidores del TNF fue de 58 años en comparación con 64 años en el grupo de FAMEsc y 59 en la población general. El porcentaje de varones fue de 26%, 29% y 24% respectivamente.

En otro se comparó la incidencia de cáncer entre MTX, otros FAMEsc y FAMEb³⁰³. Incluyeron 1566 pacientes tratados con MTX, 904 con otros FAMEsc, 3761 con inhibidores del TNF, 167 con RTX y 408 con abatacept. El porcentaje de mujeres varió entre el 72% (MTX) y el 84% (abatacept). No hubo grandes diferencias entre la distribución por rangos de edad en los diferentes grupos ni tampoco en el porcentaje de fumadores (alrededor del 20%).

El cuarto es un análisis del riesgo de infecciones graves y cáncer en pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF o RTX del registro finlandés de fármacos biológicos²⁹⁸. Se incluyeron 3094 pacientes tratados con inhibidores del TNF (438 tratados con RTX y 1400 con FAMEb) para la comparación. La edad media fue de 54 años en el grupo inhibidores del TNF, 59 años en el grupo RTX y 62 en el grupo FAMEsc. El porcentaje de mujeres fue del 75%, 77% y 69% respectivamente.

En un análisis de la seguridad de etanercept en pacientes con AR tratados del registro británico BSRBR-RA³⁰², se incluyeron 3529 pacientes tratados con ETN y 2864 tratados con FAMEsc y estudiaron el riesgo de cáncer, infecciones graves, MACE y otros eventos adversos graves. La edad media fue de 55 años en el grupo ETN y 60 años en el grupo FAMEsc. El porcentaje de mujeres fue de 77% y 75% respectivamente.

También se analizó el riesgo de cáncer en pacientes con diversas enfermedades reumáticas tratados con inhibidores del TNF³⁰⁰. Se incluyeron 2531 pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF del registro BIOBADASER y 789 pacientes con AR tratados con FAMEsc de la cohorte EMECAR. La edad media fue de 58 años en los que recibieron inhibidores del TNF y 61 años en los tratados con FAMEsc. El porcentaje de mujeres fue de 80% en los pacientes tratados con inhibidores del TNF y 72% en los tratados con FAMEsc. También se hicieron comparaciones con la población general.

O el riesgo de cáncer, tanto incidente como recurrente en pacientes con cáncer previo, en pacientes con AR del registro alemán RABBIT que habían recibido tratamiento biológico (inhibidores del TNF o anakinra)³⁰⁴. En la cohorte de pacientes con cáncer previo se incluyeron 67 pacientes que recibieron biológico y 55 controles tratados con FAMEsc. En la cohorte sin cáncer previo, se incluyeron 3279 pacientes tratados con biológico y 1719 tratados con FAMEsc. En los pacientes con cáncer previo la edad media fue de 64 para los que recibieron biológico y 63 para los que no, y el porcentaje de mujeres del 67% entre los que recibieron biológico y 75% entre los que no. En la cohorte de pacientes sin cáncer previo, la edad media fue de 54 años para los que recibieron biológico y 56 años para los que no, y el porcentaje de mujeres del 78% en ambos grupos.

Hay un estudio que evaluó la incidencia de cáncer en pacientes con AR de los registros suecos tratados con inhibidores del TNF en comparación con FAME sintéticos convencionales y, más concretamente, con pacientes tratados con MTX²⁹⁹. Se incluyeron 6604 pacientes tratados con inhibidores del TNF y 61160 tratados con FAMEsc (5989 con MTX). La edad media de los pacientes tratados con inhibidores del TNF fue 55 años y el porcentaje de mujeres fue del 75%.

En otro análisis del riesgo de cáncer en pacientes tratados con inhibidores del TNF en comparación con FAMEsc en pacientes con diferentes enfermedades reumáticas³⁰⁷, reportaron por separado los resultados en cada enfermedad. En total incluyeron 29555 pacientes con AR (19750 tratados con inhibidores del TNF y 9805 con FAMEsc). El porcentaje de mujeres fue del 85% en el grupo inhibidores del TNF y 86% en el grupo FAMEsc. La distribución por rangos de edad y raza fue similar en ambos grupos.

También se comparó el riesgo de cáncer en pacientes con AR que inician su primer biológico (n=19869) con pacientes que continúan tratamiento con FAMEsc (n=63837)³¹³. Realizaron un análisis con propensity scores (PS) con 19727 pacientes de cada grupo. La edad media fue de 52 años en el grupo FAMEb y 51 en el grupo FAMEsc. El porcentaje de mujeres fue del 74% en ambos grupos analizados con PS.

Hay un análisis del riesgo de cáncer en pacientes con AR tratados con diferentes FAMEb en comparación con FAMEsc en el Registro de Calidad en Reumatología Sueco vinculándolo con otros registros como el de cáncer, entre otros³⁰⁸. Se incluyeron 69308 pacientes (21365 inhibidores del TNF, 4123 RTX, 3306 abatacept, 2689 tocilizumab, 1289 inhibidores de JAK y 56233 FAMEsc). Utilizaron también para la comparación una cohorte de la población general de 109532 individuos. La edad media de las diferentes cohortes se situó entre los 56 y 63 años y el porcentaje de hombres entre el 19-30%.

Hay dos estudios basados en el registro británico de fármacos biológicos (BSRBR-RA). En uno se analizó el riesgo de cáncer en pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF en comparación con pacientes que continuaron con FAMEsc³¹¹. Se incluyeron 11767 pacientes tratados con inhibidores del TNF y 3249 tratados con FAMEsc. La edad media fue de 56 años en el grupo inhibidores del TNF frente a 60 años en el grupo FAMEsc. En cuanto al porcentaje de mujeres, fue del 76% en el grupo inhibidores del TNF y 73% en el grupo FAMEsc. El otro analizó el riesgo de cáncer de piel no melanoma³¹⁰ que incluyeron 11881 pacientes tratados con inhibidores del TNF y 3629 con FAMEsc. La edad media en el grupo inhibidores del TNF fue de 56 años frente a 60 años en el grupo FAMEsc. El porcentaje de mujeres fue del 76% y 72% respectivamente.

Hay otro estudio que es un análisis en las bases de datos del Department of Veterans Affairs de EEUU del riesgo de cáncer de piel no melanoma en pacientes con AR que reciben inhibidores del TNF frente a pacientes tratados con FAMEsc³⁰⁶. Se incluyeron 4088 pacientes tratados con inhibidores del TNF y 18396 pacientes tratados con FAMEsc. La edad media fue de 60 años y 63 años respectivamente, y el porcentaje de varones fue del 90% en ambas cohortes.

Basado en los registros suecos se analizó el riesgo de melanoma en pacientes con AR de tratados con inhibidores del TNF o FAMEsc y comparado con la población general³¹². Se incluyeron 10878 pacientes tratados con inhibidores del TNF, 42198 con FAMEsc y 162743 individuos de la población general. La mediana de edad fue de 57 años en el grupo con inhibidores del TNF y 62 años en los otros dos grupos. El porcentaje de mujeres fue del 76% en el grupo inhibidores del TNF, 72% en el grupo FAMEsc y 71% en la población general.

Otro estudio hizo un análisis del riesgo de melanoma en 11 registros europeos³⁰⁹. Se comparó la incidencia de melanoma con diferentes tratamientos biológicos con pacientes en tratamiento con FAMEsc y con la población general. Se incluyeron 68411 pacientes naïve a FAMEb, 48304 tratados con inhibidores del TNF, 9431 tratados con RTX, 2606 tratados con tocilizumab y 1563 tratados con abatacept. El porcentaje de mujeres se situó entre el 72% y 79%, y la edad media entre los 55 años y los 61 años en las diferentes cohortes.

También se compara el riesgo de linfoma en pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF y FAMEsc, utilizando datos de 2001 a 2023 del registro BSRBR³¹⁴. Se seleccionaron pacientes con inicio de primer inhibidor del TNF (sin uso previo de FAMEb), sin síndrome linfoproliferativo o mieloproliferativo previo y que tuvieran al menos 6 meses de seguimiento. Se incluyeron 11931 pacientes tratados con inhibidores del TNF y 3367 con FAMEsc. La edad media fue de 56 y 60 años, respectivamente; el porcentaje de mujeres de 76% y 74%; y la duración de la AR 11 y 6 años. En el grupo de inhibidores del TNF, 4288 pacientes recibieron ADA, 4144 ETA y 3499 IFX. Por último, hay un estudio que evaluó la incidencia de cáncer de mama en 9629 pacientes con AR que iniciaban tratamiento con un inhibidor del TNF en comparación con 34984 pacientes con AR que no habían recibido biológico y 3003331 mujeres de la población general³¹⁵. La edad media fue de 56, 62 y 61 años respectivamente para los grupos con biológico, naïve a biológico y población general. La distribución de otras comorbilidades fue similar entre los grupos.

La calidad de la evidencia para este desenlace fue considerada baja al proceder toda la información de estudios observacionales (cohortes).

De entre todos los estudios, únicamente uno³⁰³ encontró diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento a favor de los inhibidores del TNF (menor riesgo de cáncer que con FAMEsc). En el resto de estudios no encontraron diferencias significativas. Por tanto, El grupo elaborador considera que estos hallazgos son inapreciables y concluye que no hay diferencia de riesgo de cáncer entre el tratamiento con inhibidores del TNF y FAMEsc en AR.

Otras consideraciones: Se ha identificado también una RS³¹⁶ sobre el riesgo del cáncer de piel no melanoma en pacientes con AR que habían recibido inhibidores del TNF, en la que se incluyeron

6 estudios con 123031 pacientes con AR. De ellos, 5090 desarrollaron cáncer de piel no melanoma (1941 tratados con inhibidores del TNF). El RR fue de 1,28 (1,19; 1,38), por lo que se concluyó que el tratamiento con inhibidores del TNF en pacientes con AR sí aumenta el riesgo de cáncer de piel no melanoma.

La calidad de la evidencia fue considerada baja, al tratarse de estudios no aleatorizados a los que se les atribuye de partida un riesgo de sesgo alto.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que los inhibidores del TNF podrían incrementar el riesgo de cáncer de piel no melanoma en comparación con FAMEsc.

El GE, en base a la evidencia y su propia experiencia, considera que, en pacientes con riesgo aumentado de CPNM que reciban inhibidores del TNF, debe hacerse una vigilancia dermatológica más estricta.

Abatacept

Abatacept vs. FAMEb/sd

Se han identificado siete estudios^{305, 317-322} que evaluaron la incidencia de cáncer en pacientes con AR tratados con abatacept en comparación con otros fármacos biológicos o sintéticos dirigidos.

En uno se analizó el riesgo de cáncer en pacientes con AR que recibían tratamiento con abatacept comparado con otros FAMEb³¹⁸. Se incluyeron pacientes desde 2007 a 2014 que llevaban con el biológico al menos 6 meses. 4328 pacientes recibieron tratamiento con abatacept y 59860 con otros biológicos. La edad media fue de 56 y 52 años, respectivamente; y el porcentaje de mujeres fue de 84% y 77%.

Otro es un análisis realizado en la base de datos de seguridad de la OMS VigiBase que compara el riesgo de cáncer en pacientes con AR tratados con abatacept con los tratados con otros FAMEb³¹⁷. Se incluyeron 15846 casos tratados con abatacept y 290568 tratados con otros FAMEb. La edad media fue de 60 y 58 años respectivamente y el porcentaje de mujeres del 83% y 80%.

También se evaluó el riesgo de cáncer e infecciones en pacientes con AR que iniciaban abatacept comparado con otros FAMEb o tofacitinib³²⁰. Se incluyeron 32991 pacientes con abatacept y 59026 con otros biológicos, que no tenían diagnóstico de cáncer previo en los últimos 6 meses. La edad media de los pacientes fue de 54 años y el 82% fueron mujeres.

Además se utilizó datos del registro DANBIO de 2006 a 2020 para investigar el riesgo de cáncer (excepto NMSC), en pacientes con AR que iniciaban FAMEb comparado con inhibidores del TNF y FAMEb naïve³²². Los pacientes que iniciaban su segundo FAMEsc se incluían en el grupo de FAMEb naïve. Hubo 21982 inicios de tratamiento en 14944 pacientes con AR. En concreto, hubo 1457 inicios de anti-IL6 (TCZ o sarilumab), 1016 de abatacept, 690 de RTX, 7458 de inhibidores del TNF y 11361 de FAMEsc. Las edades medias de los distintos grupos de tratamiento oscilaron entre 57-59 años; el porcentaje de mujeres fue de 72-78% y la duración media de la AR entre 2-8 años.

En otro estudio se analizó el riesgo de cáncer en pacientes con AR tratados con abatacept en comparación con otros FAMEb en el registro FORWARD³¹⁹. Se incluyeron 1496 pacientes tratados con abatacept, 3490 tratados con otros FAMEb y 1520 tratados con FAMEsc. La edad media fue de 62, 61 y 63 años respectivamente, y el porcentaje de mujeres del 86%, 84% y 81%. O se analizó el riesgo de cáncer en pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF u otros FAMEb en comparación con pacientes naïve a biológicos y la población general³⁰⁵. Incluyeron 15129 pacientes tratados con inhibidores del TNF, 6358 tratados con otros FAMEb (2021 con abatacept), 46610 tratados con FAMEsc y 107491 individuos de la población general. La edad media del grupo abatacept fue de 61 años en comparación con 64 años en el grupo de FAMEsc y 59 en la población general. El porcentaje de varones fue de 20%, 29% y 24% respectivamente. Por último, un estudio evaluó el riesgo de cáncer en general, cáncer de mama, cáncer de pulmón y linfoma en pacientes con AR que habían recibido abatacept, otros FAMEb y FAMEsc³²¹. Se analizaron los datos de cuatro registros: ARTIS (Suecia), RABBIT (Alemania), FORWARD (EEUU), y BC (Canadá). Se incluyeron un total de 5182 pacientes tratados con abatacept con una edad media entre los 58-62 años y un 76-85% de mujeres entre los diferentes registros.

La calidad de la evidencia para este desenlace fue considerada baja al proceder toda la información de estudios observacionales.

Abatacept vs. FAMEsc

Se han identificado siete estudios, ya descritos previamente, que evaluaron la incidencia de cáncer en pacientes con AR que recibieron abatacept en comparación con pacientes tratados con FAME sintéticos convencionales^{303, 305, 308, 309, 319, 321, 322}.

La calidad de la evidencia fue considerada baja o muy baja al referirse a estudios observacionales no controlados.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que abatacept podría incrementar el riesgo de cáncer de piel no melanoma tanto en comparación con otros FAMEb como con FAMEsc, y en menor medida, el melanoma en comparación con otros FAMEb.

El GE, en base a la evidencia y su propia experiencia, considera que abatacept puede usarse en pacientes con un riesgo aumentado de cáncer de piel, solo en ausencia de otras alternativas más seguras.

Tocilizumab

Tocilizumab vs. inhibidores del TNF

Se han identificado dos estudios^{305, 323} que evaluaron el desarrollo de cáncer en pacientes con AR tratados con tocilizumab en comparación con inhibidores del TNF. Uno analizó la incidencia de cáncer excluyendo NMSC en pacientes con AR en tratamiento con TCZ comparado con otros biológicos (inhibidores del TNF y abatacept)³²⁴. Se incluyeron 12832 pacientes tratados con TCZ y 26727 con inhibidores del TNF de 2010 a 2015. Se excluyeron los pacientes con cáncer previo y aquellos que recibían RTX. El otro utilizó los datos del registro ARTIS de pacientes suecos³⁰⁵. Se seleccionaron los pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF, otro FAMEb o FAMEsc entre 2006 y 2015. Se evaluó el riesgo de incidencia de cáncer en pacientes con FAMEb comparado con FAMEsc y con la población general. Incluyeron 18187 pacientes que recibieron FAMEb, 10782 tratados con inhibidores del TNF, 3586 con RTX, 1798 con TCZ y 2021 con ABA, y 46610 pacientes recibieron FAMEsc. Además, 107491 personas de la población general fueron incluidas. La edad media fue de 58, 63, 59, 61, 64 y 49 años, respectivamente; el porcentaje de mujeres de 74%, 76%, 78%, 80%, 71% y 76%; y la duración de la AR 6, 13, 12 y 11 años para los cuatro primeros grupos de pacientes mencionados.

Tocilizumab vs. FAMEsc

Hay dos estudios, ya descritos previamente, que evaluaron el desarrollo de cáncer en pacientes con AR tratados con tocilizumab en comparación con FAME clásico no biológico^{305, 308}.

La calidad de la evidencia fue considerada baja o muy baja al referirse a estudios observacionales no controlados.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia no ha mostrado que tocilizumab incremente el riesgo de desarrollar ningún tipo de cáncer en pacientes con AR.

El GE, en base a la evidencia y su propia experiencia, considera que tocilizumab puede usarse sin restricciones en pacientes con AR.

Rituximab

Rituximab vs. inhibidores del TNF

Se ha identificado un único estudio, ya descrito previamente, que evaluó el riesgo de cáncer en pacientes tratados con RTX en comparación con inhibidores del TNF³²².

Rituximab vs. FAMEsc

Hay tres estudios, ya descritos previamente, que compararon el riesgo de cáncer en pacientes tratados con RTX y FAMEsc^{298, 305, 322}.

La calidad de la evidencia fue considerada baja al referirse a estudios observacionales no controlados.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia no ha mostrado que rituximab incremente el riesgo de desarrollar ningún tipo de cáncer en pacientes con AR.

El GE, en base a la evidencia y su propia experiencia, considera que rituximab puede usarse sin restricciones en pacientes con AR.

Otras consideraciones: Se han identificado también tres estudios observacionales que evalúan todos los FAMEb como grupo único, sin distinción por mecanismo de acción, lo que hace que sus resultados tengan muy poca relevancia para la práctica clínica. Hay un estudio que comparó el riesgo de cáncer en pacientes con AR que inician su primer biológico (n=19869) con pacientes que continúan tratamiento con FAMEsc (n=63837)³¹³. En otro estudio³²³ se valoró si la incidencia de cáncer cervical estaba aumentada en pacientes con AR tratadas con FAMEb en comparación con las que recibían FAMEsc en las bases de datos Medicaid y Commercial, incluyendo 22267 pacientes en cada grupo. Por último, un estudio caso-control³²⁵ que incluyó 4738 pacientes con AR exploró la influencia de los FAMEb en el desarrollo de cáncer. En ninguno de estos tres estudios se observó que los FAMEb como grupo único confieran un riesgo aumentado de cáncer en comparación con los FAMEsc en pacientes con AR.

Inhibidores de JAK

En noviembre de 2022 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)³ emitió una alerta sobre el uso de los inhibidores de JAK para enfermedades inflamatorias

crónicas, advirtiendo un alto riesgo de generar neoplasias malignas, eventos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad aumentada. Esta conclusión fue extraída de los resultados finales obtenidos del estudio ORAL Surveillance¹ en donde se comparó la terapia con tofacitinib versus inhibidores de TNF- α en mayores de 50 años con artritis reumatoide y al menos un factor de riesgo cardiovascular. Siguiendo esta alerta, la AEMPS estableció nuevas recomendaciones sobre tratamiento con tofacitinib y otros inhibidores de JAK en todas sus indicaciones. Se recomienda que, en pacientes mayores de 65 años, fumadores o exfumadores por tiempo prolongado, o con otros factores de riesgo CV o de desarrollo de neoplasias, se utilicen inhibidores de JAK únicamente cuando no existan otras alternativas terapéuticas adecuadas. Asimismo, se recomienda reducción de dosis en estos pacientes. Se recuerda la necesidad de realizar una estricta monitorización del tratamiento en estos pacientes y en aquellos con otros factores de riesgo de CV, que incluya un examen dermatológico periódico.

El ORAL Surveillance es un ECA de no inferioridad con desenlaces primarios de seguridad (cáncer y MACE), en el que se comparó tofacitinib con inhibidores del TNF en el tratamiento de la AR. Los pacientes incluidos tenían al menos 50 años, un factor de riesgo cardiovascular y una AR activa a pesar de tratamiento con MTX. Se incluyeron 1455 pacientes tratados con tofacitinib 5 mg/12 h, 1456 tratados con tofacitinib 10 mg/12 h y 1451 tratados con inhibidores del TNF (adalimumab o etanercept). La edad media fue de 61 años en todos los grupos y el porcentaje de mujeres del 80%, 77% y 77% respectivamente. El porcentaje de fumadores en algún momento en cada grupo fue del 50%, 48% y 47% respectivamente.

Además del ORAL Surveillance, se han identificado seis estudios observacionales³²⁶⁻³³¹ que evaluaron el riesgo de cáncer en pacientes con AR tratados con un inhibidor de JAK en comparación con inhibidores del TNF.

En uno se analizó el riesgo de cáncer en pacientes con AR y APs tratados con inhibidores de JAK en comparación con pacientes tratados con FAMEb (inhibidores del TNF o no-inhibidores del TNF) y con la población general³²⁶. Se presentan los datos de ambas enfermedades por separado. Se incluyeron 2143 pacientes tratados con inhibidores de JAK, 8580 con inhibidores del TNF y 4128 con FAMEb no inhibidores del TNF. La cohorte de referencia de la población general incluyó 48318 individuos. La edad media estuvo entre los 56 y los 60 años en las diferentes cohortes; el porcentaje de mujeres entre 78-82%; y la duración media de la enfermedad 7 – 13 años. Se analizaron las tasas de cáncer los inhibidores de JAK juntos y por separado (tofacitinib, baricitinib).

Otro estudio es una comparación de la seguridad (cáncer, infecciones, MACE) de los inhibidores de JAK e inhibidores del TNF en pacientes con AR del registro de biológicos de Hong Kong³²⁹. Se incluyeron 551 pacientes tratados con inhibidores de JAK y 1920 tratados con inhibidores del TNF. La edad media fue de 58 y 53 años respectivamente. El porcentaje de mujeres del 82% y 84%, y la duración de la enfermedad 127 y 89 meses respectivamente.

También hay un análisis de la seguridad de los inhibidores de JAK (cáncer, enfermedad cardiovascular, tromboembolismo y mortalidad) en la base de datos del Servicio Nacional de Salud Coreano³²⁸. Se comparó la seguridad de los inhibidores de JAK con los inhibidores del TNF en dos sets de datos (uno con los pacientes que iniciaban inhibidores de JAK o inhibidores del TNF; y otro con todos los pacientes que habían recibido inhibidores de JAK o inhibidores del TNF). El set 1 incluyó 645 pacientes tratados con inhibidores de JAK y 951 tratados con inhibidores del TNF. La edad media fue de 52 y 50 años respectivamente y el porcentaje de mujeres del 76% y 72%. El set 2 incluyó 2498 pacientes tratados con inhibidores de JAK y 9267 tratados con inhibidores del TNF. En este set la edad media fue de 52 años en ambas cohortes y el porcentaje de mujeres del 83% en pacientes que recibieron inhibidores de JAK y 82% en los que recibieron inhibidores del TNF.

Y un análisis retrospectivo de 499 pacientes con AR tratados con tofacitinib (192), baricitinib (104) o un inhibidor del TNF (203)³³¹. Se calcularon las SIR de cáncer. La edad media en los grupos de tofacitinib, baricitinib e inhibidores del TNF fue de 67, 68 y 51 años respectivamente, y la duración de la enfermedad de 11, 12 y 6 años.

Un estudio analizó el riesgo de cáncer en pacientes con AR tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF en tres bases de datos americanas (OptumClinformatics, IBM MarketScan y Medicare)³²⁷. Incluyeron respectivamente 3301, 4499 y 2689 pacientes tratados con tofacitinib y 21934, 24960 y 25673 pacientes tratados con inhibidores del TNF. La edad media de las diferentes cohortes se situó entre los 54 y 56 años en las bases Optum y MarketScan y fue algo superior, de 71 años, en Medicare. El porcentaje de mujeres se situó entre el 82% y 86% en todas las cohortes de las tres bases.

Por último, hay un análisis de la Korean National Health Insurance database que compara el riesgo de cáncer en pacientes con AR tratados con inhibidores de JAK o inhibidores del TNF³³⁰. Se incluyeron 1064 pacientes tratados con inhibidores de JAK y 3865 tratados con inhibidores del TNF. La edad media fue de 56 y 54 años respectivamente y el porcentaje de mujeres de 83% y 79%.

Los 6 estudios observacionales que compararon el uso de inhibidores de JAK (tofacitinib, baricitinib y upadacitinib) con inhibidores del TNF en pacientes con AR no observaron un aumento del cáncer en general, ni tampoco de tipos específicos como el cáncer hematopoyético, el cáncer de mama o el cáncer de pulmón. De los 4 estudios que evaluaron el CPNM, solo el estudio de Huss et al encontró un ligero aumento. Estos resultados contrastan con los del estudio ORAL Surveillance, que detectó un aumento significativo en el CPNM y cáncer de pulmón.

La calidad de la evidencia se consideró alta para los resultados del ECA y baja/muy baja para los estudios observacionales.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que tofacitinib incrementa el riesgo de aparición de cáncer de piel no melanoma en pacientes con AR y, en su dosis de 10 mg/12 h, puede aumentar el riesgo de cáncer de pulmón en comparación con los inhibidores del TNF. Cabe destacar que los inhibidores del TNF ya confieren por sí mismos un mayor riesgo de CPNM en comparación con los FAMEsc, por lo que el riesgo asociado a tofacitinib se considera moderado.

El GE, en base a la evidencia y su propia experiencia, considera que los pacientes de mayor edad y aquellos con un riesgo aumentado de cáncer, no deben recibir inhibidores de JAK.

Pacientes con cáncer previo

Se han identificado cinco estudios^{304, 332-335} que evaluaron el riesgo de recurrencia de cáncer o nuevo cáncer incidente en pacientes con cáncer previo que habían recibido FAMEb para la AR en comparación con los que habían recibido FAME clásico.

Uno³³³ es un análisis del riesgo de cáncer (nuevo o recurrente) en pacientes con AR que han tenido un cáncer previo del registro británico BSRBR. Se incluyeron 177 pacientes con cáncer previo que posteriormente recibieron inhibidores del TNF y 117 pacientes con cáncer previo que continuaron tratamiento con FAMEsc. La edad media fue de 62 años en el grupo inhibidores del TNF y 66 años en el grupo FAMEsc. En cuanto al porcentaje de mujeres, fue del 81% en el grupo inhibidores del TNF y 74% en el grupo FAMEsc.

En otro³⁰⁴ se evaluó el riesgo de cáncer, tanto incidente como recurrente en pacientes con cáncer previo, en pacientes con AR del registro alemán RABBIT que habían recibido tratamiento biológico (inhibidores del TNF o anakinra). En la cohorte de pacientes con cáncer previo se incluyeron 67 pacientes que recibieron biológico y 55 controles tratados con FAMEsc. En la

cohorte sin cáncer previo, se incluyeron 3279 pacientes tratados con biológico y 1719 tratados con FAMEsc. En los pacientes con cáncer previo la edad media fue de 64 para los que recibieron biológico y 63 para los que no, y el porcentaje de mujeres del 67% entre los que recibieron biológico y 75% entre los que no. En la cohorte de pacientes sin cáncer previo, la edad media fue de 54 años para los que recibieron biológico y 56 años para los que no, y el porcentaje de mujeres del 78% en ambos grupos.

Otro³³² evaluó la incidencia de cáncer en pacientes con AR del registro británico de fármacos biológicos (BSRBR-RA) que tenían un cáncer previo y habían recibido tratamiento con inhibidores del TNF o RTX. Se trata de una actualización del estudio del registro británico BSRBR³³³. Se incluyeron 243 pacientes tratados con inhibidores del TNF, 23 con RTX y 159 que continuaron con FAMEsc. La edad media fue de 63, 67 y 66 años respectivamente y el porcentaje de mujeres del 82%, 65% y 74%.

También se evaluó el riesgo de una segunda neoplasia y de mortalidad en pacientes con AR tratados con biológicos del registro DANBIO³³⁴. De los 15286 pacientes registrados en el DANBIO, 1678 habían tenido una neoplasia. De ellos, 1176 nunca recibieron FAMEb, y el resto lo recibió o bien antes, después o antes y después del primer cáncer. La edad media de los pacientes fue de 70 años y el porcentaje de hombres fue del 32%.

Por último, se evaluó el riesgo de recurrencia de cáncer en pacientes con AR y cáncer previo que habían recibido inhibidores del TNF y lo compararon con pacientes con el mismo cáncer que no habían recibido nunca FAMEb³³⁵. Los pacientes incluidos procedían de los registros suecos. Utilizaron dos muestras de pacientes. En la muestra A se incluyeron todos los pacientes con AR y cáncer previo, en total 467 tratados con inhibidores del TNF y 2164 naïve a biológico. La edad media en esta muestra fue de 67 y 69 años respectivamente, y el porcentaje de mujeres del 79% y 80%. En la muestra B se incluyeron los pacientes cuyo diagnóstico de cáncer había sido posterior a 2001, un total de 223 tratados con inhibidores del TNF y 1070 naïve a biológico. La edad media en esta muestra fue de 67 y 69 años respectivamente, y el porcentaje de mujeres del 70% y 71%.

La calidad de la evidencia se consideró baja.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que en la forma en la que se usan actualmente los biológicos en pacientes con AR y antecedentes de cáncer, no hay un aumento

del riesgo de recurrencia o de nuevo cáncer. No obstante, esta información procede de estudios observacionales con un marcado riesgo de indicación.

El GE, en base a la evidencia, considera que no se puede recomendar un FAMEb específico para el tratamiento de pacientes con AR y antecedentes de cáncer. Sin embargo, en base a su experiencia, y dada la evidencia en el tratamiento del linfoma, recomienda que, en los pacientes con AR y antecedentes de linfoma, se considere el tratamiento con rituximab.

La Unidad de Investigación de la SER ha elaborado, recientemente, un documento de recomendaciones sobre la gestión de riesgo del tratamiento con FAME biológicos o sintéticos dirigidos en pacientes con Artritis Reumatoide²⁹³.

Las conclusiones al respecto serían:

En pacientes con artritis reumatoide que vayan a empezar un tratamiento con FAME biológico o sintético dirigido se deben tener en cuenta los antecedentes de cáncer ([Recomendación de BPC](#)).

En pacientes con artritis reumatoide y antecedentes de cáncer de piel no melanoma, que necesiten tratamiento con FAME biológico o sintético dirigido se recomienda un seguimiento dermatológico periódico para detectar recidivas ([Recomendación de BPC](#)).

En pacientes con artritis reumatoide y edad avanzada, en los que se considere necesario iniciar el tratamiento con FAME sintético dirigido, se recomienda una revisión médica periódica para descartar la aparición de cáncer de piel no melanoma* ([Recomendación de BPC](#)).

*Esta recomendación se basa en el comunicado de la Agencia Española del Medicamento emitido después de las recomendaciones del PRAC. Aunque en el comunicado se refiere expresamente a dermatólogos, el grupo elaborador cree que no es operativo y que supondría una sobrecarga imposible de asumir por parte de dermatología. Dado que esa lesión fácilmente identificable, tanto los médicos de familia como el resto de especialistas podrán remitir al dermatólogo todas las lesiones que consideren sugestivas.

No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de inhibidores del TNF o FAME sintético dirigido en pacientes con antecedentes de cáncer hematológico ([Recomendación de BPC](#)).

Para más información se puede consultar dicho documento en la web de la SER²⁹⁴.

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación

El grupo elaborador, en base a su propio criterio, considera que en nuestro contexto no existen inequidades relevantes en el acceso a estos FAME biológicos y sintéticos dirigidos en función de la localización geográfica, la situación económica, raza o grupo étnico.

También valora que es probable que, debido al buen perfil de eficacia de todos estos fármacos, a la experiencia acumulada a lo largo de los años y al reducido número de efectos secundarios, todos los implicados en el uso de estos fármacos (autoridades sanitarias, especialistas y pacientes) consideren aceptable su empleo en práctica clínica.

Por otra parte, el empleo de FAMEb/sd es frecuente en nuestro medio. La experiencia acumulada a lo largo de los años por los especialistas en reumatología facilita la introducción y el uso de las nuevas dianas terapéuticas.

Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes

El grupo elaborador, en base a su propio criterio, considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran el desenlace de aparición de cáncer.

Utilización de recursos

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados dado que este apartado, normalmente, está más allá del alcance de los documentos de recomendaciones; por lo tanto, el grupo elaborador considera que no dispone de suficiente información para realizar ninguna consideración sobre la utilización de recursos.

Monitorización y evaluación

La monitorización y control clínicos de estas terapias es similar a las ya realizadas en práctica clínica: una primera evaluación clínica y analítica a las 6-8 semanas de inicio del fármaco seguido de controles cada 3-6 meses en función de la actividad de la enfermedad. En el caso de pacientes con un riesgo aumentado de cáncer puede ser necesario un seguimiento más estrecho que incluya exploraciones adicionales como la dermatológica.

10. Gestión del riesgo en el tratamiento de la AR

10.1. Cribado

El tratamiento de la AR ha experimentado cambios importantes en los últimos 20 años. La disponibilidad de nuevos fármacos biológicos, que se utilizan en monoterapia o combinados, ha permitido disminuir el efecto deletéreo de la enfermedad sobre las articulaciones. Sin embargo, su uso se ha asociado a un aumento del riesgo de infecciones por gérmenes tanto oportunistas como habituales, además de reactivación de infecciones latentes^{336, 337}. Asimismo, este riesgo va a estar relacionado con distintos factores coexistentes como comorbilidades, tratamiento con esteroides, infecciones previas, edad, etc., por lo que debemos de analizar todos estos factores y el riesgo que suponen antes de tratar la enfermedad.

Distintas sociedades científicas (ACR, EULAR, y SER) han hecho un esfuerzo por valorar cómo disminuir la incidencia de efectos adversos en los pacientes con AR. Tras el análisis de los registros y los estudios post-comercialización de los fármacos, los expertos han establecido que previo al inicio de tratamiento, tanto con FAME convencionales como con terapia biológica, se deben realizar las siguientes pruebas³³⁸:

- Análisis de sangre que incluya hemograma, transaminasas, función renal, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR). Esto permitirá descartar: infecciones activas, que contraindicarían el inicio del tratamiento; citopenias, que pueden limitar el uso de terapias combinadas o de determinados fármacos; alteraciones renales o hepáticas que limiten el uso de FAME; y, además, permite valorar la situación basal del paciente, previa al tratamiento.
- Cribado para virus hepatitis B (VHB) y C (VHC). En todo paciente sin antecedentes conocidos de hepatitis, se realizará cribado para Ag del núcleo y de superficie de VHB antes de iniciar tratamiento con dosis de prednisona mayores de 20 mg/día, FAME sintéticos convencionales, sintéticos dirigidos o terapia biológica. Se recomienda además hacer cribado para el VHC, aunque algunos expertos lo limitan a aquellos pacientes con antecedentes de abuso de drogas por vía parenteral, promiscuidad sexual en los 6 meses previos al inicio del tratamiento o personal sanitario. En caso de positividad, se evaluará la necesidad de tratamiento para la infección, teniendo en cuenta el riesgo de reactivación de la misma (para más información puede consultarse el documento, elaborado por la Unidad de Investigación de la SER, de recomendaciones sobre la gestión de riesgo del tratamiento

con FAME biológicos o sintéticos dirigidos en pacientes con Artritis Reumatoide ²⁹³). La presencia de infección latente, se tendrá en cuenta a la hora de la elección del fármaco. En este sentido, los inhibidores del TNF han sido los más estudiados. En el caso de la infección crónica por VHB es donde se presentan resultados contradictorios; desde reactivación del virus, asociando incluso fallo hepático³³⁹; pasando por invariabilidad de la función hepática^{340, 341} o, incluso, disminución de la carga viral³⁴². En el caso de la infección por VHC los casos reportados sugieren que el uso de inhibidores del TNF podría ser seguro^{343, 344}. En ambos casos se necesita la opinión de un hepatólogo.

- Valoración oftalmológica. Si el tratamiento incluye la hidroxicloroquina, se requiere realizar un examen de la retina y un estudio del campo visual, previo al inicio del tratamiento o durante el primer año.
- Es necesario excluir infección tuberculosa activa o latente, en aquellos pacientes que van a iniciar tratamiento con terapia biológica o inhibidores de la JAK quinasa. La realización de un correcto cribado previo al inicio del tratamiento, ha conseguido disminuir hasta en 7 veces el riesgo³⁴⁵⁴⁵¹ de reactivación de infección tuberculosa latente^{336, 346}. Se realizará una anamnesis dirigida sobre contactos de riesgo y Mantoux con repetición a la semana si es negativo o Quantiferon. Además, dada la mayor incidencia de falsos negativos de estas pruebas en pacientes con AR y en tratamiento con glucocorticoides, se recomienda solicitar también una radiografía de tórax para excluir lesiones sugestivas de infección activa. En caso de contacto reciente con paciente diagnosticado de TBC, historia de tratamiento parcial frente a TBC o presencia de test positivo o lesiones radiográficas sugestivas de infección latente, se debe iniciar el tratamiento con isoniazida (5mg/kg/día hasta 300 mg/día) con vitamina B6, durante 9 meses³⁴⁷.
- Del mismo modo que sucede con la hepatitis, se debe realizar cribado frente a virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes de riesgo. En pacientes infectados hay riesgo de reactivación si la carga viral no está controlada. Algunas series han sugerido además un aumento de riesgo de infecciones bacterianas^{348, 349} en esta población.

10.2. Monitorización del tratamiento

Según los expertos, la evaluación frecuente y continuada de los pacientes en tratamiento, tanto con FAME clásico como con terapia biológica o pequeñas moléculas, permite valorar la respuesta al mismo y la aparición de posibles efectos adversos. La estrategia de tratamiento

actual tiene como objetivo el conseguir la remisión clínica de la enfermedad o, en su defecto, la mínima actividad clínica posible. Las revisiones del paciente deberán ser más frecuentes cuando la actividad de la enfermedad sea moderada-grave (1-2 meses), con el fin de valorar cambios de tratamiento que permitan controlar la inflamación. Sin embargo, en paciente en remisión o con baja actividad de la enfermedad se podrán espaciar hasta 3-6 meses las visitas⁴⁷.

Los consensos internacionales concluyen que en cada visita debería realizarse la siguiente evaluación:

- *Exploración física:* llevar a cabo exploración completa del paciente, valorando el estado articular, mediante el recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas. Descartando la aparición de manifestaciones extraarticulares de la enfermedad (nodulosis, afectación pulmonar, afectación cutánea, esplenomegalia...) o efectos secundarios del fármaco (toxicodermia, aftas, hepatomegalia...).
- *Análisis:* realizar en las visitas rutinarias un análisis que incluya:
 - a) VSG y PCR, para permitir evaluar el estado de inflamación y realizar el cálculo de índices compuestos.
 - b) Hemograma completo, para descartar toxicidad medular producida por la terapia, o alteraciones indicativas de actividad de la AR (anemia) o de complicaciones secundarias (neutropenia, trombopenia).
 - c) Función hepática, mediante la determinación de transaminasas, para descartar toxicidad a este nivel.
 - d) Ionograma y creatinina, para evaluar efectos sobre el filtrado.
 - e) Perfil lipídico, para controlar el riesgo cardiovascular en estos pacientes y posibles efectos de algunos fármacos biológicos.
- *Pruebas de imagen:* en pacientes con AR de reciente comienzo se deberían realizar de forma anual radiografías posteroanteriores de manos y pies durante los 3 primeros años, para evaluar cambios. Las alteraciones radiológicas tienen una clara relación con la persistencia de la actividad inflamatoria, mayor al principio de la enfermedad, y una relación moderada con la discapacidad física, que aumenta con el tiempo^{350, 351}. Como ya se ha comentado, actualmente está demostrada la capacidad de detección de cambios radiográficos en grupos de enfermos en períodos de tan sólo 6 meses³⁵².

10.3. Vacunaciones

Los pacientes con AR presentan una mayor morbimortalidad infecciosa que la población general. Las razones son múltiples y destacan la propia naturaleza autoinmune de la enfermedad, las alteraciones en hemograma y los fármacos inmunosupresores administrados como los glucocorticoides, FAME tradicionales y TB. Según los expertos deben tenerse en cuenta todas las medidas preventivas y de diagnóstico precoz para evitar o tratar precozmente las infecciones. En este tipo de pacientes, y especialmente en los que reciben TB, un programa correcto de vacunación puede ser muy útil en la prevención de diferentes enfermedades infecciosas³⁵³.

Los expertos coinciden en que aparte de conocer el elenco de vacunas disponibles, tanto en pacientes inmunodeprimidos como en la población general, el reumatólogo debe poner en práctica las recomendaciones actuales de las vacunas más utilizadas en este tipo de pacientes, especialmente la de la Influenza, neumococo y hepatitis B. En 2022 el ACR ha actualizado las recomendaciones para la vacunación en pacientes con enfermedades reumáticas teniendo en cuenta la enfermedad, el tipo de vacuna y los tratamientos recibidos³⁵⁴. En la Tabla 9 se muestra un resumen de las vacunas utilizadas en la actualidad y su aplicabilidad en Reumatología, atendiendo a las recomendaciones del ACR³⁵⁴ y del Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas³⁴⁷, con una mención especial de las vacunas del neumococo, influenza, hepatitis B, papiloma, herpes zoster y COVID19. Como se deriva de estas tablas, si un paciente está recibiendo un fármaco inmunosupresor se desaconseja la vacunación con microorganismos vivos atenuados ante la posibilidad de reactivación, debiéndose administrar, en la medida de lo posible antes del inicio de los fármacos biológicos. Se recomienda de manera generalizada la vacunación frente al herpes zoster con vacunas recombinantes, independientemente de la edad, de los inhibidores de JAK al verse relacionadas con un mayor índice de infección por este virus. En las situaciones en las que hay una limitación para la vacunación universal de estos pacientes se debe priorizar en los pacientes con un riesgo incrementado como la edad, glucocorticoides asociados, otras comorbilidades y tratamientos concomitantes e historia previa de infección por herpes. La correcta vacunación puede verse disminuida en pacientes que reciban RTX y MTX³⁵⁵, por lo que podría ser recomendable iniciar el programa de vacunación antes de su prescripción. En la Tabla 9 se especifican las principales características de las vacunas disponibles en España³⁴⁷.

Tabla 9. Vacunas disponibles en España⁴⁵³

Vacuna	Clasificación microbiológica	Principio activo	Recomendación*
Varicela	Microorganismo vivo atenuado	Virus varicela atenuados, cepa Oka	Contraindicada
Parotiditis, Rubéola, Sarampión	Microorganismo vivo atenuado	Virus parotiditis atenuados, virus rubéola atenuados, virus sarampión atenuados	Contraindicada
Fiebre amarilla	Microorganismo vivo atenuado	Virus fiebre amarilla, cepa 17D-2004	Contraindicada
Fiebre tifoidea	Microorganismo vivo atenuado	Salmonella typhi atenuados, cepa Ty21a	Contraindicada
	Polisacáridos simples	Salmonella typhi, PSC Vi	Posible
Poliomelitis	Microorganismos inactivados	Poliovirus inactivados 1,2,3	Posible
Gripe	Microorganismos fraccionados	Virus (V) gripe fraccionados	Recomendada
	Subunidades	Ags superficie H y N del v gripal	
Gripe A (H1N1)	Subunidades	Virus gripe Ags superficie	Posible
Haemofilus Influenza B	Conjugada	PRP-TT	Posible
COVID19	Adenovirus (Astra Zeneca)	Adenovirus no replicativo que vehiculiza la proteína S.	Recomendada la vacunación con alguna de las disponibles
	ARNm (Pfizer/BioNTech y Moderna)	ARNm que codifica la proteína S	Recomendada la vacunación con alguna de las disponibles
	Recombinante	Proteína S purificada	Recomendada la vacunación con alguna de las disponibles
Hepatitis A	Microorganismos inactivados	Virus hepatitis A inactivados	Posible
	Virosomas	Virus hepatitis A inactivados	
Hepatitis B	Recombinante	HBsAg recombinante	Recomendada
Herpes Zoster	Recombinante	Glicoproteína E del virus varicela zoster	Recomendada en personas de edad avanzada y riesgo y en tratamientos con FAMEsd
	Microorganismo vivo atenuado	Virus vivos atenuados	No recomendada

Papilomavirus humano (VPH)	Recombinante	Proteínas L1 del VPH	Posible
Meningococo C	Conjugada	PSC de-O-acetilado MC	Posible
Neumococo	Polisacáridos simples	PSC neumococo 23-V	Recomendada
	Conjugada	Sacáridos neumococo-CRM197	
	Conjugada	Proteína D, PSC neumococos	
Difteria	Toxoide	Toxoide diftérico tipo adulto	Posible
Tétanos	Toxoide	Toxoide tetánico	Posible
Tos ferina	Toxoide	Toxoide pertúsico	Posible

10.4. Embarazo y lactancia

Está descrito que hasta un 75% de las pacientes con AR presentan una mejora de la actividad clínica durante el embarazo, y hasta un 69% un empeoramiento en el postparto inmediato³⁵⁶⁻³⁵⁸. La actividad al inicio del embarazo determina que ésta persista durante este periodo y parece aumentar el riesgo de brotes en el puerperio³⁵⁹. La AR en actividad se asocia a mayor riesgo de preeclampsia, de cesáreas y de bajo peso del recién nacido³⁶⁰⁻³⁶³; aunque la mayoría de los embarazos discurren sin complicaciones y sin aumento de abortos³⁶⁴. Un aspecto fundamental a la hora de planificar el embarazo, y en la que los expertos coinciden, es conseguir que la paciente esté en remisión (o, en su defecto y de forma individualizada, la mínima actividad posible) con fármacos no teratogénicos, al menos, 6-12 meses antes de la concepción; además de realizar el seguimiento del embarazo en una consulta de alto riesgo y de carácter multidisciplinar^{365, 366}. En el caso de pacientes con Ac anti-Ro y anti-La, existe mayor riesgo de lupus neonatal³⁶⁷.

Recientemente la EULAR ha actualizado las recomendaciones para el uso de fármacos en las enfermedades reumáticas en la preconcepción, embarazo y lactancia³⁶⁸ y las conclusiones se exponen en las tablas 11-13 pero para más información se recomienda a los lectores acudir al artículo original.

Tratamientos en el embarazo.

Las principales conclusiones de los expertos en el manejo clínico de las embarazadas con AR son las siguientes:

- Si se precisa el uso de AINE, no hacerlo en las primeras semanas y último trimestre, y usar los de vida media más corta como ibuprofeno o ketoprofeno, porque se asocian a cierre precoz del ductus arterioso. Con los COX-2 los datos son limitados, por lo que no se recomienda su uso. En cuanto a los glucocorticoides se pueden usar los no-fluorados como prednisona y prednisolona a dosis medias o bajas³⁶⁹.
- Los FAME sintéticos como MTX, LEF, micofenolato y los inhibidores de las JAK quinasas están contraindicados en el embarazo debido a su potencial efecto teratogenico o a la ausencia de datos fiables que avalen su recomendación; sin embargo, se pueden utilizar con seguridad sulfasalazina e hidroxicloroquina^{366, 369}.

Los anticuerpos monoclonales IgG no atraviesan la barrera placentaria en el primer trimestre, sino que comienzan a pasar cuando en el neonato se expresa su receptor Fc al final del segundo trimestre y va en aumento en el tercero. Certolizumab pegol es un inhibidor del TNF pegilado, que difiere del resto de los inhibidores del TNF por no disponer de región Fc. La región Fc juega un papel clave en la transferencia placentaria materno-fetal (de anticuerpos como γ globulina, inmunoglobulina G), al unirse a los receptores Fc neonatales (FcRn). CZP, al no tener esta región, no se une a los FcRn y por tanto, no se produce, la transferencia placentaria³⁷⁰. Ninguno de los inhibidores del TNF ha presentado complicaciones obstétricas ni teratogenicidad en los modelos animales, usando dosis cientos de veces superior de la recomendada para humanos; pero no existen estudios controlados en el hombre y, por ello, son categoría B de la OMS. Se han realizado múltiples estudios en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y, por normal general, los gastroenterólogos no los suspenden, sino que los mantienen hasta el final del segundo trimestre (semana 30 aproximadamente)^{371, 372}. Así, los inhibidores del TNF son seguros en el embarazo, pero falta información de la evolución en el recién nacido a más largo plazo. Los expertos concluyen que en el caso de las pacientes con AR que estén embarazadas o en periodo de lactancia y que precisen terapia biológica se podrá administrar CZP³⁹. Recientemente el Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP) ha aprobado el uso de adalimumab en estas situaciones; pero dado que la seguridad en el recién nacido del paso de los anti TNF, tanto en infecciones como en respuesta a vacunaciones, no está bien establecida,

si es posible el panel recomienda el uso preferente del CZP en estas circunstancias. (Ver Tabla 11 en Anexo 6).

El RTX puede atravesar barrera placentaria en el 2º y 3º trimestre y producir disminución transitoria de linfocitos B en el recién nacido con el consecuente aumento del riesgo de infección.

No hay datos suficientes sobre ANAK, ABA y TCZ³⁷³. Por ello, la opinión de los expertos es suspender estos fármacos tan pronto se conozca el embarazo si no se hizo de forma previa a la concepción³⁶⁶.

Los inhibidores de JAK están contraindicados en el embarazo.

Tratamientos en los varones con planes para la concepción

La actividad de la enfermedad puede alterar la fertilidad tanto de la mujer como del hombre por lo que el control de la actividad es una parte fundamental para conseguir una concepción segura³⁷⁴. La sulfasalazina puede producir una disminución reversible de los espermatozoides, por lo que se debe considerar este efecto en los varones que lo están tomando, pero no tiene riesgos en el embarazo ni en la lactancia, por lo que puede ser continuada en hombres, pero si hay dificultades en la concepción se debe controlar la calidad del espermato³⁷⁵.

Tratamientos en la lactancia

Los expertos determinan que la lactancia materna no está contraindicada en las pacientes con AR y que, si se precisa tratamiento durante este periodo (algo habitual debido a que se suele recaer en el puerperio) habrá que utilizar fármacos compatibles con la lactancia. La evidencia disponible sobre la seguridad farmacológica en la lactancia es escasa. Según la opinión de los expertos no son compatibles con la lactancia los inhibidores de JAK, ciclofosfamida, LEF y el micofenolato. los AINE (sobre todo el ibuprofeno), glucocorticoides, azatioprina, sulfasalazina y antipalúdicos sí se pueden utilizar durante la lactancia. En el caso de los esteroides, si la dosis es superior a 40 mg diarios hay que intentar que la lactancia se realice 4 horas después del consumo del fármaco. En el caso de la terapia con inhibidores del TNF, se concluye que son seguros, y existen datos con respecto al CZP, como es el estudio CRADLE, en el que se demuestra la baja o inexistente transferencia de CZP a través de la leche materna. Ninguna de las 17 mujeres incluidas en el estudio presentó concentraciones de CTZ en leche materna superiores a 0,076 microgramos/ml. (<1% de la concentración plasmática esperada de una dosis terapéutica)

³⁷⁶. Los inhibidores de JAK están contraindicados en la lactancia debido a que no existen datos que avalen su seguridad.

En las tablas incluidas en el Anexo 6 se resumen las recomendaciones de la EULAR sobre el uso de fármacos antirreumáticos en el varón con deseos de concepción, el embarazo y la lactancia.

11. Adherencia al tratamiento

Pregunta clínica 17 (vigente)

En pacientes con artritis reumatoide, ¿qué factores del individuo, de la enfermedad o del tratamiento se relacionan con una mala adherencia/persistencia terapéutica?

Recomendaciones

Recomendación 26: En la artritis reumatoide se aconseja supervisar la adherencia al tratamiento, especialmente en las mujeres, pacientes de edad avanzada y pluripatológicos ([Recomendación de buena práctica clínica](#)) [∨].

Recomendación 27: Se sugiere realizar programas de educación al paciente y fomentar una relación de confianza con su facultativo, para mejorar la adherencia terapéutica ([Recomendación de buena práctica clínica](#)) [∨].

[∨] Recomendación proveniente de pregunta vigente con respecto a la anterior GUIPCAR

El grupo elaborador considera que los factores que influyen en la adherencia a un tratamiento son muchos y muy complejos pero estas recomendaciones siguen totalmente vigentes. En el año 2022 se publicaron los resultados del estudio ADHIERA promovido por la SER en el que se buscaban los factores relacionados con la adherencia en nuestro país y la información sobre el tratamiento y el acuerdo con el paciente eran de los factores más importantes³⁷⁷.

12. El papel de enfermería

Pregunta clínica 18 (vigente)

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

Recomendaciones

Recomendación 28: Se recomienda incorporar al seguimiento habitual de los pacientes con AR programas de educación específica impartidos por enfermería, en formato individual o grupal (Recomendación de buena práctica clínica) [∨].

Recomendación 29: Se recomienda dar continuidad temporal a los programas de educación específica impartidos por enfermería (Recomendación de buena práctica clínica) [∨].

[∨] Recomendación proveniente de pregunta vigente con respecto a la anterior GUIPCAR

El grupo elaborador considera que el papel de la enfermera de reumatología y de las consultas de enfermería es cada vez más relevante. Estas recomendaciones no han cambiado ya que estos profesionales cada vez tienen más funciones dentro de la atención al paciente reumático.

13. Consejos generales para el manejo del paciente

El manejo de los pacientes con artritis reumatoide debe hacerse teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente ([Recomendación de buena práctica clínica](#)).

Es recomendable iniciar el tratamiento lo más precozmente posible, para lo que es fundamental poder hacer un diagnóstico precoz. También es primordial no demorar actitudes terapéuticas cuando el paciente tiene una respuesta insuficiente o un brote de actividad ([Recomendación de buena práctica clínica](#)).

Antes de la instauración del tratamiento se debería informar adecuadamente a los pacientes de las propiedades farmacológicas, la duración del tratamiento, los beneficios que se esperan alcanzar y los posibles efectos secundarios, teniendo en cuenta sus preferencias ([Recomendación de buena práctica clínica](#)).

En la prescripción de los FAME biológicos y los FAME sintéticos dirigidos considerar: edad, tratamiento anterior, preferencias del paciente, tolerancia, efectos secundarios, riesgo de eventos adversos, posibilidad de embarazo y el coste a igual efectividad ([Recomendación de buena práctica clínica](#)).

En el tratamiento de la artritis reumatoide es fundamental incluir la investigación y tratamiento de las comorbilidades asociadas ([Recomendación de buena práctica clínica](#)).

Debería instruirse al paciente y/o familia sobre medidas de autocuidado articular y automanejo de la terapia con FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos ([Recomendación de buena práctica clínica](#)).

14. Revisión de otros capítulos incluidos en la GUIPCAR2019

Carga de enfermedad ocasionada por la AR en España

El grupo de trabajo ha considerado que el contenido del capítulo sobre la carga de enfermedad ocasionada por la AR en España incluido en la GUIPCAR2019¹⁰ sigue estando vigente.

Otros tratamientos

El grupo de trabajo ha considerado que el contenido del capítulo sobre otros tratamientos incluido en la GUIPCAR2019¹⁰ sigue estando vigente.

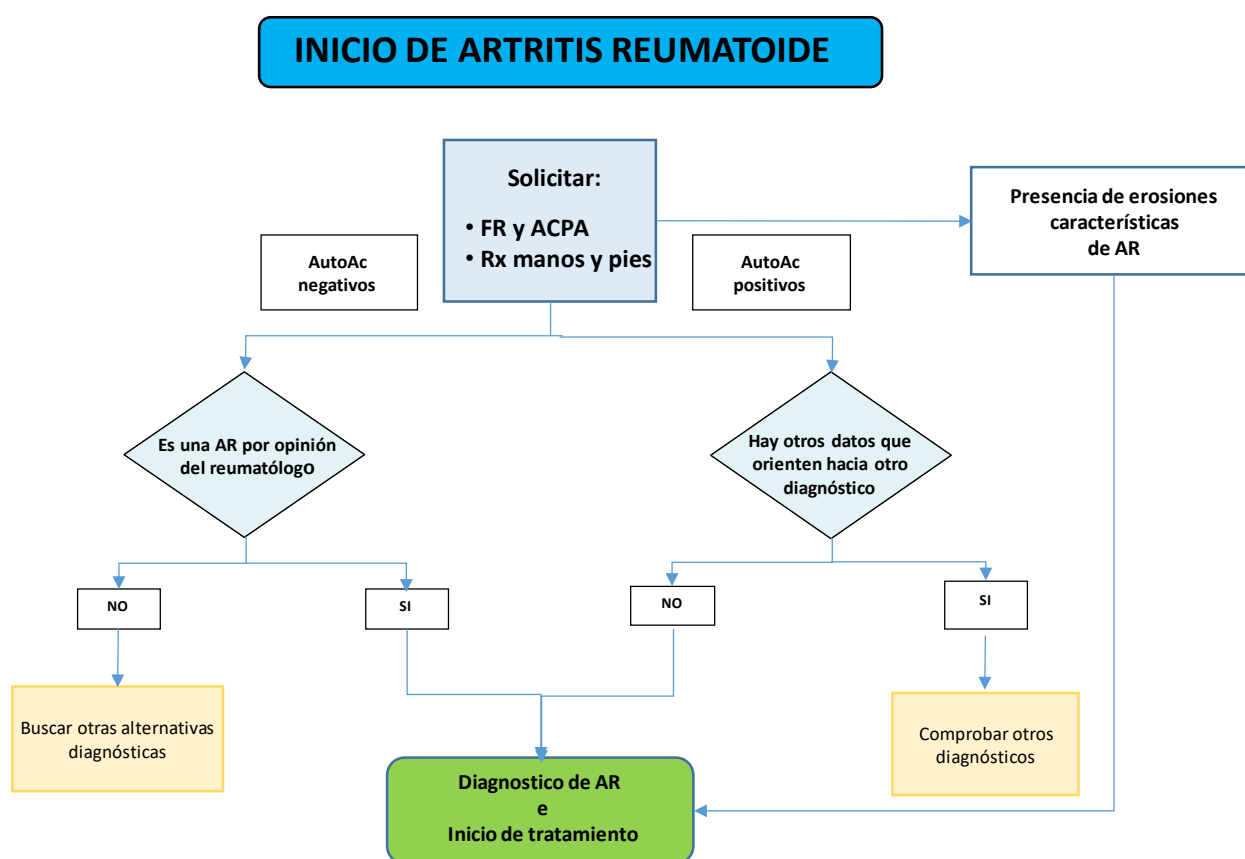
Perspectiva del paciente

El grupo de trabajo ha considerado que el contenido del capítulo sobre la perspectiva del paciente incluido en la GUIPCAR2019¹⁰ sigue estando vigente.

15. Estrategias diagnósticas y terapéuticas

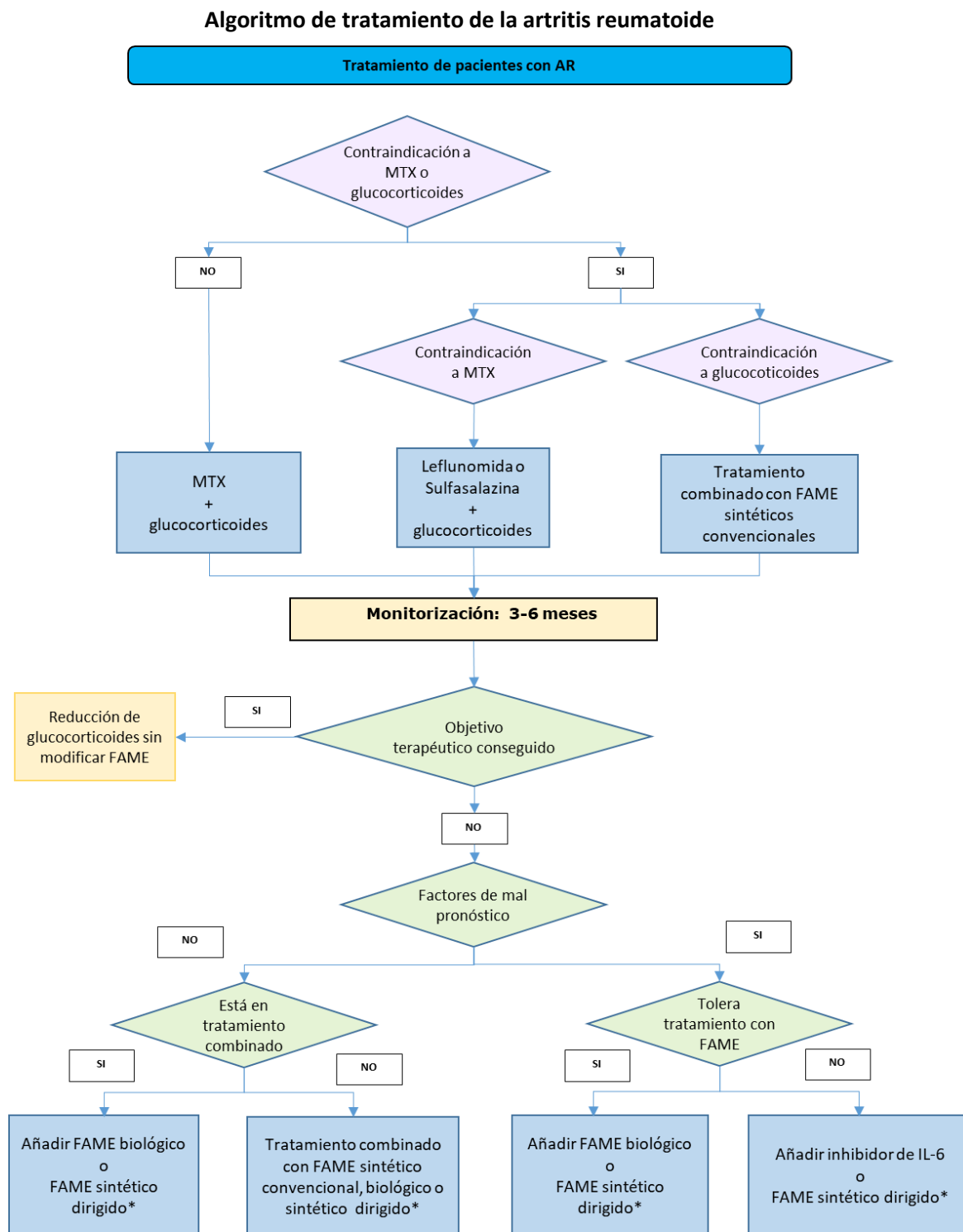
Algoritmo 1

Algoritmo de diagnóstico de la artritis reumatoide



AR: Artritis reumatoide; FR: Factor reumatoide; AutoAc: autoanticuerpos; ACPA: Anticuerpos anti péptidos citrulinados

Algoritmo 2



AR: Artritis reumatoide; MTX: metotrexato; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

* Para el uso de los FAME sintéticos dirigidos tener en cuenta las recomendaciones de gestión de riesgo publicada por la AEMPS y especificadas en este documento

16. Difusión e implementación

Estrategia de difusión

El objetivo de lograr la adherencia de los profesionales sanitarios hacia las recomendaciones de una Guía de Práctica Clínica comienza con la estrategia de difusión de la misma. El programa para implantar la guía para el manejo de pacientes con artritis reumatoide incluye las siguientes intervenciones:

- Divulgación sobre la finalización y disponibilidad de la guía a través del boletín del socio en la web de la Sociedad Española de Reumatología.
- Difusión de la guía en formato electrónico en la página web de la Sociedad Española de Reumatología.
- Difusión de la guía en redes sociales: Twitter, LinkedIn y Facebook de profesionales.
- Presentación institucional de la guía en las distintas sociedades científicas implicadas.
- En todas las presentaciones se destacará el material informativo realizado para el paciente con el objeto de favorecer su distribución entre todos los profesionales sanitarios y así a su vez entre los pacientes con este problema de salud.
- Publicación de la guía en revistas científicas.
- Distribución dirigida y efectiva a los colectivos profesionales implicados (reumatólogos, cardiólogos, neumólogos, médicos de familia y enfermeras especialistas en reumatología, para facilitar la diseminación.
- Evaluación de la efectividad de la implantación, estableciendo sistemas de apoyo a la decisión clínica, integrando la guía y los indicadores seleccionados en el programa informático utilizado en AP.
- Presentación de la guía en actividades científicas (congresos, jornadas, reuniones).

Propuesta de indicadores

El manual del instrumento AGREE II señala la importancia de la elaboración de indicadores que permitan conocer y valorar el cumplimiento de las principales recomendaciones de la guía.

El propósito de los autores ha sido proporcionar una herramienta útil a los profesionales interesados en la evaluación de la atención al paciente con AR. Se trata de medidas cuantitativas que si se obtienen con periodicidad permiten monitorizar la evolución en el tiempo de estos

pacientes. Los responsables de la evaluación del impacto de la GPC y de la atención a los pacientes deberán elegir las fuentes de información adecuadas y el período de tiempo más conveniente al que se refiere cada indicador (Tabla 10).

Tabla 10. Indicadores propuestos

Área	Tipo de indicador	Nombre del indicador	Dimensión de la calidad	Nivel asistencial
Derivación	Proceso	Porcentaje de pacientes con artralgia inflamatoria derivados desde primaria.	50%	1
Derivación	Proceso	Porcentaje de pacientes con AR derivados desde primaria en los 3 primeros meses de evolución.	50%	1
Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes que inician tratamiento de fondo con metotrexato asociado con esteroides.	90%	2
Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes en los que se aplica la estrategia de “Tratamiento hasta el objetivo”.	70%	2
Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes a los que se les realiza una gestión del riesgo correcta antes de comenzar el tratamiento biológico o con FAME dirigidos.		
Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes que inician tratamiento biológico o con FAME sintéticos dirigidos habiendo optimizado el uso de MTX u otros FAME sintéticos convencionales.	90%	2
Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes que inician tratamiento biológico con inhibidores del TNF en combinación con FAME sintético convencional.	90%	2
Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes que deja de fumar.	100%	1,2
Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes a los que se les realiza una valoración de riesgo cardiovascular regularmente.	100%	1,2
Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes a los que se les realiza una valoración de riesgo antes de comenzar un tratamiento con FAME sintéticos dirigidos	100%	2

Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes en tratamiento crónico con glucocorticoides a los que se les realiza una valoración de riesgo de osteoporosis.	100%	2
Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes en los que se realiza una optimización del tratamiento biológico o con FAME sintéticos dirigidos una vez que han conseguido el objetivo terapéutico de manera prolongada.	90%	2
Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes que reciben formación sobre la enfermedad, recomendaciones, autocuidado y cumplimiento del tratamiento por parte de la enfermera.	100%	2

17. Líneas de investigación futura

En el proceso de elaboración de la guía se han encontrado algunas áreas prioritarias de investigación futura:

- Se necesita investigar en la patogenia de la artritis reumatoide, buscando subtipos de enfermedad patogénicamente diferentes, para poder tratar a los pacientes según las características de la enfermedad.
- Hacen falta estudios centrados en la prevención del desarrollo de la AR en individuos asintomáticos, pero con factores de riesgo y presencia de autoanticuerpos, o en los que ya desarrollan artralgias inflamatorias.
- Es necesario investigar en el campo de biomarcadores, tanto diagnósticos como sobre todo pronósticos, para poder administrar el tratamiento adecuado según las características de la enfermedad y su potencial gravedad.
- Es necesario realizar estudios de calidad que demuestren la eficacia y el coste-beneficio de iniciar el tratamiento con terapia biológica con el objetivo de realizar tratamientos intensivos y luego poder suspenderlos de manera prolongada.
- Se necesita investigar en la identificación de medidas de valoración de la enfermedad que combinen de manera eficaz los desenlaces importantes para el paciente y el médico y sean más precisas reflejando la realidad de la enfermedad y reduciendo el peso de factores de confusión como estados subjetivos o enfermedades concomitantes.
- Se necesitan más ECA, con calidad metodológica, comparando FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos, entre sí, en diversas situaciones como la artritis reumatoide de inicio, ante respuesta insuficiente a FAME y ante resistencia a biológicos.
- Se deben realizar estudios para evaluar la eficacia del tratamiento biológico o de los FAME sintéticos dirigidos en monoterapia en todas las situaciones clínicas.
- Son necesarias más investigaciones para identificar las indicaciones y los protocolos de optimización farmacológica una vez que los pacientes han conseguido el objetivo terapéutico deseado.
- Son necesarios estudios bien diseñados y a largo plazo, sobre la indicación y el tratamiento de elección en algunas comorbilidades asociadas a la artritis reumatoide como la depresión, el riesgo cardiovascular o la afectación pulmonar.
- La evidencia actual sobre la eficacia de los distintos FAMEsc (MTX y LEF), inmunosupresores (MMF, AZA y ciclofosfamida) y FAMEb en el tratamiento de la EPID-AR continúa siendo de baja

calidad. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados que aborden específicamente esta cuestión y permitan formular recomendaciones respaldadas por una base científica más sólida.

- Son necesarios estudios de comparación directa entre los diferentes tratamientos aprobados, para poder establecer si existe un perfil de pacientes con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y tromboembólicos con los distintos fármacos utilizados.
- Idealmente, para poder establecer el riesgo de cáncer de los distintos FAMEb/sd en AR, se necesitan ECA que tengan como desenlace primario el desarrollo de cáncer. Dado que existe un ECA con este diseño para tofacitinib (ORAL Surveillance), es probable que en el futuro se realicen ensayos similares con otros inhibidores de JAK. En cuanto a los FAMEb, tras 25 años de uso de los inhibidores del TNF en los que no ha aparecido una alerta específica sobre el desarrollo de cáncer, es improbable que se diseñen ECA con cáncer como desenlace primario para FAMEb. Sin embargo, sí se requiere de más estudios observacionales con los FAMEb no-inhibidores del TNF para los cuales, actualmente, no hay suficientes datos que permitan establecer el riesgo de cáncer.
- Son necesarios estudios en población habitual, con pacientes que presenten similares comorbilidades que aquellos que son atendidos en la consulta habitual.
- Se necesitan estudios con calidad metodológica para identificar programas de educación sanitaria impartidos por enfermería aplicables en nuestro contexto, con los que se puedan encontrar resultados satisfactorios para pacientes con artritis reumatoide.

ANEXOS

Anexo 1. Calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación

Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)

Clasificación de la calidad de la evidencia en el sistema GRADE

Calidad	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si**
Alta ⊕⊕⊕⊕	ECA	• Limitación en la calidad (diseño): Importante (-1) Muy importante (-2) • Inconsistencia: importante (-1) Muy importante (-2) • Evidencia directa: Importante (-1) Muy importante (-2) • Imprecisión: Importante (-1) Muy importante (-2) • Alta probabilidad de sesgo de publicación: (-1)	Asociación: • Evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1) • Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR>5 o <0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2) • Gradiente dosis-respuesta (+1) • Consideración de los posibles factores de confusión: Los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Moderada ⊕⊕⊕⊖	--		
Baja ⊕⊕⊖⊖	Estudios observacionales		
Muy baja ⊕⊖⊖⊖	Otros tipos de diseño		

* En el caso de los ECA, se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica.

** En el caso de los estudios observacionales, se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica.

ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo;

Implicaciones de la fuerza de recomendación den el sistema GRADE

Recomendación	Pacientes	Clínicos	Gestores / Planificadores
Fuerte	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.
Débil o Condicional	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y	Existe necesidad de un debate importante y la

	acción recomendada pero un número importante no.	que el/la médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	participación de los grupos de interés.
--	--	---	---

Recomendaciones de buena práctica clínica (BPC)*

BPC	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo elaborador
-----	---

*En ocasiones, el grupo elaborador se percató de que existe algún aspecto práctico sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual, probablemente, no existe evidencia científica que lo soporte. En general, estos casos se relacionan con algún aspecto del tratamiento considerado como buena práctica clínica y que nadie cuestionaría. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica.

Anexo 2. Extracto de las Recomendaciones del documento SER-SEPAR sobre el manejo de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa asociada a la Artritis Reumatoide

Incidencia y prevalencia de la enfermedad pulmonar intersticial difusa en la artritis reumatoide

Pregunta clínica: En pacientes con AR, ¿cuál es la Prevalencia/Incidencia de EPID?	Fuerza de la recomendación¹
Recomendación 1: En base a su incidencia y prevalencia, se recomienda tener siempre en cuenta la posibilidad de una enfermedad pulmonar intersticial difusa en la evaluación inicial y en el seguimiento de los pacientes con artritis reumatoide.	<i>Buena práctica clínica</i>

Factores de riesgo de relevancia para la aparición y desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial difusa

Pregunta clínica: 2. En pacientes con AR, ¿cuáles son los factores de riesgo de relevancia para la aparición y desarrollo de EPID?	Fuerza de la recomendación¹
Recomendación 2: El cribado de enfermedad pulmonar intersticial difusa en pacientes con artritis reumatoide se hará de forma sistemática en los casos con clínica respiratoria o si se auscultan crepitantes tipo velcro.	<i>Buena práctica clínica</i>
Recomendación 3: En los casos sin síntomas respiratorios y con auscultación normal, se valorará individualmente la necesidad de cribado en función del número de factores de riesgo* que presenten para el desarrollo de esta complicación, con independencia del tiempo de evolución de la artritis reumatoide. <i>* Los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial difusa, fácilmente identificables en la consulta, son el sexo masculino, la edad avanzada, el inicio tardío de la artritis reumatoide, el antecedente de tabaquismo, la actividad moderada o alta mantenida de la enfermedad y la positividad del factor reumatoide y de los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.</i>	<i>Buena práctica clínica</i>

Recomendación 4: La presencia de enfermedad pulmonar intersticial difusa debe tenerse siempre en cuenta a la hora de decidir el tratamiento, dado el riesgo potencial de neumonitis descrito con algunos de los fármacos habitualmente utilizados en la artritis reumatoide.	<i>Buena práctica clínica</i>
Recomendación 5: En pacientes con artritis reumatoide, ninguno de los biomarcadores séricos en investigación analizados ha demostrado hasta el momento tener mejor valor predictivo para el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial difusa que los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado. Con la evidencia actual, el grupo elaborador no recomienda el uso en la práctica clínica habitual de otros biomarcadores séricos.	<i>GRADO D</i>

Factores pronósticos de progresión pulmonar y de mortalidad

Pregunta clínica: En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuáles son los factores pronósticos de progresión de la enfermedad pulmonar intersticial difusa?	Fuerza de la recomendación¹
Recomendación 6: En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, se recomienda tener en cuenta la presencia de factores pronósticos asociados a progresión** y mortalidad*** a la hora de planificar el seguimiento (periodicidad de los controles) y la estrategia de tratamiento. <i>** Los principales factores predictivos de progresión de la enfermedad pulmonar intersticial difusa son el patrón radiológico de neumonía intersticial usual, los títulos elevados de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, el grado de deterioro basal de la DLCO, un descenso $\geq 10\%$ (porcentaje del valor teórico estimado) en la FVC durante el seguimiento, la afectación pulmonar extensa en la TCAR torácica y los niveles séricos elevados de interleucina 6 y de la glicoproteína Krebs von den Lungen-6.</i> <i>*** Los principales factores pronósticos asociados a una mayor mortalidad son la edad avanzada en el momento del diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial difusa, el sexo masculino, la duración de la artritis reumatoide, la actividad moderada o alta de la enfermedad, el patrón</i>	<i>GRADO B</i>

radiológico de neumonía intersticial usual, una FVC y/o una DLCO basal baja, un descenso de la FVC >10% o de la DLCO >15% durante el seguimiento, la afectación pulmonar extensa en la TCAR torácica, los índices GAP y CPI, y los niveles séricos elevados de Krebs von den Lungen-6.	
--	--

Tratamiento farmacológico

Pregunta clínica: 4. En pacientes con AR y EPID, ¿cuál es el FAME biológico más seguro? En pacientes con AR y EPID, ¿qué fármacos han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la neumopatía?	Fuerza de la recomendación¹
Recomendación 7: Para el tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide se recomienda un manejo terapéutico multidisciplinar.	<i>Buena práctica clínica</i>
Recomendación 8: Si la enfermedad intersticial difusa está presente en el debut de la artritis reumatoide, se recomienda una valoración individualizada para el uso de metotrexato dado que existe un riesgo de neumonitis aguda inducida por el fármaco, aunque sea bajo.	<i>GRADO A</i>
Recomendación 8.1: En estos casos, el grupo elaborador considera que la mejor estrategia para minimizar riesgos es utilizar siempre que sea posible otro FAME sintético clásico.	<i>Buena práctica clínica</i>
Recomendación 9: En pacientes con artritis reumatoide, cuando la enfermedad intersticial difusa se diagnostica o empeora durante el primer año del tratamiento con metotrexato, este se deberá suspender temporalmente hasta aclarar si existe o no una relación de causalidad.	<i>Buena práctica clínica</i>
Recomendación 10: En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato durante más de 1 año, a los que se les diagnostica una enfermedad pulmonar intersticial difusa, puede mantenerse el fármaco ya que no existe evidencia que justifique su retirada.	<i>GRADO D</i>
Recomendación 11: En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa que no tengan ascendencia asiática, leflunomida puede considerarse un medicamento seguro.	<i>Buena práctica clínica</i>

Recomendación 12: En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa que precisen tratamiento biológico se recomienda usar indistintamente abatacept o rituximab como opciones más seguras.	<i>GRADO D</i>
Recomendación 13: En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, en caso de contraindicación o respuesta inadecuada a abatacept y rituximab, se puede valorar el uso de un inhibidor de la IL-6 o de un FAME sintético dirigido.	<i>GRADO D</i>
Recomendación 14: En los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con anti-TNF y enfermedad pulmonar intersticial difusa estable, no hay evidencia concluyente para recomendar su retirada si el medicamento ha conseguido un buen control de la clínica articular.	<i>Buena práctica clínica</i>
Recomendación 15: En los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide con un patrón radiológico inflamatorio (NINE, NO, NIL, etc.,) en los que se considere necesario el tratamiento con glucocorticoides, se recomienda su uso siempre a la menor dosis y durante el menor tiempo posible.	<i>Buena práctica clínica</i>
Recomendación 16: El grupo elaborador considera que la evidencia disponible es insuficiente para emitir una recomendación concluyente sobre el uso de inmunosupresores en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide.	<i>GRADO D</i>
En el caso de decidir su uso, el grupo elaborador sugiere el empleo de micofenolato por su mejor perfil de seguridad.	<i>Buena práctica clínica</i>
Recomendación 17: Aunque la evidencia de eficacia de los FAME biológicos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide es escasa, los datos de vida real sugieren que tanto abatacept como rituximab podrían ser útiles para estabilizar o mejorar la función pulmonar, particularmente en aquellos pacientes con un patrón radiológico no fibrótico.	<i>GRADO D</i>
Recomendación 18: En el subgrupo de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide con un fenotipo	<i>GRADO B</i>

fibrosante progresivo, se recomienda el uso de nintedanib manteniendo el tratamiento de fondo de la artritis reumatoide.	
--	--

¹Fuerza recomendación: clasificación grados de recomendación sistema modificado de SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) ³⁷⁸

CPI: índice fisiológico compuesto; DLCO: capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; FVC: capacidad vital forzada; GAP: índice GAP (calculado con el género, edad, y valores de la FVC y de la DLCO); IL-6: interleucina 6; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

Anexo 3. Glosario y abreviaturas

Glosario

Carga de enfermedad: indicador que permite medir las pérdidas de salud que para una población representan tanto las consecuencias mortales como las no mortales de las enfermedades. Su unidad de medida son los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD, o DALYs en inglés).

Dactilitis: inflamación conjunta de las articulaciones y de los tendones de los dedos. Conocida comúnmente como “dedo en salchicha”.

Eficacia: el grado en el que una intervención produce un resultado beneficioso bajo circunstancias ideales.

Ensayo clínico aleatorizado: estudio experimental en el que los sujetos son aleatoriamente asignados (al azar) a recibir un tratamiento o intervención entre dos o más opciones posibles. Uno de los grupos suele recibir el tratamiento convencional (grupo control), que sirve como patrón de comparación, mientras que otro grupo recibe el tratamiento objeto de estudio (grupo experimental). Los dos grupos son seguidos para observar cualquier diferencia en los resultados.

Entesitis: es un proceso inflamatorio de la entesis, que es el punto donde el tendón y los ligamentos se insertan en el hueso. Los síntomas más frecuentes son dolor, inflamación y enrojecimiento en el punto doloroso.

Entrevista en profundidad: es una técnica de investigación cualitativa para obtener información mediante una conversación entre un informante con unas características fijadas previamente y un entrevistador.

Ensayo abierto: 1. Ensayo clínico en el que el investigador es conocedor de la intervención que se da a cada participante. 2. ensayo clínico con un diseño secuencial abierto.

Ensayo ciego o doble ciego: ensayos clínicos en los cuales ni los participantes (ciego) ni el personal médico (doble ciego) saben cuál de entre las terapias posibles, recibe cada individuo.

Estudio de casos-control: estudio que identifica a personas con una enfermedad (casos), por ejemplo, cáncer de pulmón, y los compara con un grupo sin la enfermedad (control).

La relación entre uno o varios factores (por ejemplo, el tabaco) relacionados con la enfermedad se examina comparando la frecuencia de exposición a éste u otros factores entre los casos y los controles.

Estudio de cohortes: consiste en el seguimiento de una o más cohortes de individuos que presenta diferentes grados de exposición a un factor de riesgo y en quienes se mide la aparición de la enfermedad o condición en estudio.

Estudio primario: son los estudios que recogen datos originales. Los estudios primarios se diferencian de las sinopsis y revisiones que engloban los resultados de estudios individuales primarios. También son diferentes de las revisiones sistemáticas que resumen los resultados de un grupo de estudios primarios.

Estudio Transversal-Descriptivo: es aquél que describe la frecuencia de un evento o de una exposición en un momento determinado (medición única). Permite examinar la relación entre

un factor de riesgo (o exposición) y un efecto (o resultado) en una población definida y en un momento determinado (un corte). Llamados también estudios de prevalencia.

Evidencia indirecta: la información de que se dispone es indirecta en situaciones de ausencia de comparaciones directas entre las intervenciones consideradas, o de diferencias importantes entre los estudios disponibles y la población, las intervenciones o los desenlaces planteados en la pregunta de interés.

Grupo de discusión: técnica de investigación cualitativa que sirve para identificar actitudes, posicionamientos, valoraciones o percepciones acerca de algo o alguien que tienen un grupo de individuos.

Guía de práctica clínica: conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes.

Heterogeneidad: En los metaanálisis la heterogeneidad se refiere a la variabilidad o a las diferencias en las estimaciones de los efectos entre los estudios. Es preciso diferenciar entre la “heterogeneidad estadística” o diferencias en los efectos declarados, y la “heterogeneidad clínica” o diferencias entre estudios en las características fundamentales de participantes, intervenciones o mediciones de resultados. Las pruebas estadísticas de heterogeneidad se utilizan para evaluar si la variabilidad observada en los resultados de los estudios es mayor a la que cabría esperar por azar.

Intervalo de confianza: es el rango dentro del que se encuentra la verdadera magnitud del efecto (nunca conocida exactamente) con un grado prefijado de seguridad o confianza. A menudo se habla de “intervalo de confianza al 95 %”. Quiere decir que dentro de ese intervalo se encontraría el verdadero valor del efecto en estudio, en el 95 % de los casos que se midiera. Nota: los intervalos de confianza representan la probabilidad de cometer errores aleatorios, pero no de cometer errores sistemáticos (sesgos).

Investigación cualitativa: es una metodología que comprende una pluralidad de corrientes teóricas, métodos y técnicas, y se caracteriza por estudiar los fenómenos en su contexto natural, intentando encontrar el sentido o la interpretación de los mismos a partir de los significados que las personas les conceden. Para ello se sirve de los materiales empíricos (entrevistas, observaciones, textos, etc.) que mejor puedan describir las situaciones tanto rutinarias como problemáticas, y lo que significan en las vidas de los individuos.

Medline/PubMed: base de datos que contiene las citas y resúmenes de literatura biomédica, gestionada por la *National Library of Medicine* de EEUU.

Metaanálisis: es una técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohortes, etc.) para evaluar la heterogeneidad y generar resultados globales. También se utiliza para referirse a las revisiones sistemáticas que utilizan metaanálisis.

Morbilidad: enfermedad o frecuencia en que se presenta una enfermedad en una población.

Mortalidad: Tasa de defunciones o el número de defunciones por una enfermedad determinada en un grupo de personas y un período determinado.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*. Organismo independiente del NHS (*National Health Service británico*). Su papel es proveer a los clínicos, pacientes y al público en general de la mejor evidencia científica disponible, fundamentalmente en forma de guías clínicas, así como recomendaciones en salud pública y tecnologías sanitarias.

Odds Ratio (OR): es una medida de la eficacia del tratamiento. Si es igual a 1, el efecto del tratamiento no es distinto del efecto del control. Si el OR es mayor (o menor) que 1, el efecto del tratamiento es mayor (o menor) que el del control. Nótese que el efecto que se está midiendo puede ser adverso (p.e. muerte, discapacidad) o deseable (p.e. dejar de fumar).

Placebo: sustancia o procedimiento inactivo que se le administra a un participante, para comparar sus efectos con los de la intervención a estudio. Los placebos se utilizan en los ensayos clínicos para cegar a los sujetos sobre su asignación al tratamiento. El placebo no debe distinguirse de la intervención para asegurar un cegamiento adecuado.

Prevalencia: la proporción de personas con un hallazgo o enfermedad en una población determinada, en un momento dado.

Revisión sistemática: es una revisión de la evidencia sobre un tema proporcionada mediante un resumen de los estudios existentes sobre una pregunta específica, utilizando para ello métodos explícitos y sistemáticos de identificación, evaluación crítica y síntesis de la literatura científica. Puede incluir o no el metaanálisis.

Series de Casos: análisis de series de pacientes con la enfermedad.

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. Agencia escocesa multidisciplinaria que elabora guías de práctica clínica con recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible, así como documentos metodológicos sobre el diseño de las mismas.

Abreviaturas

ABA: Abatacept

ACPA: Anticuerpos antiproteínas citrulinadas

ACR: *American College of Rheumatology*

ADA: Adalimumab

AE: Atención Especializada

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AI: Artritis indiferenciada

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

ALAT: Asociación Latinoamericana de Tórax

ANAK: Anakinra

AP: Atención Primaria

APs: Artritis psoriásica

AR: Artritis reumatoide

ARC: Artritis de reciente comienzo

ATS: American Thoracic Society

AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad y mala salud

AVD: Años Vividos con Discapacidad y mala salud

AVP: Años de Vida Perdidos por muerte

BARI: Baricitinib

CAC: Calcio arterial coronario

CCAA: Comunidades autónomas

CDAI: *Clinical disease activity index*

CINAHL: *Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature*

CNTF: Factor neurotrófico ciliar

CPFE: Combinación fibrosis pulmonar y enfisema

CPT: Capacidad pulmonar total

CV: Cardiovascular

CVF: Capacidad vital forzada

CZP: Certolizumab pegol

DAS: *Disease activity score*

DLCO: Capacidad de difusión pulmonar (Difusión de monóxido de carbono).

DM: Diferencia de medias

DR: Diferencia de riesgos

DXA: Densitometría ósea

EA: Espondilitis anquilosante

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

EMA: *European Medicines Agency* (Agencia Europea de Medicamentos)

EPID: Enfermedad pulmonar intersticial difusa

EPISER: Estudio de prevalencia de las enfermedades Reumáticas en población adulta en España

EPO: Eritropoyetina

ERS: European Respiratory Society

EtD: Evidence to Decision

ETN: Etanercept

EULAR: *European League Against Rheumatism*

FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*

FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

FAMEb: FAME biológico

FAMEsc: FAME sintético convencional

FAMEsd: FAME sintético dirigido

FDA: *Food and Drug Administration*

FER: Fundación Española de Reumatología

FR: Factor reumatoide

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

FVC: Capacidad vital forzada

GC: Glucocorticoides

GE: Grupo Elaborador de la Guía

GH: Hormona de crecimiento

GIM: complejo íntima-media

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de monocitos de granulocitos

GOL: Golimumab

GPC: Guía de Práctica Clínica

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation

GRAPPA: *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*

HAQ: *Health Assessment Questionnaire*

HAQ-S: *Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies*

HAQ: *Health Assessment Questionnaire*

HCQ: Hidroxicloroquina

HLA: Antígeno leucocitario humano

HLA-B27: Antígeno leucocitario humano B27

HR: Hazard ratio

HTA: Hipertensión arterial

HTP: Hipertensión pulmonar

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: Intervalo de Confianza

IFX: Infliximab

IMs: Incidencia de malignidad

IP: Investigador principal

iTNF: Inhibidores del TNF o inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral

JRS: Japanese Respiratory Society

LDA: *Low disease activity*

LEF: Leflunomida

LIF: Factor inhibidor de leucemia

MCF: Metacarpofalángicas

MTF Metatarsofalángicas

MTX: Metotrexato

NE: Nivel de evidencia

NINE: Neumonía intersticial no específica

NIU: Neumonía intersticial usual

OIS: Umbral de información óptima

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *Odds ratio*

OSM: Oncostatina M

PASI: Índice de Severidad de la Psoriasis

PBO: Placebo

PCR: Proteína C reactiva

PFR: Pruebas funcionales respiratorias

PICO: Paciente/Intervención/Comparación/Outcome o Resultado

PROs: *Patient-reported Outcome*

RADAI: *Rheumatoid arthritis disease activity index*

RMN: Resonancia magnética

RR: Riesgo relativo

RS: Revisión sistemática

RTX: Rituximab

SCA: Síndrome coronario agudo

SDAI: *Simple clinical disease activity index*

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SER: Sociedad Española de Reumatología

SF-36: *Short Form Health Survey*

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

SMD: *Standardized mean difference*

SORCOM: Sociedad de Reumatología de la Comunidad de Madrid

SPICE: *Setting/Perspective/Intervention/Comparison/Evaluation*

SS: Síndrome de Sjögren secundario

SSZ: Sulfasalazina

TAC: Tomografía computarizada

TB: Terapia biológica

TBC: Tuberculosis

TCAR: Tomografía Computada de Alta Resolución

TCZ: Tocilizumab

TNF: Tumor necrosis factor

TOFA: Tofacitinib

TT: Triple terapia

T2T: Tratamiento hasta el objetivo (*treat to target*)

UARC: Unidades de Artritis de Reciente Comienzo

UI: Unidad de Investigación

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

VSG: Velocidad de sedimentación globular

Anexo 4. De la evidencia a la decisión (EtD)

EtD Pregunta 1. Tratamiento farmacológico inicial

En pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento previo modulador de enfermedad, ¿cuál es el efecto del tratamiento con biológicos o fármacos sintéticos dirigidos frente al tratamiento convencional?

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de artritis reumatoide (criterios ACR/EULAR 2010), sin tratamiento previo modulador de la enfermedad.

Intervención: Tratamientos farmacológicos con FAME biológico: Inhibidores del TNF (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab); IL-6 (Tocilizumab, Sarilumab); Rituximab, Abatacept; Inhibidores de la JAK (Baricitinib, Tofacitinib, Upadacitinib, Filgotinib).

Comparación: FAMEsc (metotrexato y / o leflunomida y/o sulfasalazina y/o antipalúdicos, con/sin glucocorticoides)

Desenlaces/resultados (outcomes): Eficacia en la actividad de la enfermedad: DAS28, CDAI, SDAI, ACR20, 50, 70 y 90, Remisión en cualquiera de sus definiciones o respuesta EULAR; Eficacia en daño estructural: Radiográfica (Sharp, van der Heijde o Larsen), Resonancia magnética nuclear (RMN); Mejoría de la actividad, capacidad funcional y calidad de vida (Patient report outcomes): SF36, HAQ, etc.; Efectos adversos importantes: mortalidad, cáncer, etc.,

De la evidencia a la recomendación: Tratamiento farmacológico inicial

a) ¿Es prioritario este problema?

- Juicio: Sí

FAME biológicos

Inhibidores del TNF

Inhibidores del TNF en monoterapia vs. terapia convencional (metotrexato)

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

Se han identificado cuatro ECA¹¹⁰⁻¹¹³ que evaluaron la eficacia de los inhibidores del TNF frente a MTX, en monoterapia, para el tratamiento de pacientes con AR. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	FAMEsc	anti-TNF en monoterapia	Efecto relativo (IC 95%)	La diferencia de riesgo con anti TNF en monoterapia	
ACR20					
1274 (3 ECA)	364/634 (57.4%)	365/640 (57.0%)	RR 1.00 (0.91 a 1.10)	0 menos por 1,000 (de 52 menos a 57 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}
ACR 50					
850 (2 ECA)	158/417 (37.9%)	153/433 (35.3%)	RR 0.93 (0.78 a 1.11)	27 menos por 1,000 (de 83 menos a 42 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,c,d}
ACR 70					
850 (2 ECA)	97/417 (23.3%)	99/433 (22.9%)	RR 0.97 (0.76 a 1.24)	7 menos por 1,000 (de 56 menos a 56 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}
DAS 28 <2,6					
850 (2 ECA)	109/417 (26.1%)	109/433 (25.2%)	RR 0.96 (0.77 a 1.21)	10 menos por 1,000 (de 60 menos a 55 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}
No progresión radiográfica (mTSS<0.5)					
1083 (3 ECA)	233/542 (43.0%)	306/541 (56.6%)	RR 1.33 (1.18 a 1.49)	142 más por 1,000 (de 77 más a 211 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
HAQ (descenso de ≥0.22 puntos)					
531 (1 ECA)	162/257 (63.0%)	159/274 (58.0%)	RR 0.92 (0.80 a 1.06)	50 menos por 1,000 (de 126 menos a 38 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}
Eventos adversos					
850 (2 ECA)	361/417 (86.6%)	369/433 (85.2%)	RR 0.98 (0.89 a 1.08)	17 menos por 1,000 (de 95 menos a 69 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}
Eventos adversos serios					
447 (2 ECA)	15/228 (6.6%)	12/219 (5.5%)	RR 0.83 (0.40 a 1.73)	11 menos por 1,000 (de 39 menos a 48 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Alto riesgo de sesgo
- b. I² = 61%. Las estimaciones de los estudios incluyen escenarios contrarios, con posibilidad de disminución y de aumento del riesgo.
- c. Imprecisión: intervalo de confianza del 95% amplio que incluye escenarios con disminución y escenarios con aumento del riesgo.
- d. I² = 45%. Las estimaciones de los estudios incluyen escenarios contrarios, con posibilidad de disminución y de aumento del riesgo.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja/muy baja

La calidad de la evidencia fue considerada baja o muy baja debido a alto riesgo de sesgo y a imprecisión por presentar intervalos de confianza del 95% amplios y porque las estimaciones de los estudios incluyen escenarios con disminución y escenarios con aumento del riesgo.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance no permite establecer conclusiones definitivas sobre el beneficio adicional de los inhibidores del TNF en monoterapia frente a MTX.

Inhibidores del TNF + FAMEsc vs. terapia convencional (metotrexato)

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** moderados

Evidencia procedente de la investigación:

Se han identificado trece ECA que evaluaron la eficacia de los inhibidores del TNF combinados con FAMEsc (MTX) frente a MTX en monoterapia, para el tratamiento de pacientes con AR^{76, 112-}

¹²⁰. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	FAMEsc	anti-TNF + FAMEsc	Efecto relativo (IC 95%)	La diferencia de riesgo con anti TNF en monoterapia	
ACR20					
4749 (13 ECA)	1193/2023 (59.0%)	1890/2726 (69.3%)	RR 1.19 (1.14 a 1.24)	112 más por 1,000 (de 83 más a 142 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
ACR 50					
4749 (13 ECA)	829/2023 (41.0%)	1520/2726 (55.8%)	RR 1.36 (1.27 a 1.44)	148 más por 1,000 (de 111 más a 180 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
ACR 70					
4749 (13 ECA)	534/2023 (26.4%)	1149/2726 (42.1%)	RR 1.57 (1.44 a 1.70)	150 más por 1,000 (de 116 más a 185 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
DAS 28 <2,6					
4796 (13 ECA)	522/2120 (24.6%)	1024/2676 (38.3%)	RR 1.66 (1.52 a 1.81)	163 más por 1,000 (de 128 más a 199 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
CDAI					
583 (2 ECA)	115/291 (39.5%)	160/292 (54.8%)	RR 1.39 (1.16 a 1.65)	154 más por 1,000 (de 63 más a 257 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
SDAI					
1931 (4 ECA)	215/965 (22.3%)	353/966 (36.5%)	RR 1.64 (1.43 a 1.87)	143 más por 1,000 (de 96 más a 194 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
EULAR buena respuesta					
648 (3 ECA)	208/323 (64.4%)	245/325 (75.4%)	RR 1.17 (1.06 a 1.30)	109 más por 1,000 (de 39 más a 193 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Progresión radiográfica (mTSS)					
1395 (4 ECA)	335/633 (52.9%)	564/762 (74.0%)	RR 1.36 (1.13 a 1.63)	191 más por 1,000 (de 69 más a 333 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Calidad de vida (HAQ)					
1196 (2 ECA)	346/555 (62.3%)	466/641 (72.7%)	RR 1.17 (1.08 a 1.26)	106 más por 1,000 (de 50 más a 162 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Eventos adversos					
3118 (8 ECA)	1124/1415 (79.4%)	1400/1703 (82.2%)	RR 1.04 (1.00 a 1.07)	32 más por 1,000 (de 0 menos a 56 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}
Eventos adversos serios					

3945 (11 ECA)	187/1711 (10.9%)	208/2234 (9.3%)	RR 1.09 (0.90 a 1.32)	10 más por 1,000 (de 11 menos a 35 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}
CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo Explicaciones a. Alto riesgo de sesgo b. Imprecisión: intervalo de confianza del 95% amplio que incluye escenarios sin diferencia de efecto y escenarios con aumento del riesgo. c. Imprecisión: intervalo de confianza del 95% amplio que incluye escenarios con disminución y escenarios con aumento del riesgo.					

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada/baja

La calidad de la evidencia fue considerada moderada para las variables de resultado de eficacia y baja en las variables de efectos adversos debido bien a un alto riesgo de sesgo o a imprecisión por presentar intervalos de confianza del 95% amplios que incluyen escenarios con disminución y escenarios con aumento del riesgo.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance está a favor de la terapia combinada de inhibidores del TNF con MTX; pero no permite establecer conclusiones definitivas sobre el beneficio adicional de esta combinación frente a MTX en monoterapia.

Inhibidores de IL-6

Inhibidores de IL-6 en monoterapia vs. terapia convencional (metotrexato)

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** moderados

Evidencia procedente de la investigación:

Se han identificado dos ECA (FUNTION^{121, 122} y U-ACT-EARLY¹²³) incluidos en dos RS^{124, 125} que evaluaron la eficacia de los IL-6 frente a MTX, en monoterapia, para el tratamiento de pacientes con AR. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	FAMEsc	Anti IL-6 en monoterapia	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
ACR20					
790 (2 ECA)	250/395 (63.3%)	282/395 (71.4%)	RR 1.13 (1.02 a 1.24)	82 más por 1,000 (de 13 más a 152 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
ACR 50					
790 (2 ECA)	160/395 (40.5%)	199/395 (50.4%)	RR 1.24 (1.07 a 1.45)	97 más por 1,000 (de 28 más a 182 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
ACR 70					
790 (2 ECA)	89/395 (22.5%)	126/395 (31.9%)	RR 1.41 (1.12 a 1.78)	92 más por 1,000 (de 27 más a 176 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
DAS 28 <2,6					
579 (1 ECA)	43/287 (15.0%)	113/292 (38.7%)	RR 2.58 (1.89 a 3.53)	237 más por 1,000 (de 133 más a 379 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b
Buena respuesta según EULAR					
211 (1 ECA)	50/108 (46.3%)	84/103 (81.6%)	RR 1.76 (1.41 a 2.20)	352 más por 1,000 (de 190 más a 556 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b
mTSS					
579 (1 ECA)	287	292	-	MD 0.88 menor (1.53 menor a 0.23 mayor) *	⊕⊕⊕○ Moderado ^c
HAQ (descenso de ≥0.22 puntos)					
211 (1 ECA)	55/108 (50.9%)	68/103 (66.0%)	RR 1.30 (1.03 a 1.63)	153 más por 1,000 (de 15 más a 321 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta

CI: Intervalo de confianza; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado; **MD:** Diferencia media; **NA:** no aplica; **RR:** Razón de riesgo
Explicaciones

a. $I^2 = 84\%$. Los intervalos de confianza de los estudios incluyen escenarios diferentes, uno de ellos con posibilidad de disminución del riesgo.

b. Imprecisión: presenta menos de 300 eventos por rama, no cumple con el umbral de información óptima (OIS, por sus siglas en inglés)

c. La estimación del CI 95% se basa en asunciones de los autores sobre la medida de dispersión (DE), aplicada igual en ambos grupos.

*La relevancia de las diferencias encontradas debe ser considerada a la luz de la mínima diferencia importante a definir por los expertos.

Desenlaces	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	FAMEsc	anti-IL-6 + FAMEsc	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
ACR20					
791 (2 ECA)	250/395 (63.3%)	295/396 (74.5%)	RR 1.18 (1.07 a 1.29)	114 más por 1,000 (de 44 más a 184 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
ACR 50					
791 (2 ECA)	160/395 (40.5%)	232/396 (58.6%)	RR 1.45 (1.25 a 1.67)	182 más por 1,000 (de 101 más a 271 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
ACR 70					
791 (2 ECA)	89/395 (22.5%)	158/396 (39.9%)	RR 1.77 (1.42 a 2.20)	173 más por 1,000 (de 95 más a 270 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
DAS 28 <2,6					
577 (1 ECA)	43/287 (15.0%)	130/290 (44.8%)	RR 2.99 (2.21 a 4.10)	298 más por 1,000 (de 181 más a 464 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Buena respuesta según EULAR					
214 (1 ECA)	50/108 (46.3%)	93/106 (87.7%)	RR 1.90 (1.53 a 2.40)	417 más por 1,000 (de 245 más a 648 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
mTSS					
577 (1 ECA)	287	290	-	MD 1.06 menor (1.71 menor a 0.41 menor)*	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
HAQ (descenso de ≥0.22 puntos)					
214 (1 ECA)	55/108 (50.9%)	67/106 (63.2%)	RR 1.24 (0.98 a 1.57)	122 más por 1,000 (de 10 menos a 290 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b

CI: Intervalo de confianza; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado; **MD:** Diferencia media; **NA:** no aplica; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

a. La estimación del CI 95% se basa en asunciones de los autores sobre la medida de dispersión (DE), aplicada igual en ambos grupos.

b. Imprecisión: intervalo de confianza del 95% amplio que incluye escenarios con disminución y escenarios con aumento del riesgo.

*La relevancia de las diferencias encontradas debe ser considerada a la luz de la mínima diferencia importante a definir por los expertos.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Alta/Moderada

La calidad de la evidencia fue considerada alta o moderada según los distintos desenlaces debido al riesgo de sesgo bien por inconsistencia, porque los intervalos de confianza de los estudios incluyen escenarios diferentes, o por imprecisión porque alguno de los estudios no cumple con el umbral de información óptima (OIS) o por no cumplir con el umbral de información óptima.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance está a favor de los inhibidores de IL-6 en monoterapia o en combinación con MTX frente a MTX en monoterapia; pero no permite establecer una ventaja de aplicación en práctica clínica real sobre el beneficio adicional de estos fármacos frente a MTX en monoterapia.

Abatacept

Tratamiento combinado de abatacept y FAMEsc en comparación con FAMEsc en monoterapia

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** moderados

Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado dos ECA^{126, 127}, uno de ellos incluido en una RS¹²⁸, que evaluaron el efecto del tratamiento con abatacept + MTX frente a MTX para los pacientes con AR. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	MTX	ABA + MTX	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
ACR20					
752 (1 ECA)	185/301 (61.5%)	340/451 (75.4%)	RR 1.23 (1.11 a 1.36)	141 más por 1,000 (de 68 más a 221 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a
ACR 50					
1261 (2 ECA)	148/554 (26.7%)	308/707 (43.6%)	RR 1.63 (1.39 a 1.92)	168 más por 1,000 (de 104 más a 246 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Remisión medida por DAS 28-CRP					
1261 (2 ECA)	135/554 (24.4%)	281/707 (39.7%)	RR 1.63 (1.37 a 1.94)	154 más por 1,000 (de 90 más a 229 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Remisión medida por SDAI					
752 (1 ECA)	40/301 (13.3%)	100/451 (22.2%)	RR 1.67 (1.19 a 2.34)	89 más por 1,000 (de 25 más a 178 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a
Progresión radiológica medida por TS (Sharp Score)					
509 (1 ECA)	133/253 (52.6%)	156/256 (60.9%)	RR 1.16 (1.00 a 1.35)	84 más por 1,000 (de 0 menos a 184 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a
Progresión radiológica medida por el Modified Total Sharp Score (mTSS)					
752 (1 ECA)	301	451	-	MD 2 menor (2.73 menor a 1.27 menor)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a
Mejoría del HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) [variable dicotómica]					
1211 (2 ECA)	360/504 (71.4%)	515/707 (72.8%)	RR 1.12 (1.03 a 1.20)	86 más por 1,000 (de 21 más a 143 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Mejoría del HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) [variable continua]					
509 (1 ECA)	253	256	-	MD 0.2 menor (0.21 menor a 0.19 menor)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b
Mejoría de la QoL medida por SF-36 PCS					
509 (1 ECA)	253	256	-	MD 2.5 más (2.39 más a 2.61 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a
Mejoría de la QoL medida por SF-36 MCS					
509 (1 ECA)	253	256	-	MD 1.81 más (1.7 más a 1.92 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a
Eventos adversos serios					
1261 (2 ECA)	28/554 (5.1%)	50/707 (7.1%)	RR 1.48 (0.93 a 2.34)	24 más por 1,000 (de 4 menos a 68 más)	⊕⊕○○ Baja ^c
CI: Intervalo de confianza; ECA: ensayo clínico aleatorizado; MD: Diferencia media; NA: no aplica; RR: Razón de riesgo Explicaciones a. N/A b. Se disminuye por un amplio IC95%. c. El pequeño número de eventos contribuye a intervalos de confianza amplios, reflejando incertidumbre en la estimación (intervalo de confianza incluye mejoría, no efecto y daño).					

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Alta/moderada

La calidad de la evidencia fue considerada alta para la mayoría de los desenlaces; aunque en alguno de ellos se disminuyó por imprecisión a tener un amplio IC95% que podía reflejar incertidumbre en la estimación.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance está a favor de abatacept combinado con MTX frente a MTX en monoterapia; pero no permite establecer una ventaja de aplicación en práctica clínica real sobre el beneficio adicional de estos fármacos frente a MTX en monoterapia.

Inhibidores de JAK

Inhibidores de JAK vs. terapia convencional (metotrexato)

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** moderados

Evidencia procedente de la investigación:

Se han identificado once ECA¹²⁹⁻¹⁴⁰, siete de ellos incluidos en RS^{124, 141-143}, que evaluaron la seguridad y efectividad de los inhibidores de JAK frente a MTX para pacientes con AR. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	FAMEsc	Inhibidores JAK	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
ACR20 (monoterapia)					
2282 (5 ECA) ^{1,2,3,4,5}	708/1163 (60.9%)	815/1119 (72.8%)	RR 1.27 (1.13 a 1.42)	164 más por 1,000 (de 79 más a 256 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a
ACR20 (terapia combinada)					
904 (2 ECA) ^{1,5}	312/453 (68.9%)	366/451 (81.2%)	RR 1.23 (1.01 a 1.51)	158 más por 1,000 (de 7 más a 351 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
ACR 50 (monoterapia)					
704 (2 ECA) ^{1,4}	117/351 (33.3%)	208/353 (58.9%)	RR 1.77 (1.49 a 2.10)	257 más por 1,000 (de 163 más a 367más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
ACR 50 (terapia combinada)					

72 (1 ECA) ¹	13/37 (35.1%)	23/35 (65.7%)	RR 1.87 (1.14 a 3.08)	306 más por 1,000 (de 49 más a 731 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b
ACR 70 (monoterapia)					
704 (2 ECA) ^{1,4}	69/351 (19.7%)	155/353 (43.9%)	RR 2.01 (1.24 a 3.27)	199 más por 1,000 (de 47 más a 446 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^c
ACR 70 (terapia combinada)					
72 (1 ECA) ¹	9/37 (24.3%)	10/35 (28.6%)	RR 1.17 (0.54 a 2.54)	41 más por 1,000 (de 112 menos a 375 más)	⊕⊕○○ Baja ^b
Remisión medida por DAS-28 CRP; puntaje <2.6 [monoterapia]					
1699 (4 ECA) ^{1,3,4,5}	236/977 (24.2%)	318/722 (44.0%)	RR 1.85 (1.36 a 2.51)	205 más por 1,000 (de 87 más a 365 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a
Remisión medida por DAS-28 CRP; puntaje <2.6 [terapia combinada]					
496 (2 ECA) ^{1,3}	55/247 (22.3%)	147/249 (59.0%)	RR 2.64 (2.05 a 3.39)	365 más por 1,000 (de 234 más a 532 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Remisión medida por DAS-28 ESR; puntaje <2.6 [monoterapia]					
952 (2 ECA) ^{2,3}	56/396 (14.1%)	124/556 (22.3%)	RR 1.66 (0.88 a 3.15)	93 más por 1,000 (de 17 menos a 304 más)	⊕⊕○○ Baja ^{c,d}
Remisión medida por CDAI [monoterapia]; puntaje <=2.8					
631 (1 ECA) ⁴	35/314 (11.1%)	89/317 (28.1%)	RR 2.52 (1.76 a 3.61)	169 más por 1,000 (de 85 más a 291 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^e
Remisión medida por CDAI [monoterapia]; puntaje <=10					
229 (2 ECA) ^{6,7}	41/107 (38.3%)	60/122 (49.2%)	RR 1.25 (0.85 a 1.83)	96 más por 1,000 (de 57 menos a 318 más)	⊕⊕○○ Baja ^b
Remisión medida por SDAI; puntaje <= 3.3 [monoterapia]					
1000 (2 ECA) ^{4,8}	95/524 (18.1%)	143/476 (30.0%)	RR 1.82 (0.61 a 5.38)	149 más por 1,000 (de 71 menos a 794 más)	⊕○○○ Muy baja ^{b,d}
Remisión medida por SDAI; puntaje <= 11 [monoterapia]					
469 (2 ECA) ^{6,8v}	120/261 (46.0%)	116/208 (55.8%)	RR 1.24 (1.04 a 1.48)	110 más por 1,000 (de 18 más a 221 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Actividad de la enfermedad medida por DAS 28-CRP; puntaje <= 3.2 [monoterapia]					
542 (3 ECA) ^{1,3,6}	105/298 (35.2%)	119/244 (48.8%)	RR 1.41 (1.16 a 1.72)	144 más por 1,000 (de 56 más a 254 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a
Actividad de la enfermedad medida por DAS 28-CRP; puntaje <= 3.2 [terapia combinada]					

496 (2 ECA) ^{1,3}	87/247 (35.2%)	125/249 (50.2%)	RR 1.86 (0.79 a 4.42)	303 más por 1,000 (de 74 menos a 1,000 más)	⊕○○○ Muy baja ^{b,d}
Progresión radiológica medida por van der Heije [monoterapia]					
73 (1 ECA) ¹	37	36		MD 1.51 menos (1.75 menos a 1.27 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^e
Progresión radiológica medida por van der Heije [monoterapia] variable dicotómica					
704 (2 ECA) ^{1,9}	264/351 (75.2%)	287/353 (81.3%)	RR 1.07 (0.99 a 1.15)	53 más por 1,000 (de 8 menos a 113 más)	⊕⊕○○ Baja ^f
Progresión radiológica medida por van der Heije [terapia combinada]					
71 (1 ECA) ¹	37	34		MD 0.51 menos (0.75 menos a 0.27 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Progresión radiológica medida por Van der Heijde [terapia combinada] variable dicotómica					
71 (1 ECA) ¹	17/37 (45.9%)	22/34 (64.7%)	RR 1.41 (0.92 a 2.16)	188 más por 1,000 (de 37 menos a 533 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^{e,f}
Progresión radiológica medida por la erosión [monoterapia]					
1000 (2 ECA) ^{3,4}	524	476		MD 0.28 menor (0.42 menor a 0.15 menor)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Progresión radiológica medida por Joint Space Narrowing (JSN) [monoterapia]					
1000 (2 ECA) ^{3,4}	524	476		MD 0.1 menos (0.36 menos a 0.17 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^f
Progresión radiológica medida por Modified Total Sharp Score (mTSS)					
631 (1 ECA) ⁴	314	317		MD 0.53 menor (0.86 menor a 0.2 menor)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^e
Mejoría del HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index); puntaje ≥0.22 [monoterapia]					
1692 (5 ECA) ^{1,3,4,6,10}	412/768 (53.6%)	593/924 (64.2%)	RR 1.23 (1.01 a 1.49)	123 más por 1,000 (de 5 más a 263 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,f}
Mejoría del HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index); puntaje ≥0.22 [terapia combinada]					
496 (2 ECA) ^{1,3}	147/247 (59.5%)	180/249 (72.3%)	RR 1.17 (0.94 a 1.44)	101 más por 1,000 (de 36 menos a 262 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b
Mejoría del HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) [monoterapia] variable continua					

1000 (2 ECA) ^{4,11}	524	476		MD 0.27 menor (0.34 menor a 0.21 menor)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Mejoría medida SF-36 PCS [monoterapia] variable continua					
1150 (2 ECA) ^{10,12}	470	680		MD 4.48 más (3.49 más a 5.47 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Mejoría medida SF-36 MCS [monoterapia] variable continua					
1147 (2 ECA) ^{10,13}	470	677		MD 2.04 más (1.91 más a 2.16 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Mejoría medida por SF-36 (PCS)					
369 (1 ECA) ¹¹	101/210 (48.1%)	103/159 (64.8%)	RR 1.35 (1.12 a 1.61)	168 más por 1,000 (de 58 más a 293 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Mejoría medida FACIT-F [monoterapia] variable continua					
1519 (3 ECA) ^{4,10,11}	680	839		MD 2.26 más (2.17 más a 2.35 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Mejoría medida FACIT-F [monoterapia]					
888 (2 ECA) ^{10,11}	168/366 (45.9%)	282/522 (54.0%)	RR 1.25 (1.08 a 1.43)	115 más por 1,000 (de 37 más a 197 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^g
Eventos adversos serios [monoterapia]					
1073 (3 ECA)	35/561 (6.2%)	27/512 (5.3%)	RR 0.90 (0.55 a 1.48)	6 menos por 1,000 (de 28 menos a 30 más)	⊕⊕○○ Baja ^{b,f}
Eventos adversos serios [terapia combinada]					
498 (2 ECA)	22/247 (8.9%)	19/251 (7.6%)	RR 0.85 (0.47 a 1.53)	13 menos por 1,000 (de 47 menos a 47 más)	⊕⊕○○ Baja ^{b,f}
CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo Explicaciones a. Pese a su heterogeneidad sustancial (I²), no se baja por inconsistencia ya que todos los efectos están en la misma dirección menos un estudio que cruza la línea de no efecto, pero este tiene muy pocos eventos. b. El pequeño número de eventos contribuye a intervalos de confianza amplios, reflejando incertidumbre en la estimación (intervalo de confianza incluye mejoría, no efecto y daño). c. La estimación se basa en un número reducido de eventos (menos de 300 eventos) lo cual se refleja en un intervalo de confianza muy amplio. d. Se disminuye un nivel por inconsistencia debido a la heterogeneidad sustancial. e. N/A f. Se detectó un amplio IC95% que incluye la posibilidad de ausencia de efecto (RR = 1.0), lo que sugiere imprecisión. g. Se disminuye por un amplio IC95%.					

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** alta/moderada/baja

La calidad de la evidencia fue considerada alta para algunos de los desenlaces; aunque en otros casos se bajó a moderada o baja debido bien a imprecisión por el pequeño número de eventos que contribuye a intervalos de confianza amplios y por tanto la posibilidad de ausencia de efecto, reflejando incertidumbre en la estimación, o a la inconsistencia por heterogeneidad sustancial.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance está a favor de los inhibidores de JAK en monoterapia y combinados con MTX frente a MTX en monoterapia; pero no permite establecer una ventaja de aplicación en práctica clínica real sobre el beneficio adicional de estos fármacos frente a MTX en monoterapia.

EtD Pregunta 2. Tratamiento del paciente que falla al primer biológico

En pacientes con artritis reumatoide tras respuesta inadecuada al primer inhibidor del TNF, ¿cuál es el efecto de un segundo inhibidor del TNF u otro FAME biológico no inhibidor del TNF o FAME sintético dirigido?

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de artritis reumatoide (criterios ACR/EULAR 2010), con fracaso a inhibidores del TNF como primera terapia biológica.

Intervención: Tratamientos farmacológicos con FAME biológico: Inhibidores del TNF (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab).

Comparación: Tratamientos farmacológicos con FAME biológico: Rituximab, Abatacept, Tocilizumab, Sarilumab); Inhibidores de la JAK (Baricitinib, Tofacitinib, Upadacitinib, Filgotinib).

Desenlaces/resultados (outcomes): Eficacia en la actividad de la enfermedad: DAS28, CDAI, SDAI, ACR20, 50, 70 y 90, Remisión en cualquiera de sus definiciones o respuesta EULAR; Eficacia en daño estructural: Radiográfica (Sharp, van der Heijde o Larsen), Resonancia magnética nuclear (RMN); Mejoría de la actividad, capacidad funcional y calidad de vida (Patient report outcomes): SF36, HAQ, etc.; Efectos adversos importantes: mortalidad, cáncer, etc.,

De la evidencia a la recomendación: Tratamiento del paciente que falla al primer biológico

a) ¿Es prioritario este problema?

- Juicio: Sí

Eficacia en la actividad de la enfermedad

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: pequeños

Evidencia procedente de la investigación:

Se han identificado dos ensayos clínicos^{144, 145} y un estudio de cohortes prospectivo¹⁴⁶ que comparan la eficacia en la actividad de la enfermedad de un segundo inhibidor del TNF con otros fármacos biológicos en pacientes con AR tras suspensión del tratamiento con un primer inhibidor del TNF por falta de eficacia. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Nº de pacientes		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Un segundo biológico anti-TNF	FAMEb no anti-TNF	Efecto relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Respuesta EULAR buena a moderada a los 6 meses					
(2 ECA)	102/187 (54.5%)	141/227 (62.1%)	RR 0.97 ¹ (0.57 a 1.63)	19 menos por 1000 (de 267 menos a 391 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a crítica
Respuesta EULAR buena a moderada a los 12 meses					
(1 ECA)	57/134 (42.5%)	78/131 (59.5%)	RR 0.71 ² (0.56 a 0.91)	173 menos por 1000 (de 333 menos a 95 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a crítica
Respuesta EULAR buena a moderada a los 24 meses					
(1 Observacional)	37/75 (49.3%)	37/48 (77.1%)	RR 0.64 (0.49 a 0.84)	278 menos por 1000 (de 393 menos a 123 menos)	⊕⊕○○ Baja importante
LDA según DAS28 a los 6 meses					
(2 ECA)	43/181 (23.8%)	69/220 (31.4%)	RR 0.65 (0.48 a 0.89)	110 menos por 1000 (de 163 menos a 34 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
LDA según DAS28 a los 12 meses					
(1 ECA)	31/133 (23.3%)	53/130 (40.8%)	RR 0.57 (0.39 a 0.83)	175 menos por 1000 (de 269 menos a 12 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Remisión según DAS28 a los 6 meses					
(2 ECA)	30/181 (16.6%)	45/221 (20.4%)	RR 0.72 (0.48 a 1.09)	57 menos por 1000 (de 106 menos a 18 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Remisión según DAS28 a los 12 meses					
(1 ECA)	18/133 (13.5%)	35/130 (26.9%)	RR 0.50 (0.30 a 0.84)	135 menos por 1000 (de 197 menos a 16 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
CI: Intervalo de confianza; NI: No información; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo					
Otra información adicional de resultados provenientes de estudios observacionales					
¹	45/77 (58.4%)	33/50 (66.0%)	RR 0.89 (0.67 a 1.16)	73 menos por 1000 (de 218 menos a 106 más)	⊕⊕○○ Baja ^b
²	43/74 (58.1%)	33/49 (67.3%)	RR 0.86 (0.66 a 1.14)	94 menos por 1000 (de 229 menos a 94 más)	⊕⊕○○ Baja ^b
Explicaciones					
1. Estudio de Brown 2018: estudio con terminación temprana. No llegó al tamaño de muestra previsto. a. Calidad rebajada un nivel por imprecisión bien porque el IC95% cruza la línea del no efecto o porque cruza el umbral del efecto clínicamente relevante. b. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo alto.					

Eficacia en los *Patient Reported Outcomes (PROs)*

Inhibidores del TNF vs. FAMEb no inhibidores del TNF

Se ha identificado un ECA¹⁴⁵ que evaluó la eficacia de un segundo inhibidor del TNF para el tratamiento de pacientes con AR, tras respuesta inadecuada a un primer inhibidor del TNF, en la calidad de vida de los pacientes. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Nº de pacientes		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Un segundo biológico	FAMEb no anti-TNF	Efecto relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
HAQ a los 6 meses					
(1 ECA)	NI	NI	no estimable	4 más por 100 (de 7 menos a 15 más) ^c	⊕⊕⊕○ moderada ^a
HAQ a los 12 meses					
(1 ECA)	NI	NI	no estimable	2 menos por 100 (de 13 menos a 9 más) ^c	⊕⊕⊕○ moderada ^a
a. Los autores no aportaron los valores de la media de cada grupo de tratamiento. Solo aportaron la diferencia de las medias con su intervalo de confianza.					

Inhibidores del TNF vs Abatacept

Se ha identificado un ECA¹⁴⁴ que evaluó la eficacia de abatacept para el tratamiento de pacientes con AR, tras respuesta inadecuada a un primer inhibidor del TNF, en la calidad de vida de los pacientes. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Nº de pacientes		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Abatacept	FAMEb anti-TNF	Efecto relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Reducción EQ-5D					
(1 ECA)	41	41	-	mean 0.11 menor (0.24 menor a 0.02 más alto)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Media EQ-5D					
(1 ECA)	41	41	-	mean 0.02 más alto. (0.1 menor a 0.14 más alto)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
a. Estudio con terminación temprana. No llegó al tamaño de muestra previsto.					

Inhibidores del TNF vs Rituximab

Se ha identificado un ECA¹⁴⁴ que evaluó la eficacia de rituximab para el tratamiento de pacientes con AR, tras respuesta inadecuada a un primer inhibidor del TNF, en la calidad de vida de los pacientes. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Nº de pacientes		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Rituximab	FAMEb no anti-TNF	Efecto relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Reducción EQ-5D					
(1 ECA) (3)	41	40	-	mean 0.02 menor (0.17 menor a 0.13 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Media EQ-5D					
(1 ECA) (3)	41	40	-	mean 0.09 más alto. (0.1 menor a 0.14 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
a. Estudio con terminación temprana. No llegó al tamaño de muestra previsto.					

Seguridad (efectos adversos importantes)

Inhibidores del TNF vs. FAMEb no inhibidores del TNF

Se han identificado dos ECA^{144, 145} y dos estudios observacionales^{146, 147} que evaluaron los efectos adversos de un segundo inhibidor del TNF para el tratamiento de pacientes con AR, tras respuesta inadecuada a un primer inhibidor del TNF. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Nº de pacientes		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Un segundo biológico anti-TNF	FAMEb no anti-TNF	Efecto relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Efectos adversos					
(1 estudio observacional)	6/77 (7.8%)	7/50 (14.0%)	RR 0.56 (0.20 a 1.56)	62 menos por 1000 (de 112 menos a 78 más)	⊕⊕○○ Baja ^a
Efectos adversos con discontinuación					

(1 ECA)	4/41 (9.8%)	6/81 (7.4%)	RR 1,32 ¹ (0.39 a 4,40)	2 menos por 1000 (de 32 menos a 47 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b
Infecciones graves					
(2 ECA)	10/187 (5.3%)	9/227 (4.0%)	RR 1.27 (0.52 a 3.12)	11 más por 1000 (de 19 menos a 84 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b
Muerte					
(2 ECA)	1/187 (0.5%)	3/227 (1.3%)	RR 0.67 (0.10 a 4.50)	4 menos por 1000 (de 12 menos a 46 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b

Resultados provenientes de estudios observacionales					
¹	14/77 (18.2%)	1/50 (2.0%)	RR 9.09 (1.23 a 66.99)	162 más por 1000 (de 5 más a 1000 más)	⊕⊕○○ Baja ^a

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

1. Estudio de Brown 2018 (3): estudio con terminación temprana. No llegó al tamaño de muestra previsto.

a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo alto.

b. Calidad rebajada un nivel por imprecisión bien porque el IC95% cruza la línea del no efecto o porque cruza el umbral del efecto clínicamente relevante.

• Otras consideraciones

Se han identificado otros estudios que profundizan en el objetivo de esta pregunta¹⁴⁸⁻¹⁵⁴. En general y a pesar de las limitaciones, los resultados de estos estudios mantienen la línea de los resultados de los estudios incluidos en la RS realizada para esta pregunta.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada/baja

La calidad de la evidencia fue considerada baja o moderada según los distintos desenlaces debido a imprecisión, bien porque el IC95% cruza la línea del no efecto o porque cruza el umbral del efecto clínicamente relevante. Además, aspectos metodológicos como la finalización anticipada de uno y el diseño abierto y el efecto de tocilizumab sobre los índices de actividad en el otro, en el caso de los ensayos clínicos y que los otros dos son estudios de cohortes, suponen importantes limitaciones en la calidad de los resultados desde el punto de vista de la evidencia.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance entre beneficios y riesgos, la baja calidad de la evidencia y las limitaciones metodológicas de los estudios no permiten establecer diferencias en cuanto a eficacia ni seguridad entre el empleo de un segundo inhibidor del TNF, un fármaco biológico no inhibidor del TNF o un inhibidor de JAK en pacientes en los que se ha suspendido un primer inhibidor del TNF por respuesta inadecuada.

EtD Pregunta 3. Neumopatía intersticial

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

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de enfermedad pulmonar intersticial con artritis reumatoide (criterios ACR/EULAR 2010).

Intervención: Tratamientos farmacológicos con Glucocorticoides (Prednisona, Metilprednisolona), FAME biológicos (Rituximab, Abatacept, Tocilizumab, Sarilumab), Inhibidores de la JAK (Baricitinib, Tofacitinib, Upadacitinib, Filgotinib), Antifibróticos (Pirfenidona, Nintedanib) u otros Inmunodepresores (Micofenolato, Azatioprina, Tacrólimus, Ciclosporina, Ciclofosfamida, MTX, Leflunomida).

Comparación: Cualquier intervención anterior o placebo

Desenlaces/resultados (outcomes): Supervivencia/Mortalidad; Progresión de lesiones radiológicas o de pruebas funcionales respiratorias: Capacidad vital forzada (FVC), capacidad de difusión (DLCO), Test de la marcha de 6 minutos (6MWT), índice GAP; Mejoría de la actividad, impacto, capacidad funcional y calidad de vida (Patient Report Outcomes- PROs (SF36, HAQ-DI, SGRQ-I Saint George's questionnaire, K-BILD, etc.).

De la evidencia a la recomendación: Neumopatía intersticial

a) ¿Es prioritario este problema?

- Juicio: Sí

FAME biológicos

Inhibidores de IL-6

Tocilizumab

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: pequeños

Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado un estudio multicéntrico observacional retrospectivo¹⁸¹ incluido en una RS¹⁸⁸ que evaluó la eficacia y seguridad de tocilizumab para el tratamiento de la neumopatía en 28 pacientes con AR-EPID. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº pacientes tocilizumab	Efecto Diferencia media IC 95%	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
FVC			
(1 estudio observacional)	25	3,00 (-7,89 a 13,89) FVC permanece estable en 14/25 pacientes (56%)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
DLCO (%)			
(1 estudio observacional)	25	1,50 (-9,83 a 12,83) DLCO permanece estable en 14/25 pacientes (56%)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
No progresión HRTC			
(1 estudio observacional)	25	0,929 (0,765 a 0,991) No progresión en HRTC, p=0,000	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
FVC: Capacidad vital forzada, DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono, HRTC: TAC torácico de alta resolución.			
Explicaciones: a) No hay grupo control. No hay control de posibles factores de confusión. b) IC que cruza la línea del no efecto. Tamaño muestral pequeño.			

- **Consideraciones adicionales:**

Se ha identificado un estudio con 55 pacientes con AR-EPID, donde TCZ tampoco aceleró la progresión de la enfermedad, observándose una reducción significativa de los niveles de KL-6 a los 6 meses¹⁸². En otro estudio se evaluó el impacto del tratamiento con sarilumab evidenciando estabilidad en la TC pulmonar en el 85,7% de los casos. Los niveles de KL-6 se mantuvieron estables o mejoraron en la mayoría de los pacientes, sin que se registraran eventos adversos graves¹⁸³.

Abatacept

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** pequeños

Evidencia procedente de la investigación:

Se han identificado dos estudios observacionales que evalúan la eficacia y seguridad de abatacept para el tratamiento de la EPID-AR^{184, 185}. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	NIU	NINE	Cambio de basal a los 12 meses	Cambio medio de basal a final de seguimiento	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
FVC					
<u>Mejoría FVC</u> (1 estudio, n=190)	15%	15%			⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
<u>Estabilización FVC</u> (1 estudio, n=190)	67%	63%			
<u>FVC<80% (%)</u> (1 estudio, n=57)			22 (43,1%) p=0,690	27(47,3); p=0,202	
<u>FVC≥ 80% (%)</u> (1 estudio, n=57)			29(56,8%); p=0,690	30 (52,6); P=0,202	
<u>FVC estimada, media (DE)</u> (1 estudio, n=57)			76,3 (16,1); p=0,990	75,7(14,4); p=0,883	
DLCO					
Mejoría DLCO (1 estudio, n=190)	13%	17%			⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
Estabilización DLCO (1 estudio, n=190)	81%	80%			
DLCO% predicha, media (DE) (1 estudio, n=57)			60,6(16); p=0,340	59,7(15,7); p=0,133	
TACAR					
Estabilización de imágenes en TACAR (1 estudio, n=190)	52 (59,6%)	48 (52,1%)			⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
TACAR (estabilización)			35 (68,6)	39 (68,4)	

Desenlaces	NIU	NINE	Cambio de basal a los 12 meses	Cambio medio de basal a final de seguimiento	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
(1 estudio, n=57)					
TACAR (mejoría) (1 estudio, n=57)			10 (19,6)	13 (22,8)	
TACAR (progresión) (1 estudio, n=57)			10 (19,6)	13 (22,8)	
Infecciones					
(1 estudio, n=190)	8	7			⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
(1 estudio, n=57)			25 (43,9%)		
Mortalidad					
(1 estudio, n=190)	3	0			⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
(1 estudio, n=57)			3 (5,2%)		
FVC: Capacidad vital forzada, DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono					
Explicaciones:					
a) No hay grupo control. No hay control de posibles factores de confusión.					
b) IC Tamaño muestral pequeño					

También se ha identificado una revisión sistemática con metaanálisis¹⁸⁸ que evaluó la eficacia de los fármacos biológicos (ABA, RTX, TCZ, inhibidores de JAK e Inhibidores del TNF) en pacientes con EPID-AR, tanto en monoterapia como en combinación con FAMEsc o inmunosupresores. En la siguiente tabla se presentan los resultados globales de los estudios que incluyeron abatacept, distribuidos por desenlace:

Desenlaces	Nº pacientes abatacept	Efecto Diferencia media IC 95%	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
FVC			
(3 estudios)	243	0,37 (-2,29 a 3,03)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica

DLCO (%)			
(3 estudios)	221	-,0,65 (-3,58 a 2,28)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
No progresión HRTC			
(3 estudios)	-	0,804 (0,747 a 856) No progresión en HRTC, p=0,000	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
Mortalidad secundaria a progresión			
(1 estudio)	-	0,008 (0,001 a 0,027) Mortalidad por progresión, p=0,000	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
FVC: Capacidad vital forzada, DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono, HRTC: TAC torácico de alta resolución.			
Explicaciones: a) No hay grupo control. No hay control de posibles factores de confusión. b) IC que cruza la línea del no efecto. Tamaño muestral pequeño.			

- **Consideraciones adicionales:**

Se ha identificado un estudio que evaluó la eficacia terapéutica de ABA en pacientes con EPID-AR¹⁸⁸. Tras un año de tratamiento, se observó una mejora significativa en los índices de actividad de la AR y una reducción de las opacidades en vidrio deslustrado en pacientes con patrones UIP y no UIP. Además, en el grupo con patrón UIP, también disminuyó la puntuación total de fibrosis. La FVC se mantuvo estable.

Rituximab

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** pequeños

Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado una revisión sistemática con metaanálisis basada en 15 estudios, con un total de 314 pacientes¹⁸⁷. También se ha identificado otra RS que hizo la misma evaluación en 8 estudios¹⁸⁸. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº pacientes rituximab	Efecto Diferencia media IC 95%	Calidad e importancia del desenlace
------------	------------------------------	--------------------------------------	---

			(GRADE)
FVC			
(3 estudios)	-	7,43 (1,14 a 13,72) p=0,02	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
(7 estudios)	121	-4,62(-8,90 a -0,33) FVC permanece estable en 14/25 pacientes (56%)	
DLCO (%)			
(3 estudios)	55	6,39 (-1,66 a 14,43) p=0,12	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
(5 estudios, tras el análisis de sensibilidad)	77	0.01 (-4.16 a 4.17) p=0.79	
Estabilización o mejoría de la RA-ILD (proporción de pacientes)			
(4 estudios)	-	0,85 (0,62 a 0,99) p=0.00	
No progresión HRTC			
(5 estudios)	-	0,661 (0,542 a 0,773) No progresión en HRTC, p=0,000	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
FVC: Capacidad vital forzada, DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono, HRTC: TAC torácico de alta resolución.			
Explicaciones:			
a) No hay grupo control. No hay control de posibles factores de confusión.			
b) IC que cruza la línea del no efecto. Tamaño muestral pequeño.			

- **Consideraciones adicionales:**

En el estudio de Boppana, se realizó un análisis de sensibilidad sobre los efectos de rituximab, considerando únicamente los estudios que reportaban datos específicos de pacientes con AR-EPID. Se analizaron dos desenlaces: la proporción de pacientes con mejoría o estabilización de la función pulmonar y el cambio medio en la CVF, cuyos datos se han incluido en la tabla. En el metaanálisis de Yuan, el análisis de sensibilidad se realizó únicamente para el cambio medio de la DLCO.

Inhibidores de JAK

Inhibidores de JAK

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: pequeños

Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado un estudio observacional que evaluó la eficacia y seguridad de los inhibidores de JAK en 43 pacientes con AR-EPID¹⁹². En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Nº pacientes iJAK	Efecto Diferencia media IC 95%	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
FVC			
(1 estudio)	43	(Datos de FVC disponibles sólo en 28 de los 43 pacientes) FVC estable en 22 (78,57%) pacientes; mejoró en 3 (10,71%) y empeoró en 3 (10,71%) pacientes Diferencia media respecto a valor basal: 3,39 %±11,18; p=0,12	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
DLCO (%)			
(1 estudio)	43	(Datos de DLCO disponibles sólo en 25 de los 43 pacientes) DLCO estable en 18 (72%) pacientes, mejoró en 2 (8%) y empeoró en 5(20%) pacientes Diferencia media respecto a valor basa (descenso)l: 3,44%±7,18; p=0,02	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
HRTC			
(1 estudio)	43	(Datos disponibles de HRTC en los 43 pacientes) HRTC estable en 37 (86,05%) pacientes, mejoró en 2 (4,65%) y empeoró en 4 (9,30%) pacientes Diferencia media respecto a valor basal: 3,39%±11,18; p=0,12	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
FVC: Capacidad vital forzada, DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono, HRTC: TAC torácico de alta resolución.			
Explicaciones:			
a) Estudio retrospectivo. No hay grupo control.			
b) Los resultados sólo se presentan con valores de p; no hay intervalos de confianza. Tamaño muestral pequeño.			

Tofacitinib

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: pequeños

Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado un estudio observacional que evaluó la eficacia y seguridad de los inhibidores de tofacitinib en 47 pacientes con AR-EPID frente a 387 pacientes con AR sin EPID¹⁹⁰. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Nº pacientes		Efecto Mejoría (%)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	AR-EPID	AR sin EPID		
FVC				
(1 estudio)	47	387	(Datos disponibles de FVC% y FEV1% en 22 pacientes antes del tratamiento y en 18 pacientes antes y después del tratamiento). FVC% antes del tratamiento 79,83% y tras tratamiento 82,78% P=0,014 FEV1% antes del tratamiento 82,11% y tras tratamiento 82,84% P=0,079	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
Seguridad				
(1 estudio)	47	387	Infecciones: 25 % Empeoramiento función respiratoria: 10%	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
FVC: Capacidad vital forzada, DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono, HRTC: TAC torácico de alta resolución.				
Explicaciones:				
a) Estudio retrospectivo. No hay grupo control.				
b) Los resultados sólo se presentan con valores de p; no hay intervalos de confianza. Tamaño muestral pequeño.				

Inhibidores de JAK vs. Abatacept

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** pequeños

Evidencia procedente de la investigación:

Se han identificado tres estudios observacionales que evalúan la eficacia y seguridad de los JAK frente a abatacept para el tratamiento de la neumopatía en pacientes con AR-EPID. Uno incluyó 75 pacientes durante 18 meses¹⁹⁵. Otro incluyó 30 durante 12 meses¹⁹³. El tercero incluyó 61 durante 24 meses¹⁹¹. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Nº pacientes		Efecto Media y desviación típica	Efecto absoluto	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	iJAK	Abatacept			
FVC					
(1 estudio)	31	44	Pre ABA*: 82,29±4,86 Post ABA*: 81,24±11,97; p=0,59 Pre iJAK*: 81,18±5,07 Post iJAK*: 79,59±14,02; p=0,55	-	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
DLCO					
(1 estudio)	31	44	Pre ABA*: 58,69±8,24 Post ABA*: 61,26±11,23; p=0,22 Pre iJAK*: 59,72±8,56 Post iJAK*: 62,75±11,84; p=0,28	-	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
HRTC					
(1 estudio)	31	44	Fibrosis (%) Pre ABA*: 19,41±5,89 Post ABA*: 18,94±6,06; p=0,71 Pre iJAK*: 18,54±6,31 Post iJAK*: 17,52±6,35; p=0,53	Fibrosis >20%: Menos en el grupo de ABA: -0,043 (- 142,2 menos a 355,1 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
(1 estudio)	11	19	Progresión EPID en 2 (10,5%) pacientes tratados con ABA versus 2 (18,2%) pacientes tratados con iJAK; p=0,611	Reducción del riesgo de progresión de EPID con ABA vs iJAK: 0,077 (-164,7 menos a 463,9 más)	
(1 estudio)	21	21	- GGO score mejoró después del tratamiento con iJAK. Datos disponibles sólo en 8 pacientes, p=0,03 - Fibrosis score no cambió después del tratamiento con iJAK. Datos disponibles sólo en 8 pacientes, p=0,82 - GGO score no cambió después del tratamiento con ABA. Datos disponibles sólo en 7 pacientes, p=0,87 - Fibrosis score no cambió después del tratamiento con ABA. Datos disponibles sólo en 7 pacientes, p=0,78	-	
Eventos adversos totales					
(1 estudio)	5 (23,8%)	4 (19%)		Menos eventos en el grupo de ABA -0,048 (-116,4 menos a 574,7 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica

Infecciones					
(1 estudio)	2 (9,5%)	0		-0,095 (NA)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica

FVC: Capacidad vital forzada, DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono, HRTC: TAC torácico de alta resolución. * media ± desviación estándar; ABA: Abatacept; iJAK: Inhibidor de JAK; EPID: Enfermedad pulmonar intersticial; GGO: Ground-glass opacities.

Explicaciones:
a) Estudio retrospectivo. No hay grupo control. No hay control de posibles factores de confusión, no se calcula si hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características basales de los pacientes en los dos grupos de tratamiento.
b) Los resultados sólo se presentan con valores de p; no hay intervalos de confianza. Tamaño muestral pequeño.

Inhibidores de JAK vs. Rituximab

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** pequeños

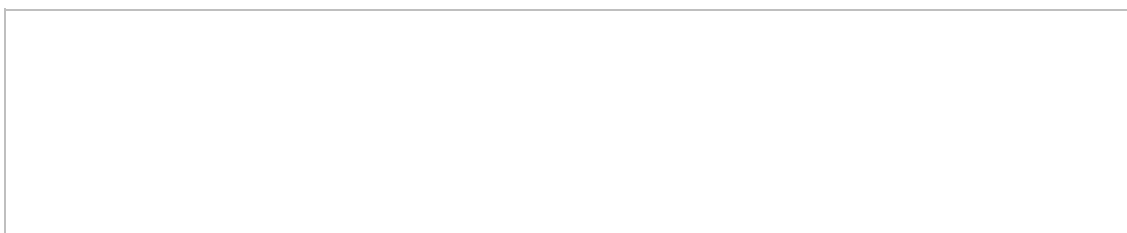
Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado un estudio observacional que evaluó la seguridad de los JAK frente a rituximab. Compararon 28 pacientes en el grupo de JAK frente a 19 en el grupo de RTX¹⁸⁹. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Nº pacientes		Efecto Relativo (IC 95%)	Efecto Absoluto (IC 95%)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	ijAK	RTX			
Supervivencia					
(1 estudio)	26	17	HR no ajustada: 1,38 (0,36 a 5,28) p=0,64	ijAK vs. RTX: 0,034 más por mil (-123,2 menos a 222,9 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
Mortalidad					
(1 estudio)	2	2	RR: 0,68 (0,10 a 4,41) RRR: 0,321 (-3,41 a 0,90)	ijAKs vs. RTX: 0,034 menos por mil (-94,3 menos a 358,8 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica

ijAKs: Inhibidor de JAKs; RTX: Rituximab; HR: Hazard ratio; RR: Riesgo relativo; RRR: Reducción del riesgo relativo

Explicaciones:
a) Estudio retrospectivo. No hay grupo control. No hay control de posibles factores de confusión, no se calcula si hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características basales de los pacientes en los dos grupos de tratamiento.
b) IC que cruza la línea del no efecto. Tamaño muestral pequeño.



- **Consideraciones adicionales:**

Hay otros tres estudios que evaluaron el riesgo de desarrollar EPID incidente en pacientes con AR tratados con inhibidores de JAK. En uno con tofacitinib¹⁹⁶ y otro con baricitinib¹⁹⁷, las tasas de incidencia no superaron la estimada en la población general con AR. En otro estudio realizado en más de 28.000 pacientes con AR¹⁸⁹, los pacientes tratados con tofacitinib presentaron la menor incidencia de EPID. Tras ajustar por covariables, tofacitinib demostró una reducción del 69% en el riesgo de EPID en comparación con los pacientes tratados con.

En otro metaanálisis los datos sugieren que los inhibidores de JAK producen una mejoría modesta pero significativa en las pruebas de función pulmonar (PFTs), específicamente en la capacidad vital forzada (FVC) y en la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO). Además, al menos un 11% de los pacientes presentó mejoría en la TC pulmonar¹⁹⁹.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** baja/muy baja

La calidad de la evidencia fue considerada entre baja o muy baja para los estudios observacionales sin grupo comparador, la mayoría sin control de los posibles factores de confusión y con pequeño tamaño muestral.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance de los resultados indica que el tratamiento con abatacept, rituximab, inhibidores de IL-6 o inhibidores de JAK son opciones seguras para el control de la EPID-AR

Antifibróticos

Nintedanib, pirfenidona

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: pequeños

Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado una RS³⁷⁹ que evaluó la eficacia y seguridad de los antifibróticos en pacientes con AR-EPID en dos estudios observacionales^{200, 202}. También se ha identificado otro estudio observacional que incluyeron 74 pacientes (40 pacientes tratados con nintedanib y 34 con pirfenidona²⁰³. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº pacientes		Efecto Relativo (IC 95%)	Efecto Absoluto (IC 95%)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Nintedanib	Pirfenidona			
Pacientes con descenso FVC ≥10%					
(2 estudios)	5/42	5/63	Nintedanib: OR: 0,29 (0,09 a 0,88) Pirfenidona: OR: 0,65 (0,20 a 2,18)	Nintedanib: 627 menos por mil (de 272 menos a 20 menos) Pirfenidona: 37 menos por mil (de 90 menos a 120 más)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA Crítica
Enlentecimiento del descenso FVC					
(1 estudio)	27/40	22/34	-	28 más por mil (de 161 menos a 290 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
Mortalidad (todas las causas)					
(2 estudios)	7/42	2/63	Nintedanib: RR: 0,87 (0,36 a 2,13) Pirfenidona: RR: 0,63 (0,11 a 3,67)	Nintedanib: 25 menos por mil (de 123 menos a 217 más) Pirfenidona: 18 menos por mil (de 45 menos a 133 más)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA Crítica
Riesgo de trasplante pulmonar o muerte (global)					
(1 estudio)	-	-	Nintedanib HR: 1,03 (0,46 a 2,29) Pirfenidona HR: 1,0 (NI)	-	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
Eventos adversos graves					

(2 estudios)	26/42	10/63	Nintedanib: RR: 1,00 (0,72 a 1,39) Pirfenidona: RR: 1,21 (0,51 a 2,86)	Nintedanib: 2 más por mil (de 170 menos a 242 más) Pirfenidona: 28 más por mil (de 65 menos a 248 más)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA Crítica
(1 estudio)	11/13	8/11	-	119 más por mil (de 177 menos a 573 más)	

FVC: Capacidad vital forzada, DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono; HR: Hazard ratio; RR: Riesgo relativo; OR: Odds ratio.

Explicaciones:

a) Estudio retrospectivo. No hay grupo control. No hay control de posibles factores de confusión, no se calcula si hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características basales de los pacientes en los dos grupos de tratamiento.

b) IC que cruza la línea del no efecto. Tamaño muestral pequeño.

• **Consideraciones adicionales:**

Las guías de ACR y CHEST de 2023 recomiendan condicionalmente la pirfenidona como opción terapéutica de segunda elección en pacientes con EPID-AR progresiva que no responden al tratamiento de primera línea³⁷⁹.

Otros estudios observacionales han proporcionado datos complementarios sobre la eficacia y seguridad de los antifibróticos en la práctica clínica. Los estudios en vida real han demostrado una estabilización e incluso una leve mejoría de este parámetro^{196, 205}. En otro estudio²⁰⁶ observaron estabilización de la función pulmonar a los seis meses, con leves incrementos no significativos en la FVC. O describieron una estabilización inicial de la FVC a los seis meses, seguida de una mejoría modesta al año, mientras que la DLCO mostró un ligero descenso no significativo³⁷⁹. De manera similar, reportaron que el tratamiento antifibrótico detuvo el deterioro de la FVC, mientras que la DLCO mostró una ligera tendencia descendente²⁰⁷. En los cuatro estudios los cambios en la FVC fueron similares entre nintedanib y pirfenidona.

En estos estudios observacionales se confirma la seguridad de los antifibróticos en combinación con glucocorticoides, FAMEsc/inmunosupresores (LEF, MTX y micofenolato), así como con agentes biológicos, principalmente ABA y RTX, o Inhibidores de JAK.

Finalmente, dos estudios sugieren que cambiar a pirfenidona podría ser una alternativa viable en pacientes con intolerancia a nintedanib, aunque la evidencia se limita a 19 casos, de los cuales 13 (68,4%) lograron continuar con éxito el segundo tratamiento antifibrótico^{201, 203}.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** moderada/muy baja

La calidad de la evidencia fue considerada moderada para las variables de resultados evaluados en ECA y muy baja para las que provienen de estudios observacionales sin grupo comparador, sin control de los posibles factores de confusión y con pequeño tamaño muestral.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance de los resultados indica que el tratamiento con nintedanib es eficaz en la EPID-AR, al demostrar una reducción significativa en la tasa anual de descenso de la FVC en estos pacientes. En el caso de la pirfenidona los resultados sugieren que su tratamiento podría ser una alternativa a nintedanib en caso de intolerancia a este fármaco.

Otros inmunodepresores

Leflunomida

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado un estudio observacional multicéntrico prospectivo que en 26 pacientes evaluó la efectividad y seguridad de la exposición a leflunomida con la progresión de la AR-EPID²⁰⁸. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Nº pacientes		Efecto Relativo (IC 95%)	Efecto Absoluto (IC 95%)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	LEF	No LEF			
FVC≥70% y DLCO≥60%					
(1 estudio)	11/16	33/48	HR ajustada: 1,17 (0,58 a 2,35) p= 0,007	0,000 por mil (-218 menos a 319,3 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica

FVC<70% o DLCO<60%					
(1 estudio)	5/16	15/48	HR ajustada: 8,42 (2,61 a 27,15) p= 0,007	0,000 por mil (-177,5 menos a 410,8 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
Extensión EPID en HRTC<10%					
(1 estudio)	8/16	24/48	HR ajustada: 1,66 (0,70 a 3,93) p= 0,616	0,000 por mil (-216 menos a 380,4 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
Extensión EPID en HRTC10-30%					
(1 estudio)	6/16	13/48	HR ajustada: 2,51 (0,90 a 6,98) p= 0,616	0,104 menos por mil (-99,7 menos a 551 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
Extensión EPID en HRTC >30%					
(1 estudio)	2/16	11/48	HR ajustada: 9,05 (1,06 a 77,46) p= 0,616	0,104 más por mil (-198,2 menos a 276 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
Fibrosis score <12 en HRTC					
(1 estudio)	8/16	26/48	HR ajustada: 1,60 (0,69 a 3,71) p= 0,338	0,042 más por mil (-255 menos a 329 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
Fibrosis score ≥12 en HRTC					
(1 estudio)	8/16	22/48	HR ajustada: 3,15 (1,31 a 7,57) p= 0,338	0,042 menos por mil (-178 menos a 433,3 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica

LEF: Leflunomida; EPID: Enfermedad pulmonar intersticial; FVC: Capacidad vital forzada; DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono; HRTC: TAC torácico de alta resolución; HR: Hazard ratio.
HR ajustada por edad, sexo y DAS28-VSG
Progresión de EPID si ≥1 de los siguientes: descenso de FVC≥10%, descenso de DLCO ≥15%, muerte por EPID y/o neumonía.

Explicaciones:
a) Estudio retrospectivo. No hay grupo control. No hay control de posibles factores de confusión, no se calcula si hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características basales de los pacientes en los dos grupos de tratamiento.
b) IC que cruza la línea del no efecto o muy amplio. Tamaño muestral pequeño.

Metotrexato

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

El mismo estudio evaluó la efectividad y seguridad de la exposición a MTX con la progresión de la AR-EPID²⁰⁸. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Nº pacientes		Efecto Relativo (IC 95%)	Efecto Absoluto (IC 95%)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	MTX	No MTX			
Progresión EPID (%)					
(1 estudio)	27/61 (44,3%)	37/82 (45,1%)	HR no ajustada: 0,84 (0,51 a 1,39) HR ajustada: 1,06 (0,59 a 1,89)	0,009 menos por mil (-145,2 menos a 189,1 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
MTX: Metotrexato; EPID: Enfermedad pulmonar intersticial; HR: Hazard ratio. Progresión de EPID si ≥1 de los siguientes: descenso de FVC≥10%, descenso de DLCO ≥15%, muerte por EPID y/o neumonía.					
Explicaciones: a) Estudio retrospectivo. No hay grupo control. No hay control de posibles factores de confusión, no se calcula si hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características basales de los pacientes en los dos grupos de tratamiento. b) IC que cruza la línea del no efecto. Tamaño muestral pequeño.					

Tacrólimus

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

El mismo estudio evaluó la efectividad y seguridad de la exposición a tacrólimus con la progresión de la AR-EPID²⁰⁸. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Nº pacientes		Efecto Relativo (IC 95%)	Efecto Absoluto (IC 95%)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Tacrólimus	No tacrólimus			
Progresión EPID (%)					
(1 estudio)	22/56 (39,3%)	42/87 (48,3%)	HR no ajustada: 0,66 (0,39 a 1,12) HR ajustada: 0,94 (0,52 a 1,72)	0,000 menos por mil (-144 menos a 229,8 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica

TAC: Tacrólimus; EPID: Enfermedad pulmonar intersticial; HR: Hazard ratio

Progresión de EPID si ≥ 1 de los siguientes: descenso de FVC $\geq 10\%$, descenso de DLCO $\geq 15\%$, muerte por EPID y/o neumonía.

Explicaciones:

a) Estudio retrospectivo. No hay grupo control. No hay control de posibles factores de confusión, no se calcula si hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características basales de los pacientes en los dos grupos de tratamiento.

b) IC que cruza la línea del no efecto. Tamaño muestral pequeño.

- **Consideraciones adicionales:**

Las guías ACR/CHEST 2023 también priorizan el uso de micofenolato de mofetilo (MMF) como inmunosupresor de elección²⁰⁴. No obstante, no hay ECA que respalden su uso en la EPID-AR y la evidencia publicada sigue siendo escasa. Se describieron una mejoría funcional y radiológica en una serie de tres pacientes²⁰⁹. En otro estudio se observó una mayor mortalidad, tanto general como por causa respiratoria, en los pacientes tratados con ciclofosfamida o azatioprina (AZA) en comparación con aquellos tratados con MMF²¹⁰. Por último, cuando se compararon el uso de AZA y MMF en pacientes con EPID fibrosante asociada a conectivopatías, incluyendo 15 con EPID-AR, ambos grupos mantuvieron una función pulmonar estable a lo largo del tiempo²¹¹.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** muy baja

La calidad de la evidencia fue considerada muy baja para los estudios observacionales sin grupo comparador, la mayoría sin control de los posibles factores de confusión y con pequeño tamaño muestral.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

Consultar las recomendaciones del documento anterior sobre EPID, elaborado por la Unidad de Investigación de la SER en el Anexo 2 o en la página web de la SER.

EtD Pregunta 4. Comorbilidad cardiovascular

En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares y enfermedad tromboembólica de los tratamientos con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos?

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de artritis reumatoide (criterios ACR/EULAR 2010).

Intervención: Tratamientos farmacológicos con FAME biológico: Inhibidores del TNF (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab); Inhibidores IL-6 (Tocilizumab, Sarilumab); Rituximab; Abatacept. Tratamiento con Fármacos sintéticos dirigidos (inhibidores de JAK): Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib.

Comparación: FAME sintéticos convencionales (FAMEsc); FAME biológicos; Inhibidores de JAK.

Desenlaces/resultados (outcomes): MACES (Aparición evento cardiovascular): infarto agudo miocardio, ACV accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, angina Inestable con o sin necesidad de revascularización coronaria; Tromboembolismo- Embolia pulmonar; Trombosis arterial o venosa; Mortalidad cardiovascular; Ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca; Revascularización coronaria.

De la evidencia a la recomendación: Comorbilidad cardiovascular

a) ¿Es prioritario este problema?

- Juicio: Sí

FAME biológicos

FAMEb vs. FAMEsc

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

Se han identificado tres RS que evalúan la seguridad de los FAMEb para el tratamiento de pacientes con AR²⁶³⁻²⁶⁵. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con FAMEsc	Con FAMEb	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
MACE					
(5 estudios no aleatorizados) (n= 59804)	1583/25254 (6,3%)	1060/34550 (3,1%)	RR 0,97 (0,66 a 1,44)	2 menos por 1,000 (de 21 menos a 28 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b,c,d} Crítica
IAM					
(7 estudios no aleatorizados, 11 ECA) (n= 76034)	243/26524 (0,9%)	395/49510 (0,8%)	OR 0,74 (0,63 a 0,87)	2 menos por 1,000 (de 3 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,d,e} Crítica
ACV					
(4 estudios no aleatorizados) (n= 56732)	266/21183 (1,3%)	391/35549 (1,1%)	OR 0,90 (0,73 a 1,11)	1 menos por 1,000 (de 3 menos a 1 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,c,d} Crítica
ICC					
(7 estudios no aleatorizados, 7 ECA) (n= 57313)	679/28688 (2,4%)	406/28625 (1,4%)	OR 0,83 (0,73 a 0,95)	4 menos por 1,000 (de 6 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,f} Crítica
TE/TEP					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 130502)	316/92509 (0,3%)	165/37993 (0,4%)	HR 1,10 (0,91 a 1,34)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 1 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,c} Crítica
TVP					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 130502)	509/92509 (0,6%)	263/37993 (0,7%)	HR 1,13 (0,97 a 1,32)	1 más por 1,000 (de 0 menos a 2 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,c} Crítica
Mortalidad CV					
(4 estudios no aleatorizados, 7 ECA) (n= 22997)	42/9636 (0,4%)	30/13361 (0,2%)	OR 0,60 (0,38 a 0,96)	2 menos por 1,000 (de 3 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA/BAJA ^a Crítica
CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo					
Explicaciones					

Desenlaces	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con FAMEsc	Con FAMEb	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
a. Alto riesgo de sesgo: el cuerpo de evidencia se compone principalmente por estudios no aleatorios.					
b. Heterogeneidad entre los estudios, con estimaciones contradictorias en el análisis visual y un I2 = 96%					
c. Imprecisión: intervalo de confianza del 95% amplio que incluye valores relacionados con beneficio, no efecto y daño.					
d. Posible sesgo de publicación: asimetría observada en el gráfico de embudo.					
e. Heterogeneidad entre los estudios. Sin superposición de los intervalos de confianza de algunos estudios en el análisis visual y un I2 = 31%.					
f. Heterogeneidad entre los estudios. Sin superposición de los intervalos de confianza de algunos estudios en el análisis visual y un I2 = 41%.					

Inhibidores del TNF vs. otros FAMEb

Se ha identificado una RS²⁶⁵ que evaluó la seguridad de los inhibidores del TNF frente a tocilizumab, para el tratamiento de pacientes con AR, en un estudio no aleatorizado²⁷⁰. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Tasa de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con otros FAMEb	Con anti-TNF	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
MACE					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 48018)	104/8045 (1.3%)	600/39973 (1.5%)	HR 1.27 (1.02 a 1.59)	3 más por 1,000 (de 0 menos a 8 más)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
IAM					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 48186)	56/8073 (0.7%)	308/40113 (0.8%)	HR 1.20 (0.88 a 1.62)	1 más por 1,000 (de 1 menos a 4 más)	⊕⊕⊕⊖ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
ACV					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 48256)	50/8083 (0.6%)	275/40173 (0.7%)	HR 1.25 (0.90 a 1.73)	2 más por 1,000 (de 1 menos a 4 más)	⊕⊕⊕⊖ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos					
Explicaciones					
a. Alto riesgo de sesgo: el cuerpo de evidencia se compone por estudios no aleatorios.					
b. Imprecisión: intervalo de confianza del 95% amplio que incluye valores relacionados con beneficio, no efecto y daño.					

- **Consideraciones adicionales:**

Registros nacionales, alemanes (RABBIT), franceses, y estudios de gran tamaño procedentes de bases de datos de aseguradoras americanas (STAR-RA), no han mostrado diferencias en cuanto a desarrollo de eventos cardiovasculares y tromboembólicos, al comparar FAMEsc con FAMEb²⁶⁶⁻²⁶⁸.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja/muy baja

La calidad de la evidencia fue considerada baja o muy baja ya que el cuerpo de evidencia se compone principalmente de estudios no aleatorios, debido también a la imprecisión, bien porque el IC95% cruza la línea del no efecto o porque cruza el umbral del efecto clínicamente relevante, la heterogeneidad entre los estudios y por posibles sesgos de publicación.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance de los resultados indica que el uso de FAMEb es tan seguro como el uso de los FAMEsc.

Anti-IL-6

Tocilizumab vs. etanercept

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado una RS²⁶⁵ que evaluó la seguridad de TCZ frente a ETA, para el tratamiento de pacientes con AR, en un ECA²⁴⁵. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Tasa de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con ETA	Con TCZ	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
MACE					
(1 ECA) (n= 3080)	78/1542 (5,1%)	81/1538 (5,3%)	HR 1,05 (0,77 a 1,43)	2 más por 1,000 (de 11 menos a 21 más)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,b} Crítica
CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos					
Explicaciones					
a. Alto riesgo de sesgo: participantes y personal de salud no ciegos a la intervención asignada.					
b. Imprecisión: intervalo de confianza del 95% amplio que incluye valores relacionados con beneficio, no efecto y daño.					

Tocilizumab vs. inhibidores del TNF

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado una RS²⁶⁹ que evaluó la seguridad de TCZ frente a los inhibidores del TNF, para el tratamiento de pacientes con AR, en dos estudios sin aleatorización^{271, 272}. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Tasa de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con anti-TNF	Con TCZ	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
MACE					
(2 estudios no aleatorizados) (n= 29780)	132/19896 (0,7%)	30/9884 (0,3%)	OR 0,59 (0,34 a 1,00)	3 menos por 1,000 (de 4 menos a 0 menos)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
ACV					
(2 estudios no aleatorizados) (n= 29780)	NR	NR	OR 0,98 (0,59 a 1,61)	0 menos por 1,000 (de 3 menos a 4 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; NR: no reportado					
Explicaciones					
a. Alto riesgo de sesgo: el cuerpo de evidencia se compone por estudios no aleatorios.					
b. Imprecisión: intervalo de confianza del 95% amplio que incluye valores relacionados con beneficio, no efecto y daño.					

- **Consideraciones adicionales:**

En la misma línea estarían los resultados de un análisis de datos procedentes del registro sueco de pacientes con AR, que al comparar pacientes tratados con inhibidores de IL-6 (tocilizumab y sarilumab), no presentaron mayor riesgo de eventos tromboembólicos que los que recibieron tratamiento con otros FAMEb²⁷³.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** moderada/muy baja

La calidad de la evidencia fue considerada moderada, en el caso del estudio ENTRACTE, ECA que tenía como objetivo primario evaluar la seguridad y muy baja, en los estudios no aleatorizados, Todos los estudios presentan sesgo por imprecisión con intervalos de confianza del 95% amplios, y un número de eventos bajo.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance de los resultados indica que en cuanto al riesgo de eventos cardiovasculares/tromboembólicos, el tratamiento con tocilizumab es al menos tan seguro como los inhibidores del TNF.

Rituximab

Rituximab vs Tocilizumab

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado una RS²⁶⁵ que evaluó la seguridad de RTX frente a TCZ, para el tratamiento de pacientes con AR, en dos estudios sin aleatorización^{270, 274}. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Tasa de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con TCZ	Con RTX	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
MACE					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 14382)	104/8045 (1,3%)	105/6337 (1,7%)	HR 1,16 (0,89 a 1,53)	2 más por 1,000 (de 1 menos a 7 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
(1 estudio no aleatorizado) (n= 1207)	7/761 (0,9%)	11/446 (2,5%)	HR 2,44 (1,39 a 4,35)		⊕⊕⊕⊕ MODERADA/BAJA ^{a,b} Crítica
IAM					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 16716)	56/8073 (0,7%)	52/8643 (0,6%)	HR 1,05 (0,72 a 1,54)	0 menos por 1,000 (de 2 menos a 4 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
(1 estudio no aleatorizado) (n= 1207)	1/761 (0,1%)	3/446 (0,7%)	HR 8,33 (1,79 a 50,00)		⊕⊕⊕⊕ MODERADA/BAJA ^{a,b} Crítica
ACV					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 14457)	50/8083 (0,6%)	47/6374 (0,7%)	HR 1,10 (0,74 a 1,63)	1 más por 1,000 (de 2 menos a 4 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
(1 estudio no aleatorizado) (n= 1207)	5/761 (0,7%)	6/446 (1,3%)	HR 1,85 (0,89 a 3,85)		⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,b,c} Crítica
ICC					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 1207)	3/761 (0,4%)	3/446 (0,7%)	HR 2,08 (0,76 a 5,56)		⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,b,c} Crítica
Mortalidad CV					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 1207)	1/761 (0,1%)	1/446 (0,3%)	HR 1,35 (0,31 a 5,88)		⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,b,c} Crítica
CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos Explicaciones a. Alto riesgo de sesgo: el cuerpo de evidencia se compone por estudios no aleatorios. b. Imprecisión: intervalo de confianza del 95% amplio que incluye valores relacionados con beneficio, no efecto y daño. c. Evidencia indirecta: los pacientes incluidos debían haber sido expuestos previamente a tratamiento con un anti TNF.					

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** moderada/baja/muy baja

La calidad de la evidencia fue considerada entre moderada y baja para algunas variables de desenlace, y muy baja para otras, ya que el cuerpo de evidencia se compone de estudios no aleatorios y debido también a la imprecisión por encontrarse intervalos de confianza del 95% amplios. Además, debe de ser considerado el hecho de que algunos de estos pacientes han sido tratados previamente con inhibidores del TNF, por lo que los efectos observados pueden estar influenciados por tratamientos previos.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance de los resultados indica que el riesgo de eventos cardiovasculares/tromboembólicos, en el grupo de rituximab no presenta diferencias significativas con respecto a tocilizumab.

Abatacept

Abatacept vs. inhibidores del TNF

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

Se han identificado tres RS^{263, 269} que evaluaron la seguridad de abatacept frente a los inhibidores del TNF, para el tratamiento de pacientes con AR, en dos^{275, 276} tres²⁷⁷⁻²⁷⁹ y un²⁷⁰ estudios sin aleatorización. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Tasa de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con anti-TNF	Con ABA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
MACE					
(5 estudios no aleatorizados) (n= 87189)	1424/59313 (2,4%)	578/27876 (2,1%)	OR 0,98 (0,88 a 1,09)	0 menos por 1,000 (de 3 menos a 2 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b,c} Crítica
ACV					
(1 estudio no aleatorizado) (n> 31000)	NR	NR	OR 1,08 (0,85 a 1,34)	5 más por 1,000 (de 10 menos a 21 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; NR: no reportado					
Explicaciones					
a. Alto riesgo de sesgo: el cuerpo de evidencia se compone por estudios no aleatorios.					
b. Imprecisión: intervalo de confianza del 95% amplio que incluye valores relacionados con beneficio, no efecto y daño.					
c. Heterogeneidad entre los estudios, con estimaciones contradictorias en el análisis visual y un I ² = 89%					

Abatacept vs. Tocilizumab

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado una RS²⁶⁵ que evaluó la seguridad de ABA frente a TCZ, para el tratamiento de pacientes con AR, en un estudio sin aleatorización²⁷⁰. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Tasa de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con TCZ	Con ABA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
MACE					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 19348)	95/7369 (1,3%)	164/11979 (1,4%)	HR 1,01 (0,79 a 1,28)	0 menos por 1,000 (de 3 menos a 4 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
IAM					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 19348)	51/7369 (0,7%)	87/11979 (0,7%)	HR 1,01 (0,73 a 1,40)	0 menos por 1,000 (de 2 menos a 3 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
ACV					

Desenlaces	Tasa de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con TCZ	Con ABA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
(1 estudio no aleatorizado) (n= 19348)	46/7369 (0,6%)	77/11979 (0,6%)	HR 0,99 (0,70 a 1,40)	0 menos por 1,000 (de 2 menos a 2 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b,c} Crítica

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

a. Alto riesgo de sesgo: el cuerpo de evidencia se compone por estudios no aleatorios.

b. Imprecisión: intervalo de confianza del 95% amplio que incluye valores relacionados con beneficio, no efecto y daño.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** muy baja

La calidad de la evidencia fue considerada muy baja, al tratarse de estudios no aleatorizados, por la heterogeneidad entre los estudios o por el sesgo por imprecisión con intervalos de confianza del 95% amplios aun cuando se trataba de estudios con una un elevado número de pacientes (en el caso de la comparación de abatacept con inhibidores del TNF o con tocilizumab).

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance de los resultados indica que los pacientes tratados con abatacept no tuvieron mayor riesgo que aquellos tratados con inhibidores del TNF, tocilizumab o rituximab.

Inhibidores de JAK

Inhibidores de JAK vs. Inhibidores del TNF

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** inapreciables

Se ha identificado una RS²⁸⁰ que evaluó la seguridad de los inhibidores de JAK frente a los inhibidores del TNF para el tratamiento de pacientes con AR, en 4 ECA^{1, 281-283}. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Tasa de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con anti-TNF	Con iJAK	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
MACE					
(4 ECA) (n= 7229)	46/2307 (2.0%)	113/4922 (2.3%)	OR 1.20 (0.82 a 1.76)	4 más por 1,000 (de 4 menos a 15 más)	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^{a,b} Crítica
CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios					
Explicaciones					
a. Alto riesgo de sesgo: el estudio de mayor peso en el meta análisis es abierto, no enmascarado,					
b. Imprecisión: intervalo de confianza del 95% amplio que incluye valores relacionados con beneficio, no efecto y daño.					

Tofacitinib vs. FAMEb

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado una RS²⁶⁵ que evaluó la seguridad de tofacitinib frente a los FAMEb, para el tratamiento de pacientes con AR, en un estudio no aleatorizado²⁸⁴. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Tasa de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con FAMEb	Con TOFA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
MACE					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 10357)	108/8358 (1,3%)	19/1999 (1,0%)	HR 0,61 (0,34 a 1,06)	5 menos por 1,000 (de 9 menos a 1 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos					
Explicaciones					
a. Alto riesgo de sesgo: el estudio de mayor peso en el meta análisis es abierto, no enmascarado,					
b. Imprecisión: intervalo de confianza del 95% amplio que incluye valores relacionados con beneficio, no efecto y daño.					

Desenlaces	Tasa de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con FAMEb	Con TOFA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	

Tofacitinib vs. inhibidores del TNF

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado una RS²⁶⁵ que evaluó la seguridad de tofacitinib frente a los FAMEb, para el tratamiento de pacientes con AR, en un estudio no aleatorizado³²⁷. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Tasa de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con anti-TNF	Con TOFA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
IAM					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 101993)	561/89411 (0,6%)	88/12582 (0,7%)	HR 1,04 (0,82 a 1,33)	0 menos por 1,000 (de 1 menos a 2 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
ACV					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 101993)	307/89411 (0,3%)	44/12582 (0,3%)	HR 0,93 (0,66 a 1,31)	0 menos por 1,000 (de 1 menos a 1 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
ICC					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 101993)	354/89411 (0,4%)	58/12582 (0,5%)	HR 1,07 (0,79 a 1,46)	0 menos por 1,000 (de 1 menos a 2 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
TEP					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 87653)	365/80879 (0,5%)	29/6774 (0,4%)	HR 1,13 (0,77 a 1,65)	1 más por 1,000 (de 1 menos a 3 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
Revascularización coronaria					
(1 estudio no aleatorizado) (n= 101993)	453/89411 (0,5%)	59/12582 (0,5%)	HR 1,04 (0,78 a 1,40)	0 menos por 1,000 (de 1 menos a 2 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Importante

Desenlaces	Tasa de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con anti-TNF	Con TOFA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos					
Explicaciones					
a. Alto riesgo de sesgo: el cuerpo de evidencia se compone principalmente por estudios no aleatorios.					
b. Imprecisión: intervalo de confianza del 95% amplio que incluye valores relacionados con beneficio, no efecto y daño.					

Tofacitinib vs. adalimumab

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado una RS²⁶⁵ que evaluó la seguridad de los tofacitinib frente a adalimumab, para el tratamiento de pacientes con AR, en un ECA¹. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Tasa de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con ADA	Con TOFA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
TEP					
TOFA 5 mg (1 ECA) (n= 2906)	3/1451 (0,2%)	9/1455 (0,6%)	HR 2,93 (0,79 a 10,83)	4 más por 1,000 (de 0 menos a 20 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
TOFA 10 mg (1 ECA) (n= 2907)	3/1451 (0,2%)	24/1456 (1,6%)	HR 8,26 (2,49 a 27,43)	15 más por 1,000 (de 3 más a 53 más)	⊕⊕⊕⊕ Moderada ^a Crítica
Mortalidad CV					
TOFA 5 mg (1 ECA) (n= 2906)	10/1451 (0,7%)	13/1455 (0,9%)	OR 1,30 (0,57 a 2,95)	2 más por 1,000 (de 3 menos a 13 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
TOFA 10 mg (1 ECA) (n= 2907)	10/1451 (0,7%)	20/1456 (1,4%)	OR 2,00 (0,94 a 4,24)	7 más por 1,000 (de 0 menos a 22 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} Crítica
CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; OR: Razón de momios					
Explicaciones					
a. Alto riesgo de sesgo: participantes y personal de salud no ciegos a la intervención asignada.					

Desenlaces	Tasa de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con ADA	Con TOFA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
b. Imprecisión: intervalo de confianza del 95% amplio que incluye escenarios con disminución y escenarios con aumento del riesgo. Se baja dos niveles por imprecisión dado el bajo número de eventos en que se basan las estimaciones.					

Baricitinib vs. inhibidores del TNF

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado un estudio que analizó datos de pacientes procedentes de 14 bases de datos (registros) metaanalizando sus resultados mediante *Propensity score matching* para evaluar la seguridad de baricitinib frente a los inhibidores del TNF, para el tratamiento de pacientes con AR²⁸⁶. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Tasa de eventos de estudio (%)		Efecto		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con baricitinib	Con anti-TNF	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo	
Tromboembolismo venoso					
Estudio observacional no aleatorizado (propensity score matching)	PY 5879,34 nº eventos ≈ 65	PY 6511,60 nº eventos ≈ 52	IRR 1,51 (1,10 a 2,08)		⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
MACE					
Estudio observacional no aleatorizado (propensity score matching)	PY 5872,72 nº eventos ≈ 62	PY 6513,82 nº eventos ≈ 56	IRR 1,54 (0,93 a 2,54)		⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
Infecciones serias					
Estudio observacional no aleatorizado (propensity score matching)	PY 5936,89 nº eventos ≈ 200	PY 6632,86 nº eventos ≈ 167	IRR 1,36 (0,86 a 2,13)		⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
CI: Intervalo de confianza; IRR: Razón de tasas de incidencia					
Explicaciones					
a. análisis conjunto de bases de datos utilizando propensity score matching por los principales factores de riesgo					

- **Consideraciones adicionales:**

En la misma línea de lo anterior se han evaluado poblaciones procedentes de distintos registros nacionales con resultados dispares, los registros sueco y alemán no han evidenciado un aumento de riesgo cardiovascular o tromboembólico de los pacientes con AR tratados con FAMEs cuando lo compararon con inhibidores del TNF, mientras que el registro francés evidenció un mayor riesgo numérico aunque no estadístico en los pacientes tratados con inhibidores JAK^{266, 290, 292}.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** baja/muy baja

La calidad de la evidencia fue considerada baja o muy baja, debido a la imprecisión por encontrarse intervalos de confianza del 95% amplios y porque el desenlace principal de muchos de estos ECA no era evaluar el desarrollo de eventos cardiovasculares.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance de los resultados indica que el riesgo de desarrollar TEP en pacientes tratados con tofacitinib superó al observado en los pacientes tratados con inhibidores del TNF (adalimumab y etanercept) cuando se empleó la dosis de 10 mg/12 horas.

EtD Pregunta 5. Cáncer

En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es el riesgo de aparición o recurrencia de tumores malignos (piel melanoma y no melanoma; sólido y hematológico) del tratamiento con FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos?

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de artritis reumatoide (criterios ACR/EULAR 2010).

Intervención: Tratamientos farmacológicos con FAME biológico: Inhibidores del TNF (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab); Inhibidores IL-6 (Tocilizumab, Sarilumab); Rituximab; Abatacept. Tratamiento con Fármacos sintéticos dirigidos (inhibidores de JAK): Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib

Comparación: FAME sintéticos convencionales (FAMEsc); FAME biológicos; Inhibidores de JAK.

Desenlaces/resultados (outcomes): Aparición cáncer; Recurrencia del tumor; Mortalidad.

De la evidencia a la recomendación: Cáncer

a) ¿Es prioritario este problema?

- Juicio: Sí

FAME biológicos

Inhibidores del TNF

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

Se han identificado 19 estudios observacionales²⁹⁸⁻³¹³, correspondientes a estudios de cohortes de gran tamaño (la mayoría registros) que evaluaron el riesgo de diferentes tipos de cáncer en pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF en comparación con FAMEsc. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº de pacientes		Efecto	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con anti-TNF	Con FAMEsc	Efecto relativo (IC 95%)	
Todos los cánceres				
(11 estudios observacionales)	Huss 2022: 33609	Huss 2022: 58233	Huss 2022: HRa 1,0 (0,9 a 1,0)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
	Seror 2022: 16333	Seror 2022: 16333	Seror 2022: HRa 1,03 (0,88 a 1,21)	
	Jung 2019: 2337	Jung 2019: 43086	Jung 2019: HRa 0,913 (0,679 a 1,227)	
	Wadstrom 2017: 1º TNFi 10782; 2º TNFi 4347	Wadstrom 2017: 46610	Wadstrom 2017: 1er TNFi: HRa 0,93 (0,85 a 1,01); 2º TNFi: HRa 0,89 (0,76 a 1,04) .	
	Aaltonen 2015: 3094	Aaltonen 2015: 1400	Aaltonen 2015: TNFi HRa 1,2 (0,6 a 2,2); ADA HRa 1,1 (0,5 a 2,2); ETA HRa 1,3 (0,7 a 2,6); IFX HRa 1,2 (0,4 a 3,1)	
	Morgan 2014: 3529	Morgan 2014: 2864	Morgan 2014: ETA HRa 0,8 (0,7 a 1,0)	
	Solomon 2014: 3761	Solomon 2014: 1566	Solomon 2014: HRa 0,3 (0,1 a 0,6)	
	Haynes 2013: 19750	Haynes 2013: 9805	Haynes 2013: HRa 0,8 (0,6 a 1,1)	
	Carmona 2011: 2531	Carmona 2011: 789	Carmona 2011: HRa 0,5 (0,1 a 2,5)	
	Strangfeld 2010: 3346	Strangfeld 2010: 1174	Strangfeld 2010: HRa 0,7 (0,4 a 1,1)	
Askling 2009: 6366	Askling 2009: 61160	Askling 2009: HRa vs MTX 1,0 (0,8 a 1,2); HRa vs combinación FAMEc 1,0 (0,7 a 1,4)		
Cáncer sólido				
(2 estudios observacionales)	Mercer 2015: 11767	Mercer 2015: 3249	<u>Mercer 2015</u> : HRa vs FAME clásico: TNFi: 0,8 (0,6 a 1,1) ADA: 0,8 (0,6 a 1,1) ETN: 0,9 (0,7 a 1,2) IFX: 0,8 (0,6 a 1,1)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
	Solomon 2014: 3761	Solomon 2014: 1566	<u>Solomon 2014</u> : HRa vs MTX: 0,2 (0,1 a 0,6)	
Cáncer de piel no melanoma				
(6 estudios observacionales)	<u>Wadstrom 2017</u> : 1º TNFi 10782; 2º TNFi 4347	<u>Wadstrom 2017</u> : 46610	<u>Wadstrom 2017</u> : HRa 1er TNFi 0,86 (0,54 a 1,39); HRa 2º TNFi 1,09 (0,84 a 1,42).	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
	<u>Solomon 2014</u> : 3761	<u>Solomon 2014</u> : 1566	<u>Solomon 2014</u> : HRa vs MTX 0,4 (0,1 a 1,2)	
	<u>Haynes 2013</u> : 19750	<u>Haynes 2013</u> : 9805	<u>Haynes 2013</u> : HRa 0,8 (0,5 a 1,4)	
	<u>Mercer 2012</u> : 11881	<u>Mercer 2012</u> : 3629	<u>Mercer 2012</u> : Ca basocelular HRa 1,0 (0,5 a 1,7) Ca escamoso HRa 1,2 (0,4 a 3,8)	
	<u>Amari 2011</u> : 18396	<u>Amari 2011</u> : 4088	<u>Amari 2011</u> : HRa 1,4 (1,2 a 1,6) <u>Metaanálisis Wang 2020</u> : RR 1,28 (1,19 a 1,38)	

Melanoma				
(3 estudios observacionales)	<u>Mercer 2017</u> : 28304	<u>Mercer 2017</u> : 68411	<u>Mercer 2017</u> : HR vs FAME clásico 1,14 (0,8 a 1,6)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
	<u>Wadstrom 2017</u> : 1º TNFi 10782; 2º TNFi 4347	<u>Wadstrom 2017</u> : 46610	<u>Wadstrom 2017</u> : HRa vs FAME clásico: 1er TNFi 0,84 (0,60 a 1,18); 2º TNFi 0,94 (0,53 a 1,66).	
	<u>Raaschou 2013</u> : 10878	<u>Raaschou 2013</u> : 42198	<u>Raaschou 2013</u> : HRa vs FAME clásico 1,5 (1,0 a 2,2)	
Linfoma				
(4 estudios observacionales)	<u>Jung 2019</u> : 2337	<u>Jung 2019</u> : 43086	<u>Jung 2019</u> : 0 casos con TNFi vs 80,53/100000 pac.años con FAMEnb	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
	<u>Mercer 2017</u> : TNFi 11931 ADA 4288 ETN 4144 IFX 3499	<u>Mercer 2017</u> : 3367	<u>Mercer 2017</u> : TNFi HRa 1,00 (0,56 a 1,80) ADA HRa 1,00 (0,49 a 2,03) ETA HRa 1,02 (0,45 a 2,33) IFX HRa 0,91 (0,39 a 2,13)	
	<u>Haynes 2013</u> : 19750	<u>Haynes 2013</u> : 9805	<u>Haynes 2013</u> : HRa 0,8 (0,3 a 2,1)	
	<u>Askling 2009</u> : 6366	<u>Askling 2009</u> : 61160	<u>Askling 2009</u> : HRa 1,4 (0,8 a 2,1)	
Cáncer de cérvix				
(1 estudio observacional)	Wadstrom 2016: 9629	Wadstrom 2016: 34984	Wadstrom 2016: HRa 1,36 (0,59 a 3,13)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos 1. En la mayoría no se encuentran diferencias. Solo en el estudio de Solomon 2014 el riesgo de cáncer es menor con los TNFi 2. Algunos estudios encuentran una asociación clara. Hay un metaanálisis publicado en 2020 (Wang) que apoya este hallazgo.				
Explicaciones a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo alto.				

- **Consideraciones adicionales:**

Se ha identificado también una RS³¹⁶ sobre el riesgo del cáncer de piel no melanoma en pacientes con AR que habían recibido inhibidores del TNF. Se concluyó que el tratamiento con inhibidores del TNF en pacientes con AR sí aumenta el riesgo de cáncer de piel no melanoma.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja

La calidad de la evidencia fue considerada baja, al tratarse de estudios no aleatorizados a los que se les atribuye de partida un riesgo de sesgo alto.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance de los resultados indica que los inhibidores del TNF podrían incrementar el riesgo de cáncer de piel no melanoma en comparación con FAMEsc.

Abatacept

Abatacept vs. FAMEb/sd

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** pequeños/moderados

Evidencia procedente de la investigación:

Se han identificado siete estudios^{305, 317-322} que evaluaron la incidencia de cáncer en pacientes con AR tratados con abatacept en comparación con otros fármacos biológicos o sintéticos dirigidos. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº de pacientes		Efecto	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con abatacept	Con otros FAMEb/sd	Efecto relativo (IC 95%)	
Todos los cánceres				
(7 estudios observacionales)	<u>Simon 2024:</u> ARTIS: 2434 BC: 637 FORWARD: 1496	<u>Simon 2024:</u> ARTIS: 22439 BC: 4456 FORWARD: 3490	<u>Simon 2024:</u> RR 1,0 (0,8 a 1,3) ARTIS: RR 1,0 (0,7 a 1,3) BC: RR 1,0 (0,4 a 2,6) FORWARD: RR 1,2 (0,6 a 2,3)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
	Westerman 2024: 1016	Westerman 2024: 7458 TNFi	Westerman 2024: HRa 1,1 (0,78 a 1,50)	
	De Gernay 2020: 15846	De Gernay 2020: 290568 (253915 TNFi; 53687 no TNFi)	De Gernay 2020: HR 1,13; HRa 0,98 (0,91 a 1,05)	
	Montastruc 2019: 4328	Montastruc 2019: 59860	Montastruc 2019: HR 1,39; HRa 1,17 (1,06 a 1,30)	
	Ozen 2019: 1496	Ozen 2019: 3490	Ozen 2019; HR 2,32 (0,84 a 6,44); HRa 1,89 (0,93 a 3,84)	
	<u>Simon 2019:</u> MarketScan: 17517 PharMetrics: 12120 Optum: 3354	<u>Simon 2019:</u> MarketScan: 32277 PharMetrics: 21145 Optum: 5604	<u>Simon 2019:</u> MarketScan: HRa 1,02 (0,91 a 1,15) PharMetrics: HRa 1,41 (0,99 a 1,31) Optum: HRa 1,23 (0,90 a 1,67)	
		Wadstrom 2017:	Wadstrom 2017: HRa 1,10 (0,82 a 1,48)	

	Wadstrom 2017: 2021	10782 TNFi		
Cáncer de piel no melanoma comprobar nº de eventos				
(3 estudios observacionales)	Montrastuc 2019: 4328 (182 eventos) Ozen 2019: 1496 Wadstrom 2017: 2016 (17 eventos)	Montrastuc 2019: 59860 (1798 eventos) Ozen 2019: 3490 Wadstrom 2017: 15093 (71 eventos)	Montastruc 2019: HRa 1,45 (1,03 a 1,39) Ozen 2019: HRa 1,10 (0,57 a 2,11) Wadstrom 2017: HRa vs TNFi: 2,12 (1,14 a 3,95)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^a Crítica
Melanoma comprobar nº de eventos				
(2 estudios observacionales)	De Gernay 2020: 15846 (52 eventos) Montrastuc 2019: 4328	De Gernay 2020: 290568 (567 eventos) Montrastuc 2019: 59860	De Gernay 2020: HRa 1,56 (1,17 a 2,08) Montrastuc 2019: HRa 0,86 (0,38 a 1,59)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^a Crítica
Linfoma y otros cánceres hematológicos				
(2 estudios observacionales)	De Gernay 2020: 15846 <u>Simon 2019:</u> MarketScan 17517 PharMetrics 12120 Optum 3354	De Gernay 2020: 290568 <u>Simon 2019:</u> MarketScan 32277 PharMetrics 21145 Optum 5604	De Gernay 2020: 0,76 (0,60 a 0,97) Simon 2019: 1,27 (0,94 a 1,72). Incluye tres bases de datos. - MarketScan: 1,21 (0,79 a 1,85) - PharMetrics: 1,32 (0,84 a 2,09) - Optum: 1,43 (0,39 a 5,22)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^a Crítica
CI: Intervalo de confianza; 1. Westerman compara solo con TNFi y excluye el Ca piel no melanoma. 2. El estudio de Walsdtrom da más riesgo de Ca piel no melanoma con HR muy altas mientras que los otros estudios no encuentran diferencias. 3. De Gernay encuentra diferencia significativas y Montrastuc no. 4. El estudio de De Gernay va en un sentido (menos linfoma) y el de Simon en sentido opuesto (más linfoma) aunque sin encontrar diferencias significativas ninguno. Explicaciones a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo alto.				

Abatacept vs. FAMEsc

Se han identificado siete estudios que evaluaron la incidencia de cáncer en pacientes con AR que recibieron abatacept en comparación con pacientes tratados con FAME sintéticos convencionales^{303, 305, 308, 309, 319, 321, 322}.

Desenlaces	Nº de pacientes		Efecto	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con abatacept	Con FAMEsc	Efecto relativo (IC 95%)	
Todos los cánceres				

(5 estudios observacionales)	<u>Simon 2024:</u> ARTIS: 2434 BC: 637 RABBIT: 615 Westerman 2024: 1016 Huss 2022: 3558 Wadstrom 2017: 2021 Solomon 2014: 408	<u>Simon 2024:</u> ARTIS: 67762 BC: 1274 RABBIT: 3199 Westerman 2024: 11361 Huss 2022: 58233 Wadstrom 2017: 46610 Solomon 2014: 904	<u>Simon 2024: RR</u> 1,1 (0,8 a 1,5): BC: RR 1,3 (0,5 a 3,3) FORWARD: RR 0,8 (0,2 a 3,4) RABBIT: RR 1,1 (0,8 a 1,6) Westerman 2024: HRa 1,08 (0,79 a 1,51) Huss 2022: HRa 1,2 (1,0 a 1,4) Wadstrom 2017: HRa 0,88 (0,68 a 1,14) Wadstrom 2017: HRa 1,10 (0,82 a 1,48) Solomon 2014: HRa 1,6 (0,4 a 6,0)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
Cáncer de piel no melanoma				
(3 estudios observacionales)	Ozen 2019: 1496 Wadstrom 2017: 2021 Solomon 2014: 408	Ozen 2019: 1520 Wadstrom 2017: 46610 Solomon 2014: 904	Ozen 2019: HRa 1,05 (0,22 a 4,98) <u>Wadstrom 2017:</u> HRa vs FAME clásico: 2,15 (1,31 a 3,52) HRa vs Población general: 4,56 (2,76 a 7,52) Solomon 2014: HRa vs MTX 15,3 (2,1 a 114,0)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
Melanoma				
(2 estudios observacionales)	De Gernay 2020: 15846	Wadstrom 2017: 46610 Mercer 2017: vs Población general	Waldstrom 2017: HRa vs FAME clásico: 12,39 (0,90 a 6,33) SIR vs Población general: 1,63 (0,76 a 3,49) Mercer 2017: SIR (vs Pob. gral) 1,6 (0 a 12704) 7,c	⊕⊕⊕⊖ MUY BAJA ^a Crítica
CI: Intervalo de confianza; 1. Westerman compara solo con TNFi y excluye el Ca piel no melanoma. 2. Los estudios de Ozen 2019 y Solomon 2014 tienen un intervalo de confianza muy amplio 3. IC de Wadstrom amplio Explicaciones a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo alto.				

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja

La calidad de la evidencia fue considerada baja, al tratarse de estudios no aleatorizados a los que se les atribuye de partida un riesgo de sesgo alto.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance de los resultados indica que abatacept podría incrementar el riesgo de cáncer de piel no melanoma tanto en comparación con otros FAMEb como con FAMEsc, y en menor medida, el melanoma en comparación con otros FAMEb.

Inhibidores de IL-6

Tocilizumab

Tocilizumab vs. inhibidores del TNF

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

Se han identificado dos estudios^{305, 323} que evaluaron el desarrollo de cáncer en pacientes con AR tratados con tocilizumab en comparación con inhibidores del TNF. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº de pacientes		Efecto	Calidad e importancia de desenlace (GRADE)
	Con tocilizumab	Con anti-TNF	Efecto relativo (IC 95%)	
Todos los cánceres				
(3 estudios observacionales)	<u>Kim 2019</u> : Medicare: 4360 IMS: 3828 MarketScan: 4644 Combinadas: 12832 Wadstrom 2017: 1798 Westermann 2024: 1457	<u>Kim 2019</u> : Medicare: 8450 IMS: 8449 MarketScan: 9828 Combinadas: 26727 Wadstrom 2017: 10782 Westermann 2024: 7458	<u>Kim 2019</u> : Tres bases de datos: Medicare: HRa 1,05 (0,81 a 1,37) IMS: HRa 0,80 (0,52 a 1,24) MarketScan: HRa 0,97 (0,64 a 1,47) Combinadas: HRa 0,98 (0,80 a 1,19) Wadstrom 2017: HRa 1,12 (0,81 a 1,54) Westermann 2024: HRa 1,01 (0,78 a 1,29)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
Cáncer de piel no melanoma				
(1 estudio observacional)	Wadstrom 2017: 1798	Wadstrom 2017: 4347	Wadstrom 2017: HRa 1,04 (0,39 a 2,80)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
Melanoma				
(1 estudio observacional)	<u>Kim 2019</u> : Medicare: 4360 IMS: 3828	<u>Kim 2019</u> : Medicare: 8450 IMS: 8449	<u>Kim 2019</u> : Tres bases de datos: Combinadas: 0,71 (0,36 a 1,40)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica

	MarketScan: 4644 Combinadas: 12832	MarketScan: 9828 Combinadas: 26727		
Linfoma				
(1 estudio observacional)	Kim 2019: Medicare: 4360 IMS: 3828 MarketScan: 4644 Combinadas: 12832	Kim 2019: Medicare: 8450 IMS: 8449 MarketScan: 9828 Combinadas: 26727	Kim 2019: Tres bases de datos: Combinadas: 1,31 (0,60 a 2,88)	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^a Crítica
CI: Intervalo de confianza; Explicaciones a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo alto.				

Tocilizumab vs. FAMEsc

Hay dos estudios que evaluaron el desarrollo de cáncer en pacientes con AR tratados con tocilizumab en comparación con FAME clásico no biológico^{305, 308}. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº de pacientes		Efecto	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con tocilizumab	Con FAMEsc	Efecto relativo (IC 95%)	
Todos los cánceres				
(3 estudios observacionales)	Huss 2022: 2895 Wadstrom 2017: 1798 Westermann 2024: 1457	Huss 2022: 58223 Wadstrom 2017: 46610 Westermann 2024: 11361	Huss 2022: HRa 1,0 (0,8 a 1,2) Wadstrom 2017: HRa 1,12 (0,81 a 1,54) Westermann 2024: HRa 1,00 (0,76 a 1,32)	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^a Crítica
Cáncer de piel no melanoma				
(1 estudio observacional)	Wadstrom 2017: 1798	Wadstrom 2017: 46610	<u>Wadstrom 2017</u> : HRa 0,93 (0,39 a 2,21)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^a Crítica
CI: Intervalo de confianza;				
Explicaciones				
1. IC amplio en el único estudio: Wadstrom 2017				
a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo alto.				

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja/muy baja

La calidad de la evidencia fue considerada baja o muy baja al referirse a estudios observacionales no controlados.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance de los resultados indica que tocilizumab no ha mostrado que incremente el riesgo de desarrollar ningún tipo de cáncer en pacientes con AR.

Rituximab

Rituximab vs. inhibidores del TNF

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado un único estudio que evaluó el riesgo de cáncer en pacientes tratados con RTX en comparación con inhibidores del TNF³²². En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº de pacientes		Efecto	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con rituximab	Con anti-TNF	Efecto relativo (IC 95%)	
Todos los cánceres				
(1 estudios observacional)	Westermann 2024: 690	Westermann 2024: 7458	Westermann 2024: HRa 0,70 (0,46 a 1,03)	⊕⊕⊖⊖ BAJAª Crítica
CI: Intervalo de confianza;				
Explicaciones				
a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo alto.				

Rituximab vs. FAMEsc

Hay tres estudios que compararon el riesgo de cáncer en pacientes tratados con RTX y FAMEsc^{298, 305, 322}. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº de pacientes		Efecto	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con rituximab	Con FAMEsc	Efecto relativo (IC 95%)	
Todos los cánceres				
(3 estudios observacionales)	Westermann 2024: 690	Westermann 2024: 11361	Westermann 2024: HRa 0,70 (0,47 a 1,02)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
	Wadstrom 2017: 3119	Wadstrom 2017: 42365	Wadstrom 2017: HRa 0,86 (0,73 a 1,03)	
	Aaltonen 2015: 438	Aaltonen 2015: 1400	Aaltonen 2015: HRa 1,2 (0,49 a 3,2)	
CI: Intervalo de confianza;				
Explicaciones				
a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo alto.				

- **Consideraciones adicionales:**

Se han identificado también tres estudios observacionales que evalúan todos los FAMEb como grupo único, sin distinción por mecanismo de acción, lo que hace que sus resultados tengan muy poca relevancia para la práctica clínica. Un estudio comparó el riesgo de cáncer en pacientes con AR que inician su primer biológico con pacientes que continúan tratamiento con FAMEsc³¹³. En otro estudio³²³ se valoró si la incidencia de cáncer cervical estaba aumentada en pacientes con AR tratadas con FAMEb en comparación con las que recibían FAMEsc. Por último, un estudio caso-control³²⁵ exploró la influencia de los FAMEb en el desarrollo de cáncer. En ninguno de estos tres estudios se observó que los FAMEb como grupo único confieran un riesgo aumentado de cáncer en comparación con los FAMEsc en pacientes con AR.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja/muy baja

La calidad de la evidencia fue considerada baja o muy baja al referirse a estudios observacionales no controlados.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance de los resultados indica que rituximab no ha mostrado que incremente el riesgo de desarrollar ningún tipo de cáncer en pacientes con AR.

Inhibidores de JAK

Inhibidores de JAK vs. inhibidores del TNF

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** inapreciables

Evidencia procedente de la investigación:

Se han identificado seis estudios observacionales³²⁶⁻³³¹ que evaluaron el riesgo de cáncer en pacientes con AR tratados con un inhibidor de JAK en comparación con inhibidores del TNF. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº de pacientes		Efecto	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con JAKi	Con anti-TNF	Efecto relativo (IC 95%)	
Todos los cánceres				
(6 estudios observacionales)	<u>Huss 2023</u> : 2143 Tofa: 377 Bari: 1676 Upa: 90	<u>Huss 2023</u> : 8580	Huss 2023: HRa 0,94 (0,65 a 1,98)	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^a Crítica
	Mok 2024: 551	Mok 2024: 1920	Mok 2024: IRR 0,65 (0,32 a 1,35)	
	<u>Min 2023</u> : Set 1: 245 Set 2: 2498	<u>Min 2023</u> : Set 1: 951 Set 2: 9267	<u>Min 2023</u> : <u>Set 1</u> : IRR 1,53 (0,81 a 2,87); Hombres IRR 0,83 (0,26 a 2,66); Mujeres IRR 2,15 (0,98 a 4,73) <u>Set 2</u> : IRR 1,02 (0,81 a 1,29); Hombres IRR 0,72 (0,41 a 1,26); Mujeres IRR 1,12 (0,87 a 1,45)	
	Uchida 2023: 296	Uchida 2023: 203	Uchida 2023: HR 0,385 (0,095 a 1,552)	
	<u>Khosrow-Khavar 2023</u> : Optum: 3301 MarketScan: 4499 Medicare: 2689	<u>Khosrow-Khavar 2023</u> : Optum: 21934 MarketScan: 24960 Medicare: 25673	<u>Khosrow-Khavar 2023</u> : Optum: 1,14 (0,82 a 1,59) MarketScan: 0,65 (0,42 a 1,02) Medicare: 1,09 (0,83 a 1,45) Conjunto: 1,01 (0,83 a 1,22)	
	<u>Song 2022</u> : Pre IPTW: 1064 Tras IPTW: 4101	<u>Song 2022</u> : Pre IPTW: 3865 Tras IPTW: 5131	<u>Song 2022</u> : Pre IPTW: HR 0,69 (0,30 a 1,56) Tras IPTW: 0,83 (0,55 a 1,27)	
Cáncer de piel no melanoma				

(4 estudios observacionales)	<u>Huss 2023</u>: 2143 Tofa: 377 Bari: 1676 Upa: 90 <u>Min 2023</u>: Set 2: 2498 <u>Khosrow-Khavar 2023</u>: Optum: 3301 MarketScan: 4499 Medicare: 2689 <u>Song 2022</u>: 1064	<u>Huss 2023</u>: 8580 <u>Min 2023</u>: Set 2: 9267 <u>Khosrow-Khavar 2023</u>: Optum: 21934 MarketScan: 24960 Medicare: 25673 <u>Song 2022</u>: 3865	<u>Huss 2023</u>: HRa 1,39 (1,01 a 1,91) <u>Min 2023</u>: Set 2: Hombres: IRR 2,27 (0,25 a 20,28) Mujeres: IRR 0,87 (0,20 a 3,75) <u>Khosrow-Khavar 2023</u>: Optum: 1,15 (0,80 a 1,64) MarketScan: 1,25 (0,89 a 1,75) Medicare: 1,09 (0,83 a 1,45) Conjunto: 1,15 (0,96 a 1,39) <u>Song 2022</u>: 3,46 (0,59 a 20,26)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA^a Crítica
Cáncer hematopoyético				
(3 estudios observacionales)	<u>Huss 2023</u>: 2143 Tofa: 377 Bari: 1676 Upa: 90 <u>Khosrow-Khavar 2023</u>: Optum: 3301 MarketScan: 4499 Medicare: 2689 <u>Song 2022</u>: Pre IPTW: 1064 Tras IPTW: 4101	<u>Huss 2023</u>: 8580 <u>Khosrow-Khavar 2023</u>: Optum: 21934 MarketScan: 24960 Medicare: 25673 <u>Song 2022</u>: Pre IPTW: 3865 Tras IPTW: 5131	Huss 2023: HRa 1,90 (0,70 a 5,16) <u>Khosrow-Khavar 2023</u>: Optum: 0,44 (0,10 a 1,97) MarketScan: 1,33 (0,49 a 3,61) Medicare: 0,88 (0,43 a 1,84) Conjunto: 0,91 (0,53 a 1,98) <u>Song 2022</u>: Pre IPTW: 2,41 (0,15 a 37,99) Tras IPTW: 2,86 (0,41 a 20,00)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA^b Crítica
Cáncer de pulmón				
(3 estudios observacionales)	<u>Huss 2023</u>: 2143 Tofa: 377 Bari: 1676 Upa: 90 <u>Khosrow-Khavar 2023</u>: Optum: 3301 MarketScan: 4499 Medicare: 2689 <u>Song 2022</u>: 1064	<u>Huss 2023</u>: 8580 <u>Khosrow-Khavar 2023</u>: Optum: 21934 MarketScan: 24960 Medicare: 25673 <u>Song 2022</u>: 3865	Huss 2023: HRa 1,15 (0,57 a 2,32) <u>Khosrow-Khavar 2023</u>: Optum: 1,60 (0,70 a 3,66) MarketScan: 1,05 (0,38 a 2,91) Medicare: 1,07 (0,58 a 2,00) Conjunto: 1,20 (0,77 a 1,87) <u>Song 2022</u>: 0,96 (0,31 a 2,96)	⊕⊕⊕⊕ BAJA^a Crítica
Cáncer de mama				
(3 estudios observacionales)	<u>Huss 2023</u>: 2143 Tofa: 377 Bari: 1676 Upa: 90 <u>Khosrow-Khavar 2023</u>: Optum: 3301 MarketScan: 4499 Medicare: 2689 <u>Song 2022</u>: 1064	<u>Huss 2023</u>: 8580 <u>Khosrow-Khavar 2023</u>: Optum: 21934 MarketScan: 24960 Medicare: 25673 <u>Song 2022</u>: 3865	Huss 2023: HRa 0,73 (0,29 a 1,86) <u>Khosrow-Khavar 2023</u>: Optum: 0,99 (0,42 a 2,34) MarketScan: 0,66 (0,27 a 1,60) Medicare: 0,92 (0,43 a 2,00) Conjunto: 0,85 (0,53 a 1,38) <u>Song 2022</u>: 1,92 (0,94 a 3,90)	⊕⊕⊕⊕ BAJA^a Crítica

Mortalidad por cáncer				
(1 estudio observacional)	Mok 2024: 551	Mok 2024: 1920	Mok 2024: IRR 0,70 (0,15 a 3,38)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^c Crítica
CI: Intervalo de confianza; a. IC muy amplios en estudios de Min 2023 y Song 2022 b. IC muy amplios en el estudio de Song 2022 y algo menos en el de Huss 2023 c. IC para mortalidad en estudio de Mok 2024 amplio.				
Explicaciones a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo alto.				

Tofacitinib vs. inhibidores del TNF

Se han identificado un estudio observacional¹²⁶ y un ECA³⁸⁰ que evaluaron el riesgo de cáncer en pacientes con AR tratados con tofacitinib en comparación con pacientes tratados con inhibidores del TNF. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº de pacientes		Efecto	Calidad e importancia de desenlace (GRADE)
	Con tofacitinib	Con anti-TNF	Efecto relativo (IC 95%)	
Todos los cánceres				
(1 estudio observacional) ¹	<u>Huss 2023</u> : 377	<u>Huss 2023</u> : 8580	Huss 2023: HRa 1,08 (0,52 a 2,24)	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^a Crítica
Todos los cánceres menos CPNM				
(1 ECA) ²	<u>Curtis 2023</u> : Tofa 5 mg: 1455 Tofa 10 mg: 1456	<u>Curtis 2023</u> : 1451	<u>Curtis 2023</u> : Tofa combo: HR 1,48 (1,04 a 2,09) Tofa 5 mg: HR 1,47 (1,00 a 2,18) Tofa 10 mg: HR 1,48 (1,00 a 2,19)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Cáncer de piel no melanoma				
(1 ECA) ²	<u>Curtis 2023</u> : Tofa 5 mg: 1455 Tofa 10 mg: 1456	<u>Curtis 2023</u> : 1451	<u>Curtis 2023</u> : Tofa combo: HR 2,02 (1,17 a 3,50) Tofa 5 mg: HR 1,90 (1,04 a 3,47) Tofa 10 mg: HR 2,16 (1,19 a 3,92)	⊕⊕⊕⊕ Alta
(1 estudio observacional) ¹ En consideración adicional	<u>Huss 2023</u> : 377	<u>Huss 2023</u> : 8580	Huss 2023: HRa 1,56 (0,83 a 2,92)	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^a Crítica
Cáncer de mama				
(1 ECA) ²	<u>Curtis 2023</u> : Tofa 5 mg: 1455 Tofa 10 mg: 1456	<u>Curtis 2023</u> : 1451	<u>Curtis 2023</u> : Tofa combo: HR 0,83 (0,38 a 1,82) Tofa 5 mg: HR 0,95 (0,39 a 2,28) Tofa 10 mg: HR 0,71 (0,27 a 1,87)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Linfoma				

(1 ECA) ²	<u>Curtis 2023</u> : Tofa 5 mg: 1455 (4 eventos) Tofa 10 mg: 1456 (6 eventos)	<u>Curtis 2023</u> : 1451 (1 evento)	<u>Curtis 2023</u> : Tofa combo: HR 5,09 (0,65 a 39,78) Tofa 5 mg: HR 3,99 (0,45 a 35,70) Tofa 10 mg: HR 6,24 (0,75 a 51,86)	⊕⊕⊕○ Moderada
Cáncer de pulmón				
(1 ECA) ²	<u>Curtis 2023</u> : Tofa 5 mg: 1455 Tofa 10 mg: 1456	<u>Curtis 2023</u> : 1451	<u>Curtis 2023</u> : Tofa combo: HR 2,17 (0,95 a 4,93) Tofa 5 mg: HR 1,84 (0,74 a 4,62) Tofa 10 mg: HR 2,50 (1,04 a 6,02)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Melanoma				
(1 ECA) ²	<u>Curtis 2023</u> : Tofa 5 mg: 1455 Tofa 10 mg: 1456	<u>Curtis 2023</u> : 1451	<u>Curtis 2023</u> : Tofa combo: HR 0,20 (0,04 a 1,04) Tofa 5 mg: HR 0,20 (0,02 a 1,71) Tofa 10 mg: HR 0,20 (0,02 a 1,75)	⊕⊕⊕⊕ Alta
CI: Intervalo de confianza; Explicaciones ^a IC muy amplio				

Baricitinib vs. inhibidores del TNF

Se ha identificado un estudio observacional³²⁶ que evaluó el riesgo de cáncer en pacientes con AR s tratados con Inhibidores de JAK en comparación con pacientes tratados con inhibidores del TNF. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº de pacientes		Efecto	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
	Con baricitinib	Con anti-TNF	Efecto relativo (IC 95%)	
Todos los cánceres				
(1 estudio observacional)	<u>Huss 2023</u> : 1676	<u>Huss 2023</u> : 8580	Huss 2023: HRa 0,92 (0,61 a 1,38)	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^a Crítica
Cáncer de piel no melanoma				
(1 estudio observacional)	<u>Huss 2023</u> : 1676	<u>Huss 2023</u> : 8580	Huss 2023: HRa 1,37 (0,97 a 1,92)	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^a Crítica
Cáncer hematopoyético				
	<u>Huss 2023</u> : 1676	<u>Huss 2023</u> : 8580	Huss 2023: HRa 1,96 (0,66 a 5,79)	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^a Crítica
Cáncer de mama				
(1 estudio observacional)	<u>Huss 2023</u> : 1676	<u>Huss 2023</u> : 8580	Huss 2023: HRa 0,77 (0,29 a 2,06)	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^a Crítica
Cáncer de pulmón				

(1 estudio observacional)	<u>Huss 2023</u> : 1676	<u>Huss 2023</u> : 8580	Huss 2023: HRa 0,98 (0,44 a 2,23)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a Crítica
CI: Intervalo de confianza; Explicaciones a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo alto.				

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Alta/moderada/baja/muy baja

La calidad de la evidencia fue considerada alta/moderada para los resultados del ECA por encontrarse en algunas variables de desenlace intervalos de confianza del 95% amplios y baja/muy baja para los estudios observacionales a los que se les atribuyó por defecto un riesgo de sesgo alto.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e importancia del desenlace” en la tabla de evidencia más arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

La evidencia muestra que el balance de los resultados indica que tofacitinib incrementa el riesgo de aparición de cáncer de piel no melanoma en pacientes con AR y, en su dosis de 10 mg/12 h, puede aumentar el riesgo de cáncer de pulmón en comparación con los inhibidores del TNF.

Anexo 5. Declaración de intereses

Alejandro Balsa Criado Alejandro Balsa Criado ha recibido financiación de Abbvie, Lilly, Pfizer, y Sandoz para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, Biogen, BMS, Galapagos, Lilly, Nordic, Pfizer, Sandoz, Sanofi y UCB en conceptos de ponencias; financiación de Pfizer y UCB para la realización de programas educativos o cursos; ha recibido ayuda económica de Abbvie, Novartis y UCB por participar en una investigación y honorarios de AbbVie, Biogen, Galapagos, Lilly, Nordic, Pfizer, Sanofi, Sandoz y UCB en concepto de consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías. También ha recibido ayuda económica de UCB para la financiación de una investigación y de Novartis, Sandoz y UCB para programas educativos o cursos para la unidad.

Petra Díaz del Campo trabaja en la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología que elabora Guías de Práctica Clínica multifinanciadas por la industria farmacéutica.

Laly Alcaide Cornejo ha recibido honorarios de AbbVie y Boehringer Ingelheim para programas de formación para asociaciones de pacientes. La Coordinadora Nacional de Artritis recibe también colaboración económica de AbbVie, Alfasigma, Amgen Biogen, BMS, Boehringer Ingelheim, Galapagos, Gebro Pharma, Janssen, Johnson & Johnson, Lilly, MSD, Nordic Pharma, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi y UCB para la realización de campañas.

José Luis Andreu Sanchez ha recibido financiación de Abbvie, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer y UCB para la asistencia a congresos/simposios; honorarios de AstraZeneca y GSK en concepto de ponencias, y ha recibido financiación de AstraZeneca y UCB a título de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías. También ha recibido financiación de Abbvie, Amgen, AstraZeneca, BMS, Biogen, GSK, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer y UCB para programas educativos o cursos para la unidad.

Laura Cano García ha recibido financiación de Gebro, Novartis, Pfizer y UCB para la asistencia a cursos/congresos y honorarios de Biogen, Fresenius Kabi, GSK, Novartis, Sandoz y Theramex en concepto de ponencias.

Carlos González Juanatey Carlos González Juanatey ha recibido financiación de Daikii-Sankyo para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, Astra-Zeneca y Novartis en concepto de ponencias, y ayuda económica de Noavartis en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías. También ha recibido ayuda económica de Abbott y Medtronic para dotación de material a la unidad o servicio y de Medtronic para contratar personal en la unidad o servicio.

M. Vanesa Hernández Hernández ha recibido financiación de Abbvie, Bristol Myers, Grünenthal, Johnson&Johnson, Novartis, Pfizer y UCB para la asistencia a cursos/congresos y como honorarios en concepto de ponencias; ayuda económica de Bristol Myers, Grunenthal y Novartis para la financiación de programas educativos o cursos; financiación de Abbvie, Johnson & Johnson y Novartis por participar en una investigación y honorarios de Amgem y UCB en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Fernando León Vázquez ha recibido financiación de SEMFYC para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Editorial Panamericana, Elsevier, Esteve Pharmaceuticals, Galapagos, Glaxo, Lilly, Lundbeck, Servicio Madrileño de Salud y World Health Management, en concepto de ponencias y financiación de Lilly por participar en una investigación.

Francisco Javier Narváez García ha recibido financiación de Abbvie, Astra Zeneca, Lilly, Pfizer y UCB para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, Astra Zeneca, Boehringer, Bristol, Galápagos, Gebro pharma, GSK, Sanofi, Lilly, Pfizer y Fresenius en concepto de ponencias; financiación de Astra Zeneca, Boehringer y Novartis por participar en una investigación y ayuda económica de Abbvie, Astra Zeneca, Boehringer, Galápagos, GSK, Lilly, Sanofi y Fresenius en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

M^a Asunción Nieto Barbero ha recibido financiación de Boehringer Ingelheim para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de BMS, Ferrer, Janssen y Roche en concepto de ponencias; financiación de Boehringer Ingelheim para programas educativos o cursos; ayuda económica de Boehringer Ingelheim y Roche como consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías y financiación de Astra Zeneca y Boehringer Ingelheim para programas educativos o cursos para la unidad.

Ana Ortiz García ha recibido financiación de Abbvie, Asacpharma y Pfizer para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Pfizer y Sanofi en concepto de ponencias; ayuda económica de Abbvie, Alfasigma, Gebro Pharma y Pfizer por participar en una investigación.

Lucía Silva Fernández ha recibido financiación de Gebro Lilly, Nordic, Novartis, Pfizer y UCB para la asistencia a cursos/congresos y honorarios de Amgen, FAES, Grünenthal, GSK, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer y UCB en concepto de asesorías/ponencias; ayuda económica de BMS y Galapagos por participar en una investigación y honorarios de Janssen, Novartis, Pfizer y Sanofi en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Anexo 6. Fármacos en AR. Embarazo y lactancia

Tabla 11: Fármacos utilizados en la AR durante el embarazo

Fármacos compatibles con embarazo	Fármacos que se pueden usar si son necesarios para controlar la enfermedad materna	Fármacos utilizados para tratar enfermedad grave en la madre	Fármacos que se deben parar antes de concepción por riesgo de teratogenicidad	Fármacos que deben ser evitados por falta de datos
Hidroxicloroquina y cloroquina	Inhibidores del IL6R	Metilprednisolona en pulsos	Ciclofosfamida	Inhibidores de JAK
Sulfasalazina	Inhibidores de la IL-1	Inmunoglobulinas IV	Metotrexato	Leflunomida (esperar 5 vidas medias antes o usar lavado)
Azatioprina	Inhibidores de la coestimulación (Abatacept)		Micofenolato	
Ciclosporina y tacrólimus	Anti células B (Rituximab)			
Biológicos anti-TNF				
AINES (preferiblemente ibuprofeno, diclofenaco y pararlos en la semana 28 de gestación)				
Prednisona y prednisolona a dosis bajas				

Tabla 12. Fármacos utilizados en la AR durante la lactancia

Fármacos compatibles con la lactancia		Fármacos que se pueden usar en la lactancia si no hay otra alternativa para controlar la actividad de la enfermedad en la madre	Fármacos que se deben evitar en la lactancia por falta de datos
Hidroxicloroquina y cloroquina	Metilprednisolona en pulsos	Metotrexato	Leflunomida
Sulfasalazina	Inmunoglobulinas IV		Inhibidores de las JAK
Azatioprina	Inhibidores del IL6R		Ciclofosfamida
Ciclosporina y tacrólimus	Inhibidores de la IL-1		Etoricoxib
Biológicos anti-TNF	Inhibidores de la coestimulación (Abatacept)		Micofenolato
AINES (preferiblemente ibuprofeno y celecoxib)	Anti células B (Rituximab)		
Prednisona y prednisolona			

Tabla 13. Fármacos utilizados en la AR del varón con deseos gestacionales

Fármacos compatibles en el varón		Fármacos con poca evidencia que se deben evitar si es posible	Fármacos que se deben suspender en el varón
Hidroxicloroquina y cloroquina	Metilprednisolona en pulsos	Inhibidores de las JAK	Ciclofosfamida
Sulfasalazina	Inmunoglobulinas IV	Etoricoxib	

Azatioprina	Biológicos anti-TNF		
Ciclosporina y tacrólimus	Inhibidores del IL6R		
Micofenolato	Inhibidores de la IL-1		
AINES (preferiblemente ibuprofeno y celecoxib)	Inhibidores de la coestimulación (Abatacept)		
Prednisona y prednisolona	Anti células B (Rituximab)		
Metotrexato			
Leflunomida			

Bibliografía

1. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *The New England journal of medicine*. 2022;386(4):316-26.
2. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic-inflammatory-disorders>.
3. <https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-chronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/?lang=en>.
4. Firestein GS, Budd, R., Gabriel, S. E., McInnes, I. B., & O'Dell, J. R. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology E-Book. 2016. Elsevier Health Sciences.
5. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2011;365(23):2205-19.
6. <https://portal.guiasalud.es/gpc/>.
7. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-23.
8. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18.
9. GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España. 2011. Madrid: Sociedad Española de Reumatología.
10. Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2019.
11. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de sanidad. Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 [Febrero 2018]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2023/01/manual_elaboracion_gpc_man_0.pdf.
12. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2004;328(7454):1490.
13. Centro Oxford de Medicina basada en la evidencia CEBM (<http://www.cebmn.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>).

14. Sabalette T, Blasco JA, Gracia FJ, Engelhard R. The use of GRADE terminology to express the strength of recommendations and quality of Evidence for adoption or adaptation of recommendations for updating Clinical Practice Guidelines. Poster session presented at Making Health Choice Transparent, Equitable and Efficient. 20 Guidelines International Network Conference; 2022 September 21-24; Toronto (Canada). In Abstract Book Guidelines International Network Conference. P 53.
15. Klugar M, Kantorová L, Pokorná A, Líčeník R, Dušek L, Schünemann HJ, et al. Visual transformation for guidelines presentation of the strength of recommendations and the certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2022;143:178-85.
16. Grupo de Trabajo del Proyecto EPISER2016. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España. Estudio EPISER2016. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2018.
17. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15(2):90-6.
18. Silman A, Hochberg M. Epidemiology of the rheumatic diseases. Oxford: Oxford University Press; 2000.
19. Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F. [Prevalence of rheumatoid arthritis in Germany based on health insurance data : Regional differences and first results of the PROCLAIR study]. *Z Rheumatol*. 2016;75(8):819-27.
20. Englund M, Jöud A, Geborek P, Felson DT, Jacobsson LT, Petersson IF. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in southern Sweden 2008 and their relation to prescribed biologics. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1563-9.
21. Biver E, Beague V, Verloop D, Mollet D, Lajugie D, Baudens G, et al. Low and stable prevalence of rheumatoid arthritis in northern France. *Joint Bone Spine*. 2009;76(5):497-500.
22. Rossini M, Rossi E, Bernardi D, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. *Rheumatol Int*. 2014;34(5):659-64.
23. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(3):182-8.
24. Vandenbroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective followup. *The Journal of rheumatology*. 1984;11(2):158-61.
25. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):638-41.
26. John S, Myerscough A, Marlow A, Hajeer A, Silman A, Ollier W, et al. Linkage of cytokine genes to rheumatoid arthritis. Evidence of genetic heterogeneity. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(6):361-5.
27. Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM, Ronnelid J, Gregersen PK, van der Helm-van Mil AH, et al. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *American journal of human genetics*. 2007;80(5):867-75.
28. Alpizar-Rodriguez D, Finckh A. Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. *Seminars in immunopathology*. 2017;39(4):461-8.
29. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(10):2741-9.

30. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(2):380-6.
31. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, Tijhuis GJ, de Vries N, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):490-4.
32. van Steenbergen HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):491-6.
33. Olivieri I, Sarzi-Putini P, Bugatti S, Atzeni F, d'Angelo S, Caporali R. Early treatment in early undifferentiated arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2012;11(8):589-92.
34. 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.
35. van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AH. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):861-70.
36. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(5 Suppl 31):S154-7.
37. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9430):263-9.
38. Lard LR, Visser H, Speyer I, van der Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *The American journal of medicine*. 2001;111(6):446-51.
39. Sanmarti R, Garcia-Rodriguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatologia clinica*. 2015;11(5):279-94.
40. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):960-77.
41. Tornero Molina J, Ballina Garcia FJ, Calvo Alen J, Caracuel Ruiz MA, Carbonell Abello J, Lopez Meseguer A, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration routes. *Reumatologia clinica*. 2015;11(1):3-8.
42. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1443-9.
43. Corominas H, Narvaez J, Diaz-Torne C, Salvador G, Gomez-Caballero ME, de la Fuente D, et al. Diagnostic and therapeutic delay of rheumatoid arthritis and its relationship with health care devices in Catalonia. The AUDIT study. *Reumatologia clinica*. 2016;12(3):146-50.
44. Clemente D, Hernandez-Garcia C, Abasolo L, Villaverde V, Lajas C, Loza E, et al. [Reduction in time until first treatment with disease modifying treatment in patients with rheumatoid arthritis]. *Reumatologia clinica*. 2007;3(6):245-50.

45. Raza K, Stack R, Kumar K, Filer A, Detert J, Bastian H, et al. Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1822-5.
46. Kumar K, Daley E, Carruthers DM, Situnayake D, Gordon C, Grindulis K, et al. Delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(9):1438-40.
47. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. 2016;75(1):3-15.
48. Tejera Segura B, Bustabad S. A new form of communication between rheumatology and primary care: The virtual consultation. *Reumatologia clinica*. 2016;12(1):11-4.
49. Alonso Ruiz A VFJ, Tornero Molina J, Carbonell Abelló J, Lázaro P, Mercado D, et al. . Estándares de calidad asistencial en reumatología. *Reumatol Clin*. 2007; 3:218-25.
50. Nolla JM MC, García-Vicuña R, Seoane-Mato D, Rosario Lozano MP, Alonso A et al. . Quality standards for rheumatology outpatient clinic. The EXTRELLA project. *Reumatol Clin* 2016; 12:248-55.
51. SORCOM. Panel de expertos recomendados por la Sociedad de Reumatología de la Comunidad de Madrid. Criterios de calidad para la asistencia reumatológica. (Recomendaciones oficiales de la Sociedad de Reumatología de la Comunidad de Madrid). 2002. *Rev Esp Reumatol*; 29:155-7.
52. Blanco FJ, Ballina J, Carbonell J, Martín-Mola E, Tornero J, Ramirez E, et al. [Descriptive study of the use of DMARD in patients with rheumatoid arthritis or persistent arthritis who start drug treatment in Spain (FIRST)]. *Reumatologia clinica*. 2011;7(2):88-93.
53. Hua C, Daien CI, Combe B, Landewe R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD open*. 2017;3(1):e000406.
54. van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AH. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):806-12.
55. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):34-45.
56. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Alvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. 2017;76(6):948-59.
57. Akesson K, Dreinhofer KE, Woolf AD. Improved education in musculoskeletal conditions is necessary for all doctors. *Bulletin of the World Health Organization*. 2003;81(9):677-83.
58. Almoallim H, Janoudi N, Attar SM, Garout M, Algohary S, Siddiqui MI, et al. Determining early referral criteria for patients with suspected inflammatory arthritis presenting to primary care physicians: a cross-sectional study. *Open access rheumatology : research and reviews*. 2017;9:81-90.
59. Meyfroidt S, Stevens J, De Lepeleire J, Westhovens R, De Cock D, Van der Elst K, et al. A general practice perspective on early rheumatoid arthritis management: A qualitative study from Flanders. *The European journal of general practice*. 2015;21(4):231-7.
60. van den Bosch WB, Mangnus L, Reijnders M, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. The diagnostic accuracy of the squeeze test to identify arthritis: a cross-sectional cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1886-9.

61. Barra L, Bykerk V, Pope JE, Haraoui BP, Hitchon CA, Thorne JC, et al. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor fluctuate in early inflammatory arthritis and do not predict clinical outcomes. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(8):1259-67.
62. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):804-14.
63. Duer-Jensen A, Horslev-Petersen K, Hetland ML, Bak L, Ejbjerg BJ, Hansen MS, et al. Bone edema on magnetic resonance imaging is an independent predictor of rheumatoid arthritis development in patients with early undifferentiated arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(8):2192-202.
64. Narvaez Garcia JA. [Evaluation through imaging of early rheumatoid arthritis]. *Reumatologia clinica*. 2010;6(2):111-4.
65. Nieuwenhuis WP, Krabben A, Stomp W, Huizinga TW, van der Heijde D, Bloem JL, et al. Evaluation of magnetic resonance imaging-detected tenosynovitis in the hand and wrist in early arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(4):869-76.
66. Nieuwenhuis WP NE, van Steenbergen HW, Mangnus L, Huizinga TWJ, Reijnierse M, van der Helm- van Mil AHM. . Is MRI of Use in Identifying Which Undifferentiated Arthritis Patients Will Develop RA? [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10). Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/is-mri-of-use-in-identifying-which-undifferentiated-arthritis-patients-will-develop-ra/>. .
67. Sahbudin I PL, Cader Z, et al OP0015 Ultrasound-Defined Tenosynovitis is a Strong Predictor of Early Rheumatoid Arthritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:69-70.
68. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(4):290-7.
69. Bruschi E, Casu C, Filippini D, Pisoni L, Schito E, Zahalkova L, et al. Improving diagnosis of early inflammatory arthritis : results of a novel triage system. *Clinical and experimental rheumatology*. 2013;31(4):606-9.
70. Tavares R, Wells GA, Bykerk VP, Guillemin F, Tugwell P, Bell MJ. Validation of a self-administered inflammatory arthritis detection tool for rheumatology triage. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(4):417-24.
71. Bell MJ, Tavares R, Guillemin F, Bykerk VP, Tugwell P, Wells GA. Development of a self-administered early inflammatory arthritis detection tool. *BMC musculoskeletal disorders*. 2010;11:50.
72. Callahan LF, Pincus T. A clue from a self-report questionnaire to distinguish rheumatoid arthritis from noninflammatory diffuse musculoskeletal pain. The P-VAS:D-ADL ratio. *Arthritis and rheumatism*. 1990;33(9):1317-22.
73. Kyburz D, Gabay C, Michel BA, Finckh A. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1106-10.
74. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(7):906-14.
75. van Aken J, Lard LR, le Cessie S, Hazes JM, Breedveld FC, Huizinga TW. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(3):274-9.
76. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission

- with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):64-71.
77. Ruyssen-Witrand A, Guernec G, Nigon D, Tobon G, Jamard B, Rat AC, et al. Aiming for SDAI remission versus low disease activity at 1 year after inclusion in ESPOIR cohort is associated with better 3-year structural outcomes. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1676-83.
 78. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):404-13.
 79. Ranganath VK, Motamedi K, Haavardsholm EA, Maranian P, Elashoff D, McQueen F, et al. Comprehensive appraisal of magnetic resonance imaging findings in sustained rheumatoid arthritis remission: a substudy. *Arthritis care & research.* 2015;67(7):929-39.
 80. Sakellariou G, Scire CA, Verstappen SM, Montecucco C, Caporali R. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):245-9.
 81. Dale J, Stirling A, Zhang R, Purves D, Foley J, Sambrook M, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: The results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016;75(6):1043-50.
 82. Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen IC, Lillegraven S, Hammer HB, Uhlig T, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *Bmj.* 2016;354:i4205.
 83. Feldman DE, Bernatsky S, Houde M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M. Early consultation with a rheumatologist for RA: does it reduce subsequent use of orthopaedic surgery? *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(3):452-9.
 84. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Thorne JC, Cividino A, Pope J, et al. Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective. *Arthritis care & research.* 2011;63(1):53-7.
 85. Ferraz-Amaro I D-GF. NSAIDs and peptic ulcer disease. In: Jianyuan Chai (Eds.), *Peptic Ulcer Disease*. Rijeka: Intechweb; 2011:75-92
 86. Antman EM. Evaluating the Cardiovascular Safety of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Circulation.* 2017;135(21):2062-72.
 87. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1119-24.
 88. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis and rheumatism.* 2006;54(2):628-34.
 89. Martin-Martinez MA, Andreu-Sanchez JL, Sanchez-Alonso F, Corominas H, Perez-Venegas JJ, Roman-Ivorra JA, et al. A Composite Indicator to Assess the Quality of Care in the Management of Patients With Rheumatoid Arthritis in Outpatient Rheumatology Clinics. *Reumatologia clinica.* 2017.
 90. Buttgereit F, da Silva JA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(8):718-22.
 91. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Ines LB, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):285-93.

92. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, Van der Heijden GJ. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1833-8.
93. van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkens MA, Buttgerit F, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1913-9.
94. Vainchenker W, Dusa A, Constantinescu SN. JAKs in pathology: role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. *Seminars in cell & developmental biology.* 2008;19(4):385-93.
95. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *The New England journal of medicine.* 2005;352(17):1779-90.
96. Lacronique V, Boureux A, Valle VD, Poirel H, Quang CT, Mauchauffe M, et al. A TEL-JAK2 fusion protein with constitutive kinase activity in human leukemia. *Science (New York, NY).* 1997;278(5341):1309-12.
97. Borie DC, O'Shea JJ, Changelian PS. JAK3 inhibition, a viable new modality of immunosuppression for solid organ transplants. *Trends in molecular medicine.* 2004;10(11):532-41.
98. Levy DE, Loomis CA. STAT3 signaling and the hyper-IgE syndrome. *The New England journal of medicine.* 2007;357(16):1655-8.
99. Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene.* 2002;285(1-2):1-24.
100. Laurence A, Pesu M, Silvennoinen O, O'Shea J. JAK Kinases in Health and Disease: An Update. *The open rheumatology journal.* 2012;6:232-44.
101. Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, Hegen M, Martin DA, Katkade V, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;7(6):e00537.
102. Virtanen A, Spinelli FR, Telliez JB, O'Shea JJ, Silvennoinen O, Gadina M. JAK inhibitor selectivity: new opportunities, better drugs? *Nature reviews Rheumatology.* 2024;20(10):649-65.
103. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). Geneva; 2009. Available from: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf.
104. Dorner T, Strand V, Cornes P, Goncalves J, Gulacsi L, Kay J. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. 2016;75(6):974-82.
105. Kay J. Editorial: Biosimilars: New or Deja Vu? *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1049-52.
106. Chingcuanco F, Segal JB, Kim SC, Alexander GC. Bioequivalence of Biosimilar Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitors Compared With Their Reference Biologics: A Systematic Review. *Annals of internal medicine.* 2016;165(8):565-74.
107. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1605-12.
108. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1613-20.

109. Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2017;389(10086):2304-16.
110. Takeuchi T, Miyasaka N, Pedersen R, Sugiyama N, Hirose T. Radiographic and clinical outcomes following etanercept monotherapy in Japanese methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2020;30(2):259-68.
111. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2000;343(22):1586-93.
112. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(1):26-37.
113. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(8):2272-83.
114. Soubrier M, Puéchal X, Sibilia J, Mariette X, Meyer O, Combe B, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology* (Oxford). 2009;48(11):1429-34.
115. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(11):3432-43.
116. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(10):1467-74.
117. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(1):27-35.
118. Hørslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, Pødenphant J, Ellingsen T, Ahlquist P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):654-61.
119. Emery P, Bingham CO, 3rd, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X, et al. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):96-104.

120. Stamm TA, Machold KP, Aletaha D, Alasti F, Lipsky P, Pisetsky D, et al. Induction of sustained remission in early inflammatory arthritis with the combination of infliximab plus methotrexate: the DINORA trial. *Arthritis research & therapy*. 2018;20(1):174.
121. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Blanco R, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1279-84.
122. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1081-91.
123. Bijlsma JWJ, Welsing PMJ, Woodworth TG, Middelink LM, Pethö-Schramm A, Bernasconi C, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10042):343-55.
124. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):744-59.
125. Cai W, Gu Y, Cui H, Cao Y, Wang X, Yao Y, et al. The Efficacy and Safety of Mainstream Medications for Patients With cDMARD-Naïve Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2018;9:138.
126. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1870-7.
127. Emery P, Tanaka Y, Bykerk VP, Huizinga TWJ, Citera G, Bingham CO, 3rd, et al. Sustained Remission and Outcomes with Abatacept plus Methotrexate Following Stepwise Dose De-escalation in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2023;10(3):707-27.
128. Mohamed Ahamada M, Wu X. Analysis of efficacy and safety of abatacept for rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2023;41(9):1882-900.
129. Conaghan PG, Østergaard M, Bowes MA, Wu C, Fuerst T, van der Heijde D, et al. Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naïve, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating semiquantitative and quantitative techniques. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1024-33.
130. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):506-17.
131. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2014;370(25):2377-86.
132. Strand V, Lee EB, Fleischmann R, Alten RE, Koncz T, Zwillich SH, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. *RMD open*. 2016;2(2):e000308.
133. van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, Friedman A, Mohamed MF, Chen S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-Naïve Patients With

Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Multicenter, Multi-Country, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(10):1607-20.

134. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, Ching DWT, Stohl W, Kay J, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(6):727-38.

135. Schiff M, Takeuchi T, Fleischmann R, Gaich CL, DeLozier AM, Schlichting D, et al. Patient-reported outcomes of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis research & therapy.* 2017;19(1):208.

136. Khan MM, Ahmed S, Hasan Sajib MK, Morshed AA, Mahbub-Uz-Zaman K, Haq SA. Tofacitinib versus methotrexate as the first-line disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of rheumatoid arthritis: An open-label randomized controlled trial. *International journal of rheumatic diseases.* 2023;26(9):1729-36.

137. Lopez-Romero P, de la Torre I, Haladyj E, Aletaha D, Smolen JS. Baricitinib further enhances disease-modifying effects by uncoupling the link between disease activity and joint structural progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(5):622-31.

138. Smolen JS, Xie L, Jia B, Taylor PC, Burmester G, Tanaka Y, et al. Efficacy of baricitinib in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis with 3 years of treatment: results from a long-term study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(5):2256-66.

139. Peterfy CG, Strand V, Friedman A, Hall S, Mysler E, Durez P, et al. Inhibition of structural joint damage progression with upadacitinib in rheumatoid arthritis: 1-year outcomes from the SELECT phase 3 program. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(8):3246-56.

140. Strand V, Tundia N, Wells A, Buch MH, Radominski SC, Camp HS, et al. Upadacitinib monotherapy improves patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from SELECT-EARLY and SELECT-MONOTHERAPY. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(7):3209-21.

141. Matcham F, Galloway J, Hotopf M, Roberts E, Scott IC, Steer S, et al. The Impact of Targeted Rheumatoid Arthritis Pharmacologic Treatment on Mental Health: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(9):1377-91.

142. Rocha CM, Alves AM, Bettanin BF, Majolo F, Gehringer M, Laufer S, et al. Current jakinibs for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Inflammopharmacology.* 2021;29(3):595-615.

143. Kerschbaumer A, Sepriano A, Bergstra SA, Smolen JS, van der Heijde D, Caporali R, et al. Efficacy of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):95-106.

144. Brown S, Everett CC, Naraghi K, Davies C, Dawkins B, Hulme C, et al. Alternative tumour necrosis factor inhibitors (TNFi) or abatacept or rituximab following failure of initial TNFi in rheumatoid arthritis: the SWITCH RCT. *Health Technol Assess.* 2018;22(34):1-280.

145. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, 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):1172-80.

146. Bogas P, Plasencia-Rodriguez C, Navarro-Compán V, Tornero C, Novella-Navarro M, Nuño L, et al. Comparison of long-term efficacy between biological agents following tumor necrosis factor inhibitor failure in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720x211060910.

147. Silva-Fernández L, De Cock D, Lunt M, Low AS, Watson KD, Symmons DPM, et al. Serious infection risk after 1 year between patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab or with a second TNFi after initial TNFi failure: results from The British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(9):1533-40.
148. Park DJ, Choi SE, Kang JH, Shin K, Sung YK, Lee SS. Comparison of the efficacy and risk of discontinuation between non-TNF-targeted treatment and a second TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis after first TNF inhibitor failure. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720x221091450.
149. Santos-Faria D, Tavares-Costa J, Eusébio M, Leite Silva J, Ramos Rodrigues J, Sousa-Neves J, et al. Tocilizumab and rituximab have similar effectiveness and are both superior to a second tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis patients who discontinued a first TNF inhibitor. *Acta Reumatol Port*. 2019;44(2):103-13.
150. Torrente-Segarra V, Acosta Pereira A, Morla R, Ruiz JM, Clavaguera T, Figuls R, 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. *Reumatologia clinica*. 2016;12(6):319-22.
151. Wei W, Knapp K, Wang L, Chen CI, Craig GL, Ferguson K, et al. Treatment Persistence and Clinical Outcomes of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Cycling or Switching to a New Mechanism of Action Therapy: Real-world Observational Study of Rheumatoid Arthritis Patients in the United States with Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy. *Adv Ther*. 2017;34(8):1936-52.
152. Frisell T, Dehlin M, Di Giuseppe D, Feltelius N, Turesson C, Askling J. Comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register. *Rheumatology (Oxford)*. 2019.
153. Karpes Matusevich AR, Duan Z, Zhao H, Lal LS, Chan W, Suarez-Almazor ME, et al. Treatment Sequences After Discontinuing a Tumor Necrosis Factor Inhibitor in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Cycling Versus Swapping Strategies. *Arthritis care & research*. 2021;73(10):1461-9.
154. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10061):2763-74.
155. Loza E, Lajas C, Andreu JL, Balsa A, Gonzalez-Alvaro I, Illera O, et al. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):445-58.
156. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8.
157. Theander L, Nyhall-Wahlin BM, Nilsson JA, Willim M, Jacobsson LTH, Petersson IF, et al. Severe Extraarticular Manifestations in a Community-based Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis: Risk Factors and Incidence in Relation to Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *The Journal of rheumatology*. 2017;44(7):981-7.
158. Haga HJ, Naderi Y, Moreno AM, Peen E. A study of the prevalence of sicca symptoms and secondary Sjogren's syndrome in patients with rheumatoid arthritis, and its association to disease activity and treatment profile. *International journal of rheumatic diseases*. 2012;15(3):284-8.

159. Santosh K, Dhir V, Singh S, Sood A, Gupta A, Sharma A, et al. Prevalence of secondary Sjogren's syndrome in Indian patients with rheumatoid arthritis: a single-center study. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20(7):870-4.
160. Moller B, Scherer A, Forger F, Villiger PM, Finckh A. Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):691-6.
161. Ayvaz OC, Yavasoglu I, Kadikoylu G, Bozkurt G, Bolaman Z. Thrombocytosis in rheumatoid arthritis: JAK2V617F-positive essential thrombocythemia. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):269-71.
162. Narvaez J, Domingo-Domenech E, Gomez-Vaquero C, Lopez-Vives L, Estrada P, Aparicio M, et al. Biological agents in the management of Felty's syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(5):658-68.
163. Kelly C, Iqbal K, Iman-Gutierrez L, Evans P, Manchegowda K. Lung involvement in inflammatory rheumatic diseases. Best practice & research Clinical rheumatology. 2016;30(5):870-88.
164. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Sfrikakis PP, Kitas GD. Heart involvement in rheumatoid arthritis: multimodality imaging and the emerging role of cardiac magnetic resonance. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):314-24.
165. Tong L, Thumboo J, Tan YK, Wong TY, Albani S. The eye: a window of opportunity in rheumatoid arthritis? *Nature reviews Rheumatology*. 2014;10(9):552-60.
166. Murray PI, Rauz S. The eye and inflammatory rheumatic diseases: The eye and rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. Best practice & research Clinical rheumatology. 2016;30(5):802-25.
167. Couderc M, Tatar Z, Pereira B, Tiple A, Gilson M, Fautrel B, et al. Prevalence of Renal Impairment in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from a Cross-Sectional Multicenter Study. *Arthritis Care and Research*. 2016;68(5):638-44.
168. Mori S, Yoshitama T, Hirakata N, Ueki Y. Prevalence of and factors associated with renal dysfunction in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study in community hospitals. *Clinical rheumatology*. 2017;36(12):2673-82.
169. Radic M, Martinovic Kaliterna D, Radic J. Overview of vasculitis and vasculopathy in rheumatoid arthritis--something to think about. *Clinical rheumatology*. 2013;32(7):937-42.
170. Pamuk ÖN, Kalyoncu U, Aksu K, Omma A, Pehlivan Y, Çağatay Y, et al. A multicenter report of biologic agents for the treatment of secondary amyloidosis in Turkish rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology International*. 2016;36(7):945-53.
171. Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-Lopez M, Garcia-Manrique M, Ordonez-Canizares C, Perez L, et al. Prevalence of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis and Evaluation of Their Monitoring in Clinical Practice: The Spanish Cohort of the COMORA Study. *Reumatologia clinica*. 2017.
172. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, Woodworth T, Khanna D, Hahn T, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1809-17.
173. Aurrecochea E, Llorca Diaz J, Diez Lizuain ML, McGwin G, Jr., Calvo-Alen J. Gender-associated comorbidities in rheumatoid arthritis and their impact on outcome: data from GENIRA. *Rheumatol Int*. 2017;37(4):479-85.
174. Radner H, Yoshida K, Hmamouchi I, Dougados M, Smolen JS, Solomon DH. Treatment Patterns of Multimorbid Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from an International Cross-sectional Study. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(7):1099-104.
175. van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, Tijhuis GJ, Nurmohamed MT, Dekker J, et al. Association of Somatic Comorbidities and Comorbid Depression With Mortality in Patients With

Rheumatoid Arthritis: A 14-Year Prospective Cohort Study. *Arthritis care & research.* 2016;68(8):1055-60.

176. Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit M, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):965-73.

177. Gossec L, Baillet A, Dadoun S, Daien C, Berenbaum F, Dernis E, et al. Collection and management of selected comorbidities and their risk factors in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice in France. *Joint Bone Spine.* 2016;83(5):501-9.

178. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2016;68:1-26.

179. Rodríguez Portal JA, Brito García N, Díaz Del Campo Fontecha P, Valenzuela C, Ortiz AM, Nieto MA, et al. SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 1: Epidemiology, risk factors and prognosis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2022;18(8):443-52.

180. Narváez J, Díaz Del Campo Fontecha P, Brito García N, Bonilla G, Aburto M, Castellví I, et al. SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 2: Treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2022;18(9):501-12.

181. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicentre retrospective study. *Intern Med J.* 2020;50(9):1085-90.

182. Otsuji N, Sugiyama K, Owada T, Arifuku H, Koyama K, Hirata H, et al. Safety of Tocilizumab on Rheumatoid Arthritis in Patients with Interstitial Lung Disease. *Open access rheumatology : research and reviews.* 2024;16:127-35.

183. Suzuki K, Akiyama M, Kaneko Y. Long-term efficacy of sarilumab on the progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: the KEIO-RA cohort and literature review. *Clinical and experimental rheumatology.* 2025;43(3):451-8.

184. Atienza-Mateo B, Fernández-Díaz C, Vicente-Rabaneda EF, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Casafont-Solé I, et al. Abatacept in usual and in non-specific interstitial pneumonia associated with rheumatoid arthritis. *Eur J Intern Med.* 2024;119:118-24.

185. Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Fuego-Varela C, García-Studer A, Perez-Gómez N, Romero-Barco CM, et al. Safety and Effectiveness of Abatacept in a Prospective Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Biomedicines.* 2022;10(7).

186. Shoda T, Kotani T, Koyama M, Yoshikawa A, Wada Y, Makino H, et al. The Therapeutic Efficacy of Abatacept for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Insights from a 12-Month Trial Using Semi-Quantitative Chest High-Resolution Computed Tomography Imaging. *J Clin Med.* 2024;13(19).

187. Krishna Boppana T, Mittal S, Madan K, Mohan A, Hadda V, Guleria R. Rituximab for rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Arch Rheumatol.* 2024;39(2):317-29.

188. Yuan H, Cui S, Yang L, Cui J, Wang X, Ding M, et al. Efficacy of non-conventional synthetic DMARDs for patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *RMD open.* 2023;9(4).

189. Cronin O, McKnight O, Keir L, Ralston SH, Hirani N, Harris H. A retrospective comparison of respiratory events with JAK inhibitors or rituximab for rheumatoid arthritis in patients with pulmonary disease. *Rheumatol Int.* 2021;41(5):921-8.

190. Kalyoncu U, Bilgin E, Erden A, Satış H, Tufan A, Tekgöz E, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: TReasure real-life data. *Clinical and experimental rheumatology*. 2022;40(11):2071-7.
191. Tsujii A, Isoda K, Yoshimura M, Nakabayashi A, Kim DS, Tamada T, et al. Janus kinase inhibitors vs. abatacept about safety and efficacy for patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective nested case-control study. *BMC Rheumatol*. 2024;8(1):4.
192. Venerito V, Manfredi A, Carletto A, Gentileschi S, Atzeni F, Guiducci S, et al. Evolution of Rheumatoid-Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease in Patients Treated with JAK Inhibitors: A Retrospective Exploratory Study. *J Clin Med*. 2023;12(3).
193. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Radiological evaluation of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept or JAK inhibitors for 1 year. *Respir Investig*. 2023;61(3):359-63.
194. d'Alessandro M, Perillo F, Metella Refini R, Bergantini L, Bellisai F, Selvi E, et al. Efficacy of baricitinib in treating rheumatoid arthritis: Modulatory effects on fibrotic and inflammatory biomarkers in a real-life setting. *Int Immunopharmacol*. 2020;86:106748.
195. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Ceccarelli L, Giovagnoni A, Salaffi F. A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. *Inflammopharmacology*. 2022;30(3):705-12.
196. Citera G, Mysler E, Madariaga H, Cardiel MH, Castañeda O, Fischer A, et al. Incidence Rates of Interstitial Lung Disease Events in Tofacitinib-Treated Rheumatoid Arthritis Patients: Post Hoc Analysis From 21 Clinical Trials. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(8):e482-e90.
197. Salvarani C, Sebastiani M, Dieude P, Garcia M, Deberdt W, Rogai V, et al. Baricitinib and the Risk of Incident Interstitial Lung Disease: A Descriptive Clinical Case Report from Clinical Trials. *Rheumatol Ther*. 2021;8(3):1435-41.
198. Baker MC, Liu Y, Lu R, Lin J, Melehan J, Robinson WH. Incidence of Interstitial Lung Disease in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic and Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *JAMA Netw Open*. 2023;6(3):e233640.
199. Narváez J, Aguilar-Coll M, Roig-Kim M, Maymó-Paituvi P, Palacios-Olíd J, Nolla JM, et al. Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*. 2024;23(10):103636.
200. Matteson EL, Aringer M, Burmester GR, Mueller H, Moros L, Kolb M. Effect of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: data from the INBUILD trial. *Clinical rheumatology*. 2023;42(9):2311-9.
201. Narváez J, Aguilar-Coll M, Vicens-Zygmunt V, Alegre JJ, Bermudo G, Molina-Molina M. Real-World Clinical Effectiveness and Safety of Antifibrotics in Progressive Pulmonary Fibrosis Associated with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2024;13(23).
202. Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, Hurwitz S, Maurer R, Glaspole I, et al. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):87-96.
203. Juge PA, Hayashi K, McDermott GC, Vanni KMM, Kowalski E, Qian G, et al. Effectiveness and tolerability of antifibrotics in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;64:152312.
204. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(8):1182-200.

205. Triboulet F, Juge PA, Truchetet ME, Pham T, Roux N, Flipo RM, et al. Evaluation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in patients treated with JAK inhibitors: a MAJIK-SFR cohort study. *RMD open*. 2025;11(1).
206. Behera AK, Kumar V, Sharma P, Ganga R, Meher J, Pati S, et al. Antifibrotics in the Management of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Prospective Real-World Experience From an Interstitial Lung Disease Clinic in India. *Cureus*. 2024;16(6):e63518.
207. Duarte AC, Marques Gomes C, Correia M, Mendes B, Mazedo C, Guimarães F, et al. Antifibrotics in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease - real-world data from a nationwide cohort. *ARP Rheumatol*. 2024;3(3):182-8.
208. Kim JW, Chung SW, Pyo JY, Chang SH, Kim MU, Park CH, et al. Methotrexate, leflunomide and tacrolimus use and the progression of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(7):2377-85.
209. Saketkoo LA, Espinoza LR. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1718-9.
210. Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, Carty S, Woodhead FA, Price-Forbes A, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease - improving outcomes over 25 years: a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1882-90.
211. Oldham JM, Lee C, Valenzi E, Witt LJ, Adegunsoye A, Hsu S, et al. Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respir Med*. 2016;121:117-22.
212. England BR, Baker JF, George MD, Johnson TM, Yang Y, Roul P, et al. Advanced therapies in US veterans with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective, active-comparator, new-user, cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2025;7(3):e166-e77.
213. Shih PC, Lai CC, Zou QH, Wang SI, Huang XY, Wei JCC. Abatacept versus tumor necrosis factor inhibitors on mortality and medical utilizations in the treatment of rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a large-scale real-world retrospective cohort study. *Clin Exp Med*. 2024;24(1):186.
214. Zhang Q, McDermott GC, Juge PA, Chang SH, Vanni KM, Qian G, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs and risk of incident interstitial lung disease among patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;69:152561.
215. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(11):1595-601.
216. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107(9):1303-7.
217. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(1):8-17.
218. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(12):2737-45.
219. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Filloo JA, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2007;57(1):125-32.

220. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(2):412-20.
221. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Martin J, Llorca J. Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38(2):67-70.
222. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Ollier WE, et al. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(4):231-8.
223. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2006;24(2):115-7.
224. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Vidan J, et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *The American journal of medicine*. 2003;114(8):647-52.
225. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(1):31-5.
226. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine*. 2003;82(6):407-13.
227. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(7):1219-23.
228. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38(5):366-71.
229. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O'Leary DH, del Rincon I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(5):1211-20.
230. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(10):3045-53.
231. Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2004;110(13):1774-9.
232. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(1):14-21.
233. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9313):1173-7.
234. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):880-5.
235. Hurlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002;106(17):2184-7.

236. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Sanchez-Andrade A, Garcia-Porrúa C, Martín J, Gonzalez-Gay MA. Short-term adalimumab therapy improves endo-thelial function in patients with rheumatoid arthritis refractory to infliximab. *Clinical and experimental rheumatology*. 2006;24(3):309-12.
237. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis and rheumatism*. 2004;51(3):447-50.
238. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Diaz-Varela N, Garcia-Quiroga H, Gonzalez-Gay MA. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(12):1821-4.
239. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Martín J, Gonzalez-Gay MA. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55(1):150-3.
240. Del Porto F, Lagana B, Lai S, Nofroni I, Tinti F, Vitale M, et al. Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1111-5.
241. Barnabe C, Martín BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2011;63(4):522-9.
242. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):576-82.
243. Popa C, van den Hoogen FH, Radstake TR, Netea MG, Eijsbouts AE, den Heijer M, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1503-7.
244. Ruiz-Limon P, Ortega R, Arias de la Rosa I, Abalos-Aguilera MDC, Perez-Sanchez C, Jimenez-Gomez Y, et al. Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2017;183:87-103.
245. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):31-40.
246. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1253-62.
247. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28.
248. Avina-Zubieta JA, Abrahamowicz M, De Vera MA, Choi HK, Sayre EC, Rahman MM, et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):68-75.
249. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9426):2015-21.

250. Hermann F, Forster A, Chenevard R, Enseleit F, Hurlimann D, Corti R, et al. Simvastatin improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(3):461-4.
251. Rollefstad S, Ikdahl E, Hisdal J, Olsen IC, Holme I, Hammer HB, et al. Rosuvastatin-Induced Carotid Plaque Regression in Patients With Inflammatory Joint Diseases: The Rosuvastatin in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Other Inflammatory Joint Diseases Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1718-28.
252. Giles J, Charles-Schoeman c, Buch M, Dougados M, Szekanecz Z, Mikuls T, Ytterberg S, Koch G, Kwok K, Cadatal M, Menon S, Chen Y, Diehl A, Rivas J, Yndestad A, Bhatt D. Use of Statins and Its Association with Major Adverse Cardiovascular Outcomes with Tofacitinib versus TNF Inhibitors in a Risk-Enriched Population of Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2024; 76 (suppl 9). .
253. Gil-Guillen V, Orozco-Beltran D, Maiques-Galan A, Aznar-Vicente J, Navarro J, Cea-Calvo L, et al. [Agreement between REGICOR and SCORE scales in identifying high cardiovascular risk in the Spanish population]. *Revista española de cardiología*. 2007;60(10):1042-50.
254. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1395-400.
255. Sihvonen S, Korpela M, Mustila A, Mustonen J. The predictive value of rheumatoid factor isotypes, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, and antineutrophil cytoplasmic antibodies for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(11):2089-94.
256. Snir O, Widhe M, von Spee C, Lindberg J, Padyukov L, Lundberg K, et al. Multiple antibody reactivities to citrullinated antigens in sera from patients with rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1 alleles. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):736-43.
257. Corrales A, Dessein PH, Tsang L, Pina T, Blanco R, Gonzalez-Juanatey C, et al. Carotid artery plaque in women with rheumatoid arthritis and low estimated cardiovascular disease risk: a cross-sectional study. *Arthritis research & therapy*. 2015;17:55.
258. Gomez-Vaquero C, Corrales A, Zacarias A, Rueda-Gotor J, Blanco R, Gonzalez-Juanatey C, et al. SCORE and REGICOR function charts underestimate the cardiovascular risk in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2013;15(4):R91.
259. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal*. 2016;37(39):2999-3058.
260. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524-9.
261. Karpouzas GA, Ormseth SR, Hernandez E, Budoff MJ. Impact of Cumulative Inflammation, Cardiac Risk Factors, and Medication Exposure on Coronary Atherosclerosis Progression in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(3):400-8.
262. Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1301-8.
263. de Queiroz MJ, de Castro CT, Albuquerque FC, Brandão CC, Gerlack LF, Pereira DCR, et al. Safety of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis in administrative health databases: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:928471.

264. Hu S, Lin C, Cai X, Zhu X, Lv F, Nie L, et al. The Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and the Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:7712587.
265. Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra SA, Smolen JS, van der Heijde D, Caporali R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):107-18.
266. Meissner Y, Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, Zinke S, Tony HP, et al. Risk of major adverse cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional synthetic, biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: observational data from the German RABBIT register. *RMD open.* 2023;9(4).
267. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, Lee SB, Desai RJ. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(6):798-804.
268. Hoisnard L, Pina Vegas L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(2):182-8.
269. Singh S, Fumery M, Singh AG, Singh N, Prokop LJ, Dulai PS, et al. Comparative Risk of Cardiovascular Events With Biologic and Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis care & research.* 2020;72(4):561-76.
270. Xie F, Yun H, Levitan EB, Muntner P, Curtis JR. Tocilizumab and the Risk of Cardiovascular Disease: Direct Comparison Among Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis care & research.* 2019;71(8):1004-18.
271. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Kleerman M, Sarsour K, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Multi-Database Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1154-64.
272. Generali E, Carrara G, Selmi C, Verstappen SMM, Zambon A, Bortoluzzi A, et al. Comparison of the risks of hospitalisation for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab and etanercept. *Clinical and experimental rheumatology.* 2018;36(2):310-3.
273. Molander V, Bower H, Frisell T, Delcoigne B, Di Giuseppe D, Askling J. Venous thromboembolism with JAK inhibitors and other immune-modulatory drugs: a Swedish comparative safety study among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(2):189-97.
274. Hsieh MJ, Lee CH, Tsai ML, Kao CF, Lan WC, Huang YT, et al. Biologic Agents Reduce Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Not Responsive to Tumour Necrosis Factor Inhibitors: A National Cohort Study. *Can J Cardiol.* 2020;36(11):1739-46.
275. Zhang J, Xie F, Yun H, Chen L, Muntner P, Levitan EB, et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1813-8.
276. Kang EH, Jin Y, Brill G, Lewey J, Paterno E, Desai RJ, et al. Comparative Cardiovascular Risk of Abatacept and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis With and Without Diabetes Mellitus: A Multidatabase Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(3).

277. Ozen G, Pedro S, Michaud K. The Risk of Cardiovascular Events Associated With Disease-modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2021;48(5):648-55.
278. Kim SK, Kwak SG, Choe JY. Association between biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and incident hypertension in patients with rheumatoid arthritis: Results from prospective nationwide KOBIO Registry. *Medicine*. 2020;99(9):e19415.
279. Chen YJ, Liu SC, Lai KL, Tang KT, Lin CH, Chen YM, et al. Factors associated with risk of major adverse cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720x211030809.
280. Mattay SS, Zamani M, Saturno D, Loftus EV, Jr., Ciorba MA, Yarur A, et al. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Immune-Mediated Inflammatory Disorders on Biologics and Small Molecules: Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(5):961-70.e12.
281. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon JA, Baraf HSB, et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):848-58.
282. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1454-62.
283. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(6):508-19.
284. Kremer JM, Bingham CO, 3rd, Cappelli LC, Greenberg JD, Madsen AM, Geier J, et al. Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States-Based Rheumatoid Arthritis Registry. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(3):173-84.
285. Desai RJ, Pawar A, Khosrow-Khavar F, Weinblatt ME, Kim SC. Risk of venous thromboembolism associated with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):121-30.
286. Salinas CA, Louder A, Polinski J, Zhang TC, Bower H, Phillips S, et al. Evaluation of VTE, MACE, and Serious Infections Among Patients with RA Treated with Baricitinib Compared to TNFi: A Multi-Database Study of Patients in Routine Care Using Disease Registries and Claims Databases. *Rheumatol Ther*. 2023;10(1):201-23.
287. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, Bhatt DL, Giles JT, Ytterberg SR, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):119-29.
288. Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, Wang C, Nagy E, Modesto I, et al. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(7):901-10.
289. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Mysler E, Greenwald M, Ytterberg SR, Koch GG, et al. Risk of Venous Thromboembolism With Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Cardiovascular Risk-Enriched Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(8):1218-29.
290. Bower H, Frisell T, di Giuseppe D, Delcoigne B, Askling J. Comparative cardiovascular safety with janus kinase inhibitors and biological disease-modifying antirheumatic drugs as used

in clinical practice: an observational cohort study from Sweden in patients with rheumatoid arthritis. *RMD open*. 2023;9(4).

291. Aymon R, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, Codreanu C, De Cock D, et al. Evaluation of discontinuation for adverse events of JAK inhibitors and bDMARDs in an international collaboration of rheumatoid arthritis registers (the 'JAK-pot' study). *Ann Rheum Dis*. 2024;83(4):421-8.

292. Evangelatos G, Fragoulis GE. JAK inhibitors, cardiovascular and thromboembolic events: what we know and what we would like to know. *Clinical rheumatology*. 2023;42(3):959-62.

293. Balsa A, Díaz Del Campo Fontecha P, Silva Fernández L, Valencia Martín J, Nistal Martínez V, León Vázquez F, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biological treatment and JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2023;19(10):533-48.

294. <https://www.ser.es/recomendaciones-ser-sobre-la-gestion-de-riesgo-del-tratamiento-con-fame-biologicos-o-fame-dirigidos-en-pacientes-con-artritis-reumatoide/>.

295. Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep*. 2020;10(1):21551.

296. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10055):2023-38.

297. Sebbag E, Lauper K, Molina-Collada J, Aletaha D, Askling J, Gente K, et al. 2024 EULAR points to consider on the initiation of targeted therapies in patients with inflammatory arthritis and a history of cancer. *Ann Rheum Dis*. 2024.

298. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, Sokka T, Aronen P, Relas H, et al. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(3):372-8.

299. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Forde CM, Baecklund E, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(11):3180-9.

300. Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, Pérez-Zafrilla B, Sellas A, de Abajo F, et al. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):71-80.

301. Jung SM, Kwok SK, Ju JH, Park YB, Park SH. Risk of malignancy in patients with rheumatoid arthritis after anti-tumor necrosis factor therapy: results from Korean National Health Insurance claims data. *The Korean journal of internal medicine*. 2019;34(3):669-77.

302. Morgan CL, Emery P, Porter D, Reynolds A, Young A, Boyd H, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept with reference to disease-modifying anti-rheumatic drugs: long-term safety and survival using prospective, observational data. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):186-94.

303. Solomon DH, Kremer JM, Fisher M, Curtis JR, Furer V, Harrold LR, et al. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):489-97.

304. 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 research & therapy*. 2010;12(1):R5.

305. Wadström H, Frisell T, Askling J. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab

in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden. *JAMA internal medicine*. 2017;177(11):1605-12.

306. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1431-9.

307. Haynes K, Beukelman T, Curtis JR, Newcomb C, Herrinton LJ, Graham DJ, et al. Tumor necrosis factor α inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(1):48-58.

308. Huss V, Bower H, Wadström H, Frisell T, Askling J. Short- and longer-term cancer risks with biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs as used against rheumatoid arthritis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):1810-8.

309. Mercer LK, Askling J, Raaschou P, Dixon WG, Dreyer L, Hetland ML, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):386-91.

310. Mercer LK, Green AC, Galloway JB, Davies R, Lunt M, Dixon WG, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):869-74.

311. Mercer LK, Lunt M, Low AL, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1087-93.

312. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *Bmj*. 2013;346:f1939.

313. Seror R, Lafourcade A, De Rycke Y, Pinto S, Castaneda J, Fautrel B, et al. Risk of malignancy in rheumatoid arthritis patients initiating biologics: an historical propensity score matched cohort study within the French nationwide healthcare database. *RMD open*. 2022;8(2).

314. Mercer LK, Regier AC, Mariette X, Dixon WG, Baecklund E, Hellgren K, et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2025-30.

315. Wadström H, Frisell T, Sparén P, Askling J. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1272-8.

316. Wang JL, Yin WJ, Zhou LY, Zhou G, Liu K, Hu C, et al. Risk of non-melanoma skin cancer for rheumatoid arthritis patients receiving TNF antagonist: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rheumatology*. 2020;39(3):769-78.

317. de Gernay S, Bagheri H, Despas F, Rousseau V, Montastruc F. Abatacept in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a world observational post-marketing study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2360-7.

318. Montastruc F, Renoux C, Dell'Aniello S, Simon TA, Azoulay L, Hudson M, et al. Abatacept initiation in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a population-based comparative cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(4):683-91.

319. Ozen G, Pedro S, Schumacher R, Simon TA, Michaud K. Safety of abatacept compared with other biologic and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: data from an observational study. *Arthritis research & therapy*. 2019;21(1):141.

320. Simon TA, Boers M, Hochberg M, Baker N, Skovron ML, Ray N, et al. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study. *Arthritis research & therapy*. 2019;21(1):228.
321. Simon TA, Dong L, Suissa S, Michaud K, Pedro S, Hochberg M, et al. Abatacept and non-melanoma skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: a comprehensive evaluation of randomised controlled trials and observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(2):177-83.
322. Westermann R, Cordtz RL, Duch K, Mellemkjaer L, Hetland ML, Magnussen B, et al. Cancer risk with tocilizumab/sarilumab, abatacept and rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a Danish cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(3):1019-28.
323. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Karlson EW, Katz JN, Feldman S, et al. Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Risk of High-Grade Cervical Dysplasia and Cervical Cancer in Rheumatoid Arthritis: A Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2106-13.
324. Kim SC, Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Gale S, Bao M, et al. Risk of malignancy associated with use of tocilizumab versus other biologics in patients with rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(2):222-8.
325. Katony Eizenstat E, Hassan F, Golan Cohen A, Merzon E, Green I, Paz Z, et al. Biologic therapy is associated with malignancies among Israeli patients with rheumatoid arthritis: A population-based study. *International journal of rheumatic diseases*. 2023;26(7):1330-6.
326. Huss V, Bower H, Hellgren K, Frisell T, Askling J. Cancer risks with JAKi and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: a national real-world cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(7):911-9.
327. Khosrow-Khavar F, Desai RJ, Lee H, Lee SB, Kim SC. Tofacitinib and Risk of Malignancy: Results From the Safety of Tofacitinib in Routine Care Patients With Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(10):1648-59.
328. Min HK, Kim H, Jeong HJ, Kim SH, Kim HR, Lee SH, et al. Risk of cancer, cardiovascular disease, thromboembolism, and mortality in patients with rheumatoid arthritis receiving Janus kinase inhibitors: a real-world retrospective observational study using Korean health insurance data. *Epidemiol Health*. 2023;45:e2023045.
329. Mok CC, So H, Yim CW, To CH, Lao WN, Wong SPY, et al. Safety of the JAK and TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: real world data from the Hong Kong Biologics Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(2):358-65.
330. Song YJ, Cho SK, You SH, Kim JY, Kim H, Jung SY, et al. Association between malignancy risk and Janus kinase inhibitors versus tumour necrosis factor inhibitors in Korean patients with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *RMD open*. 2022;8(2).
331. Uchida T, Iwamoto N, Fukui S, Morimoto S, Aramaki T, Shomura F, et al. Comparison of risks of cancer, infection, and MACEs associated with JAK inhibitor and TNF inhibitor treatment: a multicentre cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(10):3358-65.
332. Silva-Fernández L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Dixon WG, Symmons DP, et al. 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;55(11):2033-9.
333. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis care & research*. 2010;62(6):755-63.
334. Dreyer L, Cordtz RL, Hansen IMJ, Kristensen LE, Hetland ML, Mellemkjaer L. Risk of second malignant neoplasm and mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biological DMARDs: a Danish population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(4):510-4.

335. Raaschou P, Söderling J, Turesson C, Askling J. Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Cancer Recurrence in Swedish Patients With Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Annals of internal medicine*. 2018;169(5):291-9.
336. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58(12):1649-57.
337. Carmona L, Gómez-Reino J, González-González R. [Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases (BIOBADASER): report as of January 14, 2005]. *Reumatología clínica*. 2005;1(2):95-111.
338. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(6):762-84.
339. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):686-7.
340. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(10):1294-7.
341. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1352-5.
342. Anelli MG, Torres DD, Manno C, Scioscia C, Iannone F, Covelli M, et al. Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(8):2519-20.
343. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C, et al. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(10):1944-9.
344. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of hepatology*. 2005;42(3):315-22.
345. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(6):1766-72.
346. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(9):2807-16.
347. Gomez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Canete JD, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients]. *Reumatología clínica*. 2011;7(5):284-98.
348. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):710-2.
349. Kaur PP, Chan VC, Berney SN. Successful etanercept use in an HIV-positive patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007;13(2):79-80.

350. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(9):1854-60.
351. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39 Suppl 1:24-9.
352. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(3):495-505.
353. Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Current rheumatology reports*. 2014;16(8):431.
354. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(3):333-48.
355. Durez P, Combe B. Should we stop methotrexate or not for vaccination? *RMD open*. 2023;9(2).
356. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(9):1241-8.
357. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, Louis E, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):1955-68.
358. Ostensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Seminars in immunopathology*. 2007;29(2):185-91.
359. Forger F, Vallbracht I, Helmke K, Villiger PM, Ostensen M. Pregnancy mediated improvement of rheumatoid arthritis. *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13644.
360. Barnabe C, Faris PD, Quan H. Canadian pregnancy outcomes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *International journal of rheumatology*. 2011;2011:345727.
361. Lin HC, Chen SF, Lin HC, Chen YH. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):715-7.
362. Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, Granath F, Askling J, Kieler H, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *Journal of internal medicine*. 2010;268(4):329-37.
363. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KA, Nordvag BY, Koldingsnes W, et al. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(6):1534-42.
364. Mitchell K, Kaul M, Clowse ME. The management of rheumatic diseases in pregnancy. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2010;39(2):99-108.
365. Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(8):1377-85.
366. Ostensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Current opinion in pharmacology*. 2013;13(3):470-5.
367. Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK, Llanos C, et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation*. 2011;124(18):1927-35.

368. Rüegg L, Pluma A, Hamroun S, Cecchi I, Perez-Garcia LF, Anderson PO, et al. EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis*. 2025.
369. Bermas BL. Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Current opinion in rheumatology*. 2014;26(3):334-40.
370. Clowse ME, Wolf DC, Forger F, Cush JJ, Golembesky A, Shaughnessy L, et al. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(12):2270-8.
371. Nielsen OH, Jess T. IBD: Can TNF inhibitors be administered during the third trimester? *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013;10(3):130-1.
372. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, van Baalen O, Vermeulen HG, Smalbraak HJ, et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):318-21.
373. Ojeda-Urbe M, Afif N, Dahan E, Sparsa L, Haby C, Sibilia J, et al. Exposure to abatacept or rituximab in the first trimester of pregnancy in three women with autoimmune diseases. *Clinical rheumatology*. 2013;32(5):695-700.
374. Perez-Garcia LF, Röder E, Smeele HTW, Goekoop R, Hazes JMW, Kok MR, et al. Paternal inflammatory arthritis is associated with a higher risk of miscarriage: results of a large multicentre study (iFAME-Fertility). *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(8):3390-5.
375. Perez-Garcia LF, Dolhain R, Vorstenbosch S, Bramer W, van Puijenbroek E, Hazes JMW, et al. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2020;26(6):961-1001.
376. Hughes C, Nissim A. Progress and clinical potential of antibody-targeted therapy for arthritic damage. *Expert review of proteomics*. 2016;13(6):539-43.
377. Balsa A, García de Yébenes MJ, Carmona L. Multilevel factors predict medication adherence in rheumatoid arthritis: a 6-month cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):327-34.
378. 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. Nº 2006/OI.
379. Jang JH, Ko J, Jung SY, Kim DW, Oh JH, Kim TJ, et al. Antifibrotic Agents in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel)*. 2023;13(12).
380. Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH, Bhatt DL, Gunay LM, Sugiyama N, et al. Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(3):331-43.