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

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: 2018

Índice

Presentación 5

Autoría y colaboraciones 6

Preguntas clínicas de investigación 10

Recomendaciones de la GPC 12

1. Introducción 16

2. Alcance y objetivos 19

3. Metodología de elaboración 21

4. Carga de enfermedad ocasionada por la AR en España 25

5. Patogenia. El proceso del desarrollo de la AR 33

6. Clasificación/Diagnóstico 36

6.1. Nuevos criterios (2010 ACR/EULAR) 36

6.2. Origen de los retrasos en la atención del paciente 39

6.3. Atención Primaria: el papel de atención primaria en la detección y derivación de pacientes con AR 41

7. Tratamiento 46

7.1. Principios generales del tratamiento 46

7.2. Fármacos utilizados en la AR 48

7.3. Tratamiento farmacológico 62

7.3.1. Tratamiento farmacológico inicial 62

7.3.2. Tratamiento del paciente resistente a FAME convencional 69

Resumen de la evidencia 69

7.3.3. Tratamiento con el primer agente biológico 77

7.3.4. Tratamiento del paciente que falla al primer biológico 94

7.4. Otros tratamientos 102

8. Tratamiento de la AR en situaciones especiales 108

8.1. La AR como enfermedad compleja 108

8.2. Pacientes en remisión / reducción de dosis 112

8.3. Riesgo cardiovascular 116

8.4 Neumopatía intersticial 121

8.5. Infecciones graves 134

8.6. Cáncer 137

9. Gestión del riesgo en el tratamiento de la AR 144

9.1. Cribado 144
9.2. Monitorización del tratamiento 145
9.3. Vacunaciones 147
9.4. Embarazo y lactancia 149
10. Adherencia al tratamiento 152
11. El papel de enfermería 156
12. Consejos generales para el manejo del paciente 160
13. Perspectiva del paciente 161
14. Estrategias diagnósticas y terapéuticas 178
15. Difusión e implementación 179
16. Líneas de investigación futura 183
ANEXOS 184
Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN[10] 184
Anexo 2. Información para pacientes 186
Anexo 3. Glosario y abreviaturas 184
Anexo 4. Declaración de intereses 189
Anexo 5 184
Bibliografía 184

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 llevó a cabo la preselección del investigador principal (IP) y de los panelistas, desarrolló la metodología a utilizar, y coordinó las reuniones y la elaboración de la GPC, incluidas las revisiones sistemáticas de la evidencia realizadas dentro del proceso.

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 evidencia científica, para abordar el tratamiento más efectivo y el seguimiento de esta enfermedad.

El contenido de la esta GPC actualiza la evidencia disponible desde la fecha de elaboración de la GUIPCAR anterior, es decir desde principios de 2011 hasta finales de 2017. Según los avances del conocimiento y la aparición de nueva evidencia, está prevista una actualización de la presente guía dentro de 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 Reumatología. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Coordinación metodológica

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

Expertos elaboradores de las recomendaciones

Jose María Alvaro-Gracia Alvaro. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

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

Francisco Javier Blanco García. Médico especialista en Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña.

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

Esmeralda Delgado Frías. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife.

José Federico Díaz González. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario de Canarias y profesor asociado de Reumatología. Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife.

Ana Mª Fernández Ortiz. Médico especialista en Reumatología. Hospital General de Almansa, Albacete.

Blanca García Magallón. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario San Jorge, Huesca.

Luis Gómez Carrera. Médico especialista en Neumología. Hospital

Universitario La Paz, Madrid.

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.

Antonio Juan Mas. Médico especialista en Reumatología. Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca.

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

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

Lucía Silva Fernández. Médico especialista en Reumatología. Complexo Hospitalario Universitario de Ferrol, A Coruña.

Alejandro Tejedor Varillas. Médico especialista en Medicina de Familia. SERMAS. Atención Primaria Dasur Getafe, Madrid.

Revisores de la evidencia científica

Miguel Ángel Abad Hernández. Médico especialista en Reumatología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia, Cáceres.

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

Isabel Castrejón Fernández. Médico especialista en Reumatología. Rush University Medical Center, Chicago.

Eugenio Chamizo Carmona. Médico especialista en Reumatología. Hospital de Mérida, Badajoz.

Jesús Maese Manzano. Médico especialista en Reumatología. Grupo de Trabajo de Reumatología Basada en la Evidencia (RBE), Madrid.

José de la Mata. Médico especialista en Reumatología. Instituto Salud Osteoarticular, Madrid.

Betina Nishishinya. Médico especialista en Reumatología y Medicina del Deporte. Clínica Quirón, Barcelona.

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

Claudia Pereda Testa. Médico especialista en Reumatología. Hospital Mediterráneo, Almería.

Lucía Silva Fernández. Médico especialista en Reumatología. Complexo Hospitalario Universitario de Ferrol, A Coruña.

Fran Sivera Mascaró. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario de Elda, Alicante.

Pacientes integrantes del grupo de trabajo

Laly Alcaide
Gonzalo López Alonso

Colaboraciones

Proceso estrategia de búsqueda bibliográfica y consulta en bases de datos

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

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.

Colaboración metodológica

Nieves Plana Farras. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología (SER), Madrid.

Daniel Seoane Mato. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología (SER), Madrid.

Consulta a pacientes

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

Diseño información para pacientes

Laly Alcaide

Alberto Cantabrana Alútiz. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

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

Gonzalo López Alonso

Revisión externa

Mario H. Cardiel. Maestro en Ciencias y Reumatólogo. Centro de Investigación Clínica de Morelia, Michoacán. México

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

Agradecimientos

Especial agradecimiento a **Federico Díaz González**, 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 Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

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 interés que se presenta en el Anexo 4.

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, fue financiada por Abbvie, BMS, Lilly, MSD, Pfizer, Roche y UCB. Los contratos que se firmaron 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 la industria financiadora.

Esta guía debe citarse:
Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2018.

Preguntas clínicas de investigación

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?

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

Tratamiento del paciente resistente a FAME convencional

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

Tratamiento con el primer agente biológico

6. En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de la combinación de cualquier FAME biológico con otro FAME convencional distinto a metotrexato?
7. En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la dosis de metotrexato óptima combinada con FAME biológico que se asocia con mejores resultados clínicos, mayores niveles de fármaco y menor producción de anticuerpos?
8. En pacientes con artritis reumatoide, ¿hay diferencias de eficacia entre los distintos FAME biológicos utilizados en primera línea?
9. En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de los FAME dirigidos en monoterapia frente a un FAME convencional en monoterapia o frente a un FAME biológico en monoterapia?

Tratamiento del paciente que falla al primer biológico

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

Pacientes en remisión /reducción de dosis

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

Neumopatía intersticial

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

Infecciones graves

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

Cáncer

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

Adherencia al tratamiento

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

El papel de enfermería

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

Recomendaciones de la GPC[1]

Clasificación / Diagnóstico

En pacientes con artritis seropositiva se recomienda utilizar los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 para respaldar la impresión clínica del médico (Recomendación de grado B).
En pacientes con artritis seronegativa, no se recomienda usar criterios de clasificación y el diagnóstico dependerá de la impresión clínica del reumatólogo (Recomendación de grado √).

Tratamiento farmacológico inicial

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 seguida de una reducción progresiva (Recomendación de grado B)
Aunque no se recomienda la triple terapia como tratamiento de inicio en la AR, se puede considerar su utilización en aquellos pacientes en los que el uso de glucocorticoides estuviese contraindicado (Recomendación de grado C).

Tratamiento del paciente resistente a FAME convencional

En pacientes con artritis reumatoide y fracaso a metotrexato en monoterapia, se recomienda indistintamente el uso de terapia combinada con FAME convencionales o un tratamiento biológico, en función de las características del paciente (Recomendación de grado B).
En pacientes con artritis reumatoide y fracaso a FAME convencionales se recomienda el uso de terapia combinada, con un biológico o con terapia dirigida, en función de las características del paciente (Recomendación de grado C).

[1] El sistema utilizado para la graduación de las recomendaciones se recoge en el Anexo 1.

Tratamiento con el primer agente biológico

En los pacientes con artritis reumatoide e indicación de tratamiento biológico que presentan contraindicación o intolerancia a metotrexato, se aconseja leflunomida en combinación con terapia biológica (Recomendación de grado B).
En pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento combinado con metotrexato y anti-TNF se recomienda el uso de metotrexato a dosis de, al menos, 10 mg/semana (Recomendación de grado B).
En los pacientes con artritis reumatoide no es posible recomendar un determinado agente biológico en primera línea cuando se usa asociado a metotrexato (Recomendación de grado B). En caso de monoterapia se recomienda el uso de un anti-IL6 frente a un anti-TNF (Recomendación de grado B).
En aquellos pacientes con indicación de tratamiento con FAME biológico o FAME dirigido en los que por cualquier razón no se pueden utilizar combinados con FAME convencionales, el grupo elaborador considera que el uso de inhibidores de JAK en monoterapia es una alternativa terapéutica adecuada (Recomendación de grado √).

Tratamiento del paciente que falla al primer biológico

En pacientes con artritis reumatoide tras respuesta inadecuada al primer anti-TNF, se puede usar un segundo anti-TNF o un biológico dirigido a otra diana terapéutica, en función del tipo de ineficacia y de las características del paciente (Recomendación de grado D).
En pacientes con artritis reumatoide, tras el fracaso a tratamiento con fármacos biológicos, independientemente del número y mecanismo de acción, puede utilizarse tanto un fármaco biológico como un fármaco dirigido (Recomendación de grado B).

Pacientes en remisión /reducción de dosis

En pacientes con artritis reumatoide que estén en remisión o baja actividad con el tratamiento biológico durante al menos seis meses, se recomienda reducir gradualmente la dosis del biológico a pesar del riesgo de recaída (Recomendación de grado B).

Neumopatía intersticial

En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa que precisen tratamiento biológico se recomienda emplear como opción más segura abatacept (Recomendación de grado C). Como alternativa se puede utilizar rituximab (Recomendación de grado D)
Aunque en algunos estudios retrospectivos parece que rituximab y abatacept pueden ser eficaces para el tratamiento de la neumopatía intersticial, especialmente en los tipos no usual (no NIU), el grupo elaborador considera que la evidencia disponible es insuficiente y/o inadecuada para emitir una recomendación concluyente en pacientes con AR y EPID (Recomendación grado D)

Infecciones graves

En pacientes con artritis reumatoide que han sufrido una infección grave durante el tratamiento biológico, se recomienda el uso de abatacept. Si se prefiere utilizar un anti-TNF se recomienda etanercept (Recomendación de grado D).

Cáncer

En pacientes con artritis reumatoide y antecedente de cáncer a los que se vaya a iniciar tratamiento biológico, se recomienda una valoración individualizada y consensuada con el paciente, oncólogo y otros especialistas implicados (Recomendación de grado C). No existe evidencia para recomendar ningún tratamiento biológico específico.

Adherencia al tratamiento

En la artritis reumatoide se aconseja supervisar la adherencia al tratamiento, especialmente en las mujeres, pacientes de edad avanzada y pluripatológicos (Recomendación de grado D).
Se recomienda realizar programas de educación al paciente y fomentar una relación de confianza con su facultativo, para mejorar la adherencia terapéutica (Recomendación de grado D).

El papel de enfermería

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 grado D).
Se recomienda dar continuidad temporal a los programas de educación específica impartidos por enfermería (Recomendación de grado √).

1. Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica, de carácter inflamatorio y crónico. Presenta predilección por las articulaciones, siendo 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 no recibe un tratamiento adecuado habitualmente evoluciona a destrucción articular y alteración funcional e incrementa la mortalidad[1].

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 aparición[2].

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 Guía de Práctica Clínica con la participación de un equipo multidisciplinario de profesionales implicados en su cuidado. Una Guía de Práctica Clínica 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"[3].

A nivel internacional las recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) y del *American College of Rheumatology* (ACR) han sido las más utilizadas[4]. En España, la primera Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Artritis reumatoide en España (GUIPCAR) fue elaborada por la SER en 2001 y actualizada en 2007 y 2011[5]. Han surgido avances importantes en los últimos años. Algunos de ellos en el abordaje de diferentes manifestaciones extraarticulares como la patología intersticial pulmonar y en todo lo relacionado con la morbimortalidad cardiovascular. Por otro lado, existen novedosos aspectos terapéuticos como la importancia de un tratamiento precoz, la búsqueda activa de la remisión, la aparición de nuevos fármacos, las distintas estrategias desde el inicio o bien tras fallo a fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME) convencionales o a primer o sucesivos biológicos, o la presencia de comorbilidades. Además, se han validado unos nuevos criterios de clasificación que deben actualizarse en las guías de práctica clínica, así como el fundamental papel de la Atención Primaria (AP) tanto en la detección como en la derivación de los pacientes

con la sospecha de AR. Todos estos elementos añadidos a una correcta gestión del riesgo del uso de las terapias biológicas con especial atención a las monitorizaciones de los tratamientos, las vacunaciones, y los estados especiales como el embarazo y la lactancia, y teniendo en cuenta el papel de enfermería y del propio paciente hacen necesario actualizar los contenidos. En este contexto nace GUIPCAR 2017, Guía de Práctica Clínica para el Manejo de los Pacientes con Artritis Reumatoide, que pretende ofrecer a sus usuarios orientación sobre todos estos aspectos señalados.

Este documento es el resultado del trabajo de un importante número de profesionales sanitarios, 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.
El material que detalla la metodología utilizada en la GPC (estrategia de búsqueda para cada pregunta clínica, tablas de evidencia, graduación de las recomendaciones, etc.) está disponible en un anexo metodológico en la página web de la SER.

La SER, como promotora de esta guía, espera que gracias a ella se fomente, por parte de 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.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Epidemiologia o magnitud del problema en términos cuantitativos:

La prevalencia global de la AR se sitúa entre el 0,5% - 1% en población adulta. Su incidencia estimada anual es de 16,5 casos por 100.000 en el Sur de Europa y de 29 en el Norte de Europa. La mayor incidencia es en mujeres entre los 50 y 60 años[6, 7]. Debe tenerse en cuenta que las consecuencias de la enfermedad, sin un tratamiento adecuado son elevadas, provocando una discapacidad severa en una proporción importante de pacientes, con una disminución de la calidad de vida. La instauración precoz de FAME, y el tratamiento adecuado, conllevan una disminución del impacto de la enfermedad cambiando su pronóstico. La AR se ha asociado clásicamente a unos costes elevados tanto directos como indirectos: gasto farmacéutico, asistenciales, quirúrgicos, bajas laborales, discapacidades, etc. Sin embargo, nuevas estimaciones han demostrado la eficiencia de la TB[5].

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 afectas, 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 de vida y la esperanza de vida[1, 8].

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 realizarán 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, 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 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 Especializada y de Atención Primaria:

cardiología, neumología, traumatología, rehabilitación, enfermería, medicina de familia 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 el desarrollo de la GPC para el manejo de pacientes con AR se han seguido una serie de pasos que se describen a continuación:

1. Creación del grupo elaborador de la guía (GEG)

Se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar que integra a profesionales implicados en la asistencia sanitaria, técnicos de la Unidad de Apoyo a la 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 elegidos en convocatoria pública, 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, se encargaron de revisar sistemáticamente la evidencia científica disponible y elaborar la información que sirve de base para que el grupo de expertos formule las recomendaciones.

- *Pacientes*: Además de los profesionales clínicos, se ha contado con la participación de dos pacientes 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.

2. Delimitación del alcance y objetivos

El tiempo transcurrido y la nueva evidencia disponible han justificado la actualización de la anterior GUIPCAR. 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.

3. Formulación de las preguntas clínicas

Después de concretar el alcance y los objetivos de la guía, los miembros del GEG definieron las preguntas clínicas que debía contestar la guía. Primero se preparó un listado de preguntas clínicas genéricas. Una vez seleccionadas aquellas que podían responder a los objetivos de la guía, se reformularon de forma específica siguiendo el formato Paciente, Intervención, Comparación y Outcome o variable de resultado (PICO). La pregunta relativa a la adherencia se contestó con formato No PICO, realizando una revisión no sistemática de los estudios publicados sobre el tema.

4. 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), Cinhal (EBSCOhost). Se seleccionaron estas bases por ser unas de las principales fuentes de información biomédica y disponer de su acceso. Se combinaron términos en lenguaje libre y controlado siguiendo el Tesauro de cada base de datos (Mesh, Emtree, Decs), con el fin de equilibrar la sensibilidad y especificidad de las búsquedas. No hubo límite temporal. Las búsquedas se cerraron con fechas de finales de 2017. Para la pregunta de optimización del tratamiento se tomó la GUIPCAR 2011 como referencia para poner límites temporales a la búsqueda de estudios; es decir, se ejecutó desde principios del año de 2011.

Inicialmente, todas las estrategias de búsqueda se prepararon para recuperar solo estudios primarios de las bases de datos señaladas; pero cuando los resultados obtenidos con tal aproximación fueron escasos o intranscendentales, 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 y nuevos resultados de artículos identificados en los canales *Really Simple Syndication* (RSS). De esta forma se han incluido estudios que han sido publicados en 2018, fecha posterior a la de la búsqueda inicial realizada. Las búsquedas se ciñeron a estudios en humanos y a los idiomas castellano, inglés y francés.

Para la gestión de las referencias encontradas se ha utilizado el gestor bibliográfico EndNote x7. La estrategia de búsqueda para las distintas bases de datos está detallada en un anexo metodológico de la página de la SER. Con la búsqueda utilizada se identificaron 13.553 referencias, para revisarse por título y resumen y seleccionar aquellas que podían responder a las preguntas clínicas. Se seleccionaron 867 para lectura completa, de las que finalmente cumplían los criterios de inclusión 124 artículos originales o revisiones.

Para el capítulo de “Perspectiva del paciente”, se consideró conveniente realizar una revisión sistemática de estudios científicos sobre la experiencia de los pacientes con AR. Se utilizó el formato de pregunta SPICE y además de las fuentes anteriormente citadas, se consultó la base de datos CINAHL. Con la búsqueda utilizada se identificaron 604 referencias. Finalmente cumplieron los criterios de inclusión 79 artículos originales.

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: nuevos criterios diagnósticos, tratamiento precoz, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), terapia biológica (TB), manejo en consulta multidisciplinar neumología-cardiología-medicina de familia-reumatología, programas de educación sanitaria, interrupción del tratamiento.

Variables de resultado: Eficacia sobre la actividad de la enfermedad y daño estructural, medida por parámetros clínicos habituales; capacidad funcional; calidad de vida; niveles de fármaco;

infección, supervivencia; mortalidad; recurrencia; adherencia; satisfacción y capacidad de automanejo.

Diseño de estudios: Metaanálisis y Revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), ECA fase III o IV doble ciego, estudios observacionales y estudios descriptivos de una duración y tamaño mínimo ideal de ≥ 6 meses y con ≥ 50 pacientes.

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.

Evaluación de la calidad de los estudios

La selección de estudios relevantes se realizó mediante la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión definidos anteriormente. Mediante las plantillas de lectura crítica del SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) y la plataforma para fichas de lectura crítica de Osteba[9], se llevó a cabo una lectura crítica de los estudios y se evaluó su validez interna y externa. De aquellos que fueron seleccionados se extrajeron en unas tablas de evidencia los datos más importantes, referidos a la metodología, resultados y calidad. Para evaluar el nivel de evidencia se utilizó la modificación de los niveles de evidencia del SIGN[10].

Formulación de recomendaciones

Una vez finalizada la lectura crítica se procedió a la formulación de recomendaciones. Esta formulación se ha basado en la "evaluación formal" o "juicio razonado", resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas[10]. Se tuvo en cuenta también, la calidad, cantidad y consistencia de la evidencia científica, la generalidad de los resultados, su aplicabilidad y su impacto clínico. La graduación de la fuerza de las recomendaciones se ha realizado con el sistema modificado de SIGN[10]. Las recomendaciones controvertidas o con ausencia de evidencia se han resuelto por consenso en una reunión del grupo elaborador.

Elaboración de la información para pacientes

Además de la actualización de la nueva evidencia existente sobre tratamiento de AR entre las tareas asumidas en esta GPC destaca la incorporación de la perspectiva de los pacientes.

Primero, se afrontó la labor de obtener información sobre la visión que los pacientes con AR tienen de su enfermedad. Mediante investigación cualitativa y utilizando la técnica de grupo de discusión varios pacientes participaron voluntariamente para contar sus experiencias y preocupaciones.

Después, con un guion elaborado por los coordinadores de la guía y basado en las recomendaciones de la guía completa y la información cualitativa, se consensuó el modelo de la versión para pacientes. Esta información se ha elaborado en un lenguaje y formato de estilo adaptado a los destinatarios a los que va dirigido y recoge los aspectos de la enfermedad que mayor utilidad pueden tener para ellos. Para la elaboración de la información dirigida al paciente

se formó un subgrupo de trabajo específico que incluía a algunos profesionales y a los pacientes del grupo elaborador de la guía.

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 realizó una revisión externa de la guía con profesionales seleccionados por su conocimiento sobre la patología abordada y la metodología en la elaboración de guías.

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

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 21 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.

Cómo usar la GPC

Esta GPC está organizada en capítulos. Los capítulos referidos al tratamiento presentan el enunciado de la pregunta PICO, una tabla con la evaluación de la calidad global y el resumen de la evidencia, otro recuadro con la graduación de la fuerza y el enunciado de las recomendaciones, una breve introducción a la pregunta, el volumen de la evidencia y su consistencia, aplicabilidad y relevancia en nuestro contexto.

4. Carga de enfermedad ocasionada por la AR en España

Se presentan en este apartado los principales resultados de la estimación más reciente disponible de la carga de enfermedad por Artritis reumatoide en la población española, junto con su evolución desde el año 1990. Previamente se explican de manera resumida los conceptos fundamentales en torno a este tipo de medidas de salud.

4.1. Los indicadores de carga de enfermedad. El Estudio Mundial de Carga Global de Enfermedad

En países con alta esperanza de vida y una transición demográfica y epidemiológica muy avanzadas, como la española, las tradicionales medidas de mortalidad se muestran insuficientes para reflejar el estado de salud de la población. Buena parte de esa mejora de la supervivencia se consigue intercambiando mortalidad evitada por una mayor prevalencia de personas con discapacidad y mala salud. Más años de vida no significan siempre mejor calidad de vida y menor prevalencia de enfermedad. Por esta razón, los indicadores que aúnan ambas consecuencias, mortales y no mortales, se encuentran en mejor situación para describir el verdadero impacto de los problemas de salud a nivel poblacional. Esto es especialmente relevante en aquellas patologías que, por sus características, apenas generan fallecimientos, pero pueden tener efectos no mortales muy extendidos en la población y/o muy graves para una parte de ella, como es el caso de las enfermedades que afectan a los huesos, las articulaciones y el tejido conjuntivo.

Los estudios de Carga de Enfermedad tratan justamente de recoger y sintetizar esta doble consecuencia de las enfermedades y lesiones. Tienen como objetivo estimar y sintetizar en un indicador único el impacto no sólo mortal (como hacen los indicadores de mortalidad) sino también discapacitante y generador de mala salud de las distintas causas. Esto permite replantear y medir adecuadamente las consecuencias que en la salud de las poblaciones producen aquellas enfermedades y trastornos que, al no aparecer en las estadísticas como causa básica de defunción, carecen de visibilidad en los habituales indicadores de salud basados en la mortalidad. Diversas publicaciones permiten adentrarse en la idea global de lo que suponen los estudios de Carga de Enfermedad[11-14].

El indicador propio de los estudios de carga de enfermedad son los llamados Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) –conocidos como DALYs en inglés, por *Disability Adjusted*

Life Years–. Los AVAD son el agregado del componente que mide la mortalidad prematura (los Años de Vida Perdidos o AVP) y del componente que mide las pérdidas de salud (los Años Vividos con Discapacidad o mala salud o AVD). Ambos se calculan para cada edad, sexo y causa de enfermedad o muerte.

La información sobre la Carga de Enfermedad por AR y el conjunto de las Enfermedades reumatológicas estimada para España presentada en este documento procede de la nueva versión del Estudio Mundial de Carga Global de Enfermedad con fecha de referencia en el año 2016 (GBD2016), recientemente publicada en Lancet*, donde se puede consultar la metodología empleada y los resultados completos[15-17]. Este estudio presenta también datos retrospectivos desde 1990, que han sido igualmente utilizados en este apartado.

Para alcanzar sus resultados, el Estudio Mundial de Carga Global de Enfermedad recoge toda la información demográfica y epidemiológica disponible para cada país con el fin de obtener la mejor imagen posible del impacto de cada enfermedad en la población. Utiliza los registros nacionales de mortalidad de todos los países que disponen de él, sean o no exhaustivos, y otras fuentes de información de la mortalidad cuando aquellos no existen (por ejemplo, autopsias verbales). Para la información sobre las consecuencias no mortales de las enfermedades y lesiones, utiliza fuentes de registros (de atención primaria, de atención hospitalaria) y también información de las encuestas nacionales de salud, de discapacidades, y de las llamadas encuestas demográficas y de salud llevadas a cabo en países sin registros fiables. Se procesa también la evidencia sobre incidencia, prevalencia, estadios, gravedad y secuelas vertida en la literatura científica sobre cada enfermedad y lesión. En esta ingente labor participan centenares de técnicos y expertos de todo el mundo.

4. 2. Carga de Enfermedad por Artritis reumatoide en España

Las Enfermedades reumatológicas (capítulo XIII de la CIE10) constituyen un importante problema de salud en la población mundial. De acuerdo con el GBD2016[15-17], suponen casi un 6 por ciento del total de la Carga Global de Enfermedad, con más de 140 millones de Años de Vida ajustados por Discapacidad y mala salud (AVAD). En Europa Occidental y España, este peso es proporcionalmente aún mucho mayor, puesto que los casi 13 millones de AVAD estimados para la primera suponen un 11,4 por ciento del total de su carga de enfermedad, y los 1,2 millones

* Los resultados completos del GBD2016 pueden consultarse y descargarse desde el portal del Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME): https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/

de AVAD estimados para la segunda suman un 11,1 por ciento de toda la carga de enfermedad de la población española en el año 2016.

La AR es una subcategoría diferenciada dentro de la categoría de Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo (denominadas en el GBD2016 como "Desórdenes Musculoesqueléticos"), que pertenece al gran grupo de las Enfermedades No transmisibles. En el GBD2016 la subcategoría AR engloba los siguientes códigos de la CIE10:

M05-M06.9, M08-M08.9 para mortalidad

M05-M06.9 para discapacidad y morbilidad

La AR tiene proporcionalmente un impacto mayor en la salud de la población española que el que se estima para la europea y la mundial: con 61.506 AVAD en el año 2016, supone el 0,6 por ciento de toda la carga de enfermedad de España (por 0,5 en Europa Occidental, y 02 en el total mundial) y un 5 por ciento del total de la carga de las Enfermedades reumatológicas en España (4 por ciento en el total mundial y un 4,4 en Europa Occidental).

Tabla 1. Años de Vida Ajustados por Discapacidad y mala salud (AVAD) por todas las causas, Enfermedades reumatológicas y por Artritis Reumatoide en el Mundo, Europa Occidental y en España. Año 2016

	Total mundial	Europa Occ	España
Todas las causas	2.391.258.033	112.836.724	11.137.595
Enf Osteomioarticulares	140.030.556	12.825.046	1.231.456
Artritis Reumatoide	5.563.425	558.325	61.506

Elaboración propia a partir de los datos del GBD2016.

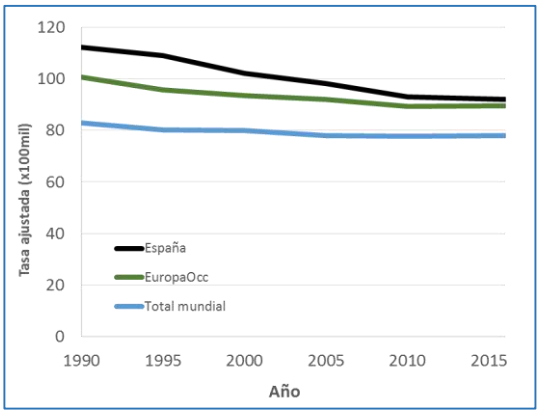
Los Años de Vida Ajustados por Discapacidad y mala salud (AVAD) suelen expresarse en términos de valores absolutos, medidos en años de vida. Sin embargo, para las comparaciones entre poblaciones o a lo largo del tiempo es conveniente relativizar el indicador, ponderándolo tanto en función del tamaño de la población (tasas brutas) como, sobre todo, ajustándolo por la distribución por edad, para evitar el efecto de confusión que genera el diferente grado de envejecimiento de las distintas poblaciones, envejecimiento que, como se sabe, afecta directamente a la medida del impacto de las distintas enfermedades y causas de muerte. Esto se consigue con las llamadas tasas estandarizadas o ajustadas.

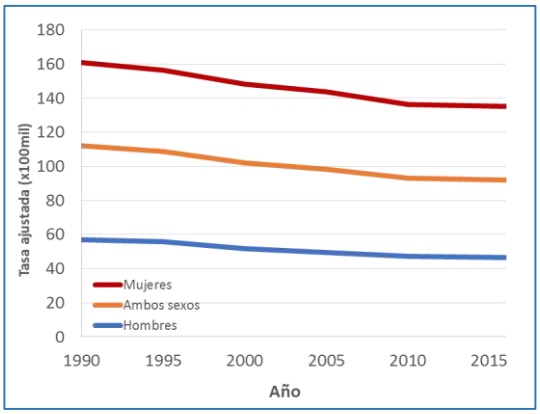
Las tasas ajustadas de carga de enfermedad por AR en 2016 son mayores en España (92,0 por cien mil) que en Europa Occidental (89,6) y el total mundial (78,0). Su evolución a lo largo del

tiempo ha sido descendente, con un ritmo de mejora mayor en España que en Europa, frente a unas tasas mucho más estables en el conjunto de la población mundial.

Por sexo, las tasas ajustadas por AR son, en España, tres veces mayores en mujeres que en hombres (135,2 por cien mil en las primeras, frente a 46,7 en los segundos, para el año 2016). En ambos sexos la evolución del indicador ha sido claramente descendente a lo largo del periodo 1990-2016.

Gráfico 1. Años de Vida Ajustados por Discapacidad y mala salud (AVAD) por Artritis Reumatoide en el Mundo, Europa Occidental y España, y por sexo en España. Evolución 1990-2016. Tasas ajustadas (por 100 mil)





	Total mundial	EuropaOcc	España
1990	82,8	100,7	112,1
1995	80,2	95,7	108,9
2000	80,0	93,6	102,1
2005	77,8	92,1	98,2
2010	77,6	89,4	93,0
2016	78,0	89,6	92,0

España	Ambos sexos	Mujeres	Hombres
1990	112,1	160,8	56,9
1995	108,9	156,4	55,9
2000	102,1	148,3	51,7
2005	98,2	143,6	49,7
2010	93,0	136,4	47,4
2016	92,0	135,2	46,7

Elaboración propia a partir de los datos del GBD2016.

Las Enfermedades reumatológicas tienen una presencia muy distinta en función de los componentes en que se divide su carga de enfermedad: solo un 0,3 por ciento de las defunciones y un 0,2 por ciento del total de los años de vida perdidos por muerte (AVP) en España en el año 2016 se deben a estas enfermedades, porque generan pocas muertes y, en general, estas ocurren a edades avanzadas, por lo que el indicador de mortalidad prematura tiene poco peso relativo. En cambio, más de uno de cada cinco años vividos en España en mala salud o discapacidad (AVD) en 2016, el 21,3 por ciento, son producidos por Enfermedades reumatológicas, lo que supone un impacto enorme en la (mala) salud de la población española. La AR muestra un peso ligeramente decreciente a lo largo del tiempo en el conjunto de carga de enfermedad por Enfermedades reumatológicas en España (el 5,4 por ciento en el año 2000, el

5,0 en el 2016). Pese a que no es una patología que esté detrás de muchos certificados de defunción, sí debe señalarse que una de cada tres muertes del capítulo XIII de la CIE10 (33,5 por ciento) se deben a la AR, mientras que su componente no mortal supone solo el 4,7 por ciento del total de la carga por Enfermedades reumatológicas.

Tabla 2. España. Carga de enfermedad por Enfermedades reumatológicas y por Artritis Reumatoide. Defunciones, Años de Vida Perdidos por muerte (AVP), Años Vividos con Discapacidad y mala salud (AVD) y Años de Vida Ajustados por Discapacidad y mala salud (AVAD). Años 2000 a 2016

España. Enfermedades osteomioarticulares	Defunciones	AVP	AVD	AVAD
2000	1.029	14.322	982.169	996.491
2005	873	12.199	1.047.631	1.059.831
2010	916	12.008	1.135.851	1.147.859
2016	1.064	12.775	1.218.680	1.231.456

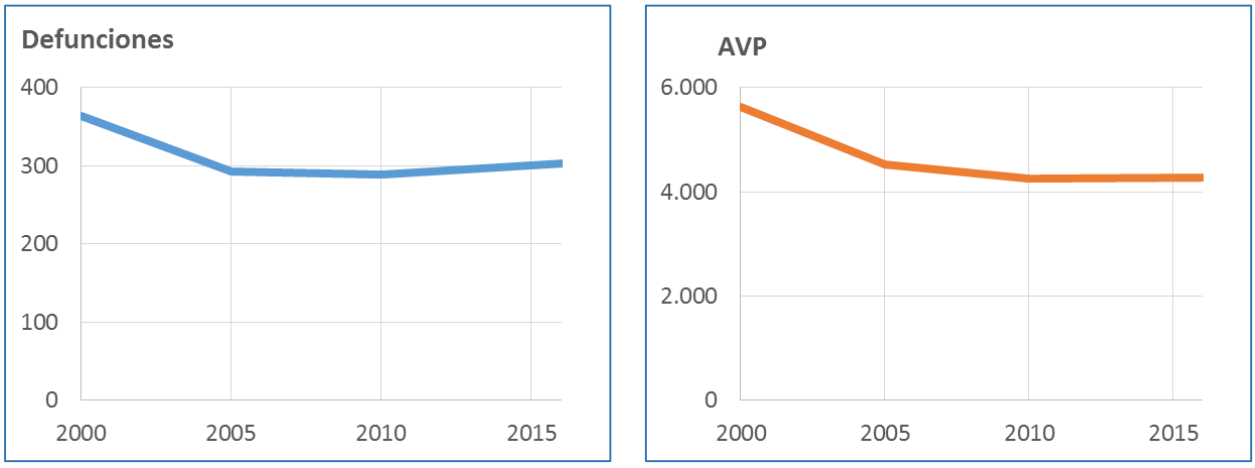
España. Artritis reumatoide	Defunciones	AVP	AVD	AVAD
2000	364	5.622	48.274	53.896
2005	293	4.519	52.086	56.604
2010	289	4.258	54.141	58.398
2016	303	4.276	57.231	61.506

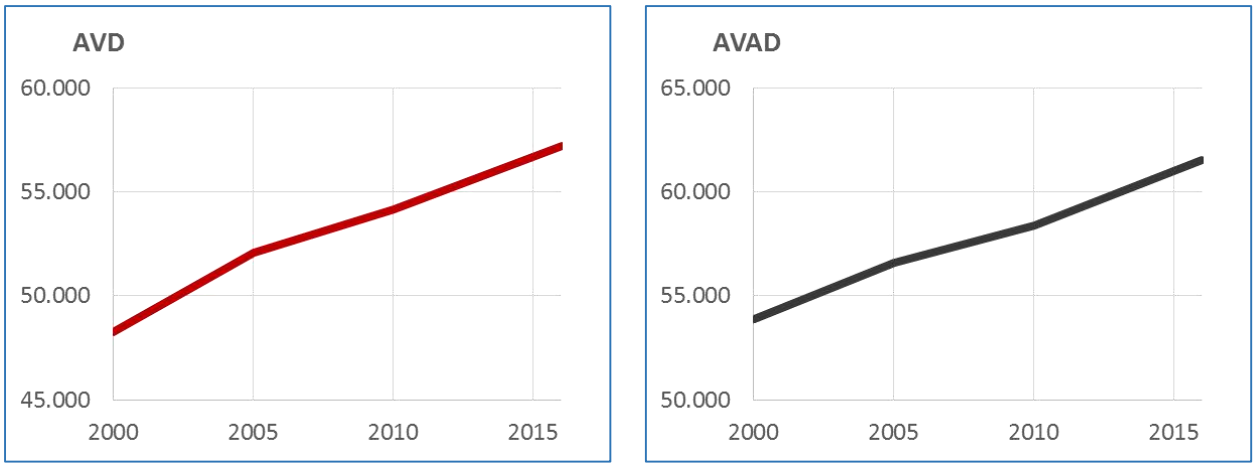
España Enfermedades osteomioarticulares (% sobre total de causas)	Defunciones	AVP	AVD	AVAD
2000	0,3%	0,2%	20,5%	9,4%
2005	0,2%	0,2%	20,2%	9,7%
2010	0,2%	0,2%	20,3%	10,3%
2016	0,3%	0,2%	21,3%	11,1%

España Artritis reumatoide (% sobre Enf Osteomioarticulares)	Defunciones	AVP	AVD	AVAD
2000	35,4%	39,3%	4,9%	5,4%
2005	33,6%	37,0%	5,0%	5,3%
2010	31,6%	35,5%	4,8%	5,1%
2016	28,5%	33,5%	4,7%	5,0%

Elaboración propia a partir de los datos del GBD2016.

Gráfico 2. España. Carga de enfermedad por Artritis Reumatoide. Defunciones, AVP, AVD y AVAD. Evolución 2000-2016



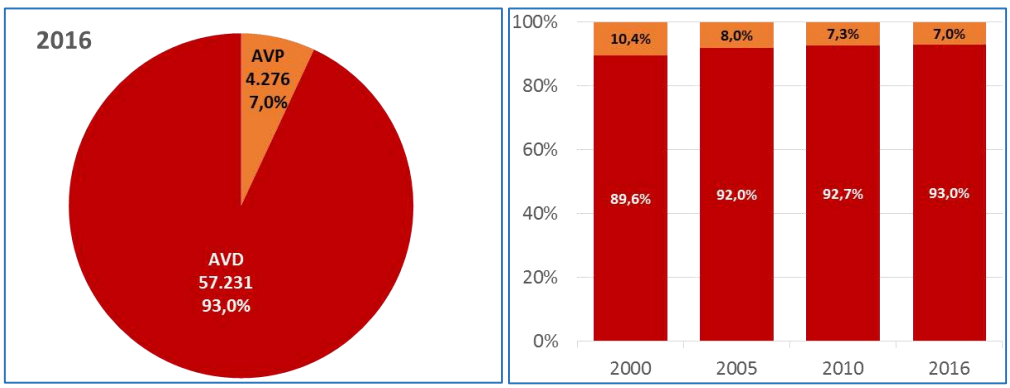


Elaboración propia a partir de los datos del GBD2016.

El número de muertes y de Años de Vida Perdidos por muerte prematura (AVP) por AR descendió entre los años 2000 y 2005, y se ha mantenido estable desde entonces. En cambio, el impacto de la mala salud y la discapacidad (AVD) ha tendido a aumentar significativamente, lo que ha hecho que el indicador global de carga de enfermedad, los AVAD, muestren una evolución claramente ascendente. Esto es algo perfectamente consistente con el hecho ya señalado de que la tasa ajustada vaya disminuyendo: la mejora sostenida de la esperanza de vida de la población española, y con ella la prolongación de la supervivencia de las personas que padecen AR -que en su gran mayoría fallecen por otra causa-, hace que los años vividos con esta patología (AVD) vayan aumentando progresivamente a medida que avanzan el calendario, y con ello su carga global de enfermedad.

Sobre el total de la carga de enfermedad por AR (61.506 AVAD en el año 2016), el componente de mortalidad (4.276 AVP, un 7%) es mucho menor que el de mala salud (57.231 AVD, un 93%) y ha tendido a reducirse a lo largo del tiempo, de manera que el peso de la mala salud en la medida de la carga de la AR se ha ido incrementando progresivamente.

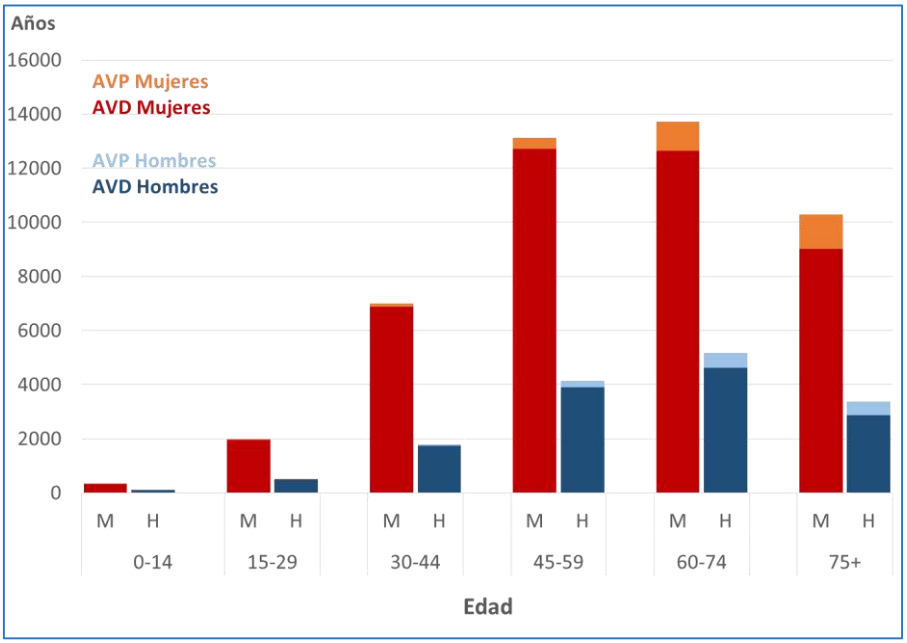
Gráfico 3. España. Carga de enfermedad por Artritis Reumatoide. Distribución proporcional de Años de vida perdidos por muerte (AVP) y Años vividos en mala salud y discapacidad (AVD). Año 2016 y evolución 2000-2016



Elaboración propia a partir de los datos del GBD2016.

La carga de enfermedad por AR se distribuye de manera muy desigual en función del sexo y la edad. A cualquier edad es mayor en mujeres que en hombres, hasta tres veces más para el conjunto de todas las edades, y hasta cuatro veces mayor entre los 15 y los 44 años. Las edades con mayor carga de enfermedad por AR son las adultas maduras (de 45 en adelante) y ancianas. La edad modal se encuentra en el grupo de edad 60-74. No obstante, es importante destacar que las mujeres adultas jóvenes (30-44) presentan ya una carga de enfermedad notable, superior a la de los hombres de cualquier grupo de edad. El componente de mortalidad (AVP) es inapreciable antes de los 45 años, y tampoco por encima de esta edad tiene un peso significativo.

Gráfico 4. España. Carga de enfermedad por Artritis Reumatoide. AVP y AVD por sexo y grupos de edad. Año 2016



Elaboración propia a partir de los datos del GBD2016.

Tabla 3. España. Carga de enfermedad por Artritis Reumatoide. AVP y AVD por sexo y grupos de edad. Año 2016. Años y tasas por 100 mil.

Años	Mujeres			Hombres		
Edad	AVD	AVP	AVAD	AVD	AVP	AVAD
0-14	319	12	331	88	11	98
15-29	1.950	26	1.976	485	17	503
30-44	6.884	102	6.986	1.748	49	1.797
45-59	12.710	411	13.121	3.910	232	4.141
60-74	12.642	1.083	13.725	4.617	555	5.172
75+	9.009	1.275	10.284	2.869	503	3.372
Total	**43.514**	**2.910**	**46.423**	**13.717**	**1.366**	**15.083**

Tasas (x100mil)	Mujeres			Hombres		
Edad	AVD	AVP	AVAD	AVD	AVP	AVAD
0-14	9,3	0,3	9,7	2,4	0,3	2,7
15-29	58,1	0,8	58,9	14,0	0,5	14,5
30-44	127,9	1,9	129,8	31,8	0,9	32,7
45-59	245,0	7,9	253,0	75,7	4,5	80,2
60-74	346,0	29,6	375,7	138,7	16,7	155,3
75+	338,1	47,9	386,0	166,9	29,2	196,1
Total	**183,8**	**12,3**	**196,1**	**60,1**	**6,0**	**66,1**

Elaboración propia a partir de los datos del GBD2016.

En conclusión, la carga de enfermedad por AR es, en España, más importante que en la población europea y la mundial, mucho mayor en mujeres que en hombres, y pese a la tendencia descendiente de sus tasas, con una evolución fuertemente creciente del número de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), motivada, sobre todo, por el proceso de envejecimiento demográfico. Siendo su presencia poco frecuente como causa básica de defunción, el impacto de la AR sobre la salud se concentra en sus efectos no mortales, medidos como cantidad de años vividos con esta patología (AVD). Debe tenerse en cuenta que, al tratarse de una enfermedad crónica, los casos que debutan a una edad temprana contribuyen con un gran aporte sobre el total de la carga de enfermedad, y que el aumento de la esperanza de vida, gracias a la reducción de la mortalidad por otras causas, hace que cada vez más personas deban convivir durante más y más años con la AR. Esto supone un reto sanitario de primera magnitud para el futuro de la población española.

En diversas publicaciones se pueden encontrar análisis específicos de la carga de enfermedad por AR y las Enfermedades reumatológicas a partir de los resultados de las estimaciones mundiales de los años 2010, 2013 y 2015[18-20], aunque no todavía para la edición de 2016, cuyos datos han aparecido recientemente.

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 2012[21]. 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

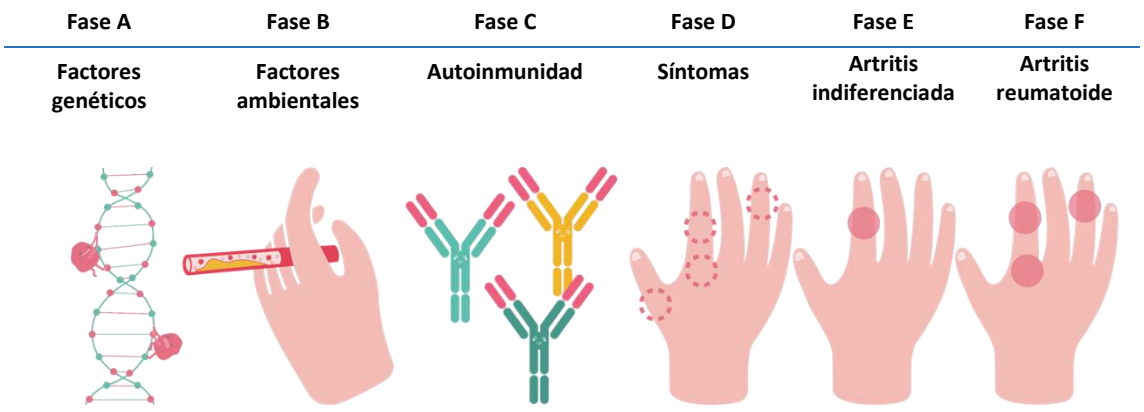


Figura 1: Fases de desarrollo de la AR. Elaboración propia

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 hasta el 60% de la probabilidad de desarrollar AR se explica por variación genética[22]. 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 epítopo compartido, la secuencia de aminoácidos en las posiciones

70-74 de la tercera región hipervariable de la cadena DRB1 que comparten varias moléculas HLA-DRB1. 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 predisponentes[23]. 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 AR[24].

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[25, 26].

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 pies[27]. Con el fin de homogeneizar la atención a los pacientes en esta fase de la enfermedad, se han publicado recientemente las características clínicas de los pacientes con artralgia asociadas a un mayor riesgo de desarrollar AR[28].

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 literatura[29].

Finalmente, tras estas fases más o menos 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 enfermedad[30]. 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 plazo[31] en el contexto del concepto de ventana de oportunidad[32]. 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.

6. Clasificación/Diagnóstico

6.1. Nuevos criterios (2010 ACR/EULAR)

Pregunta clínica 1

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

Resumen de la evidencia

En pacientes con AR de reciente comienzo, los criterios de clasificación ACR/EULAR de la AR 2010 muestran mayor sensibilidad y menor especificidad que los criterios ARA 1987, cuando se utiliza como patrón oro para el diagnóstico el criterio del clínico experto o el precisar FAME* [33-41].	**1+, 2+, 2-**
En pacientes con AR de reciente comienzo, se sugiere que los criterios de clasificación ACR/EULAR de la AR 2010 podrían ser más sensibles y menos específicos que los criterios ARA 1987 cuando se utiliza la persistencia de la artritis como patrón oro[40, 42].	**2+, 2-**
Los criterios ACR/EULAR 2010 son menos sensibles que los criterios ARA 1987 para el diagnóstico de pacientes con AR seronegativa[39, 43]	**2-**
En pacientes con artritis de reciente comienzo, los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 permitirían un diagnóstico de AR más precoz que los criterios ARA 1987[33, 37, 41, 43, 44].	**1+, 2+, 2-**

* Los estudios que emplean precisar FAME como patrón oro definían tiempos de seguimiento variables.

Recomendaciones

En pacientes con artritis seropositiva se recomienda utilizar los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 para respaldar la impresión clínica del médico (Recomendación de grado B).
En pacientes con artritis seronegativa, no se recomienda usar criterios de clasificación y el diagnóstico dependerá de la impresión clínica del reumatólogo (Recomendación de grado √).

Los estudios realizados en pacientes con AR requieren de una clasificación apropiada y fiable de la enfermedad. En las últimas décadas, se ha insistido en un tratamiento precoz de la AR, ya que numerosos estudios han demostrado que alcanzar un estado de remisión o baja actividad de forma temprana es beneficioso para el pronóstico a largo plazo de la enfermedad. Por ello, una identificación de la enfermedad de inicio es fundamental para poder iniciar un tratamiento precoz. En este sentido, los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) de 1987[45] no son apropiados para diagnosticar la AR en estadios iniciales. Estos criterios se desarrollaron con el objetivo de definir grupos homogéneos de la enfermedad para propósitos de investigación y se basaron en pacientes con una duración media de la enfermedad de 7 años. Con el objetivo de poder identificar pacientes con AR de inicio para ensayos clínicos y otros estudios, un grupo de colaboración entre ACR y la *European League against Rheumatism* (EULAR) desarrolló en 2010 unos nuevos criterios de clasificación de la AR[30]. El principal objetivo de estos criterios es aumentar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico precoz de la AR, en pacientes con artritis de reciente comienzo que es donde se han desarrollado y validado. Los nuevos criterios difieren de los anteriores en varios puntos. En el nuevo sistema de clasificación no se requiere la presencia de daño articular (de hecho, no se deben aplicar los criterios si ya hay datos radiológicos de AR) ni se incluye la presencia de nódulos reumatoideos, ya que ambos son signos de AR evolucionada y el objetivo actual del tratamiento es evitar estas consecuencias. La rigidez matutina se eliminó por su falta de especificidad y se incluyeron los niveles de reactantes de fase aguda y autoanticuerpos. Además, se modificó la evaluación de los síntomas articulares, aunque se sigue dando más peso a las pequeñas articulaciones. Los nuevos criterios ACR/EULAR 2010 solo deben ser aplicados en pacientes con al menos una articulación inflamada y en los que no exista una explicación diagnóstica alternativa mejor. En los pacientes elegibles, se evalúan los recuentos articulares, los autoanticuerpos, los reactantes de fase aguda y la duración de los síntomas obteniendo una puntuación entre 0 y 10. Aquellos con una puntuación de 6 o mayor se clasifican con AR.

Desde que se publicaron los criterios ACR/EULAR 2010, numerosos estudios han comparado su rendimiento diagnóstico con los criterios ACR 1987. Para ello, se han utilizado diferentes patrones oro para el diagnóstico de AR, como la opinión del experto, el uso de metotrexato (MTX) o cualquier FAME, la persistencia de la artritis o la presencia de erosiones.

En un análisis secundario del estudio SAVE[33] se comparó el rendimiento diagnóstico de ambos criterios en 303 pacientes con artritis de inicio tomando como patrón oro el diagnóstico por un experto o el uso de FAME a las 52 semanas de seguimiento. Los criterios 2010 resultaron ser más sensibles que los de 1987 tanto para el inicio de FAME (80% vs 55%) como para el diagnóstico por un experto (85% vs 65); sin embargo, fueron menos específicos para ambos

patrones oro (61% vs 76% para inicio de FAME; 64% vs 80% para diagnóstico por experto) (Nivel evidencia 1+). El estudio prospectivo de Berglin y Dahlqvist[34] en 313 pacientes con artritis de menos de un año de evolución obtuvo resultados similares usando los mismos patrones oro, también al año de seguimiento (Nivel evidencia 2+). En el estudio de Reneses *et al.*[35], la comparación entre criterios en 201 pacientes con artritis de menos de un año de evolución se hizo utilizando tres patrones oro: uso de MTX, uso de otro FAME y diagnóstico por un experto al año de seguimiento. Los criterios 2010 fueron más sensibles para los tres patrones oro y más específicos para el uso de MTX. Globalmente, la precisión diagnóstica de los criterios 2010 fue mayor que la de los criterios de 1987 (77% vs 59%; 75% vs 58%; 84% vs 75%) (Nivel evidencia 2+). Zhao *et al.*[40] compararon los criterios utilizando como patrón de oro el uso de MTX al año de seguimiento y la persistencia de enfermedad en 414 pacientes, encontrando que los criterios 2010 son más sensibles que los de 1987 pero sin perder en especificidad (Nivel evidencia 2-). En otro estudio de los mismos autores[46], los criterios 2010 resultaron mucho más sensibles (83% vs 38%) pero menos específicos (55% vs 99%) que los de 1987. En el estudio de Britsemmer *et al.* [36], que incluyó 455 pacientes con artritis de menos de dos años de evolución, los criterios 2010 también fueron más sensibles y menos específicos que los de 1987 para el diagnóstico por un experto y el uso de MTX al año de seguimiento. Sin embargo, cuando se usó la enfermedad erosiva a los 3 años como referencia, ambos sets de criterios resultaron muy sensibles, pero poco específicos (Criterios 2010: Sensibilidad 91%; Especificidad 21%; Criterios 1987: Sensibilidad 97%; Especificidad 17%) (Nivel evidencia 2+). En este sentido, el estudio de Mäkinen *et al.* [47], en el que se utilizó como patrón de oro la enfermedad erosiva a los 10 años de seguimiento, los autores también concluyen que ninguno de los dos sets de criterios son buenos para predecir enfermedad erosiva (Nivel evidencia 2-). En dos estudios en los que los pacientes tenían artritis de muy corta duración (menos de 3[37] y 6 meses[38] desde el inicio de los síntomas), los criterios 2010 volvieron a demostrar mayor sensibilidad y menor especificidad en la clasificación de la AR cuando se utilizaba el uso de FAME y el diagnóstico clínico como referencia (Nivel evidencia 2+). Un estudio con 2258 pacientes realizado en la *Leiden Early Arthritis Clinic*[42] incluyó también la persistencia de artritis como patrón oro, además del inicio de MTX u otro FAME. La comparación de criterios resultó similar con respecto a las tres referencias diagnósticas y, nuevamente los criterios 2010 resultaron más sensibles y menos específicos que los de 1987 en todas las comparaciones (Nivel evidencia 2+).

Otros estudios no han encontrado diferencias importantes entre ambos sets de criterios. En una cohorte francesa de 270 pacientes con artritis de menos de un año de duración en la que se utilizó como referencia diagnóstica la combinación del diagnóstico clínico de AR y el uso de FAME a los dos años[48], no se encontraron diferencias en el rendimiento diagnóstico ya que ambos sets

de criterios lograron áreas bajo la curva similares. El mismo grupo[49] comparó de nuevo los criterios en la misma cohorte, utilizando como referencia el diagnóstico de AR por un clínico a los 10 años de seguimiento, y concluyeron que ambos criterios tienen una sensibilidad similar pero que los criterios 2010 son más específicos (Nivel evidencia 2-). En un estudio poblacional realizado en las cohortes de las *Nurses Health Study* I y II[50], en el que se incluyeron 128 mujeres entre los 25 y los 55 años, los autores concluyeron que ambos criterios son apropiados para el diagnóstico de AR sin sugerir grandes diferencias entre ambos. No obstante, al ser una cohorte poblacional no se utilizó como criterio de inclusión una corta duración de los síntomas ni los autores reportan la media de duración de la enfermedad en la muestra, por lo que no se pueden obtener conclusiones para poblaciones con artritis de inicio (Nivel evidencia 2-).

Aunque, como se ha mencionado, numerosos estudios avalan una mayor sensibilidad y rapidez en el diagnóstico de los criterios ACR/EULAR 2010, se ha comprobado que esta sensibilidad se ve notablemente reducida en pacientes seronegativos para el FR y los anticuerpos anti-CCP[39, 43, 51]. Los criterios ACR/EULAR 2010 no logran identificar algunos pacientes seronegativos que sí identifican los criterios ACR 1987[51]. Por el contrario, con los nuevos criterios ACR/EULAR 2010 es posible clasificar como AR a pacientes con pocas articulaciones inflamadas, pero con FR positivo y una VSG un poco elevada, lo que implica un sobrediagnóstico de AR en pacientes con enfermedad autolimitada que no habrían necesitado tratamiento con FAME[33, 37, 41, 43, 44, 52].

En resumen, se ha observado que, en pacientes con artritis seropositiva, los nuevos criterios ACR/EULAR 2010 funcionan mejor que los criterios ACR 1987. Sin embargo, en pacientes con artritis seronegativa, la opinión del médico parece ser más útil que la aplicación de los nuevos criterios.

6.2. 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 síntomas[53-58]. 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 AR[59]. 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 ideal[60].

Aunque la causa de la demora terapéutica es multifactorial y generalizada en nuestro entorno sociocultural[61], 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 artralgias son síntomas menores que no requieren demandar asistencia sanitaria[62]. 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 AP, tiempo transcurrido hasta que el médico de AP 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[54, 56, 63] 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:

1. Lapso temporal hasta consulta con el médico de Atención Primaria

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.

2. Lapso temporal hasta solicitud de consulta con el reumatólogo

Estrechar la colaboración entre los médicos de AP 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).

3. 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 teleconsultas y/o consultas del reumatólogo en los Centros de Salud podrían también ser de utilidad.

4. Lapso temporal hasta consulta de resultados e instauración de tratamiento

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

5. 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 SORCOM[64-66].

6.3. Atención Primaria: el papel de atención primaria en la detección y derivación de pacientes con AR

6.3.1. 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 AP es fundamental para no demorar el abordaje terapéutico de la AR, ya que 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 "artritis de reciente comienzo" (ARC) en la consulta del médico de AP, según los expertos, es aconsejable actuar con celeridad y de forma protocolizada[31, 32, 59, 61, 67-71].

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[69-71].

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[28, 72-75].

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[70-72, 76]. 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[71, 77-82].

En pacientes que presentan signos y síntomas que sugieren una artritis de reciente comienzo, 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[70, 71, 82].

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

a) 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, 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[31, 32, 67]. 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 efecto[5].

b) *Derivación al reumatólogo*

La derivación precoz de una ARC al reumatólogo por parte del médico de AP permitirá no demorar el diagnóstico y el abordaje terapéutico aprovechando así el llamado "periodo ventana de oportunidad"[31, 61, 67, 68]. La tabla 4 recoge los criterios de derivación a Reumatología del proyecto SERAP, elaborados por la SER en colaboración con los médicos de AP y los criterios de derivación de la AR establecidos por Emery. 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 4. 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

6.3.3. Interacción Atención Primaria – Reumatología

Reconocimiento de la ARC (artritis de reciente comienzo) por los médicos de familia

Las recomendaciones EULAR 2016 para el diagnóstico, pronóstico y clasificación de la artritis precoz se sustentan en la revisión sistemática de Hua C *et al.* [71]. Uno de los objetivos de la revisión fue evaluar qué instrumentos aplicados por los médicos de AP en pacientes con sospecha de artritis de reciente comienzo podrían ayudar a diferenciar la presencia de artritis inflamatoria de otras condiciones clínicas. Sólo dos estudios[83, 84] 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 revisión sistemática concluye que no hay evidencia científica suficiente para dar unas recomendaciones claras a este respecto. Lo que si establece esta misma revisión[71, 85, 86] 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 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 AP 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 o fax de contacto (bidireccional) 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 informes de interconsulta (PIC), de pacientes remitidos a Reumatología, tanto en proporcionar la información adecuada en la derivación por parte del médico de AP, 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.

7. Tratamiento

7.1. 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[54, 56], 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 estudios[87-89]. 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 síntomas[67]. 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 AR[70]. 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 precoz[30].

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 objetivo[63]. La importancia de conseguir la remisión se refleja en el hecho de que los pacientes en remisión clínica no presentan progresión estructural y funcional[90, 91]. 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 estado[92]. 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[93, 94]. Además, estudios recientes han demostrado la ausencia de superioridad de la estrategia basada en remisión de imagen frente a la remisión clínica en AR[95, 96]. 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 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[54, 56]. Dada la complejidad de la AR y de los múltiples tratamientos existentes, el reumatólogo debe ser el especialista responsable del manejo de esta enfermedad[97, 98] 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.

7.2. 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 deprimir 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 inhibe con diferente actividad a las dos isoformas de la 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 perforaciones[99]; 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 cardiovasculares[100], 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. 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 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 gastroprotección 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 AR, los AINE se utilizan fundamentalmente para reducir la rigidez matutina.

Tabla X. 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 Flurbiprofeno Retard	200 – 300 200	12 h. 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 Ketoprofeno Retard	200 200	8-12 h. 24 h.
Aceclofenaco	200	12 h.
Diclofenaco Diclofenaco Retard	150 – 200 100	8-12 h. 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 antinflamatorios e inmunosupresores más usados en la AR. 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%[101] al 55%[102]. En el estudio AR-Excelence[103] 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)[104-106], 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 fue 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 tobillos[107].

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 X. 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. El metotrexato 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.

Actualmente, los FAME están separados en dos grandes categorías:

• FAME sintéticos (FAMEs): 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, estos se han subclasificado en:

a. FAME sintéticos convencionales (FAMEsc): fármacos antirreumáticos diseñados de forma tradicional, como el metotrexato o la sulfasalazina.

b. FAME sintéticos específicos o dirigidos (FAMEse): fármacos sintéticos orales como tofacitinib (TOFA) o baricitinib (BARI), desarrollados para interactuar de manera específica con moléculas bien definidas.

Tabla. 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 infusión 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.
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.

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.	GENOXAL® • Comprimido de 50 mg. • Ampolla IV de 1000 mg. • Ampolla IV de 200 mg.
CLOROQUINA[bd]	• 250 mg/día, vía oral. • No superar los 4 mg/kg/día.	RESOCHIN ® • 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.
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.	REMICADE ® INFLECTRA ®

	• A continuación, se administrarán dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, en la 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y 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).	REMSIMA ® FLIXABI ® • Vial liofilizado de 100 mg.
LEFLUNOMIDA[b]	• 20 mg/día, vía oral.	ARAVA® mg • 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 Bertanel® • Plumas precargadas de 7,5; 10; 15, 20, 25, 30. Glofer® • Plumas precargadas de: 7.5, 10, 15, 20, 25
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). • 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.
RITUXIMAB[a]	• Dos dosis de 1000 mg, en infusión IV, separadas 2 semanas, en combinación con MTX.	MABTHERA® • Viales de 100 y 500 mg. TRUXIMA®

	• 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.	• 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.
TOFACITINIB[c]	• 5 mg dos veces al día. • Se puede administrar solo o en asociación con metotrexato.	XELJANZ® • Comprimido de 5 mg.

a: FAME biológico, b: FAME sintético clásico, c: FAME sintético específico, d: de uso ocasional, e: de uso excepcional.

Pequeñas moléculas o FAME 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), la mayoría de las IL, así como a una variedad de citoquinas 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 PRL[108].

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[109, 110]; 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 órganos[111], 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 estudios[112].

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[113, 114] (ver tabla 5).

Tabla 5: **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, TPO, PRL, GH)	JAK2	Ertropoyesis Trombopoyesis Lactancia, función sexual Metabolismo	Policitemia Trombocitemia Hiperprolactinemia Acromegalia

Algunos inhibidores de JAK (TOFA y BARI) están disponibles en la actualidad para los pacientes con AR, mientras que otros están todavía en fases de desarrollo (filgotinib, ruxolitinib y upadacitinib).

Tofacitinib

Tofacitinib inhibe a JAK1 y JAK3. La inhibición de JAK1 y JAK3 por TOFA modula la expresión de Interferón tipo 1 y varias citoquinas, incluidas IL-2, 4, 6, 7, 9, 15 y 21[115-120].

Actualmente, en España 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.

Baricitinib

Baricitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2. La inhibición de JAK1 y JAK2 por BARI modula la expresión de varias citoquinas, incluidas IL-6, GM-CSF, IL-5, and IL-3 e INFs[121].

Actualmente, en España 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.

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 autorizado[122]. La regulación de estos agentes difiere entre países y regiones de todo el mundo[123].

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 referencia[124]. 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) 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 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 copiaron[125]. 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 biosimilar[125].

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 PLANETAS[126] y el PLANETRA[127] o de estudios en práctica clínica habitual como el NOR-Switch[128], 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 producto[129], un hallazgo que deberá ser ratificado por estudios futuros.

Los agentes biosimilares disponibles incluyen:

1) Biosimilares de infliximab: el CT-P13 es un anticuerpo monoclonal humano-murino quimérico IgG1, que se desarrolló como un anticuerpo monoclonal anti-TNF-α biosimilar al IFX original. El CT-P13 tiene una secuencia de aminoácidos idéntica, se produce en el mismo tipo de línea celular, exhibe una farmacodinámica *in vitro* e *in vivo*, especificidades y afinidades de unión y otras características biológicas y farmacológicas muy similares al IFX original[126, 127]. El CT-P13 ha demostrado una eficacia clínica y seguridad equivalente al IFX innovador en una pequeña cantidad de ensayos clínicos aleatorizados, fase 3, en pacientes con AR asociado a MTX[127] y en

pacientes con espondilitis anquilosante (EA)[126]. La disponibilidad mundial de este biosimilar para IFX está aumentando, y ahora está disponible en más de 70 países[123]. Recientemente ha sido comercializado otro biosimilar de IFX, el SB2. En ensayos clínicos fase III de comparación directa con IFX innovador, en pacientes con AR con respuesta inadecuada a MTX, SB2 fue bien tolerado y mostró similar eficacia, seguridad, inmunogenicidad y progresión radiológica que su comparador tras un año de seguimiento[130, 131].

En Europa estos agentes están aprobados para el tratamiento de la AR, EA, artritis psoriásica y psoriasis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa[132-135].

2) Biosimilar de etanercept: SB4 es un biosimilar de ETN, producido por tecnología de ADN recombinante. Se ha demostrado que SB4 exhibe propiedades estructurales, fisicoquímicas y biológicas similares, y equivalencia terapéutica con la molécula de referencia de ETN, aunque SB4 y ETN se diferencian por un único aminoácido[136]. El beneficio clínico y la seguridad de SB4 se evaluaron en un ensayo aleatorizado en pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX, en quienes el tratamiento con SB4 dio en la semana 24 un porcentaje de pacientes que cumplían con los criterios ACR 20, 50 y 70 similares a los del agente innovador de referencia[136]. La incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento también fue comparable, aunque el SB4 tuvo una frecuencia menor de reacciones en el lugar de la administración y ambos fármacos fueron bien tolerados.

Otro biosimilar de ETN es el GP2015, que ha demostrado su bioequivalencia clínica en el estudio EGALITY realizado en pacientes con psoriasis moderada a grave en tratamiento en monoterapia[137]. Este estudio incluyó tres cambios de tratamiento entre el medicamento de referencia y el biosimilar. Desde el inicio hasta la semana 52, tanto en el tratamiento intermitente como continuo, GP2015 no demostró diferencias significativas en las respuestas medias del Índice de Severidad y la Psoriasis (PASI) con el medicamento de referencia. El objetivo principal de lograr la equivalencia en las tasas de respuesta PASI 75 en la semana 12 se cumplió. También confirmó el perfil de seguridad comparable de los dos medicamentos durante 52 semanas, con menos reacciones locales en el lugar de la inyección y la inmunogenicidad fue baja, como se esperaba con el tratamiento con ETN. Se ha realizado otro estudio en AR que ha sido comunicado, pero está pendiente de publicación. Por extrapolación GP2015 se ha comercializado con las indicaciones de AR, Artropatía psoriásica, Artritis Idiopática Juvenil, Espondilitis anquilosante y no radiológica en nuestro país.

3) Biosimilar de rituximab: CT-P10 es un biosimilar del RTX innovador, una terapia biológica utilizada para tratar a pacientes con AR que han respondido inadecuadamente al menos a un agente anti-TNF-α. En un estudio multicéntrico y doble ciego, pacientes con AR fueron

aleatorizados a recibir 1 gr. de CT-P10 o RTX en las semanas 0 y 2 y un segundo ciclo entre las semanas 24 y 48, según la actividad de la enfermedad[138]. El perfil de seguridad y la eficacia del CT-P10 fueron comparables al del RTX, y las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas fueron similares. La proporción de pacientes positivos para anticuerpos antidrogas en la semana 24 fue de 20,0% y 21,7% en los grupos CT-P10 y RTX, respectivamente. En conclusión, en los pacientes con AR, la eficacia, la seguridad y otros parámetros clínicos fueron comparables entre CT-P10 y RTX después de dos cursos de tratamiento durante 72 semanas.

7.3. Tratamiento farmacológico

7.3.1. Tratamiento farmacológico inicial

Pregunta clínica 2

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

Resumen de la evidencia

El tratamiento combinado de inicio de la AR con metotrexato, sulfasalazina y prednisolona 60 mg/d es superior al uso de sulfasalazina sola en cuanto a control de la actividad de la enfermedad y daño radiológico a largo plazo[139, 140].	1+
El uso de metotrexato, sulfasalazina y prednisolona 60 mg/d en el tratamiento de inicio de la AR es igual de eficaz que la combinación de metotrexato e infliximab en términos de mejoría de la capacidad funcional y prevención del daño radiológico[141].	1+
La adición de 15 mg/d de prednisolona a la triple terapia (metotrexato + sulfasalazina + hidroxicloroquina) en el tratamiento inicial de la AR es igual de eficaz que la adición de una dosis única de corticoide intramuscular (metilprednisolona 120 mg o triamcinolona 80 mg) en cuanto a DAS, HAQ, Sharp-van der Heijde y RADAI[142].	1+

Las pautas de terapia combinada de inicio en la AR que incluyen dosis de 30 mg/d de prednisona o equivalente han demostrado ser igual de eficaces que las pautas que incluyen dosis de 60 mg/d en el seguimiento a un año[143-146].	1+
La adición de 30 mg/d de prednisona al metotrexato en el tratamiento de inicio de pacientes con AR de bajo riesgo, produce una mejoría estadísticamente no significativa de los porcentajes de remisión, respuesta EULAR y mejoría del HAQ al año de seguimiento[145].	1+
En el tratamiento de inicio de pacientes con AR de alto riesgo, no se producen diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes que alcanzan remisión, buena respuesta EULAR o mejoría del HAQ entre la adición al metotrexato de 30 mg/d o de 60 mg/d de prednisona[145].	1+
La adición de 10 mg/de prednisona en dosis estable durante 2 años al metotrexato en el tratamiento de inicio de pacientes con AR reduce la necesidad de tratamiento biológico a largo plazo (6 años) así como el número de erosiones[147].	2++

Recomendaciones

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 seguida de una reducción progresiva (Recomendación de grado B).

El uso de dosis altas de glucocorticoides en el tratamiento de inicio de la AR es controvertido. Las pautas de tratamiento que incluyen dosis altas de prednisolona de inicio conocidas como COBRA (60 mg/d) o COBRA light (30 mg/d) han demostrado ser eficaces, seguras y coste-efectivas tanto a corto como a largo plazo [139-141, 143-146, 148-150]. A pesar de ello, la prescripción de altas dosis de glucocorticoides al inicio del tratamiento es todavía infrecuente, en parte debido a la preocupación por los posibles efectos secundarios y en parte por la percepción de complejidad en su administración[151].

Calidad de la evidencia

La eficacia del tratamiento de inicio de la AR con pautas que incluyen dosis altas de glucocorticoides ha sido evaluada por diversos autores, aunque pocas veces comparada directamente con el uso de dosis bajas o la no adición de corticoides. Desde la publicación del

estudio COBRA[139] que comparaba el tratamiento combinado con MTX, sulfasalazina (SSZ) y prednisolona (en dosis iniciales de 60 mg/d reducida a 7,5 mg/d en 6 semanas) con SSZ sola, varios EC han utilizado la pauta combinada COBRA en uno de sus brazos de tratamiento. Los resultados iniciales del COBRA y su seguimiento a 5[148] y 11[140] años han demostrado que la terapia combinada con MTX, SSZ y prednisolona de inicio a dosis de 60 mg/d es superior a la SSZ sola en cuanto al control de la actividad de la enfermedad y el daño radiológico a largo plazo (Nivel de evidencia 1+). Lamentablemente, no es posible determinar qué parte de este beneficio es debido al MTX o a la combinación de FAME y qué parte debido a las altas dosis de prednisolona.

Posteriormente diversos estudios han demostrado que la pauta COBRA light (30 mg prednisolona) no es inferior a la COBRA clásica (60 mg prednisolona) en cuanto a eficacia al año de seguimiento[143-146] (Nivel evidencia 1+).

En el estudio BeST se comparaban cuatro estrategias distintas de tratamiento de la AR de inicio (monoterapia secuencial, terapia combinada progresiva, terapia combinada COBRA clásica y terapia combinada con MTX e IFX). La pauta COBRA demostró ser igual de eficaz en cuanto mejoría de la capacidad funcional y prevención del daño radiológico que la terapia combinada con IFX[141] (Nivel evidencia 1+). Ambas fueron superiores a los grupos de monoterapia secuencial y terapia combinada progresiva.

En el estudio tREACH se comparó la eficacia de añadir a la triple terapia –MTX + SSZ + hidroxicloroquina (HCQ)– una pauta inicial de 15 mg/d de prednisolona oral (a reducir a 2,5 mg/d en 10 semanas) con la administración intramuscular de una única dosis de corticoide al inicio (metilprednisolona 120 mg o triamcinolona 80 mg). En el seguimiento a un año no se encontraron diferencias significativas entre ambas pautas de corticoides en cuanto al DAS, HAQ, Sharp-van der Heijde, RADAI o acontecimientos adversos (Nivel evidencia 1+). Este estudio también incluyó un tercer brazo de tratamiento con MTX y una pauta oral de GC similar al brazo de la triple terapia. A los 3 meses de seguimiento el DAS fue inferior en los pacientes que recibieron triple terapia versus aquellos que recibieron MTX en monoterapia (0,39; IC 95% 0,67 a 0,11). Sin embargo, esta diferencia se redujo progresivamente hasta igualarse a los 12 meses (0,08; IC 95% -0,34 a 0,19)[142] (Nivel evidencia 1+).

Recientemente se han publicado los resultados del estudio CareRA en el que se aleatorizó a 90 pacientes de bajo riesgo (de acuerdo con un algoritmo que incluía erosiones, FR o anti-CCP, y DAS28-PCR) a recibir tratamiento con MTX solo o en combinación con una pauta de corticoides COBRA Slim, consistente en 30 mg/d de prednisona de inicio con reducción progresiva hasta 5 mg/d a las 6 semanas. Aunque los pacientes que recibieron corticoides alcanzaron mejores

resultados en cuanto a remisión, respuesta EULAR y HAQ al año de seguimiento, ninguna de estas diferencias alcanzó significación estadística[145] (Nivel evidencia 1+). En este mismo estudio se aleatorizó a 289 pacientes de alto riesgo a recibir tratamiento con la pauta COBRA classic (MTX + SSZ + 60 mg prednisolona), la pauta COBRA Slim o la pauta COBRA Avant Garde (MTX + LFL + 30 mg prednisolona). No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto al porcentaje de pacientes que alcanzaron remisión, buena respuesta EULAR o mejoría del HAQ[145] (Nivel evidencia 1+).

En el estudio CARDERA se aleatorizaron 467 pacientes con AR de reciente comienzo a cuatro grupos de tratamiento: MTX solo, MTX + CsA, MTX + prednisolona 60 mg/d, y MTX + CsA + prednisolona 60 mg/d. La prednisolona se fue reduciendo progresivamente hasta 7,5 mg/d a las 6 semanas y suspendida definitivamente a las 34 semanas. A los 2 años de seguimiento, los pacientes que recibieron MTX + prednisolona experimentaron una mayor mejoría en las puntuaciones de DAS28 y HAQ, alcanzaron un mayor porcentaje de remisión DAS28, desarrollaron menos erosiones y tuvieron una puntuación Larsen menor que los pacientes que recibieron únicamente MTX No se hicieron comparaciones directas entre los grupos que recibieron MTX + CsA y MTX + CsA + prednisolona[152] (Nivel evidencia 1+).

En el estudio CAMERA-II se aleatorizó a 236 pacientes con AR no expuestos a FAME a recibir MTX más una dosis estable de 10 mg de prednisona durante dos años o MTX más placebo. Una vez finalizado el ensayo, se intentó la retirada progresiva de prednisona. Recientemente se han publicado los resultados del seguimiento a largo plazo (mediana 6,7 años) de 218 pacientes del ensayo inicial[147]. En el grupo de pacientes que recibió prednisona inicialmente, un menor porcentaje de pacientes requirió iniciar tratamiento con un fármaco biológico (31% vs 50%; p=0,003). Además, en el seguimiento a dos años tras la finalización del ensayo, se observó que los pacientes que habían recibido prednisona tenían un índice de erosiones Sharp-van der Heijde inferior. No se encontraron diferencias en cuanto a las comorbilidades relacionadas con los glucocorticoides en todo el seguimiento post-finalización del ensayo[153] (Nivel evidencia 2++).

Hasta la fecha, no hay evidencia sobre la comparación directa de dosis de glucocorticoides orales iguales o superiores a 30 mg/d de prednisona o equivalente con dosis bajas (menor de 10 mg/d) en el tratamiento de inicio de la AR. La comparación entre dosis de 30 mg/d con dosis de 60 mg/d indica que ambas dosis son igual de eficaces. Por ello, se recomienda la dosis de 30 mg/d por estar asociada a menos efectos secundarios. Así mismo, dados los efectos adversos del tratamiento prolongado con glucocorticoides, se recomienda hacer una reducción progresiva de la dosis inicial con la intención de suspenderlos, tal y como se ha hecho en los ensayos clínicos.

Los resultados de los ensayos que han utilizado la pauta COBRA clásica en alguno de sus brazos de tratamiento son consistentes y apoyan el uso de corticoides a dosis altas añadidos a diferentes combinaciones de FAME. Los distintos estudios que han comparado pautas que incluyen dosis altas (60 mg) con pautas de dosis medias (30 mg) no han demostrado diferencias en el seguimiento[143-146]. De los dos estudios en que se comparó directamente el uso de glucocorticoides >10 mg/d con placebo, solo uno[152] encontró una clara ventaja del tratamiento corticoide. En el estudio CareRA[145], aunque los pacientes con bajo riesgo que recibieron corticoides tuvieron una mejor evolución, las diferencias entre los grupos no alcanzaron significación estadística. Esto quizás se pueda deber al limitado tamaño de la muestra. Sin embargo, en pacientes con alto riesgo las diferentes combinaciones de corticoides con MTX, o añadidas a LFL y/o SSZ no produjeron diferencias en el desenlace por lo que apoya el tratamiento inicial con MTX y dosis medias de corticoides[145].

El grupo elaborador considera que los resultados de los estudios identificados son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario, ya que tanto los glucocorticoides como las diversas combinaciones de FAME utilizadas por los estudios son de uso común en nuestro entorno. Además, dado que todos estos estudios han incluido poblaciones de AR de inicio, sus resultados son generalizables a los pacientes españoles que son diagnosticados de AR.

De acuerdo con los estudios revisados, el uso de glucocorticoides de inicio a dosis iguales o superiores a 30 mg/d de prednisona o equivalente mejora el pronóstico de pacientes con AR en cuanto a la actividad de la enfermedad, capacidad funcional y daño radiológico. Además, la adición de dosis altas de prednisolona al MTX ha demostrado ser igual de eficaz que la adición de IFX de inicio, siendo la primera opción más favorable económicamente. La comparación directa entre dosis medias (30 mg) y dosis altas (60 mg) ha demostrado resultados de eficacia similares. No obstante, dado que no se han encontrado estudios que comparen directamente el uso de dosis ≥ 30 mg/d con dosis ≤ 10 mg/d, el GEG entiende que no se puede recomendar el uso de dosis medias-altas como más favorable. El uso de dosis bajas (< 10 mg/d prednisona) en el tratamiento de inicio de la AR ha demostrado mejorar los signos, síntomas y progresión radiológica de la enfermedad y, previsiblemente, lleva asociado menos efectos secundarios que el uso de dosis medias-altas.

Pregunta clínica 3

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

Resumen de la evidencia

En los pacientes con artritis reumatoide de inicio y naïve a metotrexato la eficacia a los 12 meses del tratamiento con triple terapia (metotrexato + sulfasalazina + hidroxicloroquina) más esteroides no es inferior a la del metotrexato en combinación con esteroides[142].	1+
En los pacientes con artritis reumatoide de inicio y naïve a metotrexato la eficacia del tratamiento con triple terapia (metotrexato + sulfasalazina + hidroxicloroquina) es superior a la del metotrexato sin esteroides[154-156].	1+

Recomendaciones

Aunque no se recomienda la triple terapia como tratamiento de inicio en la AR, se puede considerar su utilización en aquellos pacientes en los que el uso de glucocorticoides estuviese contraindicado (Recomendación de grado C).

EL tratamiento y el pronóstico de pacientes con AR ha cambiado mucho en las últimas décadas. Durante muchos años los fármacos modificadores de la enfermedad convencionales (FAME) han sido la piedra angular en el tratamiento de la enfermedad. La tendencia actual es a iniciar el tratamiento de una forma más precoz, aprovechando la ventana de oportunidad. En este sentido la mejora y descubrimiento de nuevas estrategias facilitaran el tratamiento de la AR. La combinación de FAME en forma de triple terapia es una de estas estrategias que merece la pena evaluar como alternativa terapéutica a las actuales pautas más establecidas como los FAME en monoterapia y la Terapia Biológica.

Calidad de la evidencia

Se ha localizado una revisión sistemática que tenía como objetivo comparar regímenes terapéuticos que incluyeran MTX en pacientes sin tratamiento previo o con respuesta inadecuada a MTX. Los resultados del metaanálisis (*Bayesian random effects network* MA)

muestran que la triple terapia es superior a MTX en monoterapia de inicio en pacientes naïve a FAME, sin incrementar el riego de efectos adversos[157]. La RS incluye dos ECA que evalúan la eficacia, en pacientes naïve a tratamiento previo, de la triple terapia frente a monoterapia o frente a la combinación de dos FAME. En uno de ellos se compara triple terapia con el combo de dos FAME (MTX+SSZ y MTX+HCQ)[158]; pero el ECA que mejor responde a la pregunta clínica es el estudio tREACH que compara el tratamiento con triple terapia (MTX+SSZ+HCQ) frente al MTX (ambos combinados con corticosteroides). Los resultados muestran que a los 12 meses no hay diferencias en la actividad de la enfermedad (DAS28), ni en la función ni en la progresión radiográfica. Tampoco se encontraron diferencias en los efectos adversos[142] (Nivel evidencia 1+).

Existen otros estudios que muestran la superioridad de la triple terapia frente el MTX sin asociar corticoides. Sin embargo, esta superioridad se pierde cuando asociamos corticosteroides por vía oral o por vía intramuscular.

Hay un ECA que incluye 180 pacientes aleatorizados en tres grupos de tratamiento: monoterapia con MTX, SSZ, o HCQ (60 pacientes), combo con MTX+SSZ (30) o MTX+HCQ (30) o triple terapia MTX+SSZ+HCQ (60) con un seguimiento de 24 meses. Los pacientes presentaron características similares al inicio de tratamiento y se evaluaron en intervalos de 3 meses. Al final del seguimiento se alcanzó un mayor porcentaje de pacientes en remisión de acuerdo a criterios ACR en el grupo de triple terapia (60,3%) en comparación con combo (44,6%) y monoterapia (31,5%) siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0,007$). En cuanto al porcentaje de pacientes sin progresión radiográfica también fue mayor en el grupo de triple terapia (68,9%) y combo (64,2%) en comparación con monoterapia (24,5%) ($p=0,001$), sin haber diferencias significativas entre triple y combo. Solo se observaron mínimos efectos adversos que fueron similares en los tres grupos de tratamiento[156] (Nivel evidencia 1+).

Hay otro ECA en el que 199 pacientes fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento: triple terapia (SSZ (500mg/12h) +MTX (7,5mg-25mg) + HCQ (300mg/día) frente a monoterapia con un FAME. En los dos grupos se siguió un control estricto de la actividad de la enfermedad para conseguir remisión. Al final de un seguimiento de 24 meses, había un mayor porcentaje de pacientes en remisión en el grupo de triple terapia en comparación con monoterapia (37% vs 18%, $p=0,003$). También, la respuesta ACR50 fue mayor en el grupo de triple terapia. La capacidad funcional, medida mediante HAQ, fue similar en ambos grupos. En cuanto a la progresión radiográfica (Larsen) fue mayor en el grupo de monoterapia, siendo el cambio de la visita basal a los 24 meses de 2 (0-4) a 4 (0-14) en el grupo de triple terapia y de 2 (0-8) a 12 (4-20) en el de monoterapia[154] (Nivel evidencia 1+). En un análisis posterior con datos de este

mismo estudio, en el que se evaluó la progresión radiográfica de estos pacientes a los 11 años, se encontraron diferencias significativas con menor progresión en pacientes en el grupo de triple terapia (cambio medio desde la visita basal a la visita a los 11 años mediante el método Larsen triple terapia: 17 (95% CI, 12 a 26) frente a monoterapia: 27 (95% CI, 22 a 33), p=0,037[155] (Nivel evidencia 1+).

Al formular la recomendación el grupo elaborador ha tenido en cuenta que, aunque algunos estudios reflejan que la triple terapia es una opción adecuada para el manejo de los pacientes con AR naïve a FAME, en concreto el régimen de MTX+SLZ+HCQ, el estudio tREACH concluye que su asociación con corticosteroides no ha demostrado superioridad a los 12 meses frente al MTX. Por otra parte, considerando que la práctica clínica muestra que un 60% de los pacientes con AR de inicio responden al MTX en monoterapia, el uso de la triple terapia en estos pacientes ocasionaría el sobre uso de fármacos de forma innecesaria. Estos datos ponen en evidencia la necesidad de conocer qué pacientes responden a MTX en monoterapia y cuales a la triple terapia. La recomendación formulada facilita el acceso al tratamiento de la AR a un mayor número de pacientes y también reduce el coste de la misma, retrasando o incluso llegando a reducir la utilización de la terapia biológica.

7.3.2. Tratamiento del paciente resistente a FAME convencional

Pregunta clínica 4

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

Resumen de la evidencia

En pacientes con AR de reciente comienzo que han fallado a metotrexato la triple terapia (metotrexato, hidroxicloroquina y sulfasalazina) y la combinación metotrexato - anti-TNF son comparables en cuanto a eficacia clínica, aunque la primera tarda más tiempo en alcanzar el efecto[159, 160].	**1+, 2++**
En AR de reciente comienzo que han fallado a metotrexato la combinación de metotrexato y anti-TNF resultó más eficaz para frenar la progresión radiológica[159, 160].	**1+, 2++**
En pacientes con AR establecida y respuesta insuficiente a metotrexato, la combinación metotrexato - anti-TNF se mostró más eficaz que la triple terapia[161].	**2+**

Recomendaciones

En pacientes con artritis reumatoide y fracaso a metotrexato en monoterapia, se recomienda el uso de terapia combinada con FAME convencionales o un tratamiento biológico, en función de las características del paciente (Recomendación de grado B).

EL tratamiento y el pronóstico de pacientes con AR ha cambiado mucho en las últimas décadas[162]. Durante muchos años los FAME han sido la piedra angular en el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, con la introducción de la terapia biológica, la tendencia a iniciar el tratamiento de una forma más precoz, aprovechando la ventana de oportunidad, y utilizando la estrategia *treat to target*, estos fármacos han pasado a ser de elección en el tratamiento[163].

Actualmente sabemos que los fármacos biológicos en combinación con MTX son eficaces controlando la enfermedad en muchos pacientes que no responden a MTX en monoterapia[164]. Sin embargo, debido al gasto sanitario que supone su uso, se vuelve necesario analizar la evidencia que compara la combinación de dos o más FAME convencionales frente a la combinación de un FAME con un biológico.

Calidad de la evidencia

La evidencia identificada para esta pregunta es escasa. Se ha localizado un ECA de buena calidad[159] y dos ECA más que se han graduado en niveles de calidad más bajos[160, 161]. Hay también un estudio observacional[165]. Además, mediante búsqueda manual se identificó un estudio que cumple solo parcialmente los criterios de inclusión porque selecciona pacientes con artritis indiferenciada[166].

Hay un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado doble ciego (estudio TEAR) que incluyó 755 pacientes con AR de reciente comienzo en 4 brazos. En los dos primeros se valoraron el tratamiento desde el inicio con triple terapia (TT) *versus* MTX + ETN, comparándolo con un tratamiento secuencial en los pacientes que fallan a MTX después de que se trataban con triple terapia frente a MTX + ETN. No se encontraron diferencias en cuanto al DAS28 en ningún grupo al final del seguimiento. Tampoco en el porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión clínica, medida por DAS28 (p=0,93). No hubo diferencia al comparar los grupos con tratamiento combinado inicial frente a los que se añadió fármaco, pero se objetivó que los pacientes que recibían terapia biológica (MTX+ETN) tenían un menor incremento de la puntuación de Sharp (0,64 vs 1,69; p=0,047) y un menor porcentaje de pacientes con progresión radiográfica (66,4%

vs 76,8%; p=0,02). No se encontraron diferencias en seguridad entre los grupos[159] (Nivel evidencia 1+).

Hay un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, no ciego (Swefot) que compara TT frente a MTX-IFX en 493 pacientes con AR de reciente comienzo y en pacientes que habían fallado a MTX. El seguimiento fue a 2 años. El número de pacientes que alcanzó una buena respuesta EULAR fue mayor en el grupo tratado con IFX a los 12 meses (39% vs 25%, p=0,016). Las respuestas EULAR y ACR a los 24 meses no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, si bien el número de pacientes que persistían era reducido [160] (Nivel de evidencia 2++).

Hay un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego (estudio RACAT), en el que 353 pacientes con AR activa (DAS28> 4,4) en tratamiento con MTX, fueron aleatorizados a TT y placebo de ETN o ETN y placebo de TT añadidos al MTX. Si en la semana 24 no habían tenido disminución del DAS28 <1,2 eran cambiados a la otra rama de tratamiento. Se incluyó población con AR predominantemente masculina y el objetivo inicial se cambió al no lograr el reclutamiento esperado. La TT no fue inferior al ETN-MTX en la semana 48. Al ajustar el análisis por el cambio realizado en la semana 24, los resultados fueron similares (0,10 $\pm$ 0,16; valor superior del IC95% 0,27; p<0,001 para no inferioridad). Tampoco hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a DAS28<3,2, DAS28<2,6, CDAI, ACR20, ACR50, ACR70, HAQ y puntuación de Sharp modificada. No se observaron diferencias significativas en la respuesta en función del sexo. El cambio de la semana 24 se produjo con igual frecuencia en ambos grupos (27%) y los pacientes que hicieron cambio mejoraron el DAS28 en la semana 48 en los dos grupos (p<0,001 para ambas comparaciones). La frecuencia de acontecimientos adversos fue similar en ambos grupos, aunque el número de infecciones serias fue mayor en el grupo de ETN (4,1% frente a 1,8% en el grupo de TT)[161] (Nivel de evidencia 2+).

Un estudio observacional prospectivo longitudinal multicéntrico con 129 pacientes recogidos del registro noruego NOR-DMARD (AR en tratamiento con FAME biológicos y/o convencionales) comparó la efectividad de añadir FAME convencionales frente a anti-TNF en pacientes con AR ($\leq$ 5 años de evolución) que tenían una respuesta inadecuada a MTX. El tratamiento se cambiaba a decisión del clínico. Los pacientes con TT (MTX-SSZ-HCQ) tenían un DAS28 basal significativamente mayor que el resto de FAME (5,32 frente a 4,77, p=0,02). De forma significativa más pacientes del grupo anti-TNF que del grupo FAME alcanzaron remisión (34,5% vs 12,9%), baja actividad (54,5% vs 28,6) (p=0,02 para ambas) y mayor cambio para DAS28 (-1,91 vs -1,03) (p=0,04), pero no para SDAI, buena respuesta EULAR ni HAQ. El ajuste por edad e Índice de comorbilidad de Charlson no modificó el resultado[165] (Nivel evidencia 3).

Hay un último estudio que aunque no cumplía los criterios de iclusión, al seleccionar pacientes con artritis indiferenciada, se ha tenido en cuenta porque la información que contiene puede responder a la pregunta PICO. Se trata de un ECA multicentrico, aleatorizado y ciego (estudio IMPROVED) en el que se incluyeron 610 pacientes con artritis indiferenciada y AR. Los pacientes que tras 4 meses de tratamiento con MTX y prednisona no tenian DAS < 1,6 eran aleatorizados a TT y prednisona (brazo 1, n =83) o a MTX y ADA (brazo 2, n=78). Tras 8 meses de tratamiento, si el DAS era menor a 1,6 en ambos brazos, se iba disminuyendo el tratamiento hasta dejar el MTX en monoterapia. Si era superior a 1,6 los pacientes del brazo 1 pasaban a tratarse con MTX y ADA; y los del grupo 2 aumentaban la pauta de ADA a semanal, lo que es una pauta no utilizada en práctica clinica. A los 8 meses la remisión por DAS no presentó diferencias entre los brazos (36% vs 35%, p 0,99). Sin embargo un mayor número de pacientes del brazo 2, frente al brazo 1, se mantuvo en remisión por DAS tras quedarse en monoterapia con MTX (65% vs 37%, p=0,02). Tras un año de tratamiento los pacientes en el grupo 2 alcanzaban remisión más frecuentemente que los del grupo 1 (p= 0,01), si bien no se hallaron diferencias significativas en cuanto a media de DAS (0,03, IC 95% -0,16 a 0,22) o de HAQ (0,04, IC 95% 0,01 a 0,29)[166].

Al formular las recomendaciones el GEG ha tenido en cuenta que los resultados de los distintos estudios difieren en sus conclusiones y no siempre se obtienen en poblaciones comparables a la real (7). Si bien parece que ambas pautas de tratamiento son clínicamente eficaces en cuanto a scores de actividad (respuesta EULAR y DAS), presentan un tiempo de respuesta variable. Este puede ser el motivo por el que la triple terapia parece ser menos eficaz en frenar la progresión radiológica. Lo que puede ser relevante sobre todo en AR con factores de mal pronóstico. Respecto a la eficacia de combinar el MTX con un sólo FAME sintético parece, el GEG estima que con la poca evidencia disponible es menos eficaz que la combinación con anti-TNF.

El GEG considera que los resultados de los estudios sobre uso de terapia combinada con FAME para el tratamiento de la AR que fracasa al tratamiento en monoterapia con MTX, son aplicables a nuestro sistema sanitario ya que los agentes terapéuticos evaluados se utilizan en nuestro medio desde hace tiempo. En los estudios analizados los FAME utilizados son el MTX, la SSZ y la HCQ, bien en triple terapia o combinando el MTX con uno de los otros dos. Otras asociaciones no han sido evaluadas de forma concluyente.

Aunque los estudios disponibles sólo han utilizado anti-TNF, ETN, IFX y ADA, teniendo en cuenta el mecanismo de acción, los resultados serían extensibles a todos los anti-TNF disponibles en el momento actual –golimumab (GOL) y certolizumab pegol (CZP)–. Sin embargo, otras terapias biológicas con distinta diana –tocilizumab (TCZ), abatacept (ABA) y RTX– no pueden ser incluidos en estas recomendaciones.

Los estudios presentados tienen un impacto sobre todo económico, ya que supondría que todo paciente con AR de reciente comienzo que haya fallado a tratamiento con MTX en monoterapia, podría ser tratados con triple terapia antes de evaluar el tratamiento combinado con MTX y anti-TNF, siempre que no presente factores e mal pronósticos daño estructural establecido.

Pregunta clínica 5

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

Resumen de la evidencia

La administración de baricitinib en pacientes con artritis reumatoide que no han respondido al metotrexato incrementa la tasa de respuesta ACR20 (70% frente a 61%, P=0,014) y el cambio medio DAS28-CRP(-2,24 vs -1,95, P<0,001) cuando se compara con adalimumab a un tiempo de seguimiento de 3 meses[167].	1+
La administración de baricitinib en pacientes con artritis reumatoide que no han respondido al metotrexato produce una disminución de la progresión radiográfica similar a la obtenida por adalimumab a un tiempo de seguimiento de 6 meses[167].	1+
En pacientes con artritis reumatoide que no han respondido al tratamiento con metotrexato , el tratamiento combinado de tofacitinib y metotrexato ha demostrado no inferioridad frente al tratamiento combinado de adalimumab y metotrexato, con una diferencia en el porcentaje de respuesta ACR50 a los 6 meses de 2% (98,34% IC -6 a 11) considerando un límite inferior de no inferioridad de -13%[168].	1+
En pacientes con artritis reumatoide que no han respondido al tratamiento con metotrexato , los tratamientos combinados de metotrexato con tofacitinib y de metotrexato con adalimumab incrementan el porcentaje de pacientes que presentan una actividad baja de enfermedad a los 6 meses (SDAI (≤ 11) de 50% y 47% respectivamente) frente al grupo de tratamiento de tofacitinib en monoterapia (43%)[168].	1+

No se han encontrado estudios en pacientes con artritis reumatoide y resistencia a FAME convencionales que comparen directamente tofacitinib frente a baricitinib, otros anti-TNF diferentes a adalimumab o biológicos con otras dianas terapéuticas. Hay evidencia indirecta de que en pacientes con artritis reumatoide con una respuesta incompleta a metotrexato la administración de tofacitinib ≥5mg es comparable a la administración de adalimumab en el control de la actividad de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 3 y 6 meses[169, 170].	1+

Recomendaciones

En pacientes con artritis reumatoide y fracaso a FAME convencionales se recomienda el uso de terapia combinada, con un biológico o con terapia dirigida, en función de las características del paciente (Recomendación de grado C).

Las recomendaciones actualmente vigentes en nuestro país, recomiendan utilizar FAME convencionales como tratamiento de inicio en AR. Dentro de los FAME convencionales, el MTX sigue siendo el medicamento de elección. Cuando no se obtiene una respuesta adecuada al tratamiento con MTX, se pueden utilizar otros FAME convencionales en terapia secuencial o combinada o añadir un biológico en función de las características del paciente y la presencia de factores de mal pronóstico. Ante esta situación de poder utilizar terapia biológica o FAME dirigidos en pacientes que han fracasado al tratamiento con MTX, se considera obligado conocer la evidencia que justifica el uso de uno u otro tratamiento.

Calidad de la evidencia

Se ha identificado solo un ECA que compara la eficacia de los biológicos frente a los FAME dirigidos ante fracaso a FAME convencional[167]; aunque de él se deriva otra publicación que ofrece resultados sobre desenlaces del paciente (PRO outcomes)[171]. Además, se han incluido dos ECA[169, 170] que ofrecen una comparación indirecta de TOFA frente a ADA. Por último, se ha incluido un ensayo de no inferioridad[168] de TOFA en combinación con MTX o en monoterapia, frente a ADA más MTX.

En el ECA de Taylor 2017[167] cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de BARI en combinación con MTX, en pacientes con AR con actividad moderada-grave con respuesta insuficiente a MTX,

frente a placebo o ADA + MTX, BARI demostró superioridad frente a ADA en la semana 12 en la respuesta ACR20 (70% para BARI y 61% para ADA, diferencia: 9% (IC95% 2% a 15%)). BARI también demostró superioridad frente a ADA (el cambio medio en el DAS28-PCR a la semana 12 fue de −2,24 para BARI versus −1,95 para ADA, P<0,001). En la semana 12 se obtuvo una mayor respuesta ACR20 con BARI versus placebo (70% vs. 40%, P<0,001) y de BARI versus ADA (70% frente a 61%, P = 0,014).

Los valores de la progresión radiológica en la semana 24 (LE) en porcentaje de pacientes sin progresión (cambio desde basal, porcentaje acumulado) fueron según el parámetro ΔmTSS ≤0 del 70,4% en la rama placebo, 79,1% en la de BARI (p≤0,01) y 81,1% en la de ADA (p≤0,01) y para ΔmTSS ≤0,5 fueron de 70,4% en placebo, 85,2% en BARI (p≤0,01), y 86,5% en ADA (p≤0,01). Se observó una disminución significativa en la progresión radiológica del daño estructural en la semana 24 tanto para BARI como ADA en comparación con placebo. Se concluyó que BARI era significativamente superior a placebo y numéricamente similar a ADA en eficacia (Nivel evidencia 1+).

En otra publicación de este mismo ensayo[171] BARI proporcionó una mejora significativamente mayor en la mayoría de los PRO comparados con placebo y ADA, incluyendo la función física, duración y gravedad del entumecimiento articular matinal, dolor, fatiga y calidad de vida. La mejoría se mantuvo hasta el final del estudio (semana 52).

El estudio de Fleischmann (ORAL Standard)[168] es un ECA de no inferioridad multicéntrico (194 centros en 25 países) que compara la eficacia de la monoterapia con TOFA y TOFA más MTX frente a ADA más MTX para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes con una respuesta inadecuada al MTX. A los 6 meses, la respuesta ACR50 se obtuvo en 147 (38%) de 384 pacientes que recibieron finalmente monoterapia con TOFA, 173 (46%) de 376 pacientes que recibieron TOFA y MTX, y 169 (44%) de 386 pacientes que recibieron ADA y MTX. La combinación de TOFA y MTX resultó ser no inferior a la combinación de ADA y MTX. La diferencia en la proporción de pacientes con una respuesta ACR50 para TOFA y MTX en comparación con ADA y MTX fue del 2% (98,34% IC-6 a 11), con el límite inferior del IC por encima del límite de no inferioridad preespecificado (-13%). No se mostró superioridad para ninguna comparación entre los grupos de tratamiento (Nivel evidencia 1+).

El estudio de van Vollenhoven 2012 (ORAL Standard)[169]evalúa la eficacia de TOFA o ADA en pacientes con AR activa y una respuesta inadecuada a MTX frente a placebo. Aunque este estudio no fue diseñado para comparar TOFA frente a ADA, los resultados a seis meses, muestran que el porcentaje de respuesta de ACR20 fue de 51,5% en el grupo de TOFA 5 mg, de

52,6% en el grupo de TOFA 10 mg, 47,2% en el grupo de ADA 40 mg versus 28,3% en el grupo placebo (P<0,001), para la comparación global. El estudio también refleja que hubo también mayores reducciones en la puntuación del HAQ-DI al mes 3 y porcentajes más altos de pacientes con un DAS28-4 (ESR) < 2,6 a los 6 meses de seguimiento en los grupos de tratamiento activo (TOFA y ADA) que en el grupo placebo. La conclusión del estudio fue que en los pacientes con artritis reumatoide que recibieron MTX de fondo, TOFA fue significativamente superior al placebo y fue numéricamente similar a ADA en cuanto a eficacia (Nivel evidencia 1+).

El objetivo del estudio de Fleischman 2012[170] fue comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de 5 dosis de TOFA oral o ADA en monoterapia frente a placebo en pacientes con AR activa y una respuesta inadecuada a FAME. Los resultados mostraron que el tratamiento con TOFA a dosis ≥ 3mg dos veces al día obtuvo una respuesta rápida y significativamente eficaz comparado con placebo; el porcentaje de pacientes con respuesta ACR20 en la semana 12 fue de 39,2% para TOFA 3 mg; 59,2% para TOFA 5 mg; 70,5% para TOFA 10 mg; y 71,9% para TOFA 15 mg; y un 35,9% para los pacientes en el grupo ADA, en comparación con el 22% de los pacientes que recibieron placebo. La mejoría se mantuvo en la semana 24 para el porcentaje de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70, así como para la remisión clasificada según la actividad de la enfermedad DAS28, usando la proteína C-reactiva, y el DAS28 de 4 variables con la VSG (Nivel evidencia 1+).

Tanaka *et al.* 2017[172] realizan un estudio con la finalidad de medir la eficacia y seguridad de BARI para AR en la subpoblación japonesa y evaluar si los resultados en esta subpoblación son consistentes con los resultados obtenidos en la población total. El estudio realiza un análisis de subgrupos a partir de cuatro ensayos clínicos de fase 3 (RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BACON). El porcentaje de respuesta ACR20 en los pacientes japoneses recibiendo 4 mg. de BARI fue mayor que con placebo en la semana 12 (67 versus 34%). BARI 4-mg y ADA inhibieron la progresión radiológica del daño estructural en la semana 24 y 52, en comparación con placebo. Se produjo una mejoría en las respuestas ACR20, HAQ-DI, y DAS-28-PCR ya desde la semana 1, tanto para BARI 4-mg como ADA, en comparación con placebo. El estudio concluye que BARI, con o sin MTX, parece tener una eficacia similar en pacientes japoneses.

En general, el uso de FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos (de forma preferente en combinación con FAME convencionales) se reserva a pacientes con fallo a los fármacos convencionales, principalmente el MTX. No se han encontrado grandes diferencias en términos de eficacia y/o seguridad entre los diferentes FAME biológicos, ni entre FAME biológicos y los FAME sintéticos dirigidos (TOFA o BARI).

El grupo elaborador ha tenido en cuenta que, sobre la base de la amplia experiencia de uso, la existencia de biosimilares y dado que los inhibidores de JAK acaban de ser introducidas en nuestro país, se sigue dando prioridad en nuestro entorno al uso de anti-TNF en pacientes con insuficiente respuesta a FAME convencionales. El GEG ha considerado oportuno formular una recomendación que apoya el uso de un FAME dirigido como alternativa a los FAME biológicos, si bien toda la evidencia que hay en este sentido se centra en estudios comparativos con ADA y no existen comparaciones con otros biológicos contra otras dianas terapéuticas. Dada la ausencia de comparaciones directas entre BARI y TOFA, los resultados de los ensayos clínicos no permiten establecer diferencias clínicamente relevantes entre ellos ya que el diseño de los ensayos clínicos fue ligeramente diferente.

La conveniencia de la vía oral con los FAME sintéticos dirigidos (BARI y TOFA) frente a la vía parenteral de los FAME biológicos y el efecto posiblemente más intenso en los PRO, pueden ser aspectos relevantes a considerar (preferencia del paciente, adherencia a la terapia), aunque no debe ser la base de la selección del tratamiento entre estos fármacos y los FAME biológicos.

En relación a la seguridad, de forma cualitativa, los FAME sintéticos dirigidos están en línea con el perfil de reacciones previamente descritas para agentes biológicos con ligeras diferencias. Si bien se trata de un perfil de seguridad complejo, que requiere monitorización estrecha, estas necesidades de seguimiento no parecen diferir sustancialmente de las que manejan habitualmente los reumatólogos en la AR.

7.3.3. Tratamiento con el primer agente biológico

Pregunta clínica 6

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

Resumen de la evidencia

La combinación de anti-TNF + leflunomida resulta igual de efectiva que la combinación de anti TNF + metotrexato valorada por: DAS 28[173-175], discapacidad funcional HAQ[173, 174], respuesta ACR[174], respuesta EULAR[175, 176] y progresión Rx[173]	1+, 2+

La combinación de anti-TNF + otros FAME convencionales (distintos de leflunomida) resulta igual de efectiva que la combinación de anti-TNF + metotrexato valorada por: DAS 28[173, 177], HAQ[173], respuesta EULAR[176] y progresión Rx[173].	**2+**
La combinación de rituximab + leflunomida resulta igual o más efectiva que la combinación de rituximab + metotrexato valorada por: DAS 28[178]; y más efectiva valorada por HAQ y respuesta EULAR [178].	**2-, 2+**
La combinación de tocilizumab + leflunomida resulta igual de efectiva que la combinación de tocilizumab + metotrexato en términos de : DAS 28, HAQ, ESR y CRP[179].	**2+**

Recomendaciones

En los pacientes con artritis reumatoide e indicación de tratamiento biológico que presentan contraindicación o intolerancia a metotrexato, se aconseja leflunomida en combinación con terapia biológica (Recomendación de grado B).

En la AR los agentes biológicos han demostrado en múltiples ECA doble ciego que su eficacia y supervivencia es mayor en combinación con MTX que en monoterapia[1-3].

La mayoría de los pacientes con AR tratados con biológico combina esta terapia con MTX, pero cuando éste está contraindicado, es frecuente que en práctica clínica habitual los tratamientos biológicos se administren con otro FAME convencional, a pesar de que no existen ensayos clínicos de calidad que lo avalen.

Por tanto, es necesario identificar otros FAME, que como MTX, mejoren la eficacia de los tratamientos biológicos, con un perfil de seguridad adecuado y que puedan ser prescritos cuando MTX está contraindicado, es ineficaz o produce intolerancia. Una de las alternativas que revisaremos con más detalle es la leflunomida (LEF), por su sencilla forma de administración, buena tolerancia y eficacia demostrada en ensayos clínicos[4] y por haber sido estudiada más ampliamente en combinación con terapias biológicas.

Calidad de la evidencia

Se han identificado cinco estudios (la mayoría de cohortes) que evalúan la eficacia de FAME distintos de MTX combinados con tratamientos biológicos anti-TNF, anti-CD20 (RTX) y anti-IL6 (TCZ)

Hay un estudio observacional longitudinal de una cohorte poblacional suiza de 1218 pacientes, provenientes de la base de datos *Swiss Clinical Quality Managament-RA database* que compara la efectividad, tasa de retención y seguridad de la combinación de tratamientos con anti-TNF. Establecieron tres grupos: MTX + anti-TNF (n=842), LEF + anti-TNF (n=260) y otros FAME+ anti-TNF (n=116) que son seguidos durante 17 meses. No se encontraron diferencias significativas entre las combinaciones de anti-TNF con los tres grupos de FAME, en cuanto a progresión de daño radiográfico (ANOVA: p=0,77), discapacidad funcional medida por HAQ: (ANOVA p=0,09) o actividad de la enfermedad medida por DAS28 (ANOVA: p=0,33). Tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a efectos adversos. La principal limitación de estudio es que el tamaño muestral del grupo anti-TNF + otros FAME era demasiado pequeño y heterogéneo lo que limita las conclusiones para este subgrupo. Por tanto, los autores concluyen que LEF y potencialmente otros FAME son tan eficaces y seguros como MTX en combinación con distintos anti-TNF[173] (Nivel de evidencia 2+).

Un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado, con una muestra de 120 pacientes, evalúa la eficacia y tolerabilidad de la combinación de LEF + anti-TNF (n=60) vs MTX + anti-TNF (n=60). Los pacientes en este estudio recibían primero tratamiento con MTX o LEF y se les añadió de forma aleatorizada tres anti-TNF (ETN, ADA e INF) con valoración a las 4, 12 y 24 semanas. Los dos grupos se dividieron a su vez en 3 grupos de 20 pacientes de acuerdo con el anti-TNF empleado. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (84,2%), con un promedio de 52 años de edad y 54 meses de duración de la enfermedad (SD ± 39,6) y DAS 28 basal de 5,5 ± 1,13 (MTX + anti-TNF) y 5,8 ± 1,17 (LEF + anti-TNF). A las 24 semanas no hubo diferencias significativas en variaciones DAS 28 entre los 2 grupos y 6 subgrupos (p=0,29): el grupo MTX + anti-TNF alcanzó un DAS 28 medio de 3,3 ± 1,4 (p: 0,0001) y el grupo LEF + anti-TNF de 3,5 ± 1,0 (p: 0,0001). La remisión (medida por DAS 28 < 2,6) fue alcanzada por 13 pacientes (21,6%) en el grupo MTX + anti -TNF y 10 (16,6%) en el grupo LEF + anti-TNF. En cuanto a la discapacidad funcional, hubo una reducción significativa HAQ en ambos grupos en la semana 4 (p<0,001), semana 12 (p<0,001) y semana 24 (0,0001) y no hubo diferencias entre los 2 grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en las ratios de discontinuación de tratamiento entre los 2 grupos de tratamiento (p=0,63) ni en la tasa de efectos adversos entre ambos grupos. Con estos datos se concluye que los tratamientos con anti-TNF pueden usarse no sólo en combinación con MTX, sino también con LEF, con la misma probabilidad de alcanzar mejoría clínica en pacientes con AR y sin mayor riesgo de efectos secundarios[174] (Nivel de evidencia 1+).

Hay otro estudio de cohortes, proveniente del registro alemán de biológicos RABBIT, que evalúa 1760 pacientes tratados con anti-TNF (ADA, ETN o INF) en combinación con MTX (n=1375) o LEF

(n=394) durante un periodo de seguimiento de 36 meses. La mayoría de los pacientes tenían AR de larga evolución y el porcentaje de comorbilidades era alto para todos los grupos, pero los pacientes que recibían LEF tenían mayor edad y presentaban un DAS 28 basal mayor que los de MTX. Entre un 15-27% de los pacientes anti-TNF + MTX y un 9-21% del grupo anti-TNF + LEF habían sido tratados previamente con una medicación biológica (p<0,006). Cuando se compararon las combinaciones de los tres anti-TNF con MTX y con LEF, las diferencias no fueron significativas (p=0,15, ITT p=0,08). Tampoco hubo diferencias significativas en alcanzar una buena respuesta EULAR en ambos grupos ni en la mejoría de la capacidad funcional. Las ratios de supervivencia a los 3 años fueron similares para los dos FAME en tratamiento combinado. Los autores concluyen que LEF es una alternativa válida en términos de seguridad y eficacia cuando MTX está contraindicado o es ineficaz[175] (Nivel de evidencia 2+).

Conclusiones diferentes respecto a los estudios anteriores obtiene un estudio de cohortes holandés, con una muestra total de 1933 provenientes del registro biológico DREAM, que compara la efectividad y supervivencia de seis grupos de tratamiento durante 12 meses: anti-TNF en monoterapia (n=320), anti-TNF+MTX (n=919), anti-TNF+LEF (n=80), anti-TNF+SSZ (n=103), anti-TNF +otros FAME (n=99), anti-TNF + MTX + otros FAME (n=412). La muestra incluía sólo pacientes que iniciaban su primer anti-TNF y presentaba diferencias basales entre los grupos, como el tamaño muestral y los fallos a FAME previos. Los grupos que mostraron peor evolución del DAS 28, HAQ y menor supervivencia respecto a anti-TNF+MTX fueron anti-TNF en monoterapia (β=0,572; 95% CI 0,411 a 0,734; p<0,001) y anti-TNF+LEF (β=0,297; 95% CI 0,004 a 0,589; p=0,047). Sin embargo, el HAQ en el grupo de anti-TNF+LEF, tras corregir por confusores no mostró diferencias significativas. Los autores concluyen que la mejor opción es la combinación de MTX con anti-TNF; que la monoterapia es claramente menos eficaz; y que otros FAME parecen ser una buena alternativa al MTX, excepto LEF en el que los resultados no son concluyentes[177] (Nivel de evidencia 2+).

Un estudio de cohortes del registro de biológicos de la Sociedad Británica de Reumatología, compara la eficacia de anti-TNF (INF o ETN) en monoterapia, frente a la combinación con MTX y con otros FAME en pacientes con AR durante 6 meses de seguimiento. Se trata de AR de larga evolución, graves y refractarias a varios FAME que iniciaban su primer tratamiento biológico. Los autores no encuentran diferencias significativas entre la probabilidad de alcanzar una buena respuesta EULAR en el grupo de tratamiento combinado con MTX frente a tratamiento combinado con otros FAME (OR 1,04 (95% IC 0,71 a 1,53). Tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a efectos adversos. Por tanto, concluyen que

combinaciones de anti-TNF con FAME no MTX pueden ser consideradas en pacientes intolerantes a MTX[176] (Nivel de evidencia 2+).

Hay dos estudios de cohortes que evalúan la eficacia del RTX. El primero es un estudio multicéntrico, con 2265 pacientes provenientes de 10 registros europeos que compara la efectividad y seguridad de RTX en monoterapia (n=506) y en combinación con MTX (n=1195) y LEF (n=177). El porcentaje de pacientes que alcanzan una buena respuesta EULAR a los 6 meses en el grupo de RTX + LEF (29,1%) fue superior comparado con RTX + MTX (21,1%) y con RTX en monoterapia (19,3%, p=0,02 y p= 0,01 respectivamente). Resultados similares se observaron a los 12 meses. LEF+RTX no mostró sin embargo una mejoría significativa respecto a los otros grupos en la reducción del HAQ. La tasa de efectos adversos observados fue de 10,2% (RTX + LEF), 13,2 % (RTX + MTX) y 13,9 % (RTX monoterapia). Concluyen que LEF es una alternativa segura y eficaz a MTX como terapia combinada con RTX y que dicha combinación fue levemente superior a la de RTX + MTX, siendo posible un efecto sinérgico de LEF y RTX[178] (Nivel de evidencia 2-).

El segundo es un estudio alemán proveniente del registro RABBIT de 907 pacientes con AR naïve a RTX. También compara tres grupos de tratamiento (RTX+MTX, RTX+LEF y RTX monoterapia), durante un periodo mayor, de 3 años duración. La frecuencia y tiempo de re-tratamiento con RTX fue similar en los 3 grupos (p>0,62), al igual que la mejoría en el DAS 28 a lo largo del período de estudio (p> 0,15). Dentro de los primeros 12 meses de tratamiento, el DAS 28 disminuyó 1,5 unidades y entre los 12 y 36 meses, disminuyeron 0,4 unidades de forma equivalente en todos los grupos. Sin embargo, la discontinuación terapéutica y las pérdidas fueron significativamente mayores en el grupo RTX monoterapia (HR 1,7 (95% CI 1,2 a 2,3). Los autores concluyen que los 3 grupos de tratamiento parecen ser igual de efectivos y que para los pacientes intolerantes a MTX, la combinación RTX + LEF, es una buena opción también a largo plazo[180] (Nivel de evidencia 2+).

Por lo que respecta a TCZ, otro estudio de cohortes español compara su eficacia combinado con MTX frente a la combinación con LEF. Se incluyeron 91 pacientes en los que se analizó eficacia y seguridad durante un seguimiento de 6 meses. No había diferencias basales significativas entre los grupos y eran pacientes con AR de larga evolución que habían fallado a FAME y anti-TNF; un 66% recibía glucocorticoides de forma paralela. Obtuvieron que DAS 28 mejoró en 2,23 ± 1,38 con TCZ + MTX y en 2,17 ± 1,43 con TCZ + LEF. El porcentaje de pacientes en remisión (medido por DAS 28-VSG <2,6, SDAI ≤ 3,3, CDAI ≤ 2,8 y criterios ACR-EULAR de 2010) fue similar entre los grupos. Tampoco hubo diferencias en el grupo TCZ + LEF entre quienes recibían 10 y 20 mg de LEF en cuanto a eficacia y efectos adversos. La discapacidad funcional (HAQ) mejoró en 0,64 con

TCZ + MTX y en un 0,62 con TCZ + LEF. Las ratios de efectos adversos graves por 100 pacientes/años fueron similares en ambos grupos (23,5 en el grupo TCZ + MTX vs 21,4 en TCZ + LEF el 21,4). Tampoco hubo diferencias significativas en efectos adversos menores. La conclusión es que LEF es una alternativa tan efectiva y segura como el MTX en combinación con TCZ[179] (Nivel de evidencia 2+).

Los estudios realizados con anti-TNF[173-175], son coincidentes en que LEF es igual de eficaz que MTX, si bien el ensayo clínico de Stefano *et al*.[174] obtiene mejores resultados en cuanto a mejoría del DAS28, lo que se atribuye a que la población de AR era de reciente comienzo, sin fallos previos a anti-TNF y con un DAS28 más elevado de inicio y menos daño estructural (más probabilidad de respuesta). El estudio Manders *et al*.[177] muestra sin embargo datos discordantes, no pudiendo demostrar que LEF sea igual de eficaz que MTX en combinación con anti-TNF, lo que puede ser debido a la pequeña muestra de pacientes con LEF frente a la de MTX y a presentar los grupos diferencias significativas basales en cuanto al uso previo de FAM.

En cuanto a los estudios que evalúan otros FAME distintos de MTX y LEF[173, 176, 177], los datos son consistentes en que son una alternativa eficaz a MTX, si bien no se estudian por separado estos FAME (excepto la SSZ en Manders *et al.*[177]) y además en el registro suizo de Finckh *et al*.[173] se incluye una muestra demasiado pequeña para establecer conclusiones sólidas. No disponemos de estudios que evalúan otros FAME distintos de MTX y LEF combinados con biológicos que no sean anti-TNF.

Los dos estudios con RTX[178, 180] muestran conclusiones similares acerca de la efectividad de RTX combinado con LEF, pero en el primero obtienen incluso mejores resultados que la combinación con MTX. Esto se podría atribuir a que en Chatzidionysiou *et al*.[178] el grupo de LEF tenía menor número de fracasos previos a biológicos que el grupo de MTX. Además, el estudio de Ritcher *et al*.[180] tiene mayor calidad metodológica y los datos son más homogéneos al provenir los pacientes de la misma población.

El GEG considera que los resultados obtenidos son extrapolables a la población española ya que todos provienen de registros europeos de pacientes y reflejan la experiencia y práctica clínica habitual de los reumatólogos de dichos países, que son similares a las nuestras. Además, es frecuente en nuestra práctica clínica habitual que, como en los estudios de cohortes presentados, la LEF se utilice tras fallo o intolerancia a MTX y después se añada el biológico. Sí que habría que tener precaución al extrapolar estos datos a las AR de inicio, pues en la mayoría de los estudios comentados la población estudiada contiene pacientes con AR de larga evolución con historia de fallo a FAME y biológicos previos.

Los tratamientos biológicos solamente están aprobados en ficha técnica en combinación con MTX, pero estas recomendaciones avalan la seguridad y eficacia de otros FAME (especialmente LEF) en asociación con la terapia biológica y su superioridad frente a monoterapia. Esto es útil para nuestra práctica clínica porque LEF es un fármaco con buen perfil de eficacia, seguridad y tolerancia (produce menos dispepsia y náuseas que MTX), si bien tiene un coste económico algo mayor. También en los casos en los que no ha habido respuesta clínica a MTX, es frecuente que sea cambiado por LEF y si ésta no es suficientemente eficaz, se le añada un tratamiento biológico. El GEG ha tenido presente que al utilizarse en los estudios incluidos LEF como segunda opción y poder tener los pacientes AR más graves se incurre en un sesgo de indicación; sin embargo, los resultados igualmente muestran similar eficacia que MTX en combinación con biológicos.

Respecto a otros FAME distintos de MTX y LEF, el GEG ha decidido no formular recomendaciones específicas para cada uno ya que cuentan con tamaños muestrales muy pequeños y no se han podido realizar subanálisis individuales; y porque tampoco se dispone de estudios de su eficacia junto a RTX o TZC. El GEG quiere destacar que los anti-TNF evaluados han sido ETN, INF y ADA, pero considera que los datos parecen extrapolables al resto. No se dispone de estudios con ABA. Finalmente, El GEG cree que son necesarios más estudios aleatorizados para definir el papel del tratamiento combinado de biológicos con LEF y sobre todo con otros FAME y también para establecer la persistencia de la eficacia en el tiempo y evaluar la progresión del daño radiológico a largo plazo.

Pregunta clínica 7

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

Resumen de la evidencia

El tratamiento combinado de anti-TNF con dosis de metotrexato (metotrexato) ≥10 mg/semana se asocia con una mejor respuesta clínica que la dosis de metotrexato < 10 mg/semana[181-183].	1+ +, 1+

El uso de dosis de metotrexato< 10 mg/semana se asocia a niveles más bajos de adalimumab o mayor producción de anticuerpos anti-fármaco, mientras que dosis de metotrexato ≥10 mg/semana se asocian a niveles mayores o menor producción de anticuerpos[181, 184].	1++, 2+
Las dosis de metotrexato entre 10 y 20 mg/semana parecen tener una eficacia similar cuando se combinan con adalimumab o certolizumab pegol durante los 6-12 primeros meses de tratamiento, si bien la extrapolación a otros anti-TNF y por periodos mayores de seguimiento es cuestionable[181, 183].	1+ +, 1+

Recomendaciones

En pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento combinado con metotrexato y anti-TNF se recomienda el uso de metotrexato a dosis de, al menos, 10 mg/semana (Recomendación de grado B).

Las recomendaciones de EULAR y la SER establecen que, en los pacientes con AR e indicación de tratamiento biológico, éste se utilice de manera preferente en combinación con MTX[54, 56]. Esto se debe a que se ha demostrado que las terapias biológicas, especialmente los anti-TNF, son más eficaces cuando se combinan con MTX[185-188], o incluso con otros FAME convencionales[175, 189], que cuando se usan en monoterapia.

Otra razón para usar las terapias biológicas en combinación con MTX reside en la capacidad de éste de reducir la inmunogenicidad de las mismas[184]. Este hecho también tiene relevancia desde el punto de vista de la supervivencia a largo plazo de estas terapias, dado que la inmunogenicidad de una terapia biológica se asocia a menores niveles de fármaco y a pérdida de eficacia[190].

Sin embargo, existe incertidumbre sobre cuál es la dosis más adecuada de MTX cuando se combina con un anti-TNF u otras terapias biológicas.

Calidad de la evidencia

Se han identificado 5 estudios que evalúan la eficacia de la combinación de MTX con anti-TNF. No se han encontrado estudios para contestar a la pregunta desde el punto de vista de terapias biológicas con diana terapéutica diferente al TNF.

Hay un ensayo aleatorizado doble ciego (estudio CONCERTO) en pacientes con AR con grupos paralelos de MTX en combinación con ADA que evalúa el impacto de las dosis semanales de MTX -de 2,5/ 5 / 10/ 20 (mg), durante 26 semanas-, sobre la eficacia, seguridad y niveles de ADA. Se incluyeron pacientes con AR activa naïve a terapia biológica y MTX (N=395). La proporción de pacientes que alcanzó baja actividad (DAS28-PCR <3,2) para las diferentes dosis de MTX fue de 42,9%, 44,0%, 56,6% y 60,2% respectivamente. En general las respuestas DAS28, ACR, SDAI y CDAI fueron similares para las dosis de 10 y 20 mg/semana de MTX, siendo estas superiores a las de 2,5 y 5 mg/semana. El daño estructural fue similar entre los grupos y se observó una tendencia a mayores efectos adversos (gastrointestinales, infecciones y caída de cabello) con dosis más altas de MTX. Además, las concentraciones de ADA fueron similares en los grupos de MTX 10 y 20 mg/semana, siendo estas superiores a las de 2,5 y 5 mg/semana. El estudio concluye que dosis crecientes de MTX en combinación con ADA se asocian a una mejor respuesta clínica, aunque las dosis de 10 y 20 mg semanales de MTX parecen equivalentes, incluso desde el punto de vista farmacocinético[181] (Nivel de evidencia 1++).

Un estudio aleatorizado, doble ciego, de brazos paralelos (estudio MUSICA) evaluó el resultado de reducir la dosis de MTX al iniciar tratamiento combinado con ADA en pacientes con AR y respuesta inadecuada a MTX. Se analizó la no inferioridad en cuanto a respuesta clínica y ultrasonográfica de la dosis de 7,5 mg/semana de MTX frente a la de 20 mg/semana en combinación con ADA. Incluye 309 pacientes que se aleatorizan al comienzo del tratamiento con ADA a ambas dosis de MTX y se siguen durante 24 semanas. El resultado no alcanza el nivel de no inferioridad por lo que se deduce que las dosis de 7,5 mg /semana de MTX es inferior a la de 20 mg/semana, cuando se combina con ADA[182] (Nivel de evidencia 1+).

Otro estudio analiza el impacto de la dosis de MTX cuando se combina con CZP. En este caso se trata de un análisis preespecificado de subgrupos de 2 estudios fase III RAPID 1 y RAPID 2, aleatorizados, doble ciego y de brazos paralelos, en pacientes con AR y respuesta inadecuada a MTX. Un total de 638, 635 y 325 pacientes recibieron CZP 200 mg, CZP 400 mg y placebo respectivamente cada 2 semanas. Los pacientes estaban recibiendo una dosis de MTX ≥ 10 mg/semana y se dividieron para el análisis en 2 grupos en función de la dosis de MTX: <15 mg/semana y ≥15 mg/semana. No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a medidas de eficacia clínica (respuesta ACR y DAS28) ni daño estructural a las 24 semanas, mientras que los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de dosis más alta de MTX. Es importante resaltar que el grupo de <15 mg representaba en realidad dosis entre 10 y 15 mg/semana (salvo alguna violación de protocolo) debido al criterio de inclusión de MTX ≥ 10

mg/semana. El estudio concluye que dosis de MTX ≥10 mg/semana tienen una eficacia similar cuando se combinan con CZP[183] (Nivel de evidencia 1+).

Un estudio abierto prospectivo (estudio GO-MORE) evaluó GOL en combinación con FAMEc en AR. Se incluyeron 3366 pacientes con AR. De ellos 2663 estaban recibiendo MTX concomitante. No se observaron diferencias en la respuesta EULAR entre las dosis de MTX <10 mg/semana (n=142), 10-15 mg/semana (n=526) o ≥15 mg/semana (n=1995), si bien existen factores de confusión como la inclusión en este análisis de pacientes con combinaciones de FAMEc[191] (Nivel de evidencia 2+).

Una cohorte holandesa evaluó el efecto de varias dosis de MTX sobre la inmunogenicidad de ADA en 272 pacientes con AR. Se distribuyeron en 4 grupos: sin MTX (n=70), dosis baja de MTX (5-10 mg/semana, n=40), dosis intermedia (12,5-20 mg/semana, n=54) y dosis alta (≥22,5 mg/semana, n=108). Los pacientes con MTX tuvieron menos anticuerpos anti-ADA que los que no recibieron este fármaco, observándose una tendencia a menor frecuencia de anticuerpos al aumentar la dosis de MTX, que solo fue significativa entre la dosis alta y la baja[184] (Nivel de evidencia 2+).

El grupo elaborador considera que existe una buena concordancia entre los estudios. Hay coincidencia en que, al combinarse con un anti-TNF, la dosis de MTX ≥10 mg/semana tiene mayor eficacia[181-183] y la dosis < 10 mg/semana es menos eficaz[181, 182]. La única discordancia la representa el estudio GO-MORE que no encuentra menor eficacia con dosis de MTX < 10 mg/semana en combinación con GOL, pero este estudio tiene más factores de confusión.

En cuanto al efecto de la dosis de MTX sobre los niveles de fármaco o la inmunogenicidad de los tratamientos biológicos, existe concordancia de que dosis de MTX menores de 10 mg se asocian a niveles más bajos de ADA o mayor producción de anticuerpos anti-fármaco, mientras que dosis de MTX ≥10 mg/semana se asocian a niveles mayores o menor producción de anticuerpos[181, 184]. También es consistente la evidencia de que dosis > 10 mg/semana de MTX no tienen beneficio añadido sobre eficacia ni sobre niveles de fármaco cuando se combinan con anti-TNF[181, 183, 184], si bien la duración limitada de estos estudios obliga a ser cauteloso en la conclusión.

El grupo elaborador considera que estos resultados son directamente aplicables en nuestro sistema de salud dado que representan una situación frecuente en el tratamiento de la AR. Al elaborar la recomendación, por tanto, el GEG considera que puede generalizarse la conclusión obtenida con ADA, CZP y GOL a otros agentes anti-TNF, por el patrón común de respuesta clínica de estos fármacos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la diferente estructura de otros

anti-TNF como IFX o ETN puede tener consecuencias sobre la inmunogenicidad y por lo tanto sobre los resultados de eficacia.

Por otra parte, la dosis adecuada de MTX cuando se combina con un anti-TNF es una pregunta de gran impacto clínico porque representa una situación muy frecuente en la práctica reumatológica, para la que no había una contestación clara. La recomendación de una dosis mínima de 10 mg/semana es conservadora en el sentido de que no define si es suficiente esa dosis o conviene utilizar otras más altas; aunque la evidencia existente apoya la idea de eficacia similar de dosis superiores a 10 mg, la duración limitada de los estudios y algunas posibles diferencias en inmunogenicidad ha hecho que el GEG decida formularla en estos términos.

Pregunta clínica 8

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

Resumen de la evidencia

TCZ en monoterapia ha demostrado más eficacia que adalimumab en monoterapia valorado por cambio en DAS28VSG, remisión y LDA por DAS28 VSG, respuesta EULAR buena y moderada y ACR20, ACR 50 y ACR 70; pero no demuestra más eficacia evaluado por HAQ, SF-36 y fatiga según FACIT[192].	**1+**
Sarilumab en monoterapia ha demostrado más eficacia que adalimumab en monoterapia en la reducción de signos y síntomas en pacientes con AR en los que no se puede utilizar metotrexato[193].	**1+**
Adalimumab en combinación con metotrexato es igual de eficaz que certolizumab pegol en combinación con metotrexato valorado por ACR20 y LDA por DAS28 VSG[194].	**1+**
Adalimumab y abatacept en combinación con metotrexato han demostrado la misma eficacia valorados por ACR20, ACR50, ACR 70, DAS28PCR, LDA por DAS28PCR, remisión por DAS28 PCR, SDAI, CDA, y boolena, HAQ, RAPID 3, fatiga, PRO y puntación radiológica método Sharp modificado por van der Heijde[195, 196].	**2+**

Adalimumab y etanercept en combinación con FAME, han demostrado la misma eficacia valorados por persistencia de tratamiento, DAS28 PCR y respuestas EULAR buena o moderada[197].	1-
Rituximab ha demostrado la misma eficacia que los anti-TNF adalimumab o etanercept valorados por ACR20, ACR50, ACR 70, DAS28 remisión, buena y moderada respuesta EULAR[198].	1-

Recomendaciones

En los pacientes con artritis reumatoide no es posible recomendar un determinado agente biológico en primera línea cuando se usa asociado a metotrexato (Recomendación de grado B).
En caso de monoterapia se recomienda el uso de un anti-IL6 frente a un anti-TNF (Recomendación de grado B).

Actualmente existen 9 agentes biológicos disponibles en nuestro medio con indicación en AR, dirigidos contra dianas patogénicas diferentes (TNF, linfocito B, molécula de co-estimulación e IL-6). Los diferentes ensayos de desarrollo han demostrado seguridad y eficacia de todos ellos en pacientes con AR y respuesta inadecuada o intolerancia a FAME convencionales. Una decisión clínica compleja es elegir qué diana terapéutica bloquear y con qué agente en el paciente que va a ser tratado por primera vez con un agente biológico por lo que es especialmente relevante disponer de recomendaciones al respecto.

Calidad de la evidencia

Se han identificado seis ECA que evalúan si hay diferencia de eficacia entre los distintos biológicos utilizados en primera línea para pacientes con AR. Dos de ellos utilizan el biológico en monoterapia[192, 193] y en cuatro estudios el biológico puede usarse combinado con un FAME convencional[194-198].

Un ECA doble ciego, fase III, de 24 semanas de duración (estudio ADACTA), que evaluó la superioridad del tratamiento en 326 pacientes con AR intolerantes a MTX o en los que no se considera adecuado el uso de MTX y que no han recibido tratamiento previo con TB. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir TCZ o ADA. Los autores concluyen que la monoterapia

con TCZ es superior a monoterapia con ADA en la reducción de signos y síntomas en pacientes con AR en los que no se puede utilizar MTX[192] (Nivel de evidencia 1+). Hay un ECA doble ciego, fase IV, de 24 semanas de duración (estudio MONARCH) de pacientes con AR intolerantes a MTX o en los que no se considera adecuado el uso de MTX y que no han recibido tratamiento previo con TB. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir sarilumab o ADA. Los autores concluyen que la monoterapia con sarilumab es superior a monoterapia con ADA en la reducción de signos y síntomas en pacientes con AR en los que no se puede utilizar MTX[193] (Nivel de evidencia 1+). Se desconoce si los hallazgos de estos dos estudios son extrapolables a otros anticuerpos monoclonales anti-TNF o a ETN.

Hay un ensayo clínico pragmático de 52 semanas de duración (estudio RED-SEA) de 125 pacientes con AR, con enfermedad activa a pesar de uso previo de al menos dos FAME y que no habían recibido tratamiento previo con TB. Existían diferencias basales entre grupos respecto a uso previo de HCQ y prednisolona. Se aleatorizó a los pacientes a recibir ETN o ADA. Los autores enfatizan que es un estudio diseñado para reflejar práctica clínica habitual y que, en este contexto, ADA no es inferior a ETN en términos de persistencia del tratamiento a los 2 años. Los autores reconocen como limitación que solo un porcentaje de los pacientes que iniciaron el tratamiento con un agente anti-TNF en los centros participantes participaron en el estudio, así como que una limitación potencial es haber realizado un estudio de no inferioridad en lugar de un estudio de equivalencia[197] (Nivel de evidencia 1-).

Un ECA (estudio EXXELERATE) evaluó la superioridad del tratamiento en 646 pacientes con AR activa, en tratamiento con dosis estables de MTX, sin exposición previa a agentes biológicos. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir CZP+MTX o ADA+MTX. Los autores concluyen que CZP+MTX no es superior a ADA+MTX. Los autores comentan que los datos sólo son aplicables a los dos agentes anti-TNF incluidos en el estudio[194] (Nivel de evidencia 1+).

Un ECA clínico fase III (estudio AMPLE) evaluó la no inferioridad del tratamiento en 646 pacientes con AR activa y al menos 2 de las siguientes condiciones: a) FR o anti-CCP positivo o b) VSG o PCR elevadas, en tratamiento concomitante con dosis estables de MTX, sin exposición previa a agentes biológicos. Se aleatorizó a los pacientes a recibir ABT+MTX o ADA+MTX. El ensayo evaluó desenlaces radiológicos. Los autores concluyen que ABT posee una eficacia y seguridad comparables a ADA y que la inhibición de la progresión radiológica al año es similar entre ambos grupos; además en estos pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX, ADA y ABT producen mejorías de *PRO* comparables[195, 196] (Nivel de evidencia 2+).

Un ECA abierto aleatorizado (Estudio ORBIT) evaluó la no inferioridad, en 329 pacientes con AR activa a pesar de tratamiento con al menos dos FAME convencionales, incluyendo MTX, con FR

y/o anti-CCP positivos y sin exposición previa a agentes biológicos. Se permitía tratamiento concomitante, uso con AINE, analgésicos y FAME, así como cambio de dosis de los mismos. Se aleatorizó a los pacientes a recibir RTX o ADA o ETN. Los autores concluyen que RTX no es inferior a un agente anti-TNF. La única diferencia entre tratamientos fue el porcentaje de pacientes que continuaba en tratamiento con terapia inicial sin necesidad de cambio (81 % en grupo RTX frente a 68 % grupo anti-TNF)[198] (Nivel de evidencia 1-).

El GEG ha tenido presente que ninguno de los estudios de comparación directa de diferentes agentes biológicos identificados en la revisión sistemática han podido demostrar superioridad de un agente frente a otro, salvo el caso del uso de TCZ y el sarilumab frente a ADA, todos en monoterapia, en pacientes con intolerancia a MTX o en los que no se considera adecuado usar MTX.

El GEG considera que los resultados obtenidos son extrapolables a la población española ya que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos identificados en la revisión sistemática son similares en sus características demográficas y clínicas a la población con AR atendida en las consultas españolas.

La ausencia de datos que demuestren que un agente biológico es más eficaz que otro tras respuesta inadecuada a FAME convencionales pone de manifiesto la conveniencia de una toma de decisión individualizada con respecto a qué diana patogénica bloquear y con qué producto.

Esta decisión debería basarse en la integración de las características individuales del paciente, de la presencia de determinados antecedentes médicos y comorbilidades, así como de las preferencias del paciente.

Atendiendo a su ficha técnica, RTX está indicado exclusivamente en pacientes adultos con AR que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME, incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del TNF.

Pregunta clínica 9

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

Resumen de la evidencia

En pacientes con AR activa de reciente comienzo que no habían recibido metotrexato o a dosis mínimas:	
El tratamiento con baricitinib en monoterapia ha demostrado mayor eficacia que el tratamiento con metotrexato en monoterapia, mejorando las tasas de respuesta (ACR 20, ACR 50 y ACR 70), el porcentaje de pacientes con baja actividad o remisión de enfermedad (SDAI, CDAI y DAS 28) y PRO outcomes (HAQ-DI, valoración del dolor y de la enfermedad) pero sin reducir significativamente la progresión del daño estructural (SHS score) a 12 meses[199, 200].	1+
El tratamiento con tofacitinib (a dosis de 5 mg o 10 mg, 2 veces/día) ha demostrado mayor eficacia que el tratamiento con metotrexato en monoterapia, mejorando las tasas de respuesta (ACR 20, ACR 50 y ACR 70), el porcentaje de pacientes con baja actividad o remisión de enfermedad (DAS 28), PRO outcomes (HAQ-DI, valoración del dolor y de la enfermedad) y reduciendo la progresión del daño estructural (*modified total Sharp score*) a 24 meses[201, 202].	1+
El tratamiento con tofacitinib mejora el edema de médula ósea y los índices de erosiones a 12 meses en la RMN, pero sin mejorar de forma significativa la sinovitis[203].	1-

Recomendaciones

En aquellos pacientes con indicación de tratamiento con FAME biológico o FAME dirigido en los que por cualquier razón no se pueden utilizar combinados con FAME convencionales, el

grupo elaborador considera que el uso de inhibidores de JAK en monoterapia es una alternativa terapéutica adecuada (Recomendación de grado √).

Desde su aprobación en la década de 1980, MTX se ha convertido en la terapia modificadora de la enfermedad mejor estudiada y el medicamento utilizado con mayor frecuencia en todo el mundo en el tratamiento de la AR. A dosis baja MTX en monoterapia es más eficaz para controlar los signos y síntomas, reducción de la discapacidad y prevención del daño estructural que cualquiera de los otros FAME no biológicos[204]. Sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes con AR son intolerantes al tratamiento con MTX, y la interrupción del MTX es común en la práctica clínica[205, 206]. Por lo tanto, determinar si las nuevas terapias para la AR pueden ser una alternativa al MTX en pacientes que no pueden tomar o no lo toleran puede ser importante para comprender la utilidad potencial de cualquier tratamiento nuevo en esta patología.

Calidad de la evidencia

La evidencia identificada proviene de estudios comparativos con MTX en monoterapia. No se ha identificado ningún estudio comparativo con biológicos en monoterapia. Se han seleccionado tres ECA[199, 201, 203] y también dos publicaciones adicionales de estos ensayos[200, 202].

El tratamiento con BARI en monoterapia ha demostrado mayor eficacia que el tratamiento con MTX en monoterapia, mejorando las tasas de respuesta (ACR 20, ACR 50 y ACR 70), el porcentaje de pacientes con baja actividad o remisión de enfermedad (SDAI, CDAI y DAS 28) y los resultados referidos por los pacientes —*patient-reported outcomes* (PRO)— (valoración del dolor y de la enfermedad HAQ-DI)[199, 200] (Nivel de evidencia 1+).

El tratamiento con TOFA (a dosis de 5 mg o 10 mg, 2 veces/día) ha demostrado mayor eficacia que el tratamiento con MTX en monoterapia, mejorando las tasas de respuesta (ACR 20, ACR 50 y ACR 70), el porcentaje de pacientes con baja actividad o remisión de enfermedad (DAS 28), los PRO (HAQ-DI, la valoración del dolor y de la enfermedad) a 24 meses[201-203] (Nivel de evidencia 1+, 1-).

El tratamiento con TOFA mejora el edema de médula ósea y los índices de erosiones a 12 meses, pero sin mejorar de forma significativa la sinovitis[203] (Nivel de evidencia 1-).

En el estudio Oral strategy en pacientes con AR y respuesta insuficiente a MTX que se tratan con la combinación de ADA + MTX, TOFA + MTX y TOFA en monoterapia hay evidencia de la respuesta en monoterapia de TOFA. Aunque los resultados del estudio no cumplen los criterios

de no inferioridad comparado con las otras 2 combinaciones, los resultados crudos de respuestas ACR y mejorías EULAR son relevantes. Aunque no existe una comparación formal con otro brazo en monoterapia es la única referencia que se puede aportar[199].

No existen ensayos que comparen estos fármacos en monoterapia comparados con biológicos en monoterapia.

El GEG considera que los resultados de los estudios identificados son consistentes y van en la misma dirección en cuanto a demostrar una mayor eficacia de los inhibidores de la JAK en el control de la actividad de la AR respecto del MTX, pero estos estudios son aplicables solo a los pacientes con AR de reciente comienzo (menos de 2 años de evolución) y sin tratamiento previo.

El GEG entiende que estos resultados no deben de ser extrapolados a pacientes con AR establecida y no hay datos que comparen su eficacia frente a un biológico en monoterapia.

Además, al formular las recomendaciones el GEG ha tenido en cuenta que los resultados de los estudios identificados no son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario ya que se circunscriben a pacientes con AR de reciente comienzo y sin tratamiento previo con FAME convencionales. En estos pacientes el uso de inhibidores de la JAK está fuera de indicación según la normativa española y europea. El GEG entiende que la generalización de estos estudios a otros escenarios clínicos que incluyan pacientes con AR establecida y que tengan fallo o intolerancia a FAME convencionales es inadecuada y debe de basarse en evidencia que actualmente no existe.

El GEG estima que hasta que se realicen estudios de farmacoeconomía que sustenten una ampliación del uso de los inhibidores de la JAK en monoterapia en pacientes con AR de reciente comienzo naïve a FAME convencionales, o que se comparen mediante ensayos clínicos los inhibidores de la JAK y FAME convencionales en pacientes con AR establecida esta pregunta tiene solo interés como ejercicio teórico.

7.3.4. Tratamiento del paciente que falla al primer biológico

Pregunta clínica 10

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

Resumen de la evidencia

El uso de fármacos biológicos no anti-TNF (rituximab, abatacept o tocilizumab) en pacientes con AR tras fallo a un primer anti-TNF es más eficaz que el uso de un segundo anti-TNF. Probabilidad de alcanzar una respuesta EULAR buena o moderada (69% vs 52%, OR 2,06 (IC95% 1,27, 3,37) grupo no anti-TNF vs grupo anti-TNF[207].	2++
El uso de tocilizumab en pacientes con AR tras un fallo a un primer anticuerpo monoclonal anti-TNF es más eficaz que el uso de abatacept (DAS28-PCR 12 meses tocilizumab 2,51 (1,1) vs abatacept 3,22 (1,1), p= 0,001)), pero similar al uso de etanercept[208].	2-
No existen diferencias significativas en cuanto a la mejoría funcional con el uso de no anti-TNF (rituximab, abatacept o tocilizumab) comparado con el uso de un segundo anti-TNF en pacientes con AR tras fallo a un primer anti-TNF[207].	2++
No hay datos sobre progresión radiográfica comparando estrategias con un segundo anti-TNF con fármacos biológicos no anti-TNF en pacientes con AR tras fallo a un primer anti-TNF[207-209].	2++,2-

Recomendaciones

En pacientes con artritis reumatoide tras respuesta inadecuada al primer anti-TNF, se puede usar un segundo anti-TNF o un biológico dirigido a otra diana terapéutica, en función del tipo de ineficacia y de las características del paciente (Recomendación de grado D).

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)-α se han demostrado eficaces en control de los signos y síntomas y en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con AR que muestran

una respuesta insuficiente al MTX[210]. Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes[211] en tratamiento con anti-TNF presentan una respuesta insuficiente según las recomendaciones internacionales[54].

La utilización de un segundo agente anti-TNF después de fracaso de un primer agente anti-TNF en estos pacientes, es una alternativa razonable. La estructura molecular de los inhibidores de TNF (ADA, CZP, ETN, GOL e IFX), su diferente afinidad por el TNF-α unido a membrana y el soluble, la capacidad para bloquear la linfotoxina-α y el hecho que la pérdida de eficacia de los fármacos biológicos se debe a la generación de anticuerpos[190], implica que la falta de eficacia de un fármaco anti-TNF, no permita excluir la eficacia potencial de otro. Dos ensayos aleatorios controlados con placebo han mostrado que aproximadamente la mitad de los pacientes con AR con respuesta insuficiente a un inhibidor del TNF-α respondieron a un segundo fármaco anti-TNF[212, 213], incluso en no respondedores primarios[194]. Sin embargo, el cambio a una terapia no dirigida por TNF puede ser también una estrategia aceptable[214-216]. Los productos biológicos no-TNF más utilizados son ABA, un inhibidor de la coestimulación de células T; RTX, un agente que elimina las células B; y TCZ, un inhibidor del receptor de la interleucina 6 (IL-6). Diversos estudios observacionales han comparado un agente biológico no anti-TNF frente a un segundo agente anti-TNF en pacientes con AR con respuesta insuficiente a un inhibidor de TNF-α[217-219].

A pesar de estas y otras evidencias, a día de hoy no se ha establecido una recomendación por sociedades científicas sobre si en pacientes con AR en los que fracase un primer fármaco anti-TNF se debe intentar utilizar un segundo anti-TNF u otro biológico no anti-TNF.

Calidad de la evidencia

Se han identificado tres estudios que evalúan la eficacia de biológicos tras respuesta inadecuada al primer anti-TNF.

Hay un ECA abierto en el que se compara la eficacia de un biológico no anti-TNF respecto de un segundo anti-TNF en 292 pacientes con AR con respuesta insuficiente a un primer anti-TNF. La elección del fármaco concreto la realizó el médico responsable, una vez asignado 1:1 a continuar con anti-TNF (ADA, IFX, CZP, ETN o GOL) o no anti-TNF (TCZ, ABA o RTX) a las dosis habituales según ficha técnica durante un periodo de seguimiento de 54 semanas. La evaluación se hizo por un investigador no ciego. Los datos de efectividad del grupo no anti-TNF *versus* grupo anti-TNF muestran la probabilidad de alcanzar la respuesta EULAR buena/ moderada a los 6 meses (69% vs 52%; OR 2,06; IC95% 1,27 a 3,37) y la de baja actividad (27,8% vs 44,6%; OR 2,09; IC95% 1, 27 a 3,43) respectivamente. No se observaron cambios en la funcionalidad evaluada por HAQ entre los dos grupos y no se aportaron datos de progresión radiológica. No se pueden extraer

diferencias entre cada fármaco individual. Las limitaciones del estudio fueron: 1) evaluación se hizo por un investigador no ciego; 2) el 40% de los pacientes estaban en monoterapia; y 3) la evaluación se hizo por DAS28, lo que favorece probablemente al TCZ[207] (Nivel de evidencia 2++).

Hay un subanálisis de un estudio de cohortes con una parte retrospectiva y otra prospectiva en 12 instituciones japonesas. El objetivo fue comparar la eficacia y las tasas de retención a los 12 meses de 3 biológicos (ABA n=25, TCZ n=38 o ETN n=26) tras cambio por ineficacia a un primer biológico ac. monoclonal anti-TNF. A las 52 semanas, TCZ obtuvo una mejor eficacia clínica, en términos de DAS28-PCR en comparación con ABA (TCZ 2,51±1,12; ABA 3,22±1,11; p= 0,016) pero no respecto de ETN. Los tres fármacos demostraron una buena eficacia a las 52 semanas en la evaluación basada en CDAI. Las tasas de remisión y de baja actividad al final del estudio fueron: ABA 20,7 y 49,8%; TCZ 28,6 y 68,2%; ETN 20,6 y 70,6%, respectivamente. El riesgo de sesgo del estudio es elevado, ya que se trata de análisis crudos sin ningún ajuste por factores de confusión. Además, los grupos de pacientes incluidos son pequeños para realizar comparaciones[208] (Nivel de evidencia 2-).

Hay un estudio de cohortes prospectivo realizado en 9 hospitales en España cuyo objetivo principal era evaluar la eficacia y la seguridad a los 6 meses del tratamiento de pacientes con AR con RTX, un solo ciclo (n=54) en comparación con ETN (n=23), ADA (n=16) o IFX (n=10). Las medias de DAS28: RTX 4,2±2,1 vs anti-TNF 4,76±1,9 y las diferencias de HAQ: RTX - 0,82± 0,7 vs anti-TNF - 0,59± 0,7 no difirieron entre los dos grupos. Las respuestas EULAR, buena/moderada/sin respuesta a los 6 meses fueron RTX: 35%/43%/22% y anti-TNF: 40%/34%/26%, respectivamente. Solo se observó una reducción significativa en la VSG en el grupo del RTX. El riesgo de sesgo del estudio es elevado, dado el tamaño de la muestra y la ausencia de ajustes por factores de confusión. El subgrupo de pacientes que recibió RTX tenía mayor actividad basal (DAS28)[209] (Nivel de evidencia 2-).

A la vista de la escasa evidencia encontrada relacionada con la pregunta clínica, se considera oportuno mencionar algunos estudios identificados que, aunque no cumplen todos los criterios de inclusión, y por tanto se han excluido del cuerpo de la evidencia, han ofrecido información adicional complementaria a la hora de elaborar las recomendaciones.

Un estudio controlado con comparador activo incluye 139 pacientes con AR y fallo a un primer anti-TNF que se aleatorizaron a uno de tres grupos: un segundo anti-TNF, RTX, o ABA intravenoso. Los DAS28 medios (DE) a los 12 meses fueron similares en los tres grupos: 3,8±1,2 para ABA; 3,4±1,2 para RTX y 3,5±1,5 para los anti-TNF (diferencias NS). Los datos de HAQ tampoco son diferentes entre grupos[220].

Hay tres estudios que son subanálisis de estudios de cohortes y presentan datos de eficacia clínica con DAS28 a los 6 meses de la administración de RTX comparados con la administración de un anti-TNF alternativo. A los 6 meses el subanálisis del registro ARTIS sueco muestra un cambio en DAS28 mayor en el grupo de RTX, frente al grupo de Ac monoclonales anti-TNF (-1,70±1,8 vs -0,67±1,4; p<0,001), mientras que no existieron diferencias frente a ETN (-1,40±1,5, NS)[217].

A los 6 meses el estudio de Emery *et al.* [218] muestra una mayor mejoría del DAS28-VSG en pacientes en tratamiento con RTX que con anti-TNF (-1,5±0,2 vs -1,1±0,2; p=0,007). Además, mostró que una mayor proporción de pacientes con RTX alcanzaron una mejoría > 1,6 unidades en el DAS28VSG (36% vs 29%; p= 0,01). Sin embargo, no mostró diferencias en la mejoría del DAS28PCR (anti-TNF - 1,3± 0,3) vs RTX - 1,4± 0,3, NS).

En el subanálisis del registro BSRBR británico[221] el grupo de RTX no mostró una mayor mejoría del DAS28 que el grupo con un segundo anti-TNF (RTX - 1,3; IC95%; - 1,5 a - 1,2) vs anti-TNF - 1,2; IC95%; - 1,3 a - 1,1; p= 0,1), aunque si una mayor proporción de pacientes alcanzaron un estado de remisión definido por DAS28VSG (OR 1,34; IC95%; 1,05 a 1,70) a favor de RTX. En resumen, dos estudios muestran una mayor proporción de pacientes con RTX alcanzando una respuesta EULAR buena o buena/moderada a los 6 meses RTX: RTX 23% vs anti-TNF Ac. monoclonales 14%, p= 0,003[217] y 55% vs 47%; OR 1,31; 1,02 a 1,69[221].

En el aspecto de función física, tres estudios no detectan diferencias a los 6 meses en el cambio medio de HAQ entre el grupo tratado con RTX y el grupo tratado con anti-TNF[217, 218, 221], aunque uno de ellos muestra una mayor proporción de pacientes que mejoran su función por encima de la diferencia mínima clínicamente relevante (diferencia HAQ mayor a 0,22); OR 1,49; 1,07 a 2,08) a favor de RTX[221].

Se han encontrado también 6 estudios que incluyen pacientes con AR con fallo a anti-TNF en cualquiera línea[219, 222-226]. Fueron descartados para su inclusión en el cuerpo de la evidencia porque no se podían extraer datos específicos de los pacientes que habían recibido solamente un anti-TNF previo. Tres estudios del registro suizo SCQM-RA comparan el uso de RTX frente a anti-TNF en pacientes con respuesta inadecuada a, al menos, un anti-TNF[222-224]. El primero se centra en eficacia, el segundo explora los subgrupos que presentan una mejor respuesta y el tercero explora desenlaces de función y de daño estructural. A los 12 meses el grupo de RTX presenta una mejoría mayor del índice DAS28VSG a 12 meses que el grupo con anti-TNF (diferencia entre grupos - 0,34; IC95%; -0,14 a -0,53)[224]. La media del HAQ en el grupo de RTX a los 36 meses es menor que en el grupo de anti-TNF (diferencia media entre los grupos 0,14;

IC95%; 0,04 a 0,35). Solo uno de estos tres estudios evalúa la progresión radiográfica de RTX comparado con anti-TNF tras fallo a, al menos, un anti-TNF previo mediante el *score de Ratningen* para erosiones[224]. No se observaron diferencias en la proporción de pacientes con nuevas erosiones ni en la progresión del índice.

Dos estudios del registro americano CORRONA comparan el uso de anti-TNF frente a RTX[226] o frente a ABA[219] en pacientes con AR y exposición previa a, al menos, un anti-TNF. Con RTX una mayor proporción de pacientes alcanzaron el estado de remisión o baja actividad inflamatoria a los 6 meses (por CDAI) que con anti-TNF: RTX 37% vs anti-TNF 29%; OR 1,54; 1,00 a 2,36). Sin embargo, no se observaron diferencias en la reducción del CDAI ni en la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR50 modificado o ACR70 modificado. Además, se muestra una mayor proporción de pacientes que mejoran su función por encima de la diferencia mínima clínicamente relevante (diferencia HAQ mayor a 0,25) RTX 34% vs anti-TNF 24%; OR 1,66; 1,07 a 2,59). El estudio que compara la administración de ABA frente a anti-TNF no muestra diferencias significativas en el cambio en CDAI a los 6 y 12 meses, en la respuesta ACR20 y 70 modificado ni en la remisión definida por CDAI. Se observa una mayor proporción de respuestas ACR50 modificado en el grupo en ABA (20% vs 15%; OR 1,40; 1,05 a 1,85) y que alcanzan la remisión definida por DAS28 (ABA 20% vs anti-TNF 17%; OR 1,55; 1,01 a 2,36). Tampoco hay diferencias entre la proporción de pacientes que alcanza un cambio en el HAQ superior a 0,25 unidades a los 6 meses entre los pacientes tratados con las dos opciones.

Por último, un estudio de cohortes no basado en registro compara 533 pacientes con anti-TNF con 591 pacientes con RTX, con AR y fallo previo a al menos un anti-TNF. El estudio no mostró diferencias entre la reducción del DAS28-VSG entre el grupo de RTX y el grupo de anti-TNF a los 6 meses ni a los 12 meses. En cambio, muestra una mayor proporción de respuesta EULAR buena o moderada con RTX frente a anti-TNF (59% vs 45%, p= 0,003)[225].

El GEG considera que los resultados de los estudios identificados son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario ya que los fármacos evaluados son de uso común en nuestro entorno y la pregunta que motiva esta revisión se da de forma muy habitual en el manejo de los pacientes con AR en la práctica clínica habitual.

Al formular la recomendación para esta pregunta solamente se ha podido tener en cuenta el estudio de Gottenberg[207]; aunque debe reseñarse que presenta algunas limitaciones relacionadas con el cegamiento en la evaluación de la respuesta y con la existencia de un porcentaje muy elevado de pacientes en monoterapia que favorece la respuesta en la utilización

de TCZ. No obstante, el grupo elaborador de la guía considera que los resultados de otros estudios mencionados no contradicen la recomendación emitida[214, 217-219, 221-227].

Finalmente, el GEG ha decidido emitir una recomendación en la que no se prioriza la utilización de un biológico anti-TNF o uno no anti-TNF en pacientes con AR que hubieran fallado a un anti-TNF, ya que la evidencia existente no ofrece datos concluyentes sobre la superioridad de un tratamiento frente a otro.

Pregunta clínica 11

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

Resumen de la evidencia

En pacientes con AR y fracaso a tratamiento con FAME biológico tanto el tratamiento con otro FAME biológico como con un FAME dirigido puede resultar eficaz[228-230].	1+
No se han encontrado estudios en pacientes con AR y fracaso a tratamiento con FAME biológico que comparen directamente FAME dirigidos con FAME biológico[228-230].	1+
Hay evidencia indirecta de que tofacitinib (5 mg/12 h) combinado con metotrexato muestra una eficacia similar a la de abatacept, tocilizumab, golimumab y rituximab combinados con FAME en las tasas de respuesta ACR20, ACR50, ACR70 y HAQ en pacientes con AR y fracaso a tratamiento con FAME biológico[230].	1+
Tocilizumab (8 mg/Kg) podría aportar un beneficio algo mayor a otros FAME (abatacept, tocilizumab [4 mg/Kg] y rituximab) y tofacitinib en las tasas de respuesta ACR20 y ACR50 en pacientes con AR y fracaso a tratamiento con FAME biológico[228].	1+

Recomendaciones

En pacientes con artritis reumatoide, tras el fracaso a tratamiento con fármacos biológicos, independientemente del número y mecanismo de acción, puede utilizarse tanto un fármaco biológico como un fármaco dirigido (Recomendación de grado B).

Tras la aparición sucesiva de cada vez mayor número de fármacos biológicos con distinto mecanismo de acción, la generalización de su empleo y la más reciente disponibilidad de los fármacos dirigidos, actualmente la duda más frecuente en su empleo es la que surge en la elección del fármaco a administrar a un paciente concreto. En este contexto uno de los escenarios más habituales es la elección del fármaco a utilizar en un paciente con AR en el que ha fracasado un primer anti-TNF.

Calidad de la evidencia

La evidencia científica que analiza la eficacia de los FAME biológicos (FAMEb) o dirigidos en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento a un primer anti-TNF proviene de estudios que abordan la cuestión mediante comparaciones indirectas. Se han identificado tres metaanálisis[228-230], de los que hay que destacar que, además de que se tratan de análisis de comparaciones indirectas, en la mayoría de los estudios que incluyen se analizan datos de pacientes refractarios a uno o más biológicos, no sólo anti-TNF.

El primer metaanálisis[228] incluye 4 ECA y analiza, mediante metaanálisis network, la eficacia y seguridad de ABA, RTX, TCZ y TOFA en pacientes con AR y respuesta inadecuada a anti-TNF. Aunque, tanto en el apartado de métodos como en el de resultados, se habla de segunda línea, cuando se profundiza en los estudios incluidos, los pacientes pueden ser refractarios a uno o más de un biológico que, además, pueden ser no anti-TNF. No se hace comparación entre la eficacia de fármacos biológicos globalmente y TOFA, pero los autores demuestran, mediante metodología SUCRA, que TCZ a dosis de 8 mg / Kg sería el fármaco más eficaz en los pacientes con fallo a biológico, seguido de RTX, ABA, TCZ (4 mg / Kg*), TOFA 10 mg / 12 horas*, TOFA 5 mg / 12 horas y PBO. De las comparaciones indirectas fármaco a fármaco puede concluirse que no hay diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre los distintos FAMEb incluidos en el estudio y TOFA en la consecución del ACR 70 pero sí del ACR 50 para el que TCZ, ABA y RTX muestran mayor eficacia que TOFA a dosis tanto de 10* como de 5 mg / 12 horas y

del ACR 20 para el que sólo TCZ a dosis de 4* y de 8 mg / Kg muestra una mayor eficacia, de forma estadísticamente significativa, que TOFA a las dos dosis analizadas (Nivel evidencia 1+).

El trabajo de Vieira 2016[230] incluye 8 estudios con datos de 5 ECA y compara, mediante metaanálisis network la eficacia y seguridad de TOFA con la de ABA, GOL, TCZ y RTX en pacientes refractarios a anti-TNF, aunque sólo en uno de los estudios los pacientes han recibido un único anti-TNF previo. Ninguno de los estudios incluidos compara directamente TOFA con el resto de fármacos. Tras análisis de comparación indirecta, y sin análisis de heterogeneidad de los estudios incluidos, el RR de alcanzar ACR 20, 50 y 70 y HAQ es muy similar entre TOFA y el resto de fármacos estudiados (en rangos de 0.74 – 1.24, 0.63 – 1.36, 0.53 – 1.50 y -0.04 – 0.1 respectivamente) y los autores concluyen que, en pacientes con AR que han fallado a anti-TNF, con TOFA se obtienen tasas de eficacia comparables a ABA, TCZ, GOL y RTX (Nivel evidencia 1+).

El metaanálisis de Singh 2017[229] aborda la comparación en eficacia, mediante metaanálisis network, entre fármacos biológicos (ABA, ADA, ANAK, CZP, ETA, GOL, INF, RTX, TCZ) y TOFA y PBO o FAME biológico o no biológico en pacientes con AR con fallo a FAMEb por cualquier motivo. Incluye 12 publicaciones con datos de 9 ECA, entre los que se encuentran los incluidos en el metaanálisis de Lee 2016 y todos los de Vieira 2016 excepto dos. De éstas sólo en cuatro se incluyen pacientes con fallo a un único anti-TNF y, sólo en tres, FAMEb como comparador. Además, ninguno de los estudios incluidos compara la eficacia de FAMEb y TOFA en este subgrupo de pacientes. Tras tener en cuenta estas salvedades, los autores concluyen que el empleo de FAMEb o TOFA aporta beneficios con respecto al empleo de MTX u otros FAME en pacientes con fallo a FAME biológico (Nivel evidencia 1+).

Además de los estudios incluidos en los metaanálisis hay un trabajo no incluido en los mismos que aborda el tratamiento con BARI en pacientes resistentes a fármacos biológicos. Es el estudio RA-BECON[231] que analiza la eficacia de BARI en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF. Aunque es imprescindible la respuesta inadecuada a un anti-TNF, se incluyen pacientes con respuesta inadecuada a más de un biológico y no sólo anti-TNF. Además, el estudio aporta datos de eficacia de dos dosis de BARI en este subgrupo de pacientes, pero no compara su eficacia con otros fármacos biológicos. El 55% de los pacientes tratados con BARI a dosis de 4 mg / día alcanzan un ACR 20 frente al 27% de los tratados con FAME, resultado estadísticamente significativo. Se consiguen diferencias estadísticamente significativas también para DAS28PCR y

HAQ, pero no en la consecución de un SDAI ≤ 3.3. Los autores concluyen que BARI es eficaz en pacientes en AR activa refractaria a tratamiento agresivo habitual con FAME y FAMEb.

Los resultados de los estudios identificados son de aplicación directa en nuestro sistema sanitario. Se trata de pacientes con características, tanto sociodemográficas como de la enfermedad, superponibles a las los pacientes de nuestro entorno.
El impacto clínico de la elección del tratamiento en un paciente refractario a un anti-TNF es relevante. La correcta elección, desde el punto de vista clínico, evitará mantener en el tiempo el mal control de la actividad inflamatoria lo que tiene repercusión, como se ha demostrado, en la evolución de la enfermedad a medio y largo plazo. Pero esta decisión tiene también un gran impacto económico ya que una elección correcta evitará el gasto que supone el empleo de un segundo fármaco que no resulte eficaz.

El hecho de que la gran mayoría de los estudios publicados incluyan pacientes refractarios a uno o más anti-TNF y a fármacos no anti-TNF no permite hacer una recomendación específica para pacientes refractarios a un primer anti-TNF sobre los que versaba la pregunta clínica que sustenta la recomendación por lo que ésta se emite para pacientes refractarios a fármacos biológicos. La falta de estudios comparativos “head to head” entre FAME dirigidos y FAMEb impide priorizar un fármaco sobre los demás por lo que la decisión deberá ser individualizada para cada paciente.

* Dosis no aprobadas para el empleo del fármaco en nuestro país

7.4. Otros tratamientos

El manejo global de la AR comprende la educación sanitaria del paciente, la aplicación de intervenciones psicosociales, la implementación de medidas para obtener un descanso adecuado combinado con ejercicio físico adaptado al paciente, así como el consejo dietético y nutricional. De esto se deriva la necesidad de un equipo multidisciplinar de profesionales implicados en el tratamiento global de la AR.

1. Rehabilitación y terapia física en la Artritis Reumatoide

Los objetivos del tratamiento rehabilitador en la AR son disminuir el dolor y mejorar la capacidad funcional. Para ello se instauran medidas para mantener o mejorar la fuerza, la resistencia y el

rango articular y prevenir o corregir las deformidades[232]. Además, mediante la educación sanitaria se instruye al paciente con consejos técnicos para que logre mantener su grado de independencia en las actividades de la vida diaria y para mejorar su calidad de vida.

a) Ejercicio físico

En general, en los pacientes con AR, la resistencia al ejercicio y la fuerza muscular están disminuidas y a menudo el dolor conduce a reducir la actividad física y evitar la movilidad, aumentando el riesgo de atrofia muscular.

Desde el momento del diagnóstico se puede ya implementar un programa de ejercicio físico aeróbico y de fortalecimiento muscular que incluya también medidas para mejorar la flexibilidad, la coordinación y la destreza manual. Un metaanálisis ha mostrado que la actividad física reduce la fatiga en los pacientes con AR[233] y el ejercicio físico puede prevenir la osteoporosis.

b) Terapia física

La aplicación de agentes físicos en regiones sintomáticas tiene como objetivo principal mejorar el dolor y la rigidez articular. También contribuye a mejorar la movilidad articular, la fuerza muscular y la función de la articulación.

Un metaanálisis, evalúa 7 ECA que comparan diversas modalidades de *termoterapia o crioterapia* con un grupo control o con otra alternativa. Concluyen que, de forma aislada, la termoterapia o la crioterapia no mostraron efectos significativos sobre ningún parámetro clínico, pero que pueden ser utilizadas como terapia paliativa del dolor[234].

El *TENS* (Estimulación Eléctrica Nerviosa Transcutánea) reduce la intensidad del dolor y mejora la fuerza muscular comparado con placebo en el tratamiento de pacientes con AR[235].

El *láser de baja potencia* parece conseguir una disminución significativa del dolor respecto al placebo. Una revisión Cochrane[236] concluye que el láser es eficaz a corto plazo como tratamiento sintomático de la AR.

c) Terapia ocupacional

En rehabilitación, dentro del área de terapia ocupacional (TO), se trabaja con el paciente para mejorar o mantener su capacidad de realizar actividades de la vida diaria. La intervención se centra en las áreas de autocuidado, productividad y ocio, prestando atención al entorno cultural y social en el que se encuentra el paciente[237]. La terapia ocupacional estaría especialmente indicada en fases más avanzadas de la enfermedad o en casos con limitación funcional significativa.

Respecto a su eficacia, hay una RS de la Cochrane[237], que evaluó la efectividad de las diferentes categorías de intervención propias de la TO. Posteriormente, un estudio aleatorizado, en pacientes con AR activos laboralmente en riesgo de incapacidad laboral, concluye con un beneficio significativo a los 6 meses, en cuanto a desenlace laboral, al combinar las técnicas de TO con el tratamiento médico[238].

El terapeuta ocupacional y el médico rehabilitador valoran las indicaciones de dispositivos de ayuda técnica y de *ortesis y férulas*. Las férulas u ortesis adaptadas se prescriben para ayudar a mantener la alineación de las articulaciones, reducir el dolor y mejorar la función, si bien no hay ensayos clínicos de calidad que hayan demostrado que prevengan la aparición de deformidades. El podólogo también tiene un papel muy importante en el caso de metatarsalgias y otras patologías del pie en pacientes con AR[239].

En cuanto a los programas de *ejercicios terapéuticos específicos para las manos*, en un ensayo clínico de 490 pacientes, la adición de estos ejercicios al resto de medidas (férulas, dispositivos de ayudas técnicas, consejos de protección articular), produjo una mejoría de la función articular sostenida a lo largo de un año de seguimiento[240].

2. Tratamiento intraarticular

Las terapias locales están indicadas en aquellas articulaciones que permanecen activas con el tratamiento de fondo de la AR o bien como tratamiento inicial hasta que se controla la enfermedad.

a) Infiltraciones de glucocorticoides

Las infiltraciones de glucocorticoides se empezaron a emplear desde mediados del siglo XX[241]. Se recomienda la *infiltración intraarticular (o periarticular)* con glucocorticoides de liberación lenta, generalmente combinados con anestésico local, como primera opción de tratamiento local en la AR[242].

Los glucocorticoides más utilizados son metilprednisolona, triamcinolona, parametasona y betametasona en presentación depot. El hexacetónido de triamcinolona, recientemente comercializado en España, tiene una acción más potente y de mayor duración[243, 244].

No disponemos de ensayos clínicos de calidad acerca de la eficacia y toxicidad de las infiltraciones de glucocorticoides ni de cuál es la mejor pauta de administración. En práctica clínica habitual, debido a que se desconoce si las inyecciones articulares repetidas a largo plazo podrían tener un efecto dañino sobre el cartílago articular, no se realizan habitualmente más de

3-4 infiltraciones en una articulación, separadas entre sí de al menos 3-4 semanas. También se recomienda habitualmente reposo de la articulación durante 24-48 h tras la infiltración[245].

En cuanto a las contraindicaciones, se coincide en descartar razonablemente la presencia de infección antes de realizar una infiltración. La anticoagulación oral a dosis terapéutica con acenocumarol no constituye una contraindicación[246] y el riesgo de episodios hemorrágicos sólo se eleva a partir de cifras de INR superiores a 4[247]. Los pacientes diabéticos pueden sufrir un aumento de la glucemia los días siguientes a la infiltración[248]. Tomando en consideración las posibles complicaciones de las infiltraciones, el paciente puede presentar mayor dolor e inflamación como efecto transitorio después de la infiltración, producido por una reacción local inflamatoria (sinovitis por los microcristales de corticoide)[249]. Es importante diferenciarlo de la infección articular post-punción, en la que los síntomas suelen ser más tardíos e ir empeorando progresivamente. Si la infiltración se realiza en condiciones de asepsia, la probabilidad de infección es muy baja[250].

Una complicación relativamente frecuente es la atrofia cutánea, despigmentación o necrosis grasa, que se produce en ocasiones como reacción local de la piel o tejido celular subcutáneo cuando contacta con el glucocorticoide[251]. Si se infiltran estructuras tendinosas se puede producir atrofia del tendón, para lo cual puede ser muy útil dirigir las infiltraciones con ecografía. La dilución del glucocorticoide con anestésico local puede reducir la atrofia de partes blandas y el dolor post-inyección debido al depósito de microcristales de corticoide[251].

b) Sinoviolisis química

En casos rebeldes a la infiltración con glucocorticoide, y como alternativa a la sinovectomía quirúrgica, se puede considerar la *sinoviolisis radioisotópica o sinoviolisis química*.

La sinoviolisis química consiste en la administración intraarticular de un agente químico capaz de producir necrosis del tejido sinovial. El agente más utilizado es el tetróxido de osmio. En un estudio no controlado de casos en los que se combinaba la inyección intraarticular de tetróxido de osmio con hexacetónido de triamcinolona, se encontraron buenos resultados en cuanto a eficacia y seguridad, si bien el 80% de los pacientes tuvo recurrencia de la sinovitis a los tres años[252].

c) Sinoviolisis radioisotópica

La sinoviolisis isotópica (o sinoviortesis) consiste en la administración intraarticular de un radiofármaco (Ytrio-90, Renio-186, Erbio-169…). Los ensayos clínicos publicados no han demostrado que la sinoviolisis isotópica ofrezca mejores resultados en cuanto a eficacia que la infiltración con glucocorticoides[253, 254], por lo que su indicación se valora individualmente.

3. Tratamiento quirúrgico en la AR.

En pacientes con AR, los expertos consideran la derivación a un cirujano ortopédico cuando fracasan el tratamiento farmacológico y las otras terapias (rehabilitación, tratamientos locales…)[255]. Debido a la mejoría del tratamiento médico de la AR en las últimas décadas, el número de cirugías ha disminuido[256].

Según los estudios, la consulta con el cirujano está indicada cuando la función articular no ha mejorado o empeora a pesar del tratamiento sistémico, o cuando el dolor persiste como síntoma incapacitante. También puede estar indicado en otras situaciones como compresiones nerviosas, tendinopatías o roturas tendinosas y deformidades en varo o valgo de la rodilla (osteotomías de realineamiento). Si el paciente es derivado al traumatólogo en el momento óptimo y no se espera a que presente extensas deformidades articulares o contracturas de tejidos blandos irreductibles, mejora el pronóstico de la cirugía[257].

Antes de la intubación y otras maniobras de hiperextensión de la columna, se considera la estabilidad de la columna cervical, dado el riesgo aumentado que tiene los pacientes con AR de tener una subluxación atloaxoidea[258]. También en la valoración preanestésica se descarta la presencia de focos infecciosos latentes (dental, urinario, cutáneo…) que puedan complicar el postoperatorio[259] y se presta atención al estado de inmunosupresión del paciente y al manejo perioperatorio de los tratamientos médicos.

Los pacientes con AR tienen un riesgo aumentado de infección protésica comparado con los que presentan artrosis[260]. En un estudio prospectivo proveniente del registro noruego[261] se encuentran tasas mayores de infección post-artroplastia de rodilla en pacientes con AR comparados con los pacientes con artrosis. Además, hallan un aumento del riesgo de infección tardía (a los 5 años) en pacientes con prótesis de cadera. Los episodios tromboembólicos tras una artroplastia en pacientes con AR no se han visto aumentados respecto a los pacientes con artrosis[260]. Sin embargo, sí parece que el riesgo de luxación de cadera tras prótesis está aumentado en pacientes con AR comparado con los pacientes con artrosis primaria[260].

Dentro de las técnicas utilizadas, la *sinovectomía quirúrgica* está indicada en pacientes con inflamación articular persistente refractaria a terapias previas[262] y también se utiliza para obtener muestras para análisis histológico y microbiológico de tejido sinovial. Esta técnica reduce la inflamación y el dolor de forma temporal, pero no ha demostrado reducir la progresión radiológica ni la indicación posterior de prótesis articular en estudios con seguimiento a largo plazo[263, 264].

La *prótesis articular* es el medio quirúrgico más eficaz para detener la progresiva pérdida de capacidad funcional. La principal indicación es el dolor y la pérdida de función articular. Las articulaciones donde se indican con mayor frecuencia en la AR son la de rodilla y cadera. En casos seleccionados se implantan también prótesis en hombro, codo, muñeca y articulaciones metacarpofalángicas. En una revisión sistemática sobre prótesis de cadera en pacientes con AR[265] no hubo peores resultados de las prótesis no cementadas respecto a las cementadas, por lo que los autores proponen utilizar preferentemente prótesis no cementadas en los pacientes con AR, por su menor tasa de complicaciones. Los pacientes con artroplastias de rodilla tienen mayor dificultad para la recuperación que los intervenidos de prótesis de cadera, por lo que, en el caso de necesitar prótesis en ambas articulaciones, se inicia primero la cirugía de cadera.

Las *artrodesis* se siguen indicando como tratamiento de articulaciones que presentan un deterioro muy avanzado en las que las posibilidades de mejoría con una prótesis son muy limitadas, principalmente en el caso de la muñeca y el tobillo.

La *cirugía ortopédica del pie* también tiene un papel muy importante en el tratamiento de la AR al presentar los pacientes con frecuencia deformidades del pie tipo *hallux valgus* y subluxación de articulaciones metatarsofalángicas que puedan precisar osteotomías metatarsales.

La evolución de la cirugía va a depender en gran medida de los cuidados postoperatorios entre los que destaca la rehabilitación y la terapia ocupacional. Son un tratamiento importante para recuperar el rango articular lo antes posible, especialmente después de artroplastias de rodilla, hombro y cirugía de la mano.

8. Tratamiento de la AR en situaciones especiales

8.1. 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 patologías[266].

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 AP y de otros especialistas[266, 267].

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 eficaces[267]. 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 evolución[268].

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

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[269, 270].

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)[271].
- *Trombocitosis*: frecuente, se relaciona con la actividad inflamatoria[272].
- *Síndrome de Felty (<1%)*: definido como la coexistencia de AR, neutropenia y esplenomegalia. No existen ensayos controlados de tratamiento específico[273].

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 base[274].

- *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 reumatoides*: 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 cardiacas

Son poco frecuentes y suelen aparecer en pacientes con larga duración de la enfermedad y/o enfermedad muy activa[275].

- *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 cardiaca 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 inflamatoria[276]. Debe existir una estrecha colaboración entre reumatólogos y oftalmólogos[277].

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)[278, 279].

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 son[280]:

- 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 digestivo[281].

COMORBILIDADES EN LA AR

Los pacientes con AR presentan un riesgo aumentado de sufrir comorbilidades[63]. 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 estas pueden suponer una contraindicación para iniciarlo o un motivo de cambio en las de nueva aparición[282]. Además, pueden afectar a la evolución de la enfermedad modificando la actividad de ésta, la función física y la calidad de vida[63, 267]. Por ello, los reumatólogos deben siempre investigar acerca de las posibles comorbilidades y factores de riesgo existentes en los pacientes con AR, especialmente los potencialmente prevenibles o que puedan afectar al desarrollo de la enfermedad o al tratamiento[266].

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 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[63, 266, 283, 284]. Según los expertos, hay que documentar siempre la existencia de tratamientos crónicos utilizados para las diferentes comorbilidades[266, 285]. Las mujeres presentan un perfil diferente de comorbilidades con mayor prevalencia de depresión y osteoporosis[284]. Las comorbilidades que asocian una mayor mortalidad son: enfermedades cardiovasculares y respiratorias, neoplasias y depresión[286].

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 estas en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas[287].

La Tabla 6 sintetiza el consenso de los expertos sobre la actitud a seguir ante la sospecha o presencia de comorbilidades en la AR.

Tabla 6. Actitud a seguir ante la sospecha o presencia de comorbilidades en la AR[4, 266, 288]

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) 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.

8.2. Pacientes en remisión / reducción de dosis

Pregunta clínica 12

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

Resumen de la evidencia

La tasa de recaídas en pacientes con artritis reumatoide, tras la optimización de terapia biológica, fluctúa dependiendo de los distintos estudios seleccionados:	
- 23,5% para adalimumab[289]	2-
- 39% para adalimumab, etanercept e infliximab, medida de forma global[290]	2+
- 13 – 55% para adalimumab y etanercept, medida de forma global[291, 292]	1+
- 42,5 – 45% para tocilizumab[293]	3
- 50% para abatacept[294]	1+

Recomendaciones

En pacientes con artritis reumatoide que estén en remisión o baja actividad con el tratamiento biológico durante al menos seis meses, se recomienda reducir gradualmente la dosis del biológico a pesar del riesgo de recaída (Recomendación de grado B).

El tratamiento con fármacos biológicos ha supuesto un avance indiscutible en el tratamiento de la AR que ha permitido conseguir un adecuado control de la enfermedad en un amplio porcentaje de pacientes. El carácter crónico de la enfermedad que conlleva la necesidad de tratamiento a largo plazo, la preocupación sobre la seguridad y las implicaciones económicas del tratamiento con los fármacos biológicos han planteado, desde hace tiempo, la necesidad de adecuar, mediante la reducción de la dosis, el tratamiento empleado una vez alcanzado el objetivo terapéutico individualizado para cada paciente. Esta práctica es un hecho en nuestro entorno desde hace años y en 2015 se publicaron las recomendaciones de la Sociedades Españolas de Reumatología y Farmacia Hospitalaria para la optimización de biológicos[295].

Calidad de la evidencia

Cada vez hay más evidencia publicada sobre la posibilidad de reducir la dosis de tratamiento biológico, aunque la calidad de los estudios es muy variada desde el punto de vista de medicina basada en la evidencia. Los de mayor calidad son los que analizan ADA y ETN, de forma individual o conjunta, como tratamientos a optimizar.

El estudio PRIZE analiza los resultados de reducir y suspender el tratamiento con ETN tras un año de tratamiento de inducción en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y en remisión. En dos publicaciones se reportan los resultados de dicha estrategia en distintas variables de actividad de la enfermedad y, aunque no es el objetivo principal del estudio, el análisis comparativo de las dos dosis de ETN empleadas permite a los autores concluir que la reducción de dosis es aplicable en algunos pacientes, aunque se insiste en la monitorización exhaustiva de la actividad de la enfermedad tras dicha reducción[296, 297] (Nivel de evidencia 1+).

El estudio PRESERVE, tras una fase abierta de tratamiento con ETN, en una fase aleatorizada y doble ciego, analiza el mantenimiento de la respuesta al tratamiento tras la reducción de la dosis a la mitad en pacientes con baja actividad de la enfermedad. Los autores concluyen que, a pesar de la falta de potencia estadística para demostrar diferencias entre las dos dosis, los resultados con ambas dosis fueron similares[298, 299] (Nivel de evidencia 1+).

El estudio DOSERA analiza, tras una primera fase abierta de tratamiento con ETN, en una segunda fase aleatorizada, el efecto de la reducción de la dosis de ETN a la mitad en pacientes con baja actividad de la enfermedad. Aunque no se lleva a cabo un análisis comparativo entre las dos dosis, los autores concluyen mantenimiento de la eficacia con dosis reducidas de ETN[300] (Nivel de evidencia 1+). Se ha publicado un estudio aleatorizado y prospectivo, aunque no queda claro en la metodología que sea ciego, en el que se reduce al 50% la dosis de ETN a pacientes tratados y en remisión durante, al menos, 12 meses. Realmente la publicación no aporta datos de eficacia en la comparación entre las dos dosis de ETN, sólo aporta datos de progresión radiológica, similar en ambos grupos[301]. Un estudio observacional prospectivo evalúa el impacto de la reducción de la dosis de ADA a la mitad en la respuesta terapéutica. Los autores aplican su estrategia a pacientes con AR en tratamiento con ADA y MTX en dosis estable y en remisión y valoran la actividad de la enfermedad medida mediante DAS28 tras la reducción. Concluyen que la reducción de dosis es posible en pacientes que alcanzan la remisión[289] (Nivel de evidencia 2-). El estudio STRASS es un ensayo clínico aleatorizado en el que se analizan los resultados de la disminución progresiva de las dosis de ETN y ADA tras un período de tratamiento a dosis plena y haber conseguido la remisión de la enfermedad. Los autores no pueden demostrar su objetivo primario, la no inferioridad de disminuir la dosis, por muestra insuficiente y observan una mayor tasa de reagudizaciones en este grupo[291] (Nivel de evidencia 1+). Un ensayo abierto (estudio DRESS), analiza el resultado de reducir la dosis de ADA y ETN de forma conjunta y lo compara con práctica clínica habitual. Se lleva a cabo una reducción de dosis progresiva en tres fases, cada tres meses, hasta la suspensión del fármaco en un contexto de tratamiento por objetivo en pacientes con dosis estables previas y baja actividad de la enfermedad mantenida. Los autores analizan, como variable primaria, la incidencia acumulada de brotes mayores y concluyen la no inferioridad de la reducción de dosis de ADA y ETN[292] (Nivel de evidencia 1+).

Un estudio observacional retrospectivo, compara la actividad a largo plazo entre los pacientes a los que se reduce la dosis de ADA, ETN e IFX en aproximadamente un 25% y aquellos a los que no se reduce en dos cohortes diferentes, una española y otra holandesa, en remisión o baja actividad con tratamiento a dosis estable. Los autores concluyen que es factible la reducción de dosis de fármaco biológico en pacientes con baja actividad de la enfermedad[290] (Nivel de evidencia 2+).

Con respecto al resto de anti-TNF (CZP y GOL) no hay datos específicos publicados, aunque se han comunicado en forma de abstract. Los únicos datos disponibles proceden de un estudio en el que se han analizado, de forma conjunta, todos los anti-TNF, aporta datos globales y, además, es un estudio de escasa calidad desde el punto de vista de medicina basada en la evidencia[302].

En el caso de ABA un estudio aleatorizado y doble ciego en el que se incluyen los pacientes del estudio AGREE en remisión tras dos años de tratamiento con ABA, se concluye que la dosis reducida de ABA al 50% consigue mantener el estado de baja actividad[294] (Nivel de evidencia 1+).

Para TCZ, dos estudios, uno con pequeño tamaño muestral, piloto[303] y otro observacional retrospectivo[293] de reducción de dosis del fármaco en pacientes en remisión o baja actividad, respectivamente, tras tratamiento con dosis plenas apoyan la reducción de dosis en estos pacientes (Nivel de evidencia 2- y 3), respectivamente.

Además, varios estudios analizan el resultado de la optimización de todos los biológicos y concluyen resultados positivos: el estudio RETRO[304], abierto y prospectivo, reporta datos globales sin datos concretos para cada tratamiento; un estudio transversal, observacional, descriptivo y en varias enfermedades[305]; otro observacional, retrospectivo y de pequeño tamaño[306]; uno dirigido a demostrar el valor de la ecografía en la predicción de la opción de reducir la dosis[307]; y por último otro retrospectivo también apoyan la aplicabilidad de la reducción de dosis[308].

Con respecto a RTX es difícil definir la pauta de optimización de dosis. Se ha explorado la forma de emplear el fármaco en cuanto a dosis y cadencia de los ciclos. Con respecto a la dosis se han publicado tres revisiones sistemáticas, una de ellas actualización de la previa del mismo autor, en las que se comparan distintas dosis del fármaco. Las tres, de forma consistente, demuestran eficacia similar del fármaco empleado como ciclos de 2.000 mg o de 1.000 mg, aunque la variabilidad en el diseño de los estudios impide asegurar si la eficacia es igual con la dosis reducida desde el inicio del tratamiento o tras conseguir el control de la actividad con uno o más ciclos con la dosis no reducida[309-311] (Nivel de evidencia 1+). Menos consistente es la evidencia en cuanto a la pauta de tratamiento empleado. Un estudio concluye, tras seguimiento de un año, que la eficacia es similar cuando se emplea RTX en pauta fija, cada seis meses, o a demanda, tras reactivación de la enfermedad[312]. Un segundo estudio concluye la superioridad en los resultados de eficacia tras tratamiento con RTX en pauta fija frente a una pauta a demanda[313]. Una tercera publicación comunica la comparación indirecta de los resultados de distintos ensayos clínicos. Concluye mejores resultados de eficacia con el empleo de una estrategia de tratamiento por objetivo para decidir la administración de una nueva dosis de RTX, frente a la decisión basada en la opinión del médico que trata al paciente[314].

El GEG considera que los resultados de los distintos estudios, con diferentes diseños, con poblaciones con distintas características y con diferentes niveles de evidencia son consistentes. Todos concluyen una mayor frecuencia de episodios de reagudización de la actividad

inflamatoria de la enfermedad tras la disminución de la dosis de los distintos tratamientos biológicos, pero los que han analizado esta cuestión concluyen que la intensificación del tratamiento tras dichos episodios consigue, de nuevo, el control de la actividad inflamatoria. Por este motivo y, a pesar de la mayor tasa de recaídas tras la reducción de dosis todos los autores concluyen la posibilidad de la reducción de la dosis.

Algunas características como el tiempo de evolución de la enfermedad, el grado de actividad de la misma y la duración de este estado en el momento de comenzar la reducción de dosis pueden ayudar a definir el perfil del paciente con más probabilidad de éxito con la reducción de dosis.

El GEG entiende que los resultados de los estudios identificados son de aplicación directa en nuestro sistema sanitario. Se trata de pacientes con características, tanto sociodemográficas como de la enfermedad, superponibles a las los pacientes de nuestro entorno.

El impacto clínico de la reducción de la dosis del tratamiento biológico es grande. Este impacto abarca tanto una vertiente eminentemente clínica en favor de la menor toxicidad de los fármacos al poder emplearlos a una menor dosis como una vertiente económica ya que una menor dosis supone un menor coste del tratamiento y por lo tanto una mejor distribución de los recursos.

El riego de una mayor tasa de reactivación de la enfermedad demostrado tras la reducción de la dosis es perfectamente asumible ya que también se ha demostrado la recuperación del estado previo a la reducción de la dosis tras la intensificación del tratamiento.

8.3. Riesgo cardiovascular

Se ha demostrado que los sujetos con artritis reumatoide (AR) presentan una mayor mortalidad cardiovascular (CV) que la población de la misma edad y sexo[315, 316]. Esto se debe al desarrollo de un proceso de aterogénesis acelerada[317]. 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 proceso[318]. 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 CV[318]. 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 sujetos[319].

8.3.1 Enfermedad cardiovascular subclínica en la artritis reumatoide

Los pacientes con AR presentan un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca[320] y aterosclerosis subclínica[321] 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 subclínica[322]. 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 AR[321]. Entre éstas, la valoración de la función endotelial mediante la ultrasonografía de la arteria braquial, un marcador predictivo de aterosclerosis en fase precoz[323], demostró la existencia de disfunción endotelial en sujetos con AR de larga evolución sin factores de riesgo CV clásicos[324] y también la existencia de disfunción endotelial en sujetos jóvenes con AR de reciente comienzo[325].

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 común[321]. 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 control[326]. 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 proceso[326]. También se comprobó que valores persistentemente elevados de proteína C reactiva se asociaban a un mayor GIM carotídeo en sujetos con AR de larga evolución[327]. 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 sujetos[328].

En un reciente estudio, las placas ateroscleróticas carotídeas predijeron de forma independiente el desarrollo de síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes con AR[329]. Además, la incidencia

de SCA fue de 2,5 y 4,3 veces mayor dependiendo de si la presencia de placas fue unilateral o bilateral[329].

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)[330].

8.3.2 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 CV[317]. 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 reumática[331].

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 tratamiento[332]. 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 CV[333]. 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 sujetos[334]. Los tratamientos biológicos con bloqueadores del TNFα (factor de necrosis tumoral) mejoran la función endotelial en sujetos con AR refractarios a MTX[335-337]. Igualmente, se ha comprobado que el empleo de RTX en sujetos refractarios a bloqueadores del TNFα es capaz de producir una mejoría rápida y persistente de

la función endotelial[338]. 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 TNFα en una serie de pacientes con AR grave y de larga evolución en un seguimiento de 3 años[339], otro estudio posterior describió un efecto beneficioso de estos fármacos, que reducen de forma significativa el GIM carotídeo en sujetos con AR[340].

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 IAM[341]. 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)[342]. Este efecto fue probablemente mediado por la reducción en la carga inflamatoria asociada a la AR.

En un reciente estudio, el tratamiento con TCZ demostró que podría reducir el perfil proaterotrombótico en pacientes con AR a través del restablecimiento de la función endotelial, la reducción del estrés oxidativo y la inhibición del perfil protrombótico e inflamatorio de los monocitos[343].

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 clásicos[344].

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 glucocorticoides[345], deben prescribirse a la dosis más baja y durante el tiempo más breve posible[344].

8.3.3 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 proceso[317], 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 evolución[346]. Además, el uso de estatinas se ha relacionado con una mejoría de la disfunción endotelial en sujetos con AR[347, 348]. 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 meses[348].

8.3.4 Estratificación del riesgo cardiovascular en sujetos con artritis reumatoide

Puesto que la AR hoy en día se considera, por si 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 total[349].

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 2[350]. 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 factor reumatoide positivo o que presentan anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP) positivos tienen una enfermedad más grave y un peor pronóstico CV[351]. Por otro lado,

se observó una asociación frecuente entre anticuerpos anti-CCP y alelos HLA-DRB1*04 asociados a mayor riesgo CV[352]. Por esto, las pruebas de asociación de los alelos HLA-DRB1*0401 y HLA-DRB1*0404 al desarrollo de disfunción endotelial[324] y con un mayor riesgo de episodios CV[319] 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[326, 327]. 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 puntos[344]. Lamentablemente, el uso de este factor multiplicador en la AR es insuficiente en muchos casos[353, 354] 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 SCORE[344].

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 general[344]. 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%[355].

8.4 Neumopatía intersticial

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es la manifestación pulmonar más frecuente de la AR. Su incidencia se estima entre 4 y 4,5 casos/1000 pacientes-año[356-358]. Su prevalencia presenta una gran variabilidad que se explica sobretodo por los diferentes métodos diagnósticos

empleados, oscilado entre un 10% y un 30% de los casos en la AR precoz (≤ 2 años de evolución), y entre un 3,6% y un 42% en la AR establecida[356, 359-364].

Respecto al tipo histológico de neumopatía, los dos más frecuentes son la neumonía intersticial usual (NIU) y la neumonía intersticial no específica (NINE). La frecuencia de ambos tipos es similar o, según algunas series, es algo más prevalente la NIU[356, 363, 364]. En una minoría de casos se han descrito otros patrones incluyendo neumonía organizada, neumonía intersticial linfoide, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial aguda, bronquiolitis respiratoria asociada a EPID, y patrón combinado fibrosis pulmonar + enfisema (CPFE)[363, 364].

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de EPID son el tabaquismo (OR: 3,76) y la positividad de los ACPA (OR: 6,67)[363-365]. Además, los ACPA tienen un valor pronóstico, ya que su título se correlaciona con la gravedad de la EPID[362, 366]. Otros factores de riesgo son el sexo masculino, la edad avanzada, el inicio tardío de la AR, y una enfermedad articular grave y erosiva. La presencia de nódulos reumatoides y la positividad del factor reumatoide sólo se han señalado en algunos estudios (resultados contradictorios)[363-365].

Respecto al cuadro clínico, es importante tener presente que muchas veces la EPID se mantiene asintomática o paucisintomática hasta estadios avanzados[363, 364]. Por eso es conveniente interrogar con regularidad a los pacientes acerca de su capacidad funcional, auscultarlos en búsqueda de crepitantes secos tipo velcro (75%) y fijarnos en la posible presencia de acropaquias al explorarlos. Cuando es sintomática, la EPID cursa con tos seca repetitiva y disnea de esfuerzo, que puede progresar de forma más o menos rápida hasta la insuficiencia respiratoria. Es estadios avanzados aparecen signos de *cor pulmonale*.

Para su diagnóstico la Rx de tórax es una técnica muy poco sensible en estadios iniciales[362-364] por lo que, en caso de sospecha, la exploración inicial debe ser unas pruebas de función respiratoria (PFR) que incluyan espirometría y capacidad de difusión pulmonar (DLCO). En los casos típicos, junto con un descenso de la DLCO, la espirometría mostrará un trastorno ventilatorio restrictivo. No obstante, en estadios precoces no es infrecuente que la disminución de la DLCO sea la única alteración.

Para confirmar el diagnóstico de EPID, se debe realizar una TCAR que tiene una buena correlación con el diagnóstico histológico en la mayoría de los casos *("típicos")*[367]. Además, es útil para determinar la reversibilidad potencial de las lesiones (alveolitis/fibrosis) y sentar un pronóstico, así como para evaluar la respuesta al tratamiento. El lavado broncoalveolar (BAL) no debe realizarse de forma sistemática; sólo si ayuda en el diagnóstico diferencial, fundamentalmente con las infecciones. La biopsia pulmonar se reserva para establecer un diagnóstico histoespecífico en los casos *"atípicos"*.

La monitorización de la actividad y de la respuesta al tratamiento se hace con las PFR (que deberán incluir la capacidad pulmonar total [TLC], el test de la marcha de 6 minutos, y la evaluación de la disnea con alguna de las diferentes escalas clínicas. En fases avanzadas, también es de utilidad el ecocardiograma doppler para detectar el desarrollo de hipertensión pulmonar (HTP) secundaria.

El diagnóstico diferencial de esta complicación se plantea principalmente con las infecciones, la toxicidad pulmonar por fármacos y la insuficiencia cardíaca.

Aunque se ha observado una mejoría significativa en su pronóstico en los últimos 15 años, la EPID es la segunda causa de muerte en la AR[356, 357, 363, 364, 368-370]. En un porcentaje variable de los enfermos la EPID apenas progresa y se mantiene en una fase subclínica asintomática-paucisintomática. En el resto (la mayoría según algunos estudios), la función pulmonar se deteriora rápidamente, sobre todo en pacientes con NIU[371], (la supervivencia media desde el diagnóstico de EPID en los distintos estudios varía entre 2,6-3 años y un máximo de 8,1)[356, 357, 363, 364, 368-371]. Como factores de mal pronóstico generales a todas las neumopatías intersticiales se han señalado: *1) PFRs:* una CVF < 60% y/o DLCO < 40% en las pruebas basales (trastorno grave según SEPAR), o un descenso de FVC ≥ 10% y/o ≥ 15% durante el seguimiento; *2) TCAR:* extensión de la fibrosis ≥ 20% o de la afección pulmonar ≥ 50% en el basal o evidencia de un empeoramiento de la fibrosis durante el seguimiento; *3)* Test de la marcha de 6 minutos: una saturación < 88% en el test basal o una disminución > 50 metros en la distancia recorrida durante el seguimiento, y *4)* el desarrollo de HTP[356, 357, 364, 368-372]. Como factores de mal pronóstico específicos en la EPID&AR se han identificado el sexo masculino, la edad avanzada y el patrón de NIU[356, 357, 364, 368-371].

También parece ser de utilidad la aplicación del índice pronóstico GAP *,* que incluye sexo, edad, CVF y DLCO para predecir el riesgo de mortalidad a 1, 2 y 3 años respectivamente[373]. Por último, se han identificado algunos biomarcadores asociados a mayor progresión y peor pronóstico incluyendo el título de ACPA, los niveles séricos de Krebs von den Lungen-6 [KL-6] y de interleucina (IL)-6 (éstos también se asocian a mayor mortalidad)[366].

En el tratamiento de la EPID tendremos en cuenta tres aspectos.

1. Medidas generales: abandono del tabaquismo, rehabilitación respiratoria, prevención y tratamiento del reflujo gastroesofágico que puede empeorar el curso de la enfermedad, vacunación sistemática de la gripe y del neumococo, tratamiento adecuado y precoz de las infecciones respiratorias coexistentes, apoyo psicosocial, y oxigenoterapia domiciliaria en los casos que evolucionan a insuficiencia respiratoria crónica.

Si fracasa el tratamiento médico, se debe tener siempre presente la posibilidad del trasplante pulmonar en los casos que cumplan criterios, y ofrecer terapia paliativa en la fase final de la enfermedad.

2. Fármacos desaconsejados: por su frecuencia y su potencial gravedad, el tratamiento de los pacientes con AR-EPID es una situación clínica difícil, entre otros factores porque existe un cuerpo creciente de literatura que sugiere que algunos de los fármacos que habitualmente empleamos en el manejo de estos enfermos podrían empeorarla o desencadenarla.

Respecto a la pregunta sobre si existe o no un riesgo de EPID inducida o exacerbada en pacientes tratados con MTX, según las conclusiones de un metaanálisis de ensayos controlados (22 estudios con 8584 pacientes con AR), el uso de MTX en pacientes con AR se asocia a un aumento del riesgo de infecciones respiratorias (RR: 1,11) y de neumonitis aguda (RR: 7,81)[374]. En este metaanálisis no se observó que el tratamiento con MTX aumentara el riesgo de muerte por enfermedad pulmonar (RR: 1,53; 0,46 - 5,01).

Así pues no existe evidencia que sustente la existencia de una toxicidad crónica por MTX[375, 376]. La neumonitis aguda o subaguda suele presentarse durante el primer año de tratamiento y se produce por un mecanismo de hipersensibilidad, no dependiendo de la dosis acumulada[375, 376]. Aparece de forma rápida con febrícula/fiebre, tos no productiva y disnea que suele evolucionar a la insuficiencia respiratoria[375, 376]. Es frecuente (50%) la presencia de eosinofilia en sangre periférica pero no en el BAL, y el patrón radiológico corresponde a una NINE o a un daño alveolar difuso[375, 376]. Para su diagnóstico se han propuesto unos criterios que obligan a la exclusión de otras causas, fundamentalmente las infecciones (Tabla 7)[377].

El principal factor de riesgo para la aparición de neumonitis inducida por MTX es el antecedente de EPID previa secundaria a AR (OR: 7,1)[378]. Este último supone un gran factor de confusión a la hora de establecer una relación de causalidad con el fármaco. En este sentido, recientemente se ha publicado un metaanálisis que analiza la misma cuestión en otras enfermedades tratadas con MTX pero que no cursan con manifestaciones pulmonares (psoriasis, artropatía psoriásica, y enfermedad inflamatoria intestinal)[379]. Los resultados no demuestran ningún aumento del riesgo de complicaciones respiratorias, ni infecciosas ni no infecciosas. Este estudio parece indicar que, incluso aplicando criterios estrictos para asumir una relación de causalidad se sobrediagnostica la neumonitis por MTX y que gran parte de estos casos, en realidad son atribuibles a actividad de la AR.

También se ha implicado a la LEF como posible causante de EPID inducida o exacerbada en pacientes con AR, fundamentalmente en población japonesa[380], pero un metaanálisis reciente no confirma esta asociación en población occidental[381].

La seguridad de los fármacos biológicos aprobados para esta enfermedad se revisa en la siguiente pregunta clínica.

Tabla 7. Criterios propuestos para el diagnóstico de neumonitis por metotrexato[377].

Criterios mayores	Criterios menores
1. Histopatológico: neumonitis por hipersensibilidad. 2. Radiológico: patrón intersticial difuso y/o infiltrados alveolares nodulares o parcheados 3. Microbiológico: hemocultivos, cultivos de esputo, BAL y serologías negativos.	Disnea < 8 sem. evolución Tos no productiva SatO2 < 90 % DLCO < 70% Leucos < 15.000

Definida: 1 Mayor o Mayores 2 y 3 + 3/5 criterios menores.

Probable: Mayores 2 y 3 + 2/5 criterios menores

3. Fármacos eficaces para la afección pulmonar*:*

Pregunta clínica 13

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

Resumen de la evidencia

El uso de infliximab, etanercept, adalimumab y certolizumab pegol se ha asociado a la aparición y al empeoramiento de EPI en pacientes con AR [382, 383].	3
El empeoramiento de una EPI relacionado con anti-TNF puede tener consecuencias fatales cuando se trata de pacientes de edad avanzada[384].	3
El uso de abatacept no se ha asociado a EPI en pacientes con AR. Tampoco empeora EPI asociada a anti-TNF[383, 385].	3

El uso de tocilizumab se ha asociado a la aparición y empeoramiento de EPI en pacientes con AR. En algunos casos, el empeoramiento de EPI asociado a tocilizumab podría deberse a un mal control de la actividad inflamatoria[382, 386].	3
En series cortas, el rituximab no se ha asociado a agravamiento de EPI[387].	3

Recomendaciones

En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa que precisen tratamiento biológico se recomienda emplear como opción más segura abatacept (Recomendación de grado C).
Como alternativa se puede utilizar rituximab (Recomendación de grado D).

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es la manifestación pulmonar más frecuente de la AR. El riesgo de desarrollar esta complicación en pacientes con AR es mucho mayor que el de la población general (Hazard ratio [HR] 8,96; IC95%; 4,02 a 19,94), situándose su incidencia entre 4 y 4,5/1000 pacientes-año.

Además de ser frecuente, la EPID es la segunda causa de muerte en esta enfermedad por detrás de los eventos cardiovasculares, siendo responsable del 10-20% de los fallecimientos.

Por su frecuencia y su potencial gravedad, el tratamiento de los pacientes con AR y EPID es una situación clínica difícil, puesto que no hay ensayos bien diseñados que evalúen la eficacia de los tratamientos en esta complicación y porque existe un cuerpo creciente de literatura que sugiere que algunos de los fármacos que habitualmente se emplea en el manejo de estos enfermos podrían empeorarla o desencadenarla.

De ahí la necesidad de revisar si existe un riesgo de EPID inducida o exacerbada en pacientes con AR tratados con agentes biológicos.

Calidad de la evidencia

Los antagonistas del TNF alfa (anti-TNF), y en menor medida el TCZ, se han visto implicados tanto en el desarrollo de EPID, como en el empeoramiento de una EPID preexistente en pacientes con AR.

La posible implicación de los anti-TNF se sustenta principalmente en revisiones sistemáticas de series de casos y de casos clínicos[382, 388-390], un estudio retrospectivo de casos y controles[383], y en algunos estudios observacionales[384, 391]. De acuerdo con estos trabajos, la prevalencia de EPID inducida o exacerbada atribuida al tratamiento con anti-TNF oscila entre un 0,5% y un 3%[382, 388, 391]. Esta complicación se ha descrito con todos los anti-TNF[382, 383, 388-391]. Se presenta en los primeros 6 meses tras el inicio del biológico (en la mayoría de los casos durante las primeras 20-26 semanas)[382, 383, 388, 389] y suele ser grave y potencialmente fatal (la mortalidad en los casos publicados alcanza el 29-35%)[382-384, 388-391].

Además de los patrones clásicos de neumopatía intersticial[382, 388, 389], también se han descrito lesiones de tipo sarcoideo, con el desarrollo de granulomas pulmonares no caseificantes, sobre todo en pacientes tratados con ETN[392, 393].

Los principales factores de riesgo implicados en la aparición de esta complicación en pacientes tratados con anti-TNF son la edad avanzada (que es un factor de riesgo para el desarrollo de EPID en la AR[364]), la existencia de EPID previa, y el tratamiento concomitante con MTX o LEF, fármacos que también se han relacionado tanto con el desarrollo de EPID, como con el empeoramiento de una EPID preexistente en pacientes con AR[374, 380, 381]. Con tantas variables de confusión, se hace realmente difícil esclarecer si hay o no una relación causal.

La posible causalidad se ve aún más cuestionada por la reciente publicación de dos estudios observacionales retrospectivos (ambos realizados a partir de datos de asegurados en mutuas médicas norteamericanas) que no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de EPID, ni al comparar pacientes tratados con anti-TNF con pacientes tratados con FAME (HR anti-TNF versus FAME: 1,03; IC 95% 0,51-0,27)[394], ni al comparar los diferentes anti-TNF con otros biológicos (RTX, ABA o TCZ)[395].

En este escenario, ni siquiera los registros nacionales de terapias biológicas ofrecen resultados concordantes. Así, según los datos del registro británico de terapias biológicas (BSRBR), los pacientes tratados con anti-TNF tienen una incidencia aumentada de EPID (anti-TNF: 2,9% versus FAME: 1,8%; p=0,02) y una mayor mortalidad atribuida a esta complicación (anti-TNF 21% vs FAME 7%)[391]. Por el contrario, en un estudio realizado a partir del registro español de terapias biológicas (BIOBADASER), ni la incidencia de EPID ni la mortalidad por esta complicación fue superior en los pacientes tratados con anti-TNF en comparación con otra cohorte de pacientes con AR sin tratamiento biológico (EMECAR)[396].

En resumen, la evidencia de causalidad que sustenta la posible implicación de los anti-TNF tanto en el desarrollo de EPID, como en el empeoramiento de una EPID preexistente en pacientes con

AR es, en su mayoría, de baja calidad y de difícil interpretación por sesgos de confusión (nivel de evidencia [NE] 3, excepto un estudio retrospectivo de casos y controles con NE: 2. Además, dos estudios de la misma calidad metodológica (NE: 3) han obtenido resultados completamente opuestos.

No obstante, conviene remarcar que la evidencia disponible en la actualidad es insuficiente para poder realizar una recomendación concluyente en uno u otro sentido. El hecho de que esta complicación se haya descrito en pacientes tratados en monoterapia, o que se hayan descrito casos de EPID en pacientes tratados por colitis ulcerosa, espondiloartritis o artropatía psoriásica[382], nos obliga a ser cautelosos, pues no es descartable que haya un riesgo aún no bien definido y probablemente sobreestimado.

El tratamiento con TCZ también se ha relacionado tanto con el desarrollo de EPID, como con el empeoramiento de una EPID preexistente en pacientes con AR. Su posible implicación se sustenta en casos clínicos[382, 388, 390] (Nivel de evidencia 3), algunos de los cuales fallecen, y en un estudio de vigilancia postmarketing[397] que analiza datos de seguridad acumulados de 7901 pacientes japoneses tratados con TCZ (Nivel de evidencia 2+). En este estudio, la incidencia de EPID en el grupo tratado fue de 10 casos/1000 pacientes-año, siendo claramente superior a la estimada en la enfermedad (4 y 4,5/1000 pacientes-año). Por eso, en la ficha técnica del fármaco se incluye una advertencia específica sobre este riesgo dentro del apartado de reacciones adversas.

No obstante, y al igual que sucede con los anti-TNF, tampoco es descartable que este riesgo se haya sobreestimado. Así, en un estudio reciente de casos y controles (Nivel de evidencia 2-), se revisaron retrospectivamente 395 pacientes con AR tratados con TCZ, dividiéndose la muestra en dos grupos: pacientes con y sin EPID[386]. Se compararon las características de potencial relevancia en el desarrollo de EPID de novo y se estudiaron posibles factores de riesgo de empeoramiento de una EPID previa. En el análisis comparativo TCZ+EPID (n=78) versus TCZ sin EPID (n= 317), la edad >60 años, el hábito tabáquico y niveles altos de FR se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar esta complicación. En el subgrupo de pacientes que presentaron empeoramiento de la EPID (n=6) el único factor de riesgo significativo identificado fue el mal control de la actividad inflamatoria (CDAI >10 a las 24 semanas). En base a estos resultados, los autores sugieren que el empeoramiento de la EPID en estos pacientes parece estar más en relación con la actividad de AR que con una toxicidad pulmonar del fármaco[386]. En esta misma línea, ya hemos comentado como en un estudio observacional retrospectivo publicado

recientemente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de EPID al comparar los diferentes agentes biológicos (anti-TNF, RTX, ABA o TCZ) entre sí[395].

Rituximab se ha asociado también al desarrollo de diferentes tipos de complicaciones respiratorias, incluyendo EPID. Sin embargo, este efecto adverso parece que sólo se presenta en pacientes tratados por neoplasias hematológicas en los que RTX se combina con otros quimioterápicos. En una revisión sistemática de la literatura realizada hasta junio del 2010 se identificaron 121 casos de EPID, de los cuales sólo tres tenían a AR. De estos tres pacientes, uno tenía linfoma y otro una enfermedad de Castleman. Además, dos de ellos habían recibido también tratamiento con MTX (Nivel de evidencia 3). Con posterioridad (julio 2010-enero 2017) no se ha publicado ningún otro caso en pacientes con AR.

Otros datos que apoyan su seguridad, además del estudio anteriormente mecionado[395], incluyen dos estudios abiertos[387, 398] (Nivel de evidencia 2- y 3) y otros tres estudios observacionales cuyos resultados se ha dado a conocer en diferentes congresos[399-401]. El resumen integrado de estos estudios sugiere que, sin ser infalible, RTX parece ser un fármaco potencialmente útil en el tratamiento esta complicación consiguiendo estabilizar, e incluso a veces mejorar, los parámetros de función respiratoria en un 70-80% de los pacientes. No hay casos descritos de exacerbación, pero sí un mayor riesgo de infecciones respiratorias.

Con ABA sólo se han publicado hasta la fecha dos casos de EPID inducida o exacerbada atribuida a ABA[402, 403]. Además, en un estudio de vigilancia postmarketing[404] que recoge datos de seguridad integrados de 3173 pacientes incluidos en sus estudios pivotales y seguidos hasta 8 años, la incidencia de EPID en el grupo tratado con ABA fue de 1,1/1000 pacientes-año (IC 95% 0,06-0,20), inferior incluso a la documentada en la enfermedad (Nivel de evidencia 2+). Otros estudios, incluyendo series de casos publicadas[385, 405] y un registro retrospectivo presentando en el último ACR32, confirman su seguridad en este escenario y señalan un posible efecto beneficioso mejorando o estabilizando las pruebas funcionales respiratorias[406].

Tampoco se puede establecer una relación causal de las terapias biológicas con la neumonía organizada[407, 408].

El GEG considera que en el caso de los anti-TNF y de tocilizumab, los resultados de los distintos estudios identificados (en su gran mayoría de baja calidad metodológica) muestran resultados contradictorios. La evidencia disponible en la actualidad es insuficiente para poder realizar una recomendación concluyente en uno u otro sentido. En el caso de ABA, y de RTX si sólo se considera la población de AR con EPID, la gran mayoría de los estudios analizados (que también

son en su mayoría de baja calidad) muestran resultados consistentes que demuestran que el empleo de ambos fármacos en este grupo de pacientes es seguro.

EL GEG entiende que los resultados de los estudios identificados son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario ya que todos los agentes terapéuticos evaluados en esta revisión son de uso común en las unidades y servicios de Reumatología; pero considera que la evidencia disponible es insuficiente y/o inadecuada para poder elaborar una recomendación concluyente.

Con estas limitaciones, la mejor estrategia para minimizar riesgos en los pacientes con AR y EPID que necesiten tratamiento biológico, es utilizar siempre que sea posible las alternativas que parecen más seguras (ABA y RTX). Aunque no hay evidencia concluyente para desaconsejar el empleo de anti-TNF ni de TCZ, a la espera de más evidencia al respecto, su uso en estos pacientes debe individualizarse (se recomienda extremar las precauciones).

Pregunta clínica 14

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

Resumen de la evidencia

Los pacientes con AR y EPI tratados con rituximab mejoran tras el tratamiento o se mantienen estables tanto en la capacidad vital forzada (CVF) como la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO)[409, 410].	**2- , 3**
Entre los factores significativos asociados a la progresión de la EPI se encuentran el tener un patrón radiográfico de neumonía intersticial usual (NIU) (P = 0.020), una historia previa de progresión de EPI (P = 0.001) y una DLCO <46%[409].	**2-**
El tabaco y el tratamiento concomitante con FAME convencionales no se asocian con la progresión de la EPI[409].	**2-**
No se han encontrado suficientes estudios que valoren el uso del mofetil micofenolato, ciclofosfamida y ciclosporina A en pacientes con AR y EPI. Los	**2-, 3**

estudios identificados muestran datos agregados de la eficacia del tratamiento en enfermedad pulmonar secundaria a estas enfermedades reumáticas e incluyen pocos pacientes con AR. El tratamiento con estos fármacos muestra una tendencia a la mejoría o estabilización de la función pulmonar[411-413].	

Recomendaciones

Aunque en algunos estudios retrospectivos parece que rituximab y abatacept pueden ser eficaces para el tratamiento de la neumopatía intersticial, especialmente en los tipos no usual (no NIU), el grupo elaborador considera que la evidencia disponible es insuficiente y/o inadecuada para emitir una recomendación concluyente en pacientes con AR y EPID (Recomendación de grado D).

A pesar de su frecuencia y su potencial gravedad, todavía no sabemos cuál es el tratamiento más adecuado para los pacientes con AR y EPID, ya que no se han hecho ECA en esta complicación y tampoco existen recomendaciones específicas consensuadas por sociedades científicas.

Calidad de la evidencia

Para el tratamiento de la EPID asociada a AR, en la práctica clínica diaria se suelen utilizar glucocorticoides e inmunosupresores como la ciclofosfamida (CF), la azatioprina (AZA), el micofenolato (MMF) o la ciclosporina (CsA).

No hay ningún ECA que haya evaluado la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la AR-EPID. La evidencia que sustenta el uso de estos inmunosupresores, se limita principalmente a casos clínicos y series de casos. En el caso concreto de la CF y del MMF, su empleo también se apoya en la extrapolación de su eficacia en el tratamiento de la EPID asociada a esclerodermia (SSc) demostrada en 2 ECA (*Scleroderma Lung Study I y II*)[409, 410]. Asimismo, se han publicado dos estudios de cohortes retrospectivos en pacientes con EPID asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), incluyendo casos con AR, tratados con MMF[411] (Nivel evidencia 2-) o con CF[412] (Nivel evidencia 2 +) y una serie de casos con CsA[413] (Nivel evidencia 3). En ambos trabajos los resultados de eficacia se presentan agregados, no detallándose por separado los

datos en el grupo de pacientes con AR, pero en términos generales el tratamiento con estos fármacos consiguió estabilizar o mejorar la función pulmonar en la mayoría de los casos.

Recientemente, se ha publicado también una revisión C*ochrane* sobre la eficacia de la CF en el tratamiento de la EPID asociada a EAS[414]. Las principales conclusiones de esta revisión son: 1) el efecto beneficioso de la CF es modesto, consiguiendo una mejoría de la capacidad vital forzada (CVF) pero no de la capacidad de difusión pulmonar (DLCO); 2) MMF ha demostrado una eficacia similar a la de la CF con menos efectos adversos, y 3) no se observan diferencias en la eficacia de la CF en función de la EAS de base.

Igualmente, existe experiencia con el uso de tratamientos biológicos en pacientes con AR-EPID, aunque en su mayoría sólo ha sido dada a conocer en comunicaciones a congresos. Hasta el momento únicamente se han publicado 2 estudios relevantes: uno con RTX y uno con ABA.

El estudio con RTX[415] es un estudio de cohortes retrospectivo que aporta datos de eficacia en 44 pacientes con EPID moderada-grave evaluados mediante pruebas funcionales respiratorias (PFRs). Al final del período de seguimiento se consiguió la mejoría o estabilización de la función pulmonar en un 68% de los casos (mejoría 16%, estabilización 52%), con un incremento estadísticamente significativo de los valores medios de la CVF y de la DLCO. Un 32% de los pacientes no mejoraron, falleciendo más de la mitad de los mismos por progresión de la EPID. La incidencia de infecciones fue de 7.7/100 pacientes-año.

Como factores de mal pronóstico identificados en este estudio se señalan el patrón de neumonía intersticial usual (NIU), así como el grado de deterioro basal y de progresión de la EPID evaluado mediante PFR (Nivel evidencia 2-).

El estudio con ABA es un registro multicéntrico retrospectivo de 63 pacientes con AR-EPID, en parte de los cuales (menos de la mitad) hay seguimiento evolutivo con PFR y TAC torácico de alta resolución (TCAR) tras el inicio del tratamiento, de lo que se deduce que sólo éstos tenían una EPID activa[416]. En este grupo de pacientes, el tratamiento con ABA consiguió la mejoría o estabilización de los parámetros de función respiratoria (CVF y DLCO) y de los cambios en el TACR en un 85-90% de los casos. No se objetivaron diferencias en la respuesta en función del tipo de neumopatía (la NIU respondió de manera similar a los patrones no NIU). Los pacientes que no tenían disnea al inicio del tratamiento con ABA, también permanecieron asintomáticos durante el seguimiento. En un 17% (11/63) de los casos se suspendió el ABA por ineficacia (6%) o por efectos adversos (17%). La frecuencia de infecciones fue baja (8%). Tres pacientes (5%) fallecieron, 2 de ellos por progresión de la EPID (Nivel evidencia 2-).

Es importante destacar que varios estudios han demostrado que la NIU en la AR responde menos al tratamiento y tiene un pronóstico peor en comparación con los patrones no NIU (circunstancia

que hasta el momento no se ha descrito en la SSc)[368, 369, 415]. Sin embargo, en todos ellos el patrón radiológico deja de ser un factor predictivo de mortalidad en el análisis multivariante cuando se ajusta por variables de confusión, siendo el principal factor de mal pronóstico el grado de deterioro en las PFR basales y la progresión del mismo durante el seguimiento. Así pues, aunque respondan menos, hay evidencia de eficacia de los tratamientos inmunosupresores/biológicos en los pacientes con NIU, tanto en datos de vida real en pacientes con EAS incluyendo la AR[415, 416], como en los ECA realizados en SSc[409, 410].

En conclusión, apenas hay estudios que hayan analizado la eficacia de fármacos en el tratamiento de la EPID asociada a AR y éstos son de baja calidad metodológica, por lo que la evidencia disponible es insuficiente para emitir una recomendación concluyente.

En espera de nuevos estudios, existen datos preliminares que señalan que tanto RTX como ABA parecen ser eficaces para el tratamiento de la AR-EPID, especialmente en los tipos histológicos no NIU.

Los resultados del estudio publicado con RTX son consistentes con el resto de series presentadas en congresos[399, 400, 417, 418] y con un estudio piloto, prospectivo, abierto realizado en 10 pacientes[398]. En términos generales, el fármaco consigue la estabilización o mejoría de los parámetros de función respiratoria en un 70% de los casos, sin diferencias en la respuesta en función del patrón histopatológico, siendo un tratamiento relativamente seguro (aunque se suele asociar a un aumento de infecciones respiratorias o urinarias, en su mayoría no graves).

La experiencia publicada con ABA, al margen del estudio incluido en esta revisión, se limita a 2 series de casos en los que el fármaco también fue eficaz[385, 405].

Los resultados de los estudios identificados son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario ya que los agentes terapéuticos evaluados son de uso común en nuestro entorno.

Dada la gravedad potencial de esta complicación, es importante ofrecer alguna alternativa terapéutica a estos pacientes. Los datos de esta revisión, aunque preliminares, pueden ayudar al clínico en la toma de decisiones.

8.5. Infecciones graves

Pregunta clínica 15

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

Resumen de la evidencia

Los fármacos anti-TNF, tras haber pasado un evento de infección seria, obtienen una tasa más baja de infección seria posterior (tanto solos: 18,1% paciente-año, como asociados a FAME no biológico: 17,3% paciente-año) comparado con FAME no biológico (21,4% paciente-año)[419].	**3**
Tras una infección hospitalaria en pacientes con AR que estaban en tratamiento con anti-TNF, la mayoría de los pacientes continuaban con el mismo anti-TNF y tan sólo una minoría cambiaban de fármaco. Las menores tasas de infecciones hospitalarias posteriores son las obtenidas por abatacept y etanercept [420].	**3**
Los pacientes que no recibieron ningún medicamento biológico tras la primera infección seria tuvieron una tasa de incidencia de infección posterior alta (36,7% - 40,5%)[419, 420].	**3**

Recomendaciones

En pacientes con artritis reumatoide que han sufrido una infección grave durante el tratamiento biológico, se recomienda el uso de abatacept. Si se prefiere utilizar un anti-TNF se recomienda etanercept (Recomendación de grado D).

En los pacientes con AR (así como en los que padecen otras enfermedades autoinmunes) existe mayor riesgo de sufrir infecciones graves que en la población general como consecuencia de las alteraciones subyacentes que ocurren en el sistema inmunitario. De forma paralela, existen numerosos estudios que demuestran además un riesgo aumentado de sufrir infecciones, asociado al tratamiento inmunosupresor recibido para el control de la actividad de la enfermedad. Algunos indican mayor riesgo en pacientes que reciben tratamiento anti-TNF respecto a los que reciben FAME convencionales[421]. Las recomendaciones ACR de 2015 sugieren

realizar un cambio de tratamiento (*switching*) a un fármaco biológico no anti-TNF (ABA) en dichas circunstancias, aunque con un nivel de evidencia muy bajo[4].

Calidad de la evidencia

La evidencia científica encontrada para esta pregunta es escasa. Se han identificado solo dos estudios, que evalúan la seguridad de los fármacos biológicos administrados después de una infección grave[419, 420]. Se han clasificado como series de casos, porque desde el punto de vista metodológico, no pueden considerarse estudios de cohortes, ya que no hay una cohorte de no expuestos. Han estudiado la incidencia, pero los tratamientos se han utilizado como una variable explicativa para ajustar la incidencia y no para explicar qué fármaco tiene más riesgo.

En el primer estudio el objetivo fue comparar el riesgo de infecciones hospitalarias posteriores a infección seria asociada con la toma de fármacos biológicos en pacientes con AR, previamente hospitalizados por una infección seria, mientras estaban en tratamiento con fármacos anti-TNF**.** Después del alta de la hospitalización índice, la mayoría de los pacientes reiniciaron la misma medicación anti-TNF (79%); un 2% cambió a otro anti-TNF, un 3% inició un fármaco biológico no-anti-TNF y un 16% no recibió ningún producto biológico durante 18 meses. De los pacientes que inicialmente reiniciaron el mismo agente anti-TNF, el 10% cambió a diferentes biológicos durante el seguimiento. Durante el seguimiento se produjeron 2.666 posteriores hospitalizaciones secundarias a infección. La tasa cruda de incidencia iba desde 27,1 a 34,6 por100 pacientes-año. Comparado con aquellos que utilizaron el mismo fármaco anti-TNF tras la hospitalización índice, la HR para la posterior hospitalización por infección fue de 0,86 (IC del 95%; 0,72 a 1,03) para los biológicos no-anti-TNF y 1,10 (IC del 95%; 0,89 a 1,35) para cambiar a otro anti-TNF. Los pacientes que no recibieron ningún medicamento biológico durante el seguimiento tuvieron una incidencia cruda de infección de 40,5 por 100 pacientes-año. La neumonía fue la infección más común y los tipos de infección no difirieron según el fármaco específico. En el análisis por fármaco, ABA fue el fármaco con una tasa de incidencia cruda menor de subsiguientes infecciones hospitalarias y ETN el que tuvo una tasa mayor. Tras el análisis multivariable ajustado ABA (HR: 0,80; IC95%; 0,64 a 0,99) y ETN (HR: 0,83; IC95%; 0,72 a 0,97) tuvieron significativamente menos riesgo de infección en comparación con IFX. Los autores concluyen que dentro de los pacientes con AR que tienen una infección hospitalaria mientras reciben tratamiento con anti-TNF, la mayoría continúan con el uso del mismo anti-TNF tras la resolución de la primoinfección y tan sólo una pequeña proporción de pacientes cambian a otro

biológico. Si se comparan los diferentes biológicos entre sí ABA y ETN tuvieron las menores tasas de infección hospitalarias posteriores[420] (Nivel evidencia 3).

En el segundo estudio el objetivo fue describir la incidencia de infecciones serias, posteriores a una infección seria previa, en pacientes que fueron tratados con un anti TNF u otros fármacos biológicos después de la primera infección. Para ello, se incluyeron pacientes adultos desde 1/1/2006 hasta 31/12/2011, que habían padecido una infección grave con diagnóstico de AR, psoriasis, PSA o AS y al menos habían recibido un tratamiento con anti-TNF, un FAME no biológico u otro FAME biológico tras la primera infección grave. No se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que tras la infección seria suspendieron todo tipo de medicación. Un total de 4.658 infecciones posteriores a la primera infección ocurrieron en 24.264 pacientes-año de seguimiento, con una tasa de infección de 19,2 por 100 pacientes-año. Aproximadamente 64,9% de las infecciones ocurrieron en pacientes hospitalizados. Los pacientes que recibieron tratamiento con fármacos anti-TNF tras haber pasado un evento de infección seria, tuvieron una tasa más baja de infección seria posterior (18,1 por 100 pacientes-año en aquellos tratados con anti-TNF solos, frente a 17,3 por 100 paciente-año en pacientes tratados con anti-TNF asociado a FAME no biológico), comparado con aquellos tratados sólo con FAME no biológico (21,4 por 100 pacientes-año). ETN sólo (HR adj. 0,87, IC95%; 0,77 a 0,99) o en combinación con FAME no biológico (HR adj. 0,76; IC95%; 0,66 a 0,88) e IFX (sólo en combinación con FAME no biológico) (HR adj. 0,80; IC95%; 0,67 a 0,95) se asociaron a una tasa significativamente más baja de infecciones serias posteriores, en comparación con el tratamiento con FAME no biológico solo. Los pacientes que no recibieron ningún medicamento biológico tras la primera infección seria, tuvieron una incidencia cruda de infección alta (36,7 por 100 pacientes-año). Los autores concluyen, que no se observó un aumento del riesgo de infección posterior en los pacientes tratados con anti-TNF después de una infección grave. Y que además los pacientes tratados con un anti-TNF en combinación con un FAME no biológico, parecían tener menor riesgo de infección grave posterior, en comparación con los pacientes tratados con un FAME no biológico solo[419] (Nivel de evidencia 3).

Las principales limitaciones del primer estudio son que los pacientes no fueron asignados aleatoriamente a los tratamientos y que los pacientes incluidos en Medicare, son normalmente mayores y estos resultados no pueden generalizarse en pacientes más sanos y jóvenes con AR.

En el segundo estudio, se recogieron las infecciones graves sólo cuando los pacientes buscaban atención médica y fueron codificadas como tal por el facultativo que atendió a cada paciente, lo que pudo ser causa de infra/sobre-diagnóstico. No se incluyeron aquellos pacientes que tras

tener una infección seria no volvieron a tomar ningún tratamiento, que son precisamente los que presentan un mayor riesgo de padecer una nueva infección; y, además, aunque la mayoría de los pacientes incluidos tenían como enfermedad de base una AR, también hubo pacientes con artritis psoriásica y espondiloartritis. Esto supone un claro sesgo a favor de los anti-TNF, ya que los fármacos biológicos no-anti-TNF no se utilizan en el tratamiento de estas otras enfermedades. Igual ocurre con el tratamiento anti-TNF en monoterapia, mucho más utilizado en las espondiloartropatías que en la AR. Por todos estos motivos el GEG considera que el último estudio, dada su baja calidad por el elevado número de sesgos, no aporta datos a tener en cuenta a la hora de formular la recomendación.

En conclusión, y pese a un nivel de evidencia bajo, del primer estudio se puede deducir, que lo que realmente aumenta el riesgo de sufrir una infección grave, una vez que ya se ha padecido ésta por primera vez, es el aumento de la actividad de la enfermedad y en consecuencia el uso de corticoides sistémicos para el control de síntomas, derivado del cambio o suspensión del tratamiento biológico en pacientes que previamente se encontraban en remisión; y que por tanto, dada la baja tasa de nuevas infecciones graves que presentan fármacos como ETN o ABA, debería reintroducirse el tratamiento biológico siempre que sea posible para así volver a lograr la remisión.

No obstante, dada la escasez de la evidencia y las limitaciones de la aplicabilidad de los resultados, son necesarios más estudios a gran escala, con objetivos más específicos, para poder aseverar esta recomendación.

8.6. Cáncer

Pregunta clínica 16

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

Resumen de la evidencia

No hay diferencias en el riesgo relativo de recaídas entre los pacientes con antecedentes de cáncer de mama que reciben anti-TNF comparados con los que no los recibieron[422].	2+

La utilización de los anti-TNF en pacientes con AR y con cáncer de cabeza y cuello no se asocian a un aumento de riesgo de recurrencia o muertes relacionados con su uso[423].	2+
En un seguimiento medio de 5 años de pacientes con AR y malignidad previa, no hubo diferencias en la incidencia de malignidad al comparar anti-TNF, rituximab y FAME[424].	2+
No hay datos que permitan definir la influencia de cada fármaco en particular, en la reincidencia del cáncer[422, 423, 425, 426].	2+

Recomendaciones

En pacientes con artritis reumatoide y antecedente de cáncer a los que se vaya a iniciar tratamiento biológico, se recomienda una valoración individualizada y consensuada con el paciente, oncólogo y otros especialistas implicados. (Recomendación de grado C).
No existe evidencia para recomendar ningún tratamiento biológico específico.

La AR se caracteriza por una inflamación crónica. Existen evidencias que apoyan la idea de que ese estado proinflamatorio puede predisponer al individuo a padecer un cáncer porque conduce a la proliferación celular, mutagénesis, activación de oncogenes y angiogénesis. Cuanto más se prolongue en el tiempo la inflamación, mayor riesgo de carcinogénesis asociada[427] y factores como, la actividad de la enfermedad o el tabaco, incrementan la incidencia de canceres en pacientes con AR[428]. Los reumatólogos, a menudo se enfrentan a situaciones clínicas difíciles con respecto al riesgo potencial y a los efectos de la inmunosupresión sobre las comorbilidades de un paciente, como puede ser el antecedente de un cáncer. El factor de necrosis tumoral (TNF) tiene un papel fundamental en la fisiopatología de la AR, de manera que su inhibición lleva a una mejoría sustancial en signos y síntomas en la mayoría de los pacientes. Además, tiene otras muchas funciones fisiológicas como defensa del huésped y supervivencia tumoral[429]. Por dicho motivo, siempre ha habido cierta preocupación sobre la seguridad de los anti-TNF, porque la inhibición del TNF, teóricamente, aumentaría el riesgo de desarrollar un tumor o incrementar su tasa de crecimiento o aumentar el riesgo potencial de malignidad de un tumor ya presente. Publicaciones más recientes que estudian el riesgo asociado a los anti-TNF no han identificado un mayor riesgo de cáncer en general[430-432], aunque ha habido algunos informes sobre el incremento de ciertos tumores de piel como el melanoma[433, 434]. En el caso del RTX, antes de su

aprobación para tratamiento de la AR, ya había sido autorizado como un tratamiento para el linfoma de células B, por lo que en general, hay una menor preocupación con respecto a usar este fármaco en pacientes con una historia previa de cáncer, aunque la indicación ha sido en cáncer hematológico, no en cáncer sólido. Dicho esto, los datos sobre el riesgo de cáncer no-linfoma entre los pacientes que reciben RTX siguen siendo escasos y a menudo complicados por la exposición previa a anti-TNF[435, 436]. Es fundamental conocer si existe evidencia actual en cuanto al manejo de la terapia biológica en general, y de los anti-TNF en particular, en pacientes con antecedente de neoplasia.

Calidad de la evidencia

Se han identificado cinco estudios de cohortes que evalúan la seguridad de los tratamientos biológicos en pacientes con AR y antecedentes de cáncer[422-425].

Un estudio que analiza los datos de la *British Society for Rheumatology Biologics Register* (14.000 pacientes), evaluó a 293 pacientes con neoplasia previa (excluyendo carcinomas in situ y cáncer de piel no melanocítico), 177 en tratamiento anti-TNF y 117 en tratamiento con FAME. De los 177 pacientes de la cohorte de anti-TNF, 46 recibieron más de 1 anti-TNF. El 80% de las neoplasias en ambos grupos eran tumores sólidos. El 58% de la cohorte anti-TNF frente al 39% del grupo FAME fueron diagnosticados del cáncer 10 años antes de inicio del tratamiento. Se detectaron 13 neoplasias incidentes en 11 pacientes en grupo anti-TNF frente a 9 en grupo FAME. La tasa de malignidad fue de 25,3 eventos/1000 personas-año en el grupo anti-TNF frente a 38,3 eventos/1000 personas-año en el grupo FAME. La tasa de incidencia (IRR=*incidence rate ratio*) fue de 0,58 (IC95%; 0,23 a 1,43) para pacientes con anti-TNF comparados con FAME. Si se estratifica por tiempo desde la aparición de la neoplasia previa, la tasa de incidencia ajustada por edad y sexo fue de 0,71 (IC95%; 0,18 a 2,79) para neoplasias que ocurrieron menos de 10 años previos al registro y de 0,63 (IC95%; 0,10 a 4,11) para neoplasias más allá de los 10 años. Con estos datos, se concluye que no hay diferencias entre los grupos, de tal manera, que los anti-TNF no parecen aumentar el riesgo de recaídas o aparición de nuevas neoplasias en pacientes con historia previa de cáncer[425] (Nivel de evidencia 2+).

Otro estudio realizado en Alemania, evaluó en una población de 5120 sujetos, el riesgo de nuevas neoplasias o recurrencias de las mismas, durante un periodo de seguimiento de 3 a 60 meses. Del total de los pacientes, 122 presentaban neoplasia previa, de éstos, 67 recibieron tratamiento con anti-TNF y 55 con FAME. Las neoplasias previas en este grupo de 122 pacientes fueron: 6 linfomas (FAME: 2; anti-TNF: 4) y 118 tumores sólidos (FAME: 54; anakinra, ANAK: 9; anti-TNF: 55). En el grupo de pacientes con neoplasias previas, se observó que al inicio 9

pacientes con cáncer prostático previo recibieron terapia biológica (7 anti-TNF y 2 ANAK), 3 con cáncer de vejiga en el grupo FAME y 1 con ANAK; las pacientes con antecedente de cáncer de mama fueron menos frecuentemente tratadas con biológicos (n=11) frente a FAME (n=14), al momento de la inclusión. El tiempo entre el debut de la neoplasia y el inicio del estudio no fue diferente entre los grupos de tratamiento. La mediana fue de 5 años (rango intercuartil: 2 a 9) para grupo en terapia biológica (anti-TNF: 4 años (2 a 10); ANAK: 6 años (5 a 9) y de 5 años (3 a 11) para FAME (p = 0,77). Durante el seguimiento hubo 15 recurrencias de neoplasias en 14 pacientes, 14 del mismo tipo y sitio y 1 metástasis de origen desconocido (9 recurrencias en 8 pacientes con anti-TNF y 1 con ANAK y 5 en el grupo FAME), siendo la tasa de incidencia cruda de 45,5 (IC95%; 20,8 a 86,3) /1,000 pacientes/año en grupo anti-TNF, 32,3 (IC95%; 0,8 a 179,7) /1,000 pacientes/año en ANAK y 31,4 (IC95%; 10,2 a 73,4) /1,000 pacientes/año en grupo FAME (tasa de incidencia anti-TNF. FAME: 1,4 (IC95%; 0,5 a 5,5) p= 0,63). El tiempo medio entre el diagnóstico del primer tumor y el diagnóstico de la recurrencia fue de 9,5 (desviación estándar 7,8), 9,1, y 9,2 (8,8) años, para grupo anti-TNF, ANAK y FAME, respectivamente. De entre los pacientes con recurrencia de la neoplasia, tres lo hicieron en un tiempo menor a 5 años (2 grupo anti-TNF y 1 grupo FAME) y fallecieron 4/5 pacientes que recibieron solo FAME, 1/8 pacientes que recibieron anti-TNF, y uno en el grupo ANAK. En pacientes con una neoplasia previa no se observó un incremento significativo del riesgo de recurrencia en aquellos tratados con anti-TNF comparados con FAME. Como limitaciones, se pueden señalar que se estudió el riesgo general de cáncer (no órgano específico), el tamaño muestral era pequeño, y el tiempo de observación fue corto (no más de 4 años)[426] (Nivel de evidencia 2+).

Un estudio realizado en Suecia, evalúo la *Swedish Biologics Register ARTIS* y analizó el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en pacientes con AR. Se evaluaron 120 pacientes que recibieron anti-TNF frente a 120 naïve a biológicos, durante un tiempo mínimo de seguimiento de 4,9 años y un máximo de 12 años. La media de tiempo de diagnóstico del cáncer de mama hasta el inicio de la terapia anti-TNF fue de 9,4 años. Durante 592 personas-año de seguimiento del grupo anti-TNF, 9 pacientes desarrollaron recurrencia del cáncer de mama (tasa de incidencia cruda de 15/1000 personas-año), comparado con 9 personas durante seguimiento de 550 personas-año del grupo naïve a biológicos (tasa de incidencia cruda de 16/1000 personas-año). Comparando con anti-TNF vs naïve a biológicos, el HR de recurrencia es de 0,8 (IC95%; 0,3 a 2,1), y si se ajusta por afectación ganglionar, tipo de cirugía y quimioterapia, el HR fue de 1,1 (IC95%; 0,4 a 2,8). Cuando se estratifica entre el tiempo del diagnóstico del cáncer y el inicio del anti-TNF el HR de recurrencia en los que iniciaron el anti-TNF dentro de los 5 años desde el cáncer fue de 1,4, (IC95%; 0,2 a 8,6) y de 0,8 (IC95%; 0,3 a 2,4) si empezaron más allá de 5 años después de su

cáncer (p=0,6). El riesgo relativo de recurrencia entre los dos grupos no fue diferente. La incidencia acumulada de muertes fue similar entre los dos grupos (17 en cada grupo) durante el seguimiento y todos fallecieron por causas no relacionadas con el cáncer. Sólo un 15% de los pacientes iniciaron con anti-TNF dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico del cáncer. Se concluye que no hubo diferencias en pacientes con antecedentes de cáncer de mama 9,4 años antes del inicio de anti-TNF comparado con los que no los recibieron. No se pueden sacar conclusiones en pacientes con cáncer activo o de mal pronóstico[422] (Nivel de evidencia 2+).

Otro estudio, retrospectivo, realizado en USA analiza a un total de 180 pacientes con AR con un diagnóstico previo de tumor de cabeza y cuello, de los cuales 31 recibieron anti-TNF y 149 FAME, durante un periodo de seguimiento de 4 meses. Se evalúo recurrencia del cáncer y muerte asociada. Los diagnósticos ocurrieron una media de 12,3 años después del diagnóstico de AR en el grupo anti-TNF y 12,6 años en el grupo de FAME (p=0,05), sin haber diferencias entre los grupos en cuanto a estadiaje del tumor y/o tipo de tratamiento recibido para el mismo. La recurrencia o muerte relacionada por cáncer ocurrió en 5/31 (16,1%) en el grupo anti-TNF y 44/149 (29,5%) en el grupo FAME (p=0,17), con una media de 17 meses tras el diagnóstico en el grupo anti-TNF frente a 16,7 meses en el grupo FAME. Cuando se realizó un análisis multivariante para estudiar factores de riesgo asociados a recurrencia o muerte por el tumor, se observó que, el estadio al diagnóstico y el estadio 4 fueron factores de riesgo para recurrencia o muerte atribuible (HR 2,49; IC95%; 1,06 a 5,89; p = 0,04); que el tratamiento con cirugía y radioterapia se asoció a menor riesgo de recurrencia o muerte atribuible al cáncer (HR 0,35; IC95%; 0,17 a 0,74; p = 0,01 and HR 0,39; IC95%; 0,20 a 0,76; p = 0,01), respectivamente, y que la exposición al anti-TNF no fue un factor de riesgo para recurrencia o muerte por cáncer de cabeza y cuello (HR 0,75; IC95%; 0,31 a 1,85; p = 0,54). Por esto, concluyen que los anti-TNF parecen seguros y no se asocian a un aumento de riesgo de recurrencia o muertes relacionados con cáncer de cabeza y cuello en pacientes con AR. La población incluida fue en su mayoría hombres[423] (Nivel de evidencia 2+).

El estudio más reciente, de 2016, también de cohortes, tiene como propósito actualizar el documento previo de 2010 sobre la incidencia de cáncer en pacientes con AR con una neoplasia previa y que estuvieran en tratamiento con anti-TNF, y, además, explorar la influencia de otro biológico como es el RTX. Se estudiaron tres cohortes: 14168 anti-TNF; 4179 con RTX y 3878 con FAME como grupo comparativo, con un periodo de seguimiento de entre 3,9-6,8 años. El número de pacientes en total con neoplasias previas fue de 425 (243 en grupo anti-TNF, 23 RTX, 159 FAME). El tipo de malignidad previa fue similar en los 3 grupos, con más de un 80% de los pacientes con tumor sólido, el resto neoplasias linfoproliferativas y melanomas.

Proporcionalmente, había más diagnósticos de neoplasias más allá de los 10 años, en la cohorte anti-TNF (56,8%) frente a RTX (17,4%) frente a FAME (37,1%). El grupo anti-TNF fue más joven y con mayor porcentaje de mujeres, y el grupo de FAME presentaron una AR menos agresiva. El tiempo total de seguimiento fue de 855 pacientes-año para FAME, 1591 pacientes-año anti-TNF y 81 pacientes-año RTX. Los pacientes con RTX tuvieron una media de seguimiento de 3,9 (rango intercuartílico: 3,3-4,6) años comparado con 6,8 (rango intercuartílico: 3,5-8,8) años para grupo anti-TNF y 6,6 (rango intercuartílico: 4,4-7,8) años para FAME. La incidencia de malignidad (IMs) fue de 46 en grupo FAME frente a 53 grupo anti-TNF frente a 2 grupo RTX. El HR (cociente de riesgo) no ajustado fue de 0,51 (IC95%; 0,33 a 0,79) para grupo anti-TNF, de 0,45 (IC95%; 0,11 a 1,87) para RTX frente a grupo FAME. Un análisis de sensibilidad censurado a los 5 años de seguimiento (tiempo total FAME: 609 pacientes-año, anti-TNF: 971 pacientes-año y RTX: 81 pacientes-año) identificó 64 IMs: 36 grupo FAME, 26 grupo anti-TNF y 2 grupo RTX. El HR no ajustado fue de 0,45 (IC95%; 0,27 a 0,75) para el grupo anti-TNF y 0,42 (IC95%; 0,10 a 1,75) para el grupo RTX comparado con grupo FAME. Se ajustó según hábito de fumar, al ser un factor de riesgo para muchos cánceres, pero no hubo diferencias entre los grupos. La neoplasia más frecuente en las tres cohortes fue la de mama, luego el melanoma en el grupo FAME y anti-TNF y linfomas en el grupo RTX. Un 5% (13/243) del grupo anti-TNF presentaron recurrencia de neoplasia previa (local o metastásica) comparado con 4% (1/23) del grupo RTX y 12% (19/159) del grupo FAME. Con estos resultados, se observa que, en un seguimiento medio de 5 años de pacientes con AR y malignidad previa, no hubo diferencias en la incidencia de malignidad entre los tres grupos comparados (anti-TNF, RTX y FAME). Este estudio es el que más pacientes incluye y hace un seguimiento superior con respecto a los otros publicados previamente, pero hay que tener en cuenta una limitación importante a la validez de los resultados de este estudio, y es el hecho del que, al hacer un estudio observacional, no hay aleatorización del tratamiento[424] (Nivel de evidencia 2+).

Además de estos estudios, se identificaron una revisión sistemática[437] y un estudio de cohorte[438] que no se han incluido, el primero porque no cumple con los criterios de la revisión y el segundo porque se trata de una carta al editor.

El GEG considera que los resultados de los estudios revisados son consistentes en la conclusión de que no hubo diferencias en reincidencia de cáncer entre los pacientes tratados de manera convencional con FAME, con respecto a aquellos tratados con anti-TNF. Respecto a otras terapias biológicas como TCZ o ABA no se dispone de evidencia en relación a la pregunta formulada.

El GEG también estima que los resultados de los estudios identificados son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario ya que se refieren a patologías muy prevalentes ambas, tanto la enfermedad inflamatoria articular como las neoplasias, y porque el uso de la terapia biológica cada vez es más habitual entre nuestros pacientes. Los estudios mostraron que no hubo diferencias en la reincidencia de cáncer entre los pacientes tratados con anti-TNF vs FAME, pero dado que el uso de los primeros se ha generalizado y se ha prolongado en el tiempo, deberían utilizarse con precaución porque no hay conocimiento de los riesgos reales de estos fármacos en la población.

No hay evidencia robusta que identifique cuál es el riesgo de tratar o no a pacientes con antecedentes de neoplasia y AR con fármacos anti-TNF. No se puede definir la influencia de cada fármaco en la reincidencia del cáncer y no es posible definir un tiempo seguro de indicación de la terapia tras el diagnóstico de neoplasia. Por ello, la decisión final de tratar o no a estos pacientes, debe hacerse en el contexto individualizado de cada paciente (factores de riesgo, limitaciones…) y en valoración conjunta con el oncólogo. Faltan estudios prospectivos a largo plazo, que evalúen cada fármaco en particular y cada tipo de neoplasia.

9. Gestión del riesgo en el tratamiento de la AR

9.1. 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[439, 440]. Además, 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 supone antes de tratar la enfermedad.

Distintas sociedades científicas (ACR, EULAR, y Sociedad Española de Reumatología (SER)) han hecho un esfuerzo por valorar como 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 pruebas[441]:

- 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 convencionales o terapia biológica, incluidas pequeñas moléculas (TOFA o BARI). 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. La presencia de infección latente, se tendrá en cuenta a la hora de la elección del fármaco. En este sentido, los anti-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 hepático[442], pasando por invariabilidad de la función hepática[443, 444] o, incluso, disminución de la carga viral[445]. En el caso de la infección por VHC los casos reportados sugieren que el uso de anti-TNF podría ser seguro[446, 447]. 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 riesgo[448] de reactivación de infección tuberculosa latente[439, 449]. 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 meses[450].
- 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[451, 452] en esta población.

9.2. Monitorización del tratamiento

En el caso de la monitorización, y también según los expertos, la evaluación frecuente y continuada de los pacientes en curso de tratamiento, tanto con FAME clásico como con terapia biológica o pequeñas moléculas, permite valorar la respuesta al mismo y evaluar 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 visitas[63].

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. Y 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 los primeros 3 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[453, 454]. 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 meses[455]

9.3. Vacunaciones

Los pacientes afectos de 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 infecciosas[456].

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. El ACR ha emitido unas recomendaciones sobre el uso apropiado de vacunas en los pacientes afectos de AR[4]. En las Tablas 8 y 9 se muestra un resumen de las vacunas utilizadas en la actualidad y su aplicabilidad en Reumatología, atendiendo a las recomendaciones del ACR[4] y del Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas[450], con una mención especial de las vacunas del neumococo, influenza, hepatitis B, papiloma y herpes zoster. 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. Quizás la vacunación del herpes zoster tenga una atención especial antes del inicio de la prescripción de pequeñas moléculas como TOFA o BARI, al verse relacionadas con un mayor índice de infección por este virus; pero según los expertos solo se debe considerar en pacientes con un riesgo incrementado de infección por herpes, como la edad, glucocorticoides asociados, otras comorbilidades y tratamientos concomitantes e historia previa de infección por herpes; además hay que recordar que es una vacuna de virus atenuada por lo que no se recomienda durante el tratamiento con FAME o agentes biológicos. La correcta vacunación ante determinados microorganismos muertos puede verse disminuida en pacientes que reciban RTX y posiblemente MTX, 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 España[450].

Tabla 8. Recomendaciones de la ACR sobre el uso de las vacunas en pacientes con AR[4]

Fármaco	Vacunas inactivas			Vacunas recombinadas	Vacunas vivas atenuadas
	Gripe	Neumococo	Hepatitis B	Papiloma	Herpes zoster
	Antes del inicio del tratamiento				
FAME monoterapia	SI	SI	SI	SI	SI
FAME combinados	SI	SI	SI	SI	SI
Terapia biológica					
Anti-TNF	SI	SI	SI	SI	SI
Otros	SI	SI	SI	SI	SI
	Durante el tratamiento				
FAME monoterapia	SI	SI	SI	SI	SI
FAME combinados	SI	SI	SI	SI	SI
Terapia biológica					
Anti-TNF	SI	SI	SI	SI	NO
Otros	SI	SI	SI	SI	NO

Tabla 9. Vacunas disponibles en España[450]

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
Hepatitis A	Microorganismos inactivados	Virus hepatitis A inactivados	Posible
	Virosomas	Virus hepatitis A inactivados	
Hepatitis B	Recombinante	HBsAg recombinante	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

9.4. 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 inmediato[457-459]. La actividad al inicio del embarazo determina que ésta persista durante este periodo y parece aumentar el riesgo de brotes en el puerperio[460]. La AR en actividad se asocia a mayor riesgo de preeclampsia, de cesáreas y de bajo peso del recién nacido[461-464]; aunque la mayoría de los embarazos discurren sin complicaciones, y sin aumento de abortos[465]. 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[466, 467]. En el caso de pacientes con Ac anti-Ro y anti-La, existe mayor riesgo de lupus neonatal[468].

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 bajas[469].

- Los FAME sintéticos como MTX, LEF y micofenolato están totalmente contraindicados en el embarazo; sin embargo, se pueden utilizar con seguridad sulfasalazina e hidroxicloroquina[466, 469]. En relación a terapia biológica, dentro de los anti-TNF, CZP no tiene paso transplacentario, lo que les confiere mejor perfil de seguridad[470-472]. 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, por lo que hay que suspenderlo en la concepción o con la confirmación del embarazo.

No hay datos suficientes sobre ANAK, ABA y TCZ[473]. 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 concepción[467].

- 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 anti-TNF pegilado, que difiere del resto de los anti-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 placentaria[474]. Ninguno de los anti-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)[475, 476]. Así, los anti-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 CZP[56] y recientemente el Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP) ha aprobado el uso de adalimumab en estas situaciones . (Ver Tabla 10 en anexo)

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 ciclosporina, tacrólimus, ciclofosfamida, MTX, LEF, micofenolato, clorambucilo, y biológicos. Mientras que AINE, glucocorticoides, azatioprina, sulfasalazina y antipalúdicos sí lo son. 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 anti-TNF, se concluye que probablemente son seguros, y existen algunos 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)[477]. Aun así, está contraindicada en ficha técnica[478].

En el anexo 5 se incluyen dos tablas con los principales fármacos utilizados en reumatología que pueden orientar a los clínicos en su uso en pacientes con AR durante el embarazo y la lactancia. En ellas se detalla la clasificación del fármaco dependiendo de su seguridad (clasificación de la FDA), riesgo materno-fetal-lactante, y una serie de comentarios aclaratorios, entre otros datos[479].

10. Adherencia al tratamiento

Pregunta clínica 17

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

Recomendaciones

En la artritis reumatoide se aconseja supervisar la adherencia al tratamiento, especialmente en las mujeres, pacientes de edad avanzada y pluripatológicos (Recomendación de grado D).
Se recomienda realizar programas de educación al paciente y fomentar una relación de confianza con su facultativo, para mejorar la adherencia terapéutica (Recomendación de grado D).

La mala adherencia terapéutica en una patología crónica como la AR es un problema para la gestión adecuada de la enfermedad. Es importante conocer cuáles son los tratamientos idóneos en cada momento de la enfermedad, pero igual de importante es para el clínico que gestiona al paciente saber si se trata de un paciente no adherente al tratamiento.

A pesar de los avances alcanzados en la investigación de la adherencia, las tasas de no adherentes no han cambiado en décadas[480]. Algunos de los riesgos asociados a la no adherencia terapéutica serían: 1) Recaídas más intensas, lo que puede empeorar el curso general de la enfermedad y, con el tiempo, hacer que exista menos probabilidad de que los pacientes respondan al tratamiento; 2) Discapacidad y posible daño articular; 3) Riesgo aumentado de desarrollar resistencia a los tratamientos prescritos.

Los factores que tienen un efecto considerable en la adherencia a los tratamientos a largo plazo, según un informe de la OMS se enumeran en la tabla 11.

Tabla 11. Factores que influyen en la adherencia terapéutica[481].

Factores socioeconómicos
- El estado socioeconómico deficiente y la pobreza. - El analfabetismo y bajo nivel educativo. - El desempleo. - La falta de redes de apoyo social y la disfunción familiar. - Las condiciones de vida inestable. - La lejanía del centro de tratamiento. - El coste elevado del transporte público y de la medicación. - Las situaciones ambientales cambiantes.

- La cultura y las creencias populares acerca de la enfermedad y el tratamiento.
Factores relacionados sistema de asistencia sanitaria
- El efecto negativo que puede tener el que los servicios de salud en general recibidos sean deficientes. - El poco personal profesional disponible para atender a los pacientes y por tanto que las consultas médicas sean breves. - La poca capacidad del sistema de salud para que los profesionales puedan educar a los pacientes sobre su enfermedad y el autocuidado. - La falta de conocimiento de los profesionales sobre la conducta de la adherencia del tratamiento.
Factores relacionados con la enfermedad
- La evolución de la enfermedad (aguda o crónica). - La gravedad de los síntomas. - El grado de severidad de la discapacidad (física, psicológica y social). - La disponibilidad de tratamientos efectivos.
Factores relacionados con el tratamiento
- Complejidad de los modernos regímenes terapéuticos. - Escasa cultura de salud. - Falta de comprensión de los beneficios terapéuticos. - Ocurrencia de efectos adversos no discutidos. - Problemas con el régimen prescrito (efectos adversos). - El coste de los medicamentos. - Instrucciones insuficientes. - Fallo en la relación médico-paciente. - Desacuerdo del paciente respecto al tratamiento - Mala memoria
Factores relacionados con el paciente
- Los recursos disponibles del paciente - Actitud individual de cada persona - Creencias y conocimientos que tienen sobre la enfermedad y la terapia - La motivación en su adherencia al tratamiento

También hay estudios realizados a pacientes con enfermedades crónicas que subrayan cómo influyen de manera importante los factores psicológicos, destacando los pacientes con depresión que tienen más riesgo de ser no adherentes con el tratamiento[482].

Para evaluar la consecuencia de la falta de adherencia/persistencia terapéutica en pacientes con AR, se han revisado diferentes estudios.

El artículo de Fautrel *et al.* valora la influencia de la forma de administración y otros factores de cumplimiento en AR y dislipemia. Los resultados extraídos señalan que no hay diferencias atribuibles a las diferentes formulaciones de fármaco/vía de administración. El mal cumplimiento y la falta de persistencia se asocia a mayor actividad de la enfermedad, dolor, discapacidad y una menor salud mental. El mal cumplimiento de terapia biológica provoca un mal uso de recursos y costes médicos. Se valoran como indicadores de buen cumplimiento terapéutico el uso previo de FAME, el número de visitas a reumatología, la información sanitaria recibida, hombres y los pacientes jóvenes. Se relacionan con menor cumplimiento: el uso de medicación cara, uso de MTX oral, enfermos con menos ingresos y raza hispana en EEUU[483].

López-González R *et al.* revisan la adherencia a la terapia biológica en AR, APs y espondiloartritis. Hay amplia variabilidad en los estudios revisados. No queda claro el factor edad en la adherencia, aunque sí hay mayor cantidad de interrupciones en el tratamiento en mayores de 60 años. Las mujeres son menos adherentes y persistentes. En pacientes con mayor número de comorbilidades según el índice de Charlson hay menos supervivencia del tratamiento. Los costes y el copago influyen en la adherencia a la terapia biológica. El MTX y otros FAME pueden aumentar la adherencia a la terapia biológica[484].

Salt *et al*. revisan la adherencia a los FAME en AR. Los artículos analizados aportan una tasa de adherencia muy variable con distintos instrumentos de medida desde autoinformes, recuento de medicación, análisis del fármaco en orina y sangre entre otros. Los estudios revisados coinciden en que una buena relación médico-paciente y buenos conocimientos acerca de la enfermedad mejoran la adherencia al tratamiento. También se asocian a una mejor adherencia los corticoides, la creencia en la necesidad de los medicamentos, la confianza en el facultativo y enfermos que no son cuidadores de menores en su hogar Los resultados con anti TNF son contradictorios y los resultados de programas educativos se realizan con fármacos de poco uso en AR, como la hidroxicloroquina.

Joplin *et al.* analizan la efectividad de varias medidas utilizadas para mejorar la adherencia o cumplimento farmacológico. Diversos estudios apoyan que la adherencia aumenta si se participa en programas educacionales y si el paciente conoce el riesgo-beneficio del tratamiento. La adherencia disminuye en las personas de edad avanzada, con deterioro cognitivo, con los costes elevados del tratamiento y con la situación de empleo del paciente. Hay resultados ambiguos y poco concluyentes acerca de la actividad de la enfermedad, el uso de varios medicamentos y la eficacia de las intervenciones educativas.

Pasma *et al.* publicaron en 2013 una revisión sistemática para identificar factores asociados con la adherencia a la medicación en la AR y en artritis inflamatoria indiferenciada. Se identificaron

y agruparon 64 factores de acuerdo al *Health Belief Model* en características demográficas y psicosociales, claves para la acción y los beneficios percibidos frente a las barreras percibidas. La creencia de que el medicamento es necesario y el uso de FAME antes del uso de un anti-TNF tuvieron una fuerte evidencia de asociación positiva con la adherencia. Detectaron una evidencia limitada para asociaciones positivas de la adherencia con la raza, cognición general, contacto satisfactorio con el proveedor de salud y con adecuada información procedente del mismo. Se observaron asociaciones negativas entre adherencia y coste semanal de los anti-TNF, tener un estilo de vida ajetreado, recibir información contradictoria o dar la información de una manera insensible por parte del Reumatólogo. Concluyeron que una de las relaciones más fuertes con la adherencia era la creencia de que la medicación fuese necesaria y que éste al ser un factor modificable aumentaba la esperanza de mejorar la adherencia.

En todos estos estudios revisados hay concordancia con las consecuencias derivadas de la falta de adherencia y acerca de qué factores aumentan la adherencia de un individuo, así como el perfil de paciente que puede presentar mejor adherencia, pero no aportan datos de la relación que hay entre adherencia y evolución de la enfermedad, actividad o control de síntomas. Esto depende de la adherencia, pero es multifactorial; es importante la actitud del paciente, el empoderamiento y el acceso al sistema sanitario entre otros factores.

La mayoría de los resultados parecen ser aplicables a la mayor parte de pacientes con AR, salvo los referentes a los factores relacionados con los aspectos sociales y del sistema nacional de salud, ya que ambos factores pueden ser muy diferentes de unos países a otros. Por ejemplo, en nuestro país el sistema sanitario es universal y el copago es bajo frente a otros países. El nivel cultural también es muy diferente de unos países a otros.

La adherencia es importante con respecto a la eficiencia de los tratamientos y en el control de la enfermedad. Una mala adherencia se asocia a mayor número de ingresos, más visitas al hospital y a unos peores resultados en salud, que impactan en el paciente como en el sistema de salud.

11. El papel de enfermería

Pregunta clínica 18

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

Resumen de la evidencia

En general, los programas de intervenciones educacionales estructuradas para pacientes con AR a corto plazo (entre 3 semanas-9 meses) muestran un pequeño beneficio en las variables de discapacidad funcional, recuento articular, valoración global del paciente, estado psicológico y puntuación de la depresión. Las intervenciones no mantienen el efecto a largo plazo (3-14 meses)[485].	**2++**
Otras intervenciones basadas en programas de educación especializada sobre artritis muestran mejoría estadística, pero no clínica, en la puntuación del bienestar global; en la escala de autosuficiencia en otros síntomas; en la activación en la enfermedad; y en la disminución en dolor y DAS 28[486].	**1+**
En otros contextos internacionales se recoge la importancia del papel que pueden desempeñar enfermería en el manejo de pacientes con enfermedades crónicas inflamatorias en cuanto a facilitadores de conocimiento, comunicación y manejo de la enfermedad[487, 488].	**4**

Recomendaciones

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 grado D.
Se recomienda dar continuidad temporal a los programas de educación específica impartidos por enfermería (Recomendación de grado √).

Los profesionales de enfermería han estado trabajando en el ámbito de la reumatología desde hace muchos años[489] y por tanto pueden aportar experiencia y conocimientos para estar involucrados en el manejo de los pacientes con AR[490].

Calidad de la evidencia

Se han identificado dos estudios que evalúan algunos de los programas en los que participa enfermería en el manejo de pacientes con AR. Se han localizado también dos documentos de recomendaciones EULAR que formulan varias recomendaciones relacionadas con el tema.

Una revisión sistemática evalúa la eficacia de intervenciones educativas en pacientes con AR, algunas de ellas impartidas por enfermería. Se incluyeron solamente ECA y para medir los resultados se utilizaron escalas validadas de dolor, discapacidad funcional, número de articulaciones dolorosas y/o tumefactas, y valoración global del paciente y del médico, así como reactantes de fase aguda. También se decidió incluir escalas sobre estado psicológico. Los programas de educación revisados incluían intervenciones de: "instrucción formal estructurada sobre la artritis", "formas de manejar los síntomas de la artritis", "métodos psicoconductuales modernos para promover cambios en los comportamientos de salud". También se incluyeron complementos de actividades de: "ejercicio", "biofeedback" o "apoyo psicosocial".

Se muestra un pequeño beneficio de las intervenciones educacionales a corto plazo (entre 3 semanas – 9 meses) para discapacidad funcional (SMD -0,17 IC95% -0,25 – -0,09; Z=3,9; p=0,00007; N=2275); recuento articular (SMD -0,13 IC95% -0,24 – -0,01; Z=2,14 p= 0,03; N=1158); valoración global del paciente (SMD= 0,28 IC95% -0,49 – 0,07; Z=2,65; p=0,008; N=358); estado psicológico (SMD = -0,16 IC95% -0,28 – -0,04; Z=2,66; p=0,008M N=1138); y puntuación de la depresión (SMD= -0,14; IC95% -0,23 – -0,05; Z=2,94; p=0,004; N=1770). Las intervenciones no mantienen el efecto a largo plazo (3-14 meses)[485] (Nivel evidencia 2++).

Un ECA evaluó la eficacia de un programa de educación impartido por una enfermera durante casi 10 horas repartido en 3 sesiones grupales y 1 sesión individual en pacientes con poliartritis (AR, APS y poliartritis no especificada) en comparación con la asistencia habitual sin programa de educación. Incluyen un total de 141 pacientes (71 pacientes grupo de educación y 70 pacientes atención habitual). En el programa de educación se incluían aspectos como: "el proceso de la artritis", "la resolución de problemas", "automanejo", "cómo convivir con la artritis", "establecimiento de objetivos-motivación", "tratamiento farmacológico", "cómo valorar los efectos secundarios", "estilos de vida saludable" y "recursos comunitarios". Se realizó un análisis antes-después y las diferencias entre los dos grupos a los 4 meses. Se recogieron datos sobre recuento de articulaciones, antecedentes, analítica de sangre con PCR, variables sociodemográficos y económicos. Las variables primarias de la intervención fueron medidas con las escalas: AIOS (bienestar), escala de autoeficiencia para la artritis y escala de autoeficiencia en otros síntomas que incluyen información sobre fatiga, actividad física, dolor, estado psicológico. Los resultados muestran una mejoría estadística, pero no clínica en la puntuación

del bienestar global (media de diferencia 8,21, 95% IC 2,3-14,1; p=0,01), en la escala de autosuficiencia en otros síntomas (media de diferencia 4,17 95 IC% 0,2-8,1; p=0,04) y en la activación en la enfermedad (media de diferencia 5,98 95% IC 1,8-10,2; p=0,01) así como disminución en dolor (diferencia en VAS -9,41 95% CI -16,6 - -2,2; p=0,01). Al comparar el antes y el después en el grupo intervención hubo mejoría de la puntuación del bienestar global y más notable mejoría del dolor y DAS28 (de 3,1 a 2,78 p=0,00). Se concluyó que la intervención no mostró eficacia clínicamente importante excepto por la leve mejoría en DAS28, algo que podría ser interpretado como una posible mejor adherencia al tratamiento, aunque esta variable no fue evaluada en este estudio[486] (Nivel de evidencia 1+).

El grupo elaborador de la guía considera también oportuno mencionar el contenido de otras dos publicaciones que son documentos de recomendaciones de EULAR y pueden ofrecer información complementaria (Nivel evidencia 4). En uno de ellos se elaboran una serie de recomendaciones sobre el papel de enfermería en el manejo con enfermedades crónicas inflamatorias[487]. Las recomendaciones recogidas son las siguientes:

- Los pacientes deberían tener acceso a una enfermera que les facilite educación con el objetivo de mejorar el conocimiento y manejo de su enfermedad.
- Los pacientes deberían tener acceso a consultas con enfermeras para mejorar la experiencia en aspectos relacionados con una mejor comunicación, continuidad y satisfacción con la atención.
- Los pacientes deberían tener acceso a servicios telefónicos dirigidos por enfermeras para mejorar la continuidad de la atención y brindar apoyo continuo.
- Las enfermeras deberían participar en el manejo integral de la enfermedad para controlar la actividad de la enfermedad, reducir los síntomas y mejorar los resultados preferidos por el paciente.
- Las enfermeras deberían identificar, evaluar y abordar los problemas psicosociales para minimizar las posibilidades de ansiedad y depresión de los pacientes.
- Las enfermeras deberían promover las habilidades de autocuidado para que los pacientes puedan lograr una mayor sensación de control, autoeficacia y empoderamiento.
- Las enfermeras deberían brindar atención basada en protocolos y recomendaciones contextualizados nacional y localmente.
- Las enfermeras deberían tener acceso a programas de formación continua para mejorar y mantener sus conocimiento y habilidades.
- Las enfermeras deberían llevar a cabo intervenciones y monitorizaciones como parte del manejo integral de la enfermedad con el fin de reducir costes.

El segundo documento recoge recomendaciones sobre el papel de enfermería y sus necesidades educativas en el manejo de pacientes con artritis inflamatoria[488]. Según esto el EULAR recomienda que:

- La educación para el paciente debería estar integrada en la práctica clínica habitual con el objetivo de incrementar su participación en el manejo de su enfermedad y en la promoción de su salud.
- El paciente con patología reumática inflamatoria debería tener acceso y recibir educación durante el proceso de su enfermedad, como mínimo en el momento del diagnóstico, cuando se lleve a cabo un cambio de tratamiento farmacológico y siempre que sea preciso según su condición física o psicológica.
- El contenido y la forma de llevar a cabo la educación para el paciente deberían ser diseñados de manera individualizada, y estar basado en las necesidades de la persona con patología reumática inflamatoria.
- El proceso de educación para el paciente debería incluir sesiones individuales y/o grupales, que pueden llevarse a cabo en persona o vía online y se pueden suplementar con llamadas telefónicas, así como con soporte escrito o multimedia.
- Los programas de educación para el paciente deberían estar basados en un marco teórico y tener evidencia científica, como la teoría del automanejo, la terapia cognitivo-conductual o la teoría del manejo del estrés.
- Se deben evaluar la efectividad de los programas de educación para el paciente y los resultados obtenidos deben reflejar los objetivos que se quieren lograr en el programa.
- Los programas de educación para el paciente deben ser llevados a cabo por profesionales competentes y/o por pacientes previamente formados para tal fin, cuando se trate de equipos multidisciplinares.
- Los profesionales que proporcionan la educación para el paciente con patología reumática inflamatoria deben tener acceso y llevar a cabo un entrenamiento específico con el fin de obtener y/o mantener sus conocimientos y habilidades.

12. 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 grado D).
Es recomendable iniciar el tratamiento lo más precozmente posible para lo que es fundamental poder hacer un diagnóstico precoz. También es fundamental no demorar actitudes terapéuticas cuando el paciente tiene una respuesta insuficiente o un brote de actividad (Recomendación de grado D).
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 grado D).
En la prescripción de los biológicos considerar: edad, tratamiento anterior, preferencias del paciente, tolerancia, efectos secundarios, posibilidad de embarazo y el coste a igual efectividad (Recomendación de grado D).
En el tratamiento de la artritis reumatoide es fundamental incluir la investigación y tratamiento de las comorbilidades asociadas (Recomendación de grado D).
Debería instruirse al paciente y/o familia sobre medidas de autocuidado articular y automanejo de la terapia biológica (Recomendación de grado D).

13. Perspectiva del paciente

"En circunstancias normales, el cuerpo vivido puede ser olvidado y quedar relegado a un segundo plano, pero en determinadas circunstancias, como en el caso de una enfermedad crónica, el cuerpo pasa sin duda a ocupar el primer plano"

van Manen 1990. Researching Lived Experience. State University of New York Press, New York, NY.

La obtención de información sobre cómo los pacientes con AR experimentan y perciben su estado de salud puede ayudar a los profesionales implicados en su cuidado a entender otros factores que influyen en el proceso de la enfermedad. En la elaboración de esta guía se ha incorporado la visión de los pacientes con AR mediante tres vías: 1) la participación directa de dos pacientes con AR en el grupo elaborador de la guía; 2) inclusión de una revisión sistemática de los estudios científicos existentes sobre la experiencia de los pacientes con AR y sus familiares y/o cuidadores; 3) inclusión de los principales resultados de un estudio cualitativo, llevado a cabo como parte de esta GPC, con pacientes que voluntariamente querían contar sus experiencias y preocupaciones.

Revisión de la evidencia

Se ha hecho una revisión de la evidencia científica disponible de estudios, priorizando los realizados con metodología cualitativa, que recojan las inquietudes, preocupaciones y necesidades de pacientes con AR, respecto al diagnóstico y tratamiento de la AR, o que investiguen los aspectos en los que ellos o sus familiares y cuidadores necesitan más información

A continuación, se expone el resumen de la información que se ha obtenido con la revisión de los estudios seleccionados.

El diagnóstico	
Percepción de la enfermedad[491-498]: La vida del paciente cambia después del diagnóstico. Tanto es así que su retraso obstaculiza el proceso de aceptación de la enfermedad. Cuánto antes se disponga de un diagnóstico firme antes se puede comenzar a afrontar la enfermedad. Sentimientos de irritación, frustración e incertidumbre derivan como consecuencias psicológicas si el proceso de diagnóstico se convierte en una larga espera; mientras que el alivio de saber qué tienen y la adopción de estrategias positivas para convivir con la enfermedad surgen tras el diagnóstico.	Q+, Q++

Hay varios factores que influyen en el proceso del diagnóstico. A veces su retraso es consecuencia de la actitud de los pacientes al considerar que sus síntomas eran dolores rutinarios por lo que aplazan la búsqueda de ayuda médica. No se considera que los síntomas sean serios o graves en comparación con otras enfermedades que tiene la etiqueta de más graves y urgentes de diagnosticar. Cuando los síntomas sí son obvios el retraso en contactar con su médico de familia es más corto. En los casos en que los síntomas empeoraron gradualmente o eran difíciles de interpretar, el retraso fue mayor. En este proceso influye la conciencia que del propio cuerpo tenga el paciente. Cuanto mayor sea menos barreras y retraso habrá en ponerse en contacto con su centro de salud. Pero una vez que acuden allí también puede influir el hecho de que el clínico se enfrente a síntomas imprecisos o a la presencia de otras enfermedades, algo que puede confundir y contribuir a la demora en derivar a un reumatólogo. Por último, el diagnóstico de la AR se asocia, inicialmente, con alivio ya que ocurre con frecuencia después de una larga historia de síntomas, pero después llega la fase de desasosiego y preocupación sobre cómo manejar el futuro con la enfermedad.	
¿Enfermedad hereditaria?[499-501]: Vinculado con el diagnóstico hay otro aspecto que tiene que ver con el temor entre los familiares de primer grado a que la enfermedad sea hereditaria y si esto es así, viene la inquietud al después, al impacto que la enfermedad pueda tener en sus vidas. Los familiares plantean la necesidad de información adicional que tienen al respecto y que para ello habría que desarrollar estrategias para comunicar la información sobre el riesgo de manera efectiva, al mismo tiempo que se faciliten herramientas para que se reduzca la carga psicológica asociada con esta información.	**Q+, Q++**
Los síntomas de la enfermedad	
Dolor[502-508]: Es el síntoma más destacado por las personas con AR; sobre todo en la etapa de inicio de la enfermedad. Y, según los pacientes, es el síntoma más difícil de manejar. El dolor reemplaza al placer. Hablan de una existencia dominada por los síntomas dolorosos de la enfermedad. Dolor diario que se describe como “si vagara por diferentes partes del cuerpo, a veces de forma intensa, otras con sensación de cansino”. Y que al asociarse a las articulaciones que están inflamadas (las manos y los pies) dejan una	**Q+, Q++,** **Estudios descriptivos**

percepción de movilidad reducida, tanto para pequeños como grandes movimientos (desde utilizar los dedos de las manos hasta caminar o subir escaleras), lo que dificulta planificar las actividades diarias. Puede haber varios factores que se asocien con un aumento del dolor y la discapacidad funcional que conlleva. Una situación de estrés o agotadora y la incapacidad de manejarla aumenta la probabilidad de experimentar este síntoma. Además, el hecho de vivir con dolor crónico parece ser un desafío que puede afectar mentalmente de forma negativa y desembocar en una sensación de agotamiento que reduce la calidad de vida.	
Cansancio ≈ Fatiga[502, 504, 509-514]: Los pacientes conocen muy bien la fatiga. La describen a veces refiriéndose a ella como un cansancio físico abrumador cuyas consecuencias les dificulta para moverse. La fatiga suele estar siempre presente; aunque es una fatiga "variable" e "impredecible" en cuanto a duración e intensidad. Además, no se manifiesta siempre en el mismo horario ni los mismos días de la semana. La fatiga afecta a la capacidad de actividad física de los pacientes y como consecuencia de ello repercute tanto en sus habilidades físicas como cognitivas y, por consiguiente, en su estado de ánimo. Si el cuerpo se cansa y se debilita por el dolor se reduce la energía y resulta cada vez más difícil hacer las tareas cotidianas. Si a ello se suma la dificultad para encontrar una buena postura en la cama y por tanto poder conciliar el sueño, los problemas cotidianos se ven sin solución. La experiencia de la fatiga parece estar influenciada no solo por las características específicas de la enfermedad sino también por los aspectos psicológicos y sociales. De esta forma las actividades de relaciones interpersonales y sociales positivas tienen también un efecto positivo en la percepción de la fatiga. Algo que se aprecia más en el caso de las mujeres.	**Q+, Q++,** **Estudios descriptivos**
Rigidez matutina[515-517]: La mayoría de las personas con AR ven los síntomas de dolor y rigidez como conceptos que pueden estar relacionados pero que son, sin embargo, diferentes. Se enfatiza la naturaleza altamente variable de la rigidez, en cuanto a su duración e intensidad. Como es difícil levantarse de la cama, y se necesitan varias horas para que el cuerpo responda y funcione y comenzar a realizar las rutinas matutinas, se aprenden	**Q+, Q++**

estrategias para combatir la rigidez: estiramientos, suaves movimientos mientras se está en la cama, apoyo o manipulación de las articulaciones. Todo hace que conforme pasan los años conviviendo con la enfermedad las personas con AR, y sobre todo sus familiares, se acostumbren y manejen la rigidez.	
Tratamiento	
Elección del tratamiento[502, 504, 518-523]: Para los pacientes el objetivo principal del tratamiento farmacológico es que les ayude a recuperar la salud y poder vivir una vida normal. Esto quiere decir recuperar la funcionalidad física: acabar con las limitaciones para poder realizar las tareas del hogar y el cuidado personal; y además mantener un funcionamiento social también normal. Todo ello comporta recuperar la confianza en uno mismo. El tratamiento está fuertemente relacionado con una esperanza de mejora. A veces esto no sucede y afloran sentimientos de inseguridad, desilusión, o frustración. Máxime cuando creen que la información recibida con respecto a la posibilidad de ineficacia de los fármacos no fue suficiente. Algunos clínicos manifiestan la incapacidad por encontrar, de forma individual para cada paciente, un único tratamiento efectivo sin tener que probar todas las alternativas posibles. Máxime cuando hay pacientes con una AR activa que no están abiertos a considerar como opción el cambio a un fármaco biológico. Al preguntarle a los clínicos por los factores que le influyen a la hora de prescribir determinado fármaco el más importante para ellos es el tener en cuenta las actitudes y preferencias del paciente; aunque hay estudios en los que este factor no ocupa precisamente el primer lugar de las preferencias. Para muchos de los pacientes con AR hay un antes y un después con la utilización de los biológicos. Después de un largo camino con tratamiento diario y varios cambios de fármacos debido a resultados insatisfactorios o las consecuencias de los efectos secundarios, el uso de biológicos supone un cambio notable. El periodo antes del tratamiento con biológicos se ve como una etapa oscura marcada por un gran impacto físico, social y emocional, un tiempo “para no volver a visitar”. Después del biológico todo vuelve a ser posible. Llega el momento de volver a comprometerse con actividades físicas que se presumían perdidas para siempre, aprovechando cada	Q+, Q++

oportunidad para hacerlo. Esto conlleva un cambio radical en el estado de ánimo y un aumento de la sensación psicológica de bienestar.	
Efectos secundarios de la medicación[503, 506, 524-530]:	**Q+, Q++**
La comprensión por parte de los pacientes del proceso de la enfermedad, y en particular de la causa de su enfermedad, influye en su percepción sobre el valor del tratamiento farmacológico. Para algunos pacientes cuanto más tiempo tomaban su tratamiento mayor era la probabilidad de daño y dependencia. Para otros es más importante la preocupación de que el tratamiento no funcione a largo plazo o los efectos secundarios que tendrá. La experiencia mejoraría si obtuvieran suficiente información sobre cuáles pueden llegar a ser los efectos secundarios y sobre cómo pueden de antemano eliminar de sus pensamientos preocupaciones innecesarias. Se depende de los medicamentos para poder funcionar normalmente; pero algunas personas llegan a autoajustarse la dosis de fármaco o dejan de tomarlo sin consultar a su médico para reducir los efectos secundarios. También está presente la posibilidad de recurrir a tratamientos alternativos (acupuntura, hierbas), aunque se suele poner en duda su utilidad y cualquier forma de alivio o mejora derivado de su uso se ve como algo temporal.	
Optimización[531]/ Remisión del tratamiento[532]):	**Q+, Q++**
La posibilidad de optimización del tratamiento es vista, por la mayoría de los pacientes, de forma muy positiva. Sin embargo, algunos opinan que hay que ser más realista porque temen un nuevo brote de enfermedad y saben del tiempo que hay que esperar hasta que vuelva a tener efecto la medicación si hay que reiniciar el tratamiento. En el caso de los pacientes en remisión la reducción de los síntomas les produce una sensación de normalidad, como si la enfermedad no estuviera ya presente en sus vidas.	
Adherencia al tratamiento: Las creencias de los pacientes acerca de los medicamentos que toman, las percepciones que tienen sobre la AR y el nivel de satisfacción con la información que reciben sobre los fármacos influyen en su adhesión a los mismos.	**Q+, Q++, Estudios descriptivos**

La medicación puede tener una influencia negativa en el bienestar general de los pacientes que puede no ser "entendida idóneamente" por el reumatólogo. Son los casos en los que el profesional evalúa clínicamente la actividad de la enfermedad como baja, pero el paciente sigue manifestando que tiene dificultad para hacer frente a su AR y por tanto no puede estar conforme con el tratamiento[508, 533]. En el caso de los biológicos una buena comunicación, por parte de los clínicos, puede jugar un papel decisivo en el inicio del uso de estos fármacos y su adherencia. Si los reumatólogos son conscientes de que un paciente recién diagnosticado puede tener percepciones negativas sobre la medicación en general o sobre la específica de biológicos, en particular, y ofrece una información adecuada al nivel cultural de los pacientes puede aumentar el nivel de adherencia[530, 534-536]. En este sentido los estudios muestran cómo los pacientes valoran positivamente una buena relación médico-paciente. De hecho, la confianza en su médico es vista como uno de los facilitadores de la adherencia a la medicación. Aparte de que cuantos más fármacos se toman mayor es la adherencia. Otro facilitador es el establecimiento de rutinas a la hora de tomar el fármaco[495, 537, 538].	**Q+, Q++**
Vivir día a día con la enfermedad	
Cambios en la auto percepción física: La enfermedad comporta cambios radicales y limitaciones en la vida de cada paciente. Es difícil aceptar que el cuerpo se va debilitando y no funciona como siempre. Se cambia la percepción del tiempo porque para realizar las tareas cotidianas se necesita más que antes y nunca hay suficiente. Hay, por tanto, que adaptarse para aprender rutinas nuevas que ayuden a ahorrar tiempo.	**Q+, Q++,** **Estudios descriptivos**
La sensación de que les resulte difícil tener el control sobre su propia vida se suma al temor ante la posibilidad de que las complicaciones de la enfermedad estén continuamente presentes. A esto se suman las preocupaciones y temores sobre la posibilidad del avance de la enfermedad a otras articulaciones no afectadas[499, 502, 506, 507, 539]. Con la enfermedad las sensaciones corporales son diferentes. Es difícil reconocerse a sí mismo cuando las habilidades físicas y la movilidad se reducen debido al dolor de las articulaciones, la rigidez o la fatiga. Esto conlleva consecuencias negativas para la vida cotidiana en términos de falta de capacidad para: seguir activo con el trabajo y	**Q+, Q++**

las tareas domésticas; poder hacer deporte; o mantener el ritmo de las relaciones familiares. Hay una lucha continua para enfrentarse a la vida y dominar la enfermedad[502, 503, 505, 522, 540-542]. De nuevo el aspecto de la rigidez matutina tiene un gran peso en muchos pacientes. Se consideran personas gravemente discapacitadas, lo que les lleva a sentirse inseguros de sí mismos corporalmente, a no tener confianza en su capacidad funcional y desarrollan entonces una propensión a prestar demasiada atención a sus propios cuerpos[499, 502, 503, 505, 506, 515]. A veces se intentan ocultar los signos visibles de cambio corporal, pero es algo difícil de conseguir porque, por ejemplo, los encontrados en las manos son fácilmente perceptibles por las personas que están a su alrededor. Los problemas de los pies siguen siendo una característica constante de la vida de los pacientes con AR, incluso cuando reciben medicamentos biológicos. El efecto del calzado en la autoimagen del paciente, acompañado de sufrimiento psicológico, surge como un subtema dominante. Las necesidades no satisfechas de cuidado de los pies se hacen evidentes por el impacto del dolor sobre la movilidad; además de percibir que no se les da suficiente importancia en las consultas[522, 541, 543-546]. Las personas con AR saben que después del diagnóstico tienen que aprender a vivir con la enfermedad. Por este motivo es fundamental llegar a conocer el propio cuerpo, con sus señales y limitaciones. Esto les ayudará a poder normalizar su vida. Para ello se utilizan diferentes estrategias: aceptación, evitar la autocompasión, planificar el ritmo para hacer las cosas, mantenerse ocupado tratando de conservar el trabajo, que dependerán de la fase de la enfermedad en la que estén. En definitiva, se trata de ir de la dependencia a la independencia. Algunos están continuamente ocupados buscando soluciones y estrategias para lograr el alivio, dominar la enfermedad y normalizar la situación. Otros planificarán meticulosamente las tareas. También los hay que intentan disfrutar de las pequeñas cosas del día a día[541]. **Cambios en la autopercepción mental:** La enfermedad hace aflorar en las personas con AR emociones negativas que serán las que primen en la percepción mental sobre su estado de salud. Historias de dolor físico que a menudo son descritas acompañadas por una carga emocional de sufrimiento. Son emociones que se derivan de los problemas que surgen al enfrentarse al día a día: pérdida de identidad o de confianza, tristeza, ansiedad,	**Q+, Q++**

preocupación, frustración, ira, miedo a ser abandonado por su pareja o a sentirse viejo y estar continuamente enojado[502, 505, 540, 547]. Se admite la facilidad con la que llega la irritabilidad cuando se trata de lidiar con el dolor y las limitaciones físicas impuestas por la AR. Se siente enojo cuando se compara la vida actual con la vida que se llevaba antes de la enfermedad. Frustración ante un cuerpo que no funciona bien y que se acrecienta aún más cuando las personas de alrededor no pueden identificarse con su situación. La tristeza y la impotencia surgen al lamentarse por el constante dolor físico y la pérdida de la función corporal, que deriva en la pérdida de independencia y la capacidad de vivir la vida al máximo[505-507, 541]. Las limitaciones que se perciben en lo que respecta al tiempo libre, la posibilidad de viajar y la vida social influyen creando al principio sensaciones de pérdida, soledad y abatimiento[502]. **Depresión:** Por una parte, las personas con predisposición a la depresión muestran una mayor vulnerabilidad en la forma en que manejan el dolor crónico. Por otra, los pacientes con más sintomatología de dolor también se deprimen más. Para los individuos con antecedentes de depresión, si aumenta el dolor diario también aumenta el esfuerzo para lidiar con su dolor al expresar sus emociones, lo que conlleva un deterioro significativo más fuerte en su estado de ánimo, comparado con los que nunca habían estado deprimidos[503, 548, 549]. **Sexualidad:** Para muchas personas con AR, la satisfacción con las relaciones sexuales disminuye con respecto a la existente antes de la enfermedad y en algunos pacientes las relaciones sexuales pasan a un segundo término y dejan de estar incluidas dentro de su sexualidad[540, 550]. Pero los estudios muestran diferentes percepciones y se observan tanto actitudes negativas como positivas: - Hay personas que por el cansancio o por los efectos de la medicación en la falta de interés en mantener relaciones sexuales, manifiestan su incapacidad para mantener una vida sexual como les gustaría[503, 506].	**Q+, Q++,** **Estudios descriptivos** **Q+, Q++,** **Estudios descriptivos**

- Para algunos la impresión de estar gravemente discapacitados les hace sentirse bloqueados y tienen que luchar contra un posible sentido de vergüenza y con la propia insatisfacción en su sexualidad[515, 540]. - Pero hay otro grupo de personas en el que, si tanto ellas como sus parejas aceptan que las relaciones sexuales pueden haber cambiado, la tensión en la relación disminuye y se recupera la satisfacción[540]. **Estrategias para manejar la enfermedad:** Hay diferentes estrategias de manejo frente a la enfermedad: - Cobra especial atención la importancia de una actitud optimista en la experiencia del dolor crónico y las estrategias de afrontamiento del dolor[551]. - Se busca el equilibrio entre la actividad y el descanso para hacer frente a la enfermedad[508]. - Se realizan esfuerzos por mantener una apariencia atractiva y disfrutar de las actividades de cuidado del cuerpo que sirvan para mejorar la apariencia externa[515]. - Se trata de disfrutar de las pequeñas cosas de la vida[505]. - Se conocen las ventajas del ejercicio físico para las articulaciones y la importancia del mantenimiento de una actividad física, accesible y flexible, adaptada a sus posibilidades. Otra cosa sería ver si tienen suficiente información al respecto sobre cuál es el tipo de ejercicio más adecuado. Estas estrategias permitirían mantener la capacidad de realizar las tareas cotidianas; además de obtener sensaciones positivas en los aspectos relacionados con la interacción social, porque permiten estar cerca de otras personas que son físicamente activas y se percibe entonces que se puede participar socialmente en igualdad de condiciones que los que no padecen AR[542, 552-556].	**Q+, Q++,** **Estudios descriptivos**
Entorno familiar y social	
Necesidad de soporte: La enfermedad al principio es invisible. Perciben que los demás, no entienden la naturaleza de la AR y los efectos que tiene sobre ellos. A veces también se sienten acusados de exagerar sus síntomas. Se describe una falta de conciencia pública sobre las causas de la enfermedad y el impacto negativo que ésta tiene en la calidad de vida A la tarea de tomar conciencia de la enfermedad, que ellos mismos realizan, se suma	**Q+, Q++,** **Estudios descriptivos**

la de convencer a los demás de que la propia enfermedad es algo real, que no es algo ficticio o inventado, y el tener que estar continuamente explicando lo mismo. Es sobre todo muy duro que los compañeros del trabajo no crean que están enfermos o que la fatiga es real. Son dudas difíciles de manejar emocionalmente[499, 500, 502, 503, 508, 509, 539]. La enfermedad obstaculiza el mantenimiento de los roles y las relaciones sociales, y añade un sentimiento de que los pacientes suponen una carga para los demás. Ello conlleva sentimientos de insuficiencia y de inutilidad que suponen un obstáculo para vivir en pareja. Si la relación y comunicación con la pareja es buena los pacientes sobrellevan mejor la carga de la enfermedad y se catastrofiza menos el dolor[493, 502, 503, 506, 557]. El soporte familiar y social es muy importante para las personas con AR. A pesar de todo, el soporte social y familiar tiene una gran influencia en cómo las personas con AR se enfrentan a recuperar su participación en actividades cotidianas y la mayoría confían en familiares y amigos para recibir apoyo durante las etapas de la enfermedad[492, 558]. **Aumento de la dependencia**: A menudo vivir con AR se experimenta como un aumento de la dependencia, en cuanto a cuidado se refiere. La ayuda de la familia se ve como algo muy positivo, pero ante la dificultad de suponer una carga, se ve la necesidad de apoyo de la asistencia sanitaria y la asistencia domiciliaria[502, 506, 508]. **Trabajo:** Los pacientes con AR a veces tienen que enfrentarse a múltiples desafíos y adaptaciones para mantener su empleo. Algunas cuestiones de la enfermedad como: el no poder usar las manos; el no poder elegir períodos de descanso; y los problemas con los desplazamientos, actúan como barreras que dificultan su puesto de trabajo[503, 559]. Sin embargo, se concede más importancia a otros aspectos[560, 561]: - El cansancio o astenia es el aspecto más restrictivo del empleo para las personas con AR. Debido a conceptos erróneos sobre el cansancio relacionados con la artritis y debido a que no es visible, algunos compañeros y jefes no lo comprenden ni aceptan.	**Q+, Q++,** **Estudios descriptivos** **Q+, Q++**

- La naturaleza invisible, fluctuante e impredecible de la artritis también plantea importantes problemas sobre todo en las relaciones interpersonales en el trabajo. Las relaciones con los compañeros a menudo se vuelven difíciles, especialmente para las personas que trabajan en equipos. El temor al resentimiento de los compañeros de trabajo y el no querer que parezca que reciben un trato preferencial son barreras importantes para solicitar adaptaciones laborales que ayudarían a mejorar la situación laboral de las personas con AR. - Son importantes las adaptaciones y mejoras de las condiciones del sitio de trabajo: instalaciones adecuadas, modificaciones ergonómicas bien diseñadas y supervisadas por un terapeuta profesional (ej. una silla más cómoda, un teclado de ordenador adaptado) o mayor flexibilidad en el horario.	
La perspectiva del cuidador	
La convivencia de los cuidadores con las personas que tienen AR a veces incluye momentos difíciles. Por un lado, hay que destacar el papel que cumple el cuidador aportándole al paciente apoyo físico y emocional; pero al mismo tiempo eso significa que, para conseguirlo, el propio cuidador tiene que hacer cambios en sus actividades diarias y de ocio. Lo que conlleva algunas consecuencias como[494]: - Repercusiones psíquicas: sobrecarga emocional, sentimiento de culpa, desánimo. - Problemas laborales debido al absentismo en el lugar de trabajo por tener que cuidar de su familiar. - Repercusión en las relaciones y redes sociales: disminución de las actividades de tiempo libre y ocio. - La carga aumenta conforme el paciente se va haciendo más dependiente. - Escasean las ayudas institucionales con las que cuentan.	**Q+, Q++**
Relaciones con los profesionales	
Se concede un gran valor a las relaciones positivas médico-paciente, porque ayudan a aumentar la confianza en el tratamiento que se recibe. Satisface más la comunicación abierta y centrada en el paciente, porque puede ayudarles a fomentar el sentido de responsabilidad compartida para manejar la enfermedad, en lugar de enfoques didácticos con características más paternalistas. Se valora la experiencia y apoyo de los médicos, pero se sienten más capaces de lidiar	**Q+, Q++**

con su artritis cuando están activamente involucrados en su cuidado, en lugar de sentirse destinatarios pasivos de asesoramiento y tratamiento[562]. En las etapas del diagnóstico, los pacientes pueden dejar que su médico decida cuál es el mejor tratamiento. Sin embargo, con el tiempo los pacientes pueden evolucionar para ejercer un rol más colaborativo. El clínico debe entender que cada paciente puede demostrar una cantidad variable de autonomía y que se pueden comunicar para determinar cuál puede llegar a ser su nivel deseado de participación[528]. De ahí la importancia de que los oigan, sean escuchados y entendidos. Los pacientes necesitan “ser vistos” y “ser creídos”. Para los pacientes "ser visto" implica ser visto como un individuo y no como un mero diagnóstico, "para creer" en el dolor y sufrimiento que relatan. Los pacientes reflexionan y distinguen entre los diferentes roles. Los reumatólogos son considerados expertos en su área, mientras que los pacientes se consideran expertos en sus propios cuerpos y en lo que significa vivir con AR. Por eso esperan ser apreciados y considerados como valiosos interlocutores[506, 508, 533, 562, 563]. **Necesidad de información:** Los pacientes destacan la necesidad de que se les proporcione más información tanto clínica como sobre el manejo de la AR; otras veces señalan que la información que se les ofrece no es clara o es ambigua[492, 493, 500, 503, 506, 564, 565]. También se concede importancia al papel de los profesionales de enfermería y que tengan conocimientos y habilidades para proporcionar apoyo psicológico ante síntomas como el dolor o el estado de ánimo. Y se valoran positivamente los programas educativos recibidos por parte de enfermería porque suelen ser programas sencillos y fáciles de seguir para ayudarles a recibir la información que necesitan saber[566-568].	**Q+, Q++,**

Estudio cualitativo

Con el objetivo de indagar en las experiencias con la enfermedad de los pacientes con AR dentro de nuestro contexto cultural, se ha realizado investigación cualitativa primaria, utilizando la técnica de grupo de discusión. La información obtenida se transcribió y categorizó para interpretar los resultados. Así se pudieron identificar y analizar las cuestiones que son más relevantes para estos pacientes. Todo ello se utiliza para completar la información anterior obtenida con la revisión sistemática de la literatura.

Las conclusiones más importantes de la investigación cualitativa se sintetizan a continuación:

Categorías	Análisis
Diagnóstico	***El antes*** La fase del diagnóstico es vivida de forma crítica por la mayoría de los pacientes: "P*or qué les ha pasado, precisamente, a ellos"*. Los pacientes tratan de encontrar la causa de su enfermedad y un poco con lo que han oído, otro poco con lo que les ha dicho el médico y otro poco teniendo en cuenta en cómo han procesado esta enfermedad construyen su teoría. Muchos de ellos relacionan su enfermedad con haber tenido una lesión previa practicando deporte (esquiando, jugando al tenis, …), lo que hizo que acudieran a urgencias o traumatología. Comienza entonces una fase de peregrinación entre distintos profesionales y tratamientos que al principio pueden aliviar, pero que después se muestran ineficaces. *"La enfermedad se despierta después de un traumatismo"* ***El durante y el alivio*** Para los pacientes de más edad, el proceso de identificación y diagnóstico de la enfermedad es descrito como una etapa de mucho sufrimiento. Quizás porque en su momento el acceso a los reumatólogos no era la primera o la más utilizada de las opciones de asistencia clínica, tuvieron "la mala suerte" de comenzar con especialistas que nada tienen que ver con la especialidad de reumatología. *"Yo jugaba al tenis y me dolían mucho los pies, … luego me empezaron a doler las muñecas, y me decían que eso era normal, que era cansancio y decían que era ácido úrico y me empezaron a tratar de eso, hasta que conseguí ir al reumatólogo".* *"…Mucho dolor, pero me dijeron en urgencias que era tendinitis aguda, hasta que me hicieron pruebas y vieron que era una artritis reumatoide galopante".* *"Iba a los traumatólogos y me infiltraban, me pasé dos años infiltrado y así, hasta que perdí el hombro y todo".* *"Antes había mucho desconocimiento por parte de algunos especialistas (traumatólogos) de la enfermedad. Me estuvieron mareando casi dos años; y en ese momento ya no me podía mover, me dolían las manos, las rodillas, todo, hasta se me bloquearon las mandíbulas, … un año de baja, con 26 años".* Después, cuando la enfermedad está ya diagnosticada, saber el nombre que tiene supone un enorme alivio. A partir de ahí hay que desarrollar la capacidad para empezar a interiorizar que se encuentran ante una enfermedad crónica y lo que eso conllevará en sus vidas.

Sintomatología	***El día a día*** Hay coincidencia en los relatos de los pacientes con respecto a la descripción de su día a día con la enfermedad. La cronicidad de la enfermedad significa también convivencia permanente con el dolor y el cansancio; dos síntomas que aparecen de forma recurrente en sus reflexiones y que les afectan negativamente a todos. *"El día a día pues muy mal, en la cama lo paso mal, para darme la vuelta tengo que hacer diabluras porque no puedo darme la vuelta".* *"Y el llegar la noche, todos sabemos lo que significa eso…"* *"Yo no aguantaba el dolor".* *"Mi caballo de batalla han sido las manos y los pies.* *"Yo tengo la invalidez absoluta".* *"Un cansancio que no puedes levantarte de la silla, que no puedes con tu vida".* Aunque es muy importante destacar una peculiaridad que sobresale en el discurso de las mujeres y que es la experiencia de la maternidad. Una cuestión que sitúa la percepción del dolor un grado más arriba todavía. *"Los embarazos te los tienes que programar… dejar el tratamiento durante un tiempo, aguantando el dolor unos meses, hasta que te embarazas".* *"Durante el embarazo se mejora mucho la enfermedad, ahora sí, después del parto el brote es brutal, a los 15 días unos dolores bestiales, no poder con mi vida".*
Tratamiento	***Elección de los fármacos*** Uno de los ejes principales del discurso de los pacientes gira en torno al tratamiento y a la evidencia de dos posturas enfrentadas relacionadas con las terapias farmacológicas. Se evidencia entonces la influencia que tienen el desconocimiento de los tipos de medicación existentes. Hay pacientes que tienen mucho miedo a los biológicos, mientras que otros defienden a ultranza sus beneficios y los apoyan y prefieren ante todo por el cambio que han traído a su vida. *"Yo había oído que los biológicos son una historia, … porque te vuelven loco durante unos cuantos meses, análisis, pruebas, no sé cuánto más."* *"A mí me dan mucho miedo, … porque nunca sabes los a posteriori que hay."* *"Me mandan a convencer (a hablar en charlas) para que la gente le pierda el miedo a los biológicos."* Para la gran mayoría hay un antes y un después con la introducción de los biológicos. Un antes de frustración y desesperanza y un después de recobrarse y poder rehacer su vida, de volver a sentirse normales. Aunque también hay personas a las que no les ha ido bien la TB. *"Me pusieron de todo, sales de oro, MTX y, nada, nada, parecía que iba para una silla de ruedas, … hasta que no me dieron el biológico".*

	"…Entré en el programa de los biológicos y eso para mí me ha dado la vida, … soy otra persona, no tengo dolores, … hago una vida normal, duermo por la noche, y es que se lo digo al doctor: me han dado ustedes la vida". *"Al principio mi mujer me tenía que vestir, me tenía que lavar, no me podía poner los calcetines, … y ahora hago vida normal, juego al tenis. El biológico ha sido mano de santo".* *"Yo me metí en el experimento y hubo gente que lo tuvo que dejar, que no le iba bien".* *"No nos tenemos que desesperar, porque si el plan A no funciona hay el plan B, o el plan C. Antes solo había el plan A y nada más".* ***Modificación de los hábitos*** Algunos de los cambios son tan llamativos como los de aquellos pacientes para los que la enfermedad les cambia la vida porque consigue suprimir hábitos poco saludables o dañinos como el uso del tabaco. *"Pude entrar en los biológicos porque dejé de fumar, … y dejé de fumar que no lo había conseguido nunca, pero por el dolor lo hice".*
Estado de ánimo	***Plano emocional*** En la esfera emocional la enfermedad termina por afectar el carácter de la persona y es frecuente que aparezcan síntomas de depresión, de ansiedad o de aislamiento social lo que contribuye a mermar su bienestar psíquico. *"Porque estaba abocada a una depresión, sobre todo por la mañana porque era una incapacidad la que tenía de no tener vida… emocionalmente esa incapacidad te va haciendo mella".* Los pacientes coinciden en señalar que para el resto de la población general las características de la enfermedad no son bien conocidas. Así, si algo no se conoce es difícil que pueda llegar a ser aceptado. Y esto les ocasiona sentimientos de impotencia y tristeza. *"Yo creo que lo peor es el desconocimiento de la gente ante esta enfermedad, se confunde con la artrosis, con el reuma".*
Adaptación	***Afrontamiento*** Poco a poco los pacientes buscan y descubren recursos para afrontar las fases negativas de la enfermedad y luchan por conseguir que ésta no se adueñe de sus vidas. En esos momentos la familia, con su apoyo, es fundamental para superar las crisis emocionales. *"Entras en un agujero negro y dices me muero; … hasta que dices a mí esto no me va a hundir y sales de ello".* *"En la época mala, desde el momento en el que te dicen que te tienen que vestir o ayudarte si no tuvieras el apoyo familiar no serías nada".* *"A pesar de la enfermedad puedes ser una persona mal".*

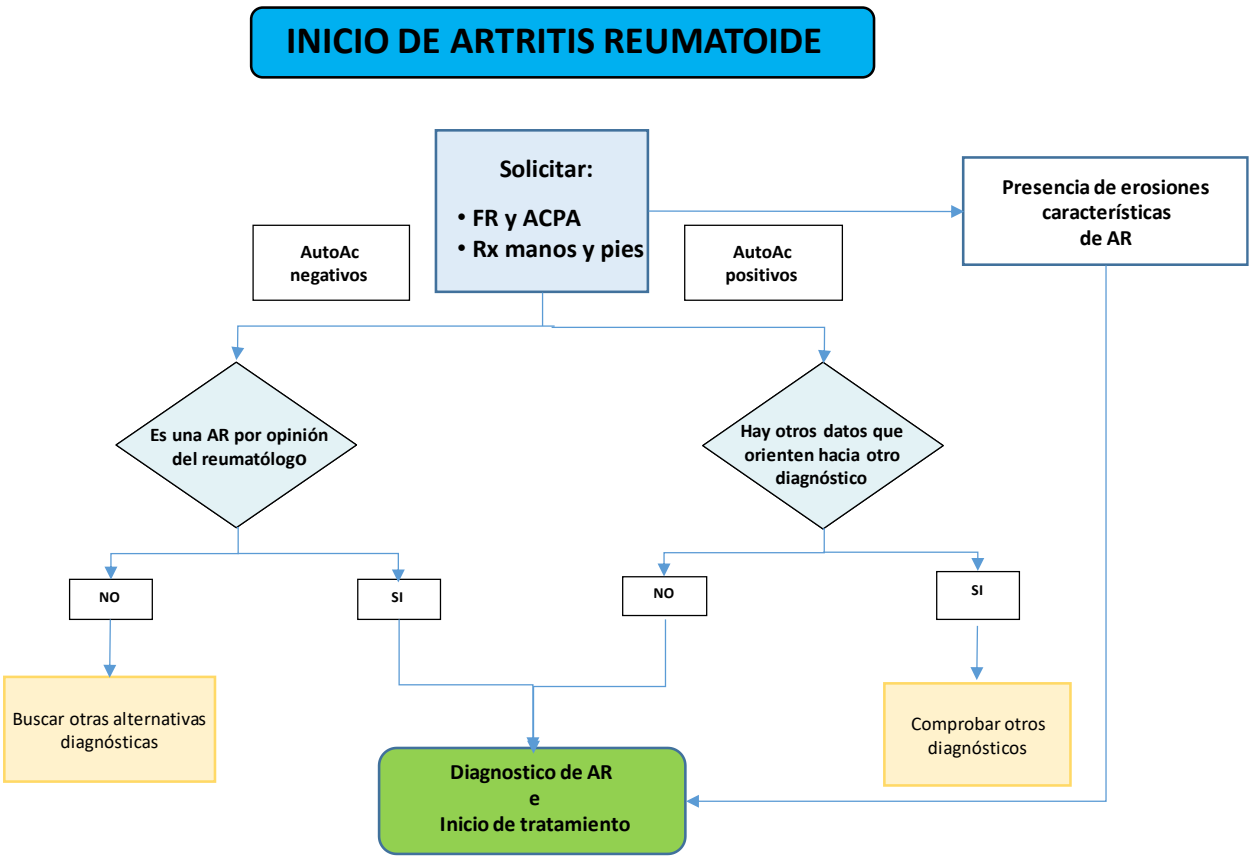
	Búsqueda de la actitud positiva Los pacientes perciben que la enfermedad no puede acabar con sus vidas. Han tenido que pasar por un periodo de aceptación; pero éste les ha hecho desarrollar una actitud de lucha y de afrontamiento positivo. Aunque reconocen que la enfermedad siempre estará ahí para que no se olviden de los malos momentos. *"No dejarse, … esto no va a poder conmigo".* *"Lo que si tuve siempre es mucha fuerza de voluntad, no hay que acoquinarse".* *"Yo cada tres meses o así me da un brote pequeño para recordarme lo mal que lo pasaba al principio".* ***La lucha por tener una vida lo más normal posible*** Se destaca la importancia del ejercicio físico para encontrarse mejor y para que la enfermedad no pueda con los pacientes. La realización de ejercicio físico se convierte casi en algo religioso. Les ayuda a mejorar la sintomatología y con ello su funcionamiento y calidad de vida. *"Para mí eso es lo que me ha ayudado a seguir adelante, yo nunca lo he dejado: piscina, bicicleta estática, … y eso es lo que me ha salvado de estar en una silla de ruedas".* *"Los dolores sí me han demostrado que si haces ejercicio se te quitan."* ***Actitud positiva para con el fututo*** Los pacientes responden generando mecanismos positivos que les permitan enfrentarse a la enfermedad. De esta forma el futuro llega a verse con mucho optimismo. Desde el momento en el que la enfermedad se controla desaparece el miedo ante ella y se atreven con todo, incluso a preparar viajes que creyeron imposibles de realizar *"Yo estoy haciendo el camino de Santiago… eso sí, siempre sin hacer el loco".*
Trabajo	***Transformación de las actividades laborales*** La enfermedad afecta también al plano laboral. Las limitaciones físicas influyen en la capacidad funcional de trabajar. Dependiendo del paciente y de su situación personal y anímica los cambios en cuanto a continuar con la actividad o interrumpirla irán en un sentido o en el otro; aunque predominan las posturas de mantenerse activos en el puesto de trabajo. *"…En el entorno laboral, si no te da vergüenza decir que estás enfermo, te ayuda".* *"Yo he tenido muchas bajas laborales, … pero yo no voy a dejar de trabajar".* *"Tenía mi trabajo, tenía mi empresa y me tuve que jubilar porque no podía trabajar. …No es la enfermedad es a lo que te lleva".*

Proceso asistencial	***Relación con los clínicos*** La relación que mantiene el paciente con los clínicos es relatada por todos los pacientes mediante "alabanzas" para los especialistas de la consulta de reumatología. Los clínicos les ofrecen cuidado y apoyo con el tratamiento; pero también destacan que la información que reciben suele ser adecuada a sus necesidades. *"El trato no puede ser mejor".* *"Te conocen, se saben tu nombre. Son muchos años".* *"Me he cambiado de residencia para poder continuar con el Dr.".* Si surge alguna crítica es para dejar traslucir la "falta de buena sintonía" entre especializada y primaria. *"Mi médico de familia no quiere hacerme los análisis tan a menudo. Tengo que ir al hospital, dice que para qué si estoy estupenda, a pesar de que es la recomendación que tengo por el reumatólogo".*

14. Estrategias diagnósticas y terapéuticas

Algoritmo 1.

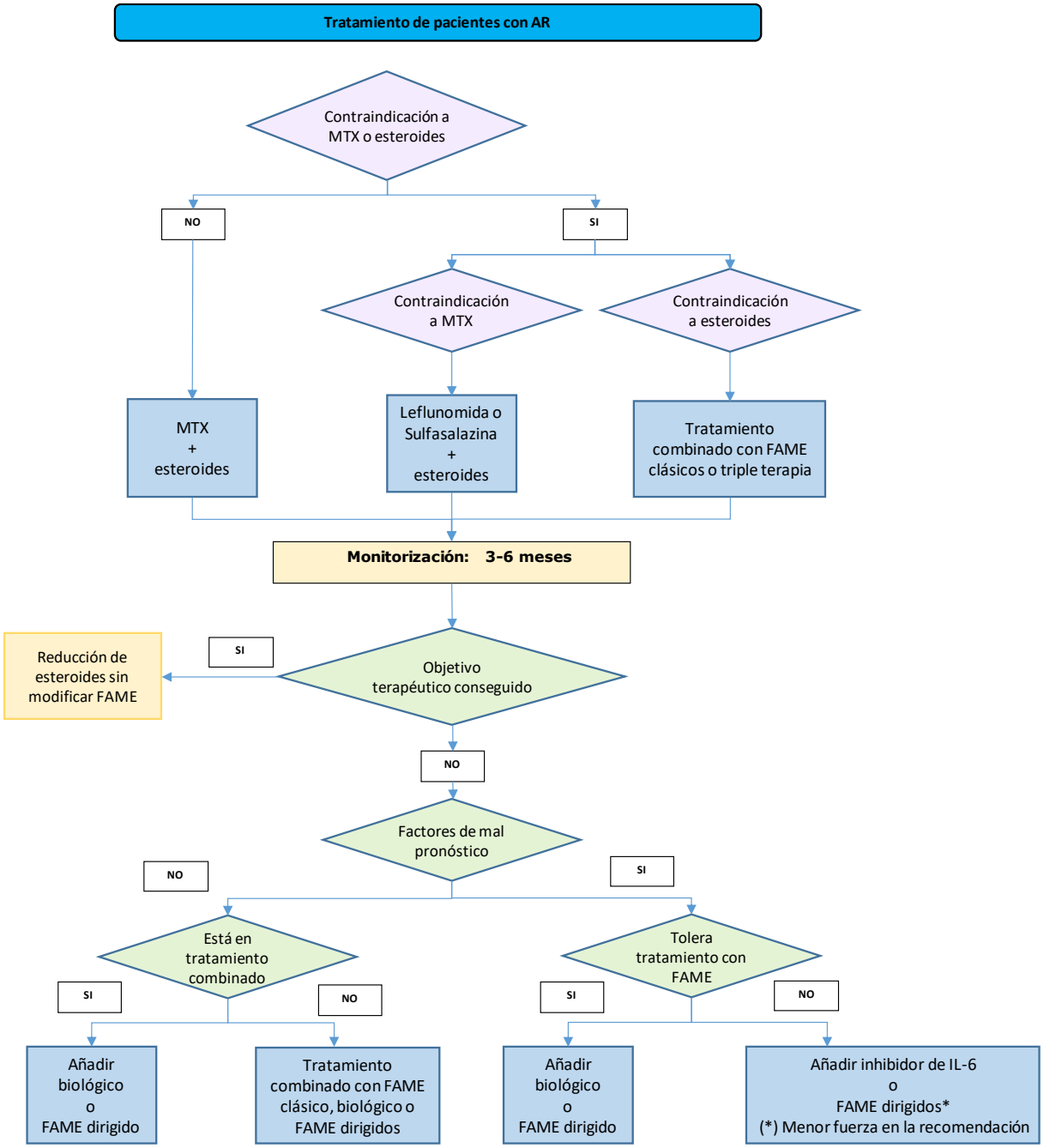
Algoritmo de diagnóstico de la artritis reumatoide



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

Algoritmo 1.

Algoritmo de tratamiento de la artritis reumatoide



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

15. 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, enfermeras especialistas en reumatología, traumatólogos y rehabilitadores 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 12. 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 dirigidos habiendo optimizado el uso de MTX u otros FAME sintéticos convencionales.	90%	2
Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes que inician tratamiento biológico con anti-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 en tratamiento crónico con esteroides 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 dirigidos una vez que han conseguido el objetivo terapeuta 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

16. 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 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 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.

● 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. Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN[10]

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

Investigación cualitativa[1]

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

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

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

√[2]	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

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

Q+, Q++	Evidencia extraída de estudios cualitativos relevantes y de calidad. Esta categoría no está contemplada por SIGN.

Anexo 2. Información para pacientes

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).

Cochrane Library: base de datos sobre efectividad producida por la Colaboración Cochrane, compuesta entre otras por las revisiones sistemáticas originales de esta organización (*Cochrane Database of Systematic Reviews* - CDSR).

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

Embase: base de datos europea (holandesa) producida por Excerpta Médica con contenido de medicina clínica y farmacología.

Ensayo clínico aleatorizado (ECA): es un diseño de estudio en el que los sujetos son aleatoriamente asignados (al azar) a dos grupos: uno (grupo experimental) recibe el tratamiento que se está probando y el otro (grupo de comparación o control) recibe un tratamiento estándar (o a veces un placebo). Los dos grupos son seguidos para observar cualquier diferencia en los resultados. Así se evalúa la eficacia del tratamiento.

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 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.

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.

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: base de datos predominantemente clínica producida por la *National Library of Medicine* de EEUU disponible en CD-Rom e Internet (PubMed).

Metaanálisis: es una técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohortes, etc.) en un único estimador, dando más peso a los resultados de los estudios más grandes. 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).

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

Revisión sistemática (RS): es una revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, evaluada y resumida de acuerdo a unos criterios predeterminados. 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 basadas en la evidencia, así como documentos metodológicos sobre el diseño de las mismas.

Abreviaturas

ABA: Abatacept

ACR: *American College of Rheumatology*

ADA: Adalimumab

AE: Atención Especializada

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

ANAK: Anakinra

AP: Atención Primaria

AR: Artritis reumatoide

BARI: Baricitinib

CDAI: *Clinical disease activity index*

CZP: Certolizumab pegol

DAS: *Disease activity score*

DM: Diferencia de medias

DR: Diferencia de riesgos

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

EMA: *European Medicines Agency* (Agencia europea de medicamentos)

ETN: Etanercept

EULAR: *European League Against Rheumatism*

FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

FDA: *Food and Drug Administration* (Agencia estadounidense de Alimentos y Medicamentos)

FER: Fundación Española de Reumatología

GC: Glucocorticoides

GEG: Grupo Elaborador de la Guía

GOL: Golimumab

GPC: Guía de Práctica Clínica

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

HAQ: *Health Assessment Questionnaire*

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

HCQ: Hidroxicloroquina

HLA-B27: Antígeno leucocitario humano B27

IC: Intervalo de Confianza

INF: Infliximab

IP: Investigador principal

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

LEF: Leflunomida

MTX: Metotrexato

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *Odds ratio*

PBO: Placebo

PCR: Proteína C reactiva

PICO: Paciente/Intervención/Comparación/Outcome o Resultado

PRO: *Patient-reported Outcome*

RMN: Resonancia magnética

SER: Sociedad Española de Reumatología

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

SF-36: Short Form Health Survey

SSZ: Sulfasalazina

RR: Riesgo relativo

RS: Revisión sistemática

RTX: Rituximab

SDAI: *Simple clinical disease activity index*

SSZ: Sulfasalacina

TCZ: Tocilizumab

TNF: Tumor necrosis factor

TOFA: Tofacitinib

T2T: Tratamientos por objetivos

UI: Unidad de Investigación

VSG: Velocidad de sedimentación globular

Anexo 4. Declaración de intereses

Anexo 5.

Tabla 10: Principales fármacos utilizados en AR y su uso en el embarazo

Fármaco	Clasificación FDA	Riesgo materno	Riesgo fetal	Ficha técnica	Comentarios
AAS y AINE	C	Usados durante el ciclo, pueden disminuir la fertilidad.	Posible aumento de abortos espontáneos (AINE).	- AAS: no utilizar durante el tercer trimestre del embarazo. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debería administrar AAS a menos que sea estrictamente necesario. Los salicilatos solo deben tomarse durante el embarazo tras una estricta evaluación de la relación beneficio/riesgo. - Ibuprofeno: Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, ibuprofeno no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Tercer trimestre: está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.	
Glucocorticoides	Prednisona: B Otros: C	- Rotura prematura de membranas. - Hipertensión arterial. - Diabetes gestacional.	- Usados tras la semana 30, pueden producir rotura prematura de membranas. - No se pueden excluir los trastornos de	Durante el embarazo o en caso de que exista posibilidad de embarazo, el tratamiento debe limitarse a los casos absolutamente necesarios.	

			crecimiento intrauterino causados por los glucocorticoides en tratamientos prolongados.		
Metotrexato	X	Utilizado para inducir abortos terapéuticos en casos de embarazos ectópicos	Anomalías cráneo-faciales, acortamiento de extremidades y retraso mental.	El MTX puede provocar muerte fetal, embriotoxicidad, aborto o efectos teratogénicos cuando se administra a una mujer embarazada. MTX está contraindicado en pacientes embarazadas. Se debe evitar el embarazo si cualquier miembro de la pareja está recibiendo MTX. El intervalo óptimo entre la finalización del tratamiento para cualquier miembro de la pareja y el embarazo no se ha establecido con claridad. El intervalo recomendado en la literatura publicada varía entre 3 meses y 1 año.	
Leflunomida	X	No	Inductor de abortos, anormalidades cráneo-faciales, retraso mental.	Contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 2 años después del mismo o hasta 11 días después del tratamiento de lavado con colestiramina.	Debe advertirse a los pacientes varones acerca de la posible toxicidad fetal mediada por el varón. Durante el tratamiento con leflunomida debe garantizarse una contracepción eficaz
Antipalúdicos	C	No	No	Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos entre 300-1.000 embarazos) que indican que hidroxicloroquina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.	A pesar del nivel de clasificación de la FDA, numerosos estudios avalan su uso durante el embarazo.

				Como medida de precaución, es preferible evitar su uso durante el embarazo.	
Sulfasalazina	C	No	Retraso crecimiento intrauterino, prematuridad.	Los datos publicados sobre el uso de SSZ en mujeres embarazadas no muestran reacciones adversas sobre el embarazo y la salud del feto o del recién nacido.	El tratamiento con SSZ inhibe la absorción y metabolismo del ácido fólico. La deficiencia de ácido fólico podría provocar alteraciones sanguíneas graves. Se precisa la administración de ácido fólico / folínico.
Anti-TNF	B	Datos insuficientes en humanos.	Sugerido síndrome VACTERL.	- IFX: No se recomienda durante el embarazo. Mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con IFX. - ETN: No se recomienda durante el embarazo ni lactancia. Mujeres en edad fértil deben ser advertidas para no quedarse embarazadas. - ADA: No se recomienda durante el embarazo. Mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces y continuar su uso durante al menos 5 meses después del último ADA. - CTL pegol: debe usarse únicamente durante el	En hombres, en principio, aunque se ha sugerido la posibilidad de asociación con astenoazoospermia y disminución en la movilidad de los espermatozoides, no hay datos concluyentes de que disminuya la fertilidad en hombres que utilicen antagonistas de TNF. - Son los fármacos con los que se dispone de más experiencia en el embarazo y, en opinión de expertos no parece que den excesivos problemas. - Recientemente en la ficha se

				embarazo si es clínicamente necesario. - GLM: No se recomienda durante el embarazo, solo si es estrictamente necesario.	comenta un estudio observacional que observó una mayor tasa de defectos congénitos importantes al comparar frente a embarazos sin exposición a ETN ni a otros antagonistas del TNF (OR: ajustada: 2,4; IC del 95%: 1-5,5). Los tipos de defectos congénitos importantes fueron consistentes con los que se notificaron con mayor frecuencia en la población general, y no se identificaron patrones de anomalías concretos. No se observaron cambios en las tasas de abortos espontáneos, nacidos muertos o malformaciones leves.
Rituximab	C	Las IgG atraviesan la barrera placentaria	Niveles bajos o indetectables de linfocitos B (CD19+) en niños recién nacidos de madres con RTX.	- No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a RTX en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas. - No debe administrarse a una mujer embarazada a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.	
Tocilizumab	C	Se desconoce su efecto en humanos	Se desconoce su efecto en humanos.	Se desconoce el riesgo potencial en los seres humanos. TCZ no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.	

Abatacept	C	Se desconoce su efecto en humanos	Se desconoce su efecto en humanos.	No se recomienda el uso de ABA en mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.	En una serie de casos recogidos, parece aumentar el riesgo de malformaciones congénitas, respecto la población general.
Anakinra	B	Se desconoce su efecto en humanos	Se desconoce su efecto en humanos.	No se recomienda utilizar anakinra durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.	

Categoría	**Seguridad**	**Descripción**
A	Estudios controlados no han demostrado riesgo. Riesgo remoto de daño fetal.	Estudios en embarazadas no han evidenciado riesgo para el feto durante el primer trimestre de gestación ni existen evidencias durante el resto del embarazo.
B	No hay descritos riesgos en humanos. Se acepta su uso durante el embarazo.	Estudios en animales no han evidenciado riesgo pero no existen estudios adecuados en embarazadas, o existen estudios en animales en los que se detectan efectos adversos pero estos no han sido confirmados en embarazadas.
C	No puede descartarse riesgo fetal. Su utilización debe realizarse valorando beneficio/riesgo.	Estudios en animales han demostrado efectos adversos pero no existen estudios en embarazadas, o no se dispone de estudios ni en embarazadas ni en animales.
D	Existen indicios de riesgo fetal. Usarse solo en casos de no existencia de alternativas.	Estudios en embarazadas han demostrado el riesgo de efectos adversos, pero existen ocasiones en las que los beneficios pueden superar estos riesgos.
X	Contraindicados en el embarazo.	Estudios en embarazadas y en animales han demostrado que los riesgos potenciales superan claramente los posibles beneficios.

Tabla 11. Principales fármacos utilizados en AR y su uso en la lactancia

Fármaco	Niveles leche materna	Niveles en lactante	Riesgo	Comentarios
AINE	Bajo	Bajo a ninguno	Muy bajo o bajo	- Evitar aquellos de vida media larga o circulación entérica. - Evitar dosis terapéuticas ácido acetilsalicílico. - Ficha técnica (ibuprofeno): No se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato. - A pesar de las indicaciones de ficha técnica, numerosas publicaciones avalan su uso durante la lactancia.
Prednisona y prednisolona	Bajo	Bajo a ninguno	Muy bajo o bajo	- En tratamientos crónicos o a dosis elevadas esperar 3-4 h a amamantar tras la toma de la dosis. - Corticoides intraarticulares (metilprednisolona, triamcinolona) pueden afectar transitoriamente la producción de leche. - Los corticoides en el preparto pueden provocar retraso en la lactogénesis II (subida de la leche) y disminuir su cantidad de leche en la primera semana. - Se ha observado disminución de prolactina con la dexametasona. - Ficha técnica: La prednisona se excreta en mínimas cantidades. No se ha reportado ningún caso de daño en el niño, sin embargo, tratamientos prolongados con dosis elevadas pudieran afectar a la función adrenal del lactante, por lo que se recomienda monitorización del mismo. Si se requieren dosis muy elevadas por razones terapéuticas, se debe interrumpir la lactancia.

Metotrexato	Bajo	No datos	Alto	- Se ha constatado un nulo o ínfimo paso a leche cuando se utiliza en bajas dosis semanales durante el tratamiento de mantenimiento de la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes, a pesar de lo cual no se recomienda su uso por la posible acumulación en los tejidos del recién nacido. - Eliminación total del cuerpo tras 6 vidas medias de eliminación del fármaco: es prudente esperar 4 días tras la última dosis para reiniciar la lactancia. Mientras, extraer y desechar la leche del pecho regularmente. - Ficha técnica: El tratamiento está contraindicado durante el periodo de lactancia. Si su uso es necesario durante el periodo de lactancia, se debe interrumpir la lactancia materna antes del tratamiento.
Leflunomida	No datos	No datos	Muy alto	- Teniendo en cuenta la ausencia de datos y la larga vida media del fármaco, se desaconseja su uso. - Ficha técnica: Las mujeres en periodo de lactancia, no deben recibir tratamiento con leflunomida.
Antipalúdicos	Bajo	No datos	Bajo	- Ficha técnica: Se excreta en leche materna pero a las dosis terapéuticas no se esperan efectos en los niños en periodo de lactancia.
Sulfasalazina	Moderado (metabolito)	Variable (metabolito)	Bajo riesgo	- Precaución en los recién nacidos a término que desarrollen diarrea. - Se debe evitar en pacientes con hiperbilirrubinemia, déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. - Ficha técnica: La sulfasalazina y la sulfapiridina aparecen en bajas concentraciones en la leche materna, existiendo un riesgo teórico de ictericia nuclear en el recién nacido. A pesar de ello, parece no existir ningún riesgo real si la dosificación de la madre se mantiene en 2-3/día. Deberán tomarse precauciones, particularmente en el caso de niños prematuros o niños con deficiencia de glucosa- 6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD).

Anti-TNF	Bajo	Detectado, por paso residual a través de la placenta	Bajo riesgo	Se ha notificado que etanercept se excreta en la leche materna tras la administración subcutánea. No se han detectado niveles en suero de los niños con otros fármacos, salvo en madres tratadas durante el embarazo. -Ficha técnica: Dado que las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna, no puede excluirse un riesgo para el lactante.
Rituximab	No datos	No datos	Desconocido	-Ficha técnica: se debe evitar la lactancia materna durante el tratamiento y hasta los 12 meses siguientes a la última dosis.
Tocilizumab	No datos	No datos	Desconocido	-Ficha técnica: Se desconoce si tocilizumab se excreta en la leche materna humana. Debe tomarse una decisión acerca de continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento.
Abatacept	No datos	No datos	Desconocido	-Ficha técnica: Las mujeres no deben amamantar a sus hijos mientras estén en tratamiento y hasta 14 semanas después de la última dosis de tratamiento con abatacept.
Anakinra	No datos	No datos	Desconocido	-Ficha técnica: Se desconoce si anakinra o los metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con anakinra.

Bibliografía

1. 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.
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;365(23):2205-19.
3. http://portal.guiasalud.es/web/guest/wiki/-/wiki/Principal/Guías+de+Práctica+Clínica GdPCGeDe.
4. 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 Care Res. 2016;68:1-26.
5. GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España. 2011. Madrid: Sociedad Española de Reumatología.
6. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. Am J Manag Care. 2012;18(13 Suppl):S295-302.
7. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. Rheumatology (Oxford). 2002;41(1):88-95.
8. Vandenbroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective followup. J Rheumatol. 1984;11(2):158-61.
9. López de Argumedo M RE, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
10. 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 2006/0I.
11. Murray CJL LA. The Global Burden of Disease. Harvard University Press-World Health Organization, 1996.
12. Pereira J CJ, Álvarez E, Gènova R. . La medida de los problemas de salud en el ámbito Internacional: los estudios de carga de enfermedad. Rev Admin Sanitaria 2001;V(19): 441-66.
13. Murray CJ, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, Lozano R, Michaud C, et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. Lancet. 2012;380(9859):2063-6.
14. Murray CJL, Lopez AD. Measuring global health: motivation and evolution of the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2017;390(10100):1460-4.
15. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390(10100):1260-344.
16. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390(10100):1211-59.

17. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390(10100):1151-210.
18. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. 2014;73(7):1316-22.
19. Kiadaliri AA, Kristensen LE, Englund M. Burden of rheumatoid arthritis in the Nordic region, 1990-2015: a comparative analysis using the Global Burden of Disease Study 2015. Scand J Rheumatol. 2018;47(2):1-101.
20. Moradi-Lakeh M, Forouzanfar MH, Vollset SE, El Bcheraoui C, Daoud F, Afshin A, et al. Burden of musculoskeletal disorders in the Eastern Mediterranean Region, 1990-2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Ann Rheum Dis. 2017;76(8):1365-73.
21. 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.
22. 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.
23. 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. Am J Hum Genet. 2007;80(5):867-75.
24. Alpizar-Rodriguez D, Finckh A. Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. Semin Immunopathol. 2017;39(4):461-8.
25. 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 Rheum. 2004;50(2):380-6.
26. 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 Rheum. 2003;48(10):2741-9.
27. 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.
28. van Steenbergen HW, Aletaha D, Beaart-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.
29. Olivieri I, Sarzi-Puttini P, Bugatti S, Atzeni F, d'Angelo S, Caporali R. Early treatment in early undifferentiated arthritis. Autoimmun Rev. 2012;11(8):589-92.
30. 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.
31. 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.
32. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(5 Suppl 31):S154-7.
33. Biliavska I, Stamm TA, Martinez-Avila J, Huizinga TW, Landewe RB, Steiner G, et al. Application of the 2010 ACR/EULAR classification criteria in patients with very early

inflammatory arthritis: analysis of sensitivity, specificity and predictive values in the SAVE study cohort. Ann Rheum Dis. 2013;72(8):1335-41.
34. Berglin E, Dahlqvist SR. Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: a prospective cohort study. Scand J Rheumatol. 2013;42(5):362-8.
35. Reneses S, Pestana L, Garcia A. Comparison of the 1987 ACR criteria and the 2010 ACR/EULAR criteria in an inception cohort of patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(3):417-20.
36. Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, van Tuyl LH, van Schaardenburg D. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. Ann Rheum Dis. 2011;70(8):1468-70.
37. Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, de Pablo P, Buckley CD, Raza K. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):949-55.
38. Le Loet X, Nicolau J, Boumier P, Daragon A, Mejjad O, Pouplin S, et al. Validation of the 2010-ACR/EULAR -classification criteria using newly EULAR-defined erosion for rheumatoid arthritis on the very early arthritis community-based (VErA) cohort. Joint Bone Spine. 2015;82(1):38-41.
39. Ye H, Su Y, Li R, Zhao J, Liu X, Mei Y, et al. Comparison of three classification criteria of rheumatoid arthritis in an inception early arthritis cohort. Clin Rheumatol. 2016;35(10):2397-401.
40. Zhao J, Li G, Xu J, Zhang X, Zhang Z. Performance of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2010 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis in Chinese patients. Joint Bone Spine. 2013;80(5):482-7.
41. Kennish L, Labitigan M, Budoff S, Filopoulos MT, McCracken WA, Swearingen CJ, et al. Utility of the new rheumatoid arthritis 2010 ACR/EULAR classification criteria in routine clinical care. BMJ Open. 2012;2(5).
42. van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. Arthritis Rheum. 2011;63(1):37-42.
43. Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, Takeuchi T. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Rheumatology (Oxford). 2011;50(7):1268-74.
44. de Hair MJ, Lehmann KA, van de Sande MG, Maijer KI, Gerlag DM, Tak PP. The clinical picture of rheumatoid arthritis according to the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria: is this still the same disease? Arthritis Rheum. 2012;64(2):389-93.
45. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31(3):315-24.
46. Zhao J, Su Y, Li R, Ye H, Zou Q, Fang Y, et al. Classification criteria of early rheumatoid arthritis and validation of its performance in a multi-centre cohort. Clin Exp Rheumatol. 2014;32(5):667-73.
47. Makinen H, Kaarela K, Huhtala H, Hannonen PJ, Korpela M, Sokka T. Do the 2010 ACR/EULAR or ACR 1987 classification criteria predict erosive disease in early arthritis? Ann Rheum Dis. 2013;72(5):745-7.
48. Varache S, Cornec D, Morvan J, Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Le Henaff-Bourhis C, et al. Diagnostic accuracy of ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis in a 2-year cohort. J Rheumatol. 2011;38(7):1250-7.

49. Cornec D, Varache S, Morvan J, Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Le Henaff-Bourhis C, et al. Comparison of ACR 1987 and ACR/EULAR 2010 criteria for predicting a 10-year diagnosis of rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2012;79(6):581-5.
50. Kasturi S, Goldstein BL, Malspeis S, Karlson EW, Costenbader KH. Comparison of the 1987 American College of Rheumatology and the 2010 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism criteria for classification of rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study cohorts. Rheumatol Int. 2014;34(3):407-11.
51. Ravindran V, Abdulaziz A, Bhargavan PV. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in a prospective early arthritis cohort in Kerala, India. 2014;9(3):107-11.
52. Aken J, Heimans L, Gillet-van Dongen H, Visser K, Ronday HK, Speyer I, et al. Five-year outcomes of probable rheumatoid arthritis treated with methotrexate or placebo during the first year (the PROMPT study). Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2014; 73(2):[396-400 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/462/CN-00959462/frame.html.
53. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander 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. Am J Med. 2001;111(6):446-51.
54. 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.
55. 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. Reumatol Clin. 2015;11(1):3-8.
56. 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. Reumatol Clin. 2015;11(5):279-94.
57. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. Lancet. 2004;364(9430):263-9.
58. 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.
59. 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. Reumatol Clin. 2016;12(3):146-50.
60. 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]. Reumatol Clin. 2007;3(6):245-50.
61. 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.
62. 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.

63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Blanco FJ, Ballina J, Carbonell J, Martin-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)]. Reumatol Clin. 2011;7(2):88-93.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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 Rheumatol. 2017;9:81-90.
73. 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. Eur J Gen Pract. 2015;21(4):231-7.
74. Akesson K, Dreinhofer KE, Woolf AD. Improved education in musculoskeletal conditions is necessary for all doctors. Bull World Health Organ. 2003;81(9):677-83.
75. van den Bosch WB, Mangnus L, Reijnierse 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.
76. 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. J Rheumatol. 2013;40(8):1259-67.
77. 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.
78. 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 Rheum. 2011;63(8):2192-202.

79. 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.
80. 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/. .
81. 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.
82. Narvaez Garcia JA. [Evaluation through imaging of early rheumatoid arthritis]. Reumatol Clin. 2010;6(2):111-4.
83. 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. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(4):606-9.
84. Tavares R, Wells GA, Bykerk VP, Guillemin F, Tugwell P, Bell MJ. Validation of a self-administered inflammatory arthritis detection tool for rheumatology triage. J Rheumatol. 2013;40(4):417-24.
85. Bell MJ, Tavares R, Guillemin F, Bykerk VP, Tugwell P, Wells GA. Development of a self-administered early inflammatory arthritis detection tool. BMC Musculoskelet Disord. 2010;11:50.
86. 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 Rheum. 1990;33(9):1317-22.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.

94. 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 Res (Hoboken). 2015;67(7):929-39.
95. 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.
96. 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.
97. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Thorne JC, Cividino A, Pope J, et al. Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(1):53-7.
98. 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.
99. Ferraz-Amaro I D-GF. NSAIDs and peptic ulcer disease. In: Jianyuan Chai (Eds.), Peptic Ulcer Disease. Rijeka: Intechweb; 2011:75-92
100. Antman EM. Evaluating the Cardiovascular Safety of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Circulation. 2017;135(21):2062-72.
101. 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.
102. 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 Rheum. 2006;54(2):628-34.
103. 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. Reumatol Clin. 2017.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkers MA, Buttgereit 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.
108. Vainchenker W, Dusa A, Constantinescu SN. JAKs in pathology: role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. Semin Cell Dev Biol. 2008;19(4):385-93.
109. 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. 1997;278(5341):1309-12.
110. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2005;352(17):1779-90.
111. Borie DC, O'Shea JJ, Changelian PS. JAK3 inhibition, a viable new modality of immunosuppression for solid organ transplants. Trends Mol Med. 2004;10(11):532-41.

112. Levy DE, Loomis CA. STAT3 signaling and the hyper-IgE syndrome. N Engl J Med. 2007;357(16):1655-8.
113. 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.
114. Laurence A, Pesu M, Silvennoinen O, O'Shea J. JAK Kinases in Health and Disease: An Update. Open Rheumatol J. 2012;6:232-44.
115. Johnston JA, Bacon CM, Riedy MC, O'Shea JJ. Signaling by IL-2 and related cytokines: JAKs, STATs, and relationship to immunodeficiency. J Leukoc Biol. 1996;60(4):441-52.
116. Conklyn M, Andresen C, Changelian P, Kudlacz E. The JAK3 inhibitor CP-690550 selectively reduces NK and CD8+ cell numbers in cynomolgus monkey blood following chronic oral dosing. J Leukoc Biol. 2004;76(6):1248-55.
117. Changelian PS, Moshinsky D, Kuhn CF, Flanagan ME, Munchhof MJ, Harris TM, et al. The specificity of JAK3 kinase inhibitors. Blood. 2008;111(4):2155-7.
118. Changelian PS, Flanagan ME, Ball DJ, Kent CR, Magnuson KS, Martin WH, et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. Science. 2003;302(5646):875-8.
119. Milici AJ, Kudlacz EM, Audoly L, Zwillich S, Changelian P. Cartilage preservation by inhibition of Janus kinase 3 in two rodent models of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2008;10(1):R14.
120. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsup JW, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). J Immunol. 2011;186(7):4234-43.
121. Emery P TP, Weinblatt M, Tanaka Y, Keystone EC, Dow ER, Higgs R, Macias WL, Rocha G, Rooney TP, Schlichting DE, Zuckerman SH, McInnes IB. Microarray Pathway Analysis Comparing Baricitinib and Adalimumab in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Patients, from a Phase 3 Study [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10). Available from: http://acrabstracts.org/abstract/microarray-pathway-analysis-comparing-baricitinib-and-adalimumab-in-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-patients-from-a-phase-3-study/. .
122. 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.
123. Dorner T, Strand V, Cornes P, Goncalves J, Gulacsi L, Kay J. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. 2016;75(6):974-82.
124. Kay J. Editorial: Biosimilars: New or Deja Vu? Arthritis Rheumatol. 2016;68(5):1049-52.
125. Chingcuanco F, Segal JB, Kim SC, Alexander GC. Bioequivalence of Biosimilar Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitors Compared With Their Reference Biologics: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2016;165(8):565-74.
126. 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.
127. 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.
128. 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. 2017;389(10086):2304-16.

129. Glintborg B, Sorensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. Ann Rheum Dis. 2017;76(8):1426-31.
130. Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, et al. Comparing biosimilar SB2 with reference infliximab after 54 weeks of a double-blind trial: clinical, structural and safety results. Rheumatology (Oxford). 2017;56(10):1771-9.
131. Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, Baranauskaite A, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):58-64.
132. European Medicines Agency: Inflectra (infliximab). Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002778/human_med_001677.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. .
133. FDA News Release: FDA approves Inflectra, a biosimilar to Remicade. Available from: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm494227.htm.
134. European Medicines Agency: Flixabi (infliximab). Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004020/human_med_001980.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
135. FDA. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Renflexis. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761054. .
136. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Baranauskaite A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):51-7.
137. Griffiths CEM, Thaci D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. Br J Dermatol. 2017;176(4):928-38.
138. Yoo DH, Suh CH, Shim SC, Jeka S, Molina FFC, Hrycaj P, et al. Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Up to Two Courses of the Rituximab Biosimilar CT-P10 Versus Innovator Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results up to Week 72 of a Phase I Randomized Controlled Trial. BioDrugs. 2017;31(4):357-67.
139. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, Laar MA, Westhovens R, Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. Lancet (London, England) [Internet]. 1997; 350(9074):[309-18 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/381/CN-00142381/frame.html.
140. van Tuyl LH, Boers M, Lems WF, Landewe RB, Han H, van der Linden S, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(5):807-12.
141. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52(11):3381-90.
142. de Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in

combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1331-9.
143. Rasch LA, van Tuyl LH, Lems WF, Boers M. Initial high-dose prednisolone combination therapy using COBRA and COBRA-light in early rheumatoid arthritis. Neuroimmunomodulation. 2015;22(1-2):51-6.
144. den Uyl D, ter Wee M, Boers M, Kerstens P, Voskuyl A, Nurmohamed M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy ('COBRA-light') compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):1071-8.
145. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. Ann Rheum Dis. 2017;76(3):511-20.
146. ter Wee MM, den Uyl D, Boers M, Kerstens P, Nurmohamed M, van Schaardenburg D, et al. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1233-40.
147. Safy M JJ, IJff ND, Bijlsma JWJ, van Laar JM, deHair MJH et al. . Long-term outcome is better when a methotrexate-based treatment strategy is combined with 10 mg prednisone daily: follow-up after the second Computer-Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis trial. Ann Rheum Dis 2017;en prensa.
148. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. Arthritis Rheum. 2002;46(2):347-56.
149. Korthals-de Bos I, Van Tulder M, Boers M, Verhoeven AC, Ader HJ, Bibo J, et al. Indirect and total costs of early rheumatoid arthritis: a randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate, and sulfasalazine with sulfasalazine alone. J Rheumatol. 2004;31(9):1709-16.
150. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. Arthritis Res Ther. 2015;17:97.
151. van Tuyl LH, Plass AM, Lems WF, Voskuyl AE, Kerstens PJ, Dijkmans BA, et al. Discordant perspectives of rheumatologists and patients on COBRA combination therapy in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2008;47(10):1571-6.
152. Choy EH, Smith CM, Farewell V, Walker D, Hassell A, Chau L, et al. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2008;67(5):656-63.
153. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, Verstappen SM, Tekstra J, Ton E, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2012;156(5):329-39.
154. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. Lancet. 1999;353(9164):1568-73.
155. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, Kautiainen H, Jarvenpaa S, Hannonen P, et al. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. Arthritis Res Ther. 2010;12(3):R122.

156. Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, Apras S, Kiraz S, Ertenli I, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 1999;17(6):699-704.
157. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. Bmj. 2016;353:i1777.
158. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2002;46(5):1164-70.
159. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. Arthritis Rheum. 2012;64(9):2824-35.
160. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. Lancet. 2012;379(9827):1712-20.
161. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. N Engl J Med. 2013;369(4):307-18.
162. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(11):1898-906.
163. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, Haagsma CJ, Posthumus MD, Brus HL, et al. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study. Arthritis Rheum. 2011;63(10):2865-72.
164. Weinblatt ME. The role of current strategies in the future treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 1999;38 Suppl 2:19-23.
165. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Kalstad S, Kaufmann C, et al. Treatment strategies in patients with rheumatoid arthritis for whom methotrexate monotherapy has failed: data from the NOR-DMARD register. Ann Rheum Dis. 2011;70(12):2103-10.
166. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, Goekoop RJ, van Oosterhout M, Harbers JB, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1356-61.
167. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2017;376(7):652-62.
168. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet. 2017;390(10093):457-68.
169. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2012;367(6):508-19.
170. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. Arthritis Rheum. 2012;64(3):617-29.

171. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, Gaich C, DeLozier AM, Dudek A, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. Ann Rheum Dis. 2017;76(11):1853-61.
172. Tanaka Y, Atsumi T, Amano K, Harigai M, Ishii T, Kawaguchi O, et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Subgroup analyses of four multinational phase 3 randomized trials. Mod Rheumatol. 2017:1-9.
173. Finckh A, Dehler S, Gabay C. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. Ann Rheum Dis. 2009;68(1):33-9.
174. Stefano R, Frati E, Nargi F, Baldi C, Menza L, Hammoud M, et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. Clinical rheumatology [Internet]. 2010; 29(5):[517-24 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/160/CN-00763160/frame.html.
175. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, von Hinueber U, Tony HP, Dockhorn R, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. Ann Rheum Dis. 2009;68(12):1856-62.
176. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum. 2006;54(6):1786-94.
177. Manders SH, Kievit W, Jansen TL, Stolk JN, Visser H, Schilder AM, et al. Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Combination with Various csDMARD in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Data from the DREAM Registry. J Rheumatol. 2016;43(10):1787-94.
178. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. Ann Rheum Dis. 2012;71(3):374-7.
179. Narvaez J, Diaz-Torne C, Magallares B, Hernandez MV, Reina D, Corominas H, et al. Comparative effectiveness of tocilizumab with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. PLoS One. 2015;10(4):e0123392.
180. Richter A, Strangfeld A, Herzer P, Wilden E, Bussmann A, Listing J, et al. Sustainability of rituximab therapy in different treatment strategies: results of a 3-year followup of a German biologics register. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(11):1627-33.
181. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2015; 74(6):[1037-44 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/356/CN-01083356/frame.html.
182. Kaeley GS, Evangelisto AM, Nishio MJ, Goss SL, Liu S, Kalabic J, et al. Methotrexate Dosage Reduction Upon Adalimumab Initiation: Clinical and Ultrasonographic Outcomes from the Randomized Noninferiority MUSICA Trial. J Rheumatol. 2016;43(8):1480-9.
183. Combe B, Furst DE, Keystone EC, van der Heijde D, Luijtens K, Ionescu L, et al. Certolizumab Pegol Efficacy Across Methotrexate Regimens: A Pre-Specified Analysis of Two Phase III Trials. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(3):299-307.
184. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. Ann Rheum Dis. 2012;71(11):1914-5.

185. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1998;41(9):1552-63.
186. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2004;363(9410):675-81.
187. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum. 2006;54(1):26-37.
188. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):516-28.
189. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Saez I, Malaise M, Tzioufas AG, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. Ann Rheum Dis. 2007;66(6):732-9.
190. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. Jama. 2011;305(14):1460-8.
191. Combe B, Dasgupta B, Louw I, Pal S, Wollenhaupt J, Zerbini CA, et al. Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: results of the GO-MORE study. Ann Rheum Dis. 2014;73(8):1477-86.
192. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet. 2013;381(9877):1541-50.
193. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. Ann Rheum Dis. 2016;76(5):840-7.
194. 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. 2016;388(10061):2763-74.
195. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. Arthritis Rheum. 2013;65(1):28-38.
196. Fleischmann R, Weinblatt ME, Schiff M, Khanna D, Maldonado MA, Nadkarni A, et al. Patient-Reported Outcomes From a Two-Year Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept and Adalimumab for Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(7):907-13.
197. Jobanputra P, Maggs F, Deeming A, Carruthers D, Rankin E, Jordan AC, et al. A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for

rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years. BMJ Open. 2012;12;2(6).
198. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. Lancet. 2016;388(10041):239-47.
199. 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.
200. 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 Res Ther. 2017;19(1):208.
201. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2014;370(25):2377-86.
202. Strand V, Lee EB, Fleischmann R, Alten RE. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. 2016;2(2):e000308.
203. Conaghan PG, Ostergaard M, Bowes MA, Wu C, Fuerst T, van der Heijde D. Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naive, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating semiquantitative and quantitative techniques. 2016;75(6):1024-33.
204. Colmegna I, Ohata BR, Menard HA. Current understanding of rheumatoid arthritis therapy. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(4):607-20.
205. Fatimah N, Salim B, Nasim A, Hussain K, Gul H, Niazi S. Frequency of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis patients using methotrexate intolerance severity score (MISS questionnaire). Clinical Rheumatology. 2016;35(5):1341-5.
206. Nikiphorou E, Negoescu A, Fitzpatrick JD, Goudie CT, Badcock A, Ostor AJ, et al. Indispensable or intolerable? Methotrexate in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis: a retrospective review of discontinuation rates from a large UK cohort. Clin Rheumatol. 2014;33(5):609-14.
207. 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.
208. Hirabara S, Takahashi N, Fukaya N, Miyake H, Yabe Y, Kaneko A, et al. Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies. Clin Rheumatol. 2014;33(9):1247-54.
209. 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. Reumatol Clin. 2016;12:319-22.
210. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2010;376(9746):1094-108.
211. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight

years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. Arthritis Rheum. 2010;62(1):22-32.
212. Schiff MH, Kempis J, Goldblum R, Tesser JR, Mueller RB. Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumab pegol: a phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-week study, followed by a 12-week open-label phase. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2014; 73(12):[2174-7 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/018/CN-01048018/frame.html.
213. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet. 2009;374(9685):210-21.
214. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum. 2006;54(9):2793-806.
215. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2008;67(11):1516-23.
216. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med. 2005;353(11):1114-23.
217. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. Scand J Rheumatol. 2013;42(3):190-5.
218. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Taboada VM, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):979-84.
219. Harrold LR, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Solomon DH, Hochberg MC, et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. Ann Rheum Dis. 2015;74(2):430-6.
220. Manders SH, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJ, Hartkamp A, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. Arthritis Res Ther. 2015;17:134.
221. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(8):1108-15.
222. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Moller B, Dehler S, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. Arthritis Rheum. 2007;56(5):1417-23.
223. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Moller B, Walker UA, Courvoisier D, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? Ann Rheum Dis. 2010;69(2):387-93.

224. Finckh A, Moller B, Dudler J, Walker UA, Kyburz D, Gabay C. Evolution of radiographic joint damage in rituximab-treated versus TNF-treated rheumatoid arthritis cases with inadequate response to TNF antagonists. Ann Rheum Dis. 2012;71(10):1680-5.
225. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, Rosello R, Sanmarti R, Romero AB. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. Ann Rheum Dis. 2012;71(11):1861-4.
226. Harrold LR, Reed GW, Magner R, Shewade A, John A, Greenberg JD, et al. Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry. Arthritis Res Ther. 2015;17:256.
227. Chatzidionysiou K, Askling J, Eriksson J, Kristensen LE, van Vollenhoven R. Effectiveness of TNF inhibitor switch in RA: results from the national Swedish register. Ann Rheum Dis. 2015;74(5):890-6.
228. Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. International Journal of Rheumatic Diseases. 2016;19(11):1103-11.
229. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3:Cd012591.
230. Vieira MC, Zwillich SH, Jansen JP, Smiechowski B, Spurden D, Wallenstein GV. Tofacitinib Versus Biologic Treatments in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Results From a Network Meta-analysis. Clinical Therapeutics. 2016;38(12):2628-41.e5.
231. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2016;374(13):1243-52.
232. SERMEF. Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física. Manual SERMEF de Rehabilitación y Medicina Física. 1º Edición. España: Panamericana; 2006. Capítulo 19. p 263-271.

233. Cramp F, Hewlett S, Almeida C, Kirwan JR, Choy EH, Chalder T, et al. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2013(8):Cd008322.
234. Robinson V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Wells G, et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2002(2):Cd002826.
235. Brosseau L, Judd MG, Marchand S, Robinson VA, Tugwell P, Wells G, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. Cochrane Database Syst Rev. 2003(3):Cd004377.
236. Brosseau L, Robinson V, Wells G, Debie R, Gam A, Harman K, et al. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2005(4):Cd002049.
237. Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, van Schaardenburg D, van Kuyk MA, van den Ende CH. Occupational therapy for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2004(1):Cd003114.
238. Macedo AM, Oakley SP, Panayi GS, Kirkham BW. Functional and work outcomes improve in patients with rheumatoid arthritis who receive targeted, comprehensive occupational therapy. Arthritis Rheum. 2009;61(11):1522-30.

239. Chalmers AC, Busby C, Goyert J, Porter B, Schulzer M. Metatarsalgia and rheumatoid arthritis--a randomized, single blind, sequential trial comparing 2 types of foot orthoses and supportive shoes. J Rheumatol. 2000;27(7):1643-7.
240. Lamb SE, Williamson EM, Heine PJ, Adams J, Dosanjh S, Dritsaki M, et al. Exercises to improve function of the rheumatoid hand (SARAH): a randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9966):421-9.
241. Hollander JL, Jessar RA, Brown EM, Jr. Intra-synovial corticosteroid therapy: a decade of use. Bull Rheum Dis. 1961;11:239-40.
242. Naredo E, Cabero F, Beneyto P, Cruz A, Mondejar B, Uson J, et al. A randomized comparative study of short term response to blind injection versus sonographic-guided injection of local corticosteroids in patients with painful shoulder. J Rheumatol. 2004;31(2):308-14.
243. McCarty DJ, Harman JG, Grassanovich JL, Qian C. Treatment of rheumatoid joint inflammation with intrasynovial triamcinolone hexacetonide. J Rheumatol. 1995;22(9):1631-5.
244. Blyth T, Hunter JA, Stirling A. Pain relief in the rheumatoid knee after steroid injection. A single-blind comparison of hydrocortisone succinate, and triamcinolone acetonide or hexacetonide. Br J Rheumatol. 1994;33(5):461-3.
245. Chakravarty K, Pharoah PD, Scott DG. A randomized controlled study of post-injection rest following intra-articular steroid therapy for knee synovitis. Br J Rheumatol. 1994;33(5):464-8.
246. Guillen Astete C, Boteanu A, Medina Quinones C, Garcia Montes N, Roldan Moll F, Carballo Carmano C, et al. Is it safe to perform joint infiltrations or aspirations in patients anticoagulated with acenocoumarol? Reumatol Clin. 2015;11(1):9-11.
247. Thumboo J, O'Duffy JD. A prospective study of the safety of joint and soft tissue aspirations and injections in patients taking warfarin sodium. Arthritis Rheum. 1998;41(4):736-9.
248. Slotkoff A, Clauw D, Nashel D. Effects of soft tissue corticosteroid injection on glucose control in diabetes. Arthritis Rheum 1994; 34 (Supl 6): 347. 1994.
249. Hartmann H. [Arthrocentesis in rheumatology practice]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2000;120(7):800-2.
250. Seror P, Pluvinage P, d'Andre FL, Benamou P, Attuil G. Frequency of sepsis after local corticosteroid injection (an inquiry on 1160000 injections in rheumatological private practice in France). Rheumatology (Oxford). 1999;38(12):1272-4.
251. Owen D. Aspiration and injection of joint and soft tissues. In: Kelly W, Hasrris E, Ruddy S, Sledge C, editors. Textbook of Rheumatology: Filadelfia: WB Saunders Company, 1997; 591-608.; 1997.
252. Bessant R, Steuer A, Rigby S, Gumpel M. Osmic acid revisited: factors that predict a favourable response. Rheumatology (Oxford). 2003;42(9):1036-43.
253. Jahangier ZN, Jacobs JW, Lafeber FP, Moolenburgh JD, Swen WA, Bruyn GA, et al. Is radiation synovectomy for arthritis of the knee more effective than intraarticular treatment with glucocorticoids? Results of an eighteen-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Arthritis Rheum. 2005;52(11):3391-402.
254. Liepe K, Zaknun JJ, Padhy A, Barrenechea E, Soroa V, Shrikant S, et al. Radiosynovectomy using yttrium-90, phosphorus-32 or rhenium-188 radiocolloids versus corticoid instillation for rheumatoid arthritis of the knee. Ann Nucl Med. 2011;25(5):317-23.
255. Kapetanovic MC, Lindqvist E, Saxne T, Eberhardt K. Orthopaedic surgery in patients with rheumatoid arthritis over 20 years: prevalence and predictive factors of large joint replacement. Ann Rheum Dis. 2008;67(10):1412-6.
256. Louie GH, Ward MM. Changes in the rates of joint surgery among patients with rheumatoid arthritis in California, 1983-2007. Ann Rheum Dis. 2010;69(5):868-71.

257. Creighton MG, Callaghan JJ, Olejniczak JP, Johnston RC. Total hip arthroplasty with cement in patients who have rheumatoid arthritis. A minimum ten-year follow-up study. J Bone Joint Surg Am. 1998;80(10):1439-46.
258. Grauer JN, Tingstad EM, Rand N, Christie MJ, Hilibrand AS. Predictors of paralysis in the rheumatoid cervical spine in patients undergoing total joint arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2004;86-a(7):1420-4.
259. Luessenhop CP, Higgins LD, Brause BD, Ranawat CS. Multiple prosthetic infections after total joint arthroplasty. Risk factor analysis. J Arthroplasty. 1996;11(7):862-8.
260. Ravi B, Croxford R, Hollands S, Paterson JM, Bogoch E, Kreder H, et al. Increased risk of complications following total joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014;66(2):254-63.
261. Schrama JC, Espehaug B, Hallan G, Engesaeter LB, Furnes O, Havelin LI, et al. Risk of revision for infection in primary total hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: a prospective, population-based study on 108,786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(4):473-9.
262. Ogilvie-Harris DJ, Basinski A. Arthroscopic synovectomy of the knee for rheumatoid arthritis. Arthroscopy. 1991;7(1):91-7.
263. Ishikawa H, Ohno O, Hirohata K. Long-term results of synovectomy in rheumatoid patients. J Bone Joint Surg Am. 1986;68(2):198-205.
264. Doets HC, Bierman BT, von Soesbergen RM. Synovectomy of the rheumatoid knee does not prevent deterioration. 7-year follow-up of 83 cases. Acta Orthop Scand. 1989;60(5):523-5.
265. Zwartele RE, Witjes S, Doets HC, Stijnen T, Poll RG. Cementless total hip arthroplasty in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Arch Orthop Trauma Surg. 2012;132(4):535-46.
266. 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.
267. 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.
268. 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. J Rheumatol. 2017;44(7):981-7.
269. 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. Int J Rheum Dis. 2012;15(3):284-8.
270. 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. Int J Rheum Dis. 2017;20(7):870-4.
271. 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.
272. 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.

273. 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.
274. Kelly C, Iqbal K, Iman-Gutierrez L, Evans P, Manchegowda K. Lung involvement in inflammatory rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016;30(5):870-88.
275. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Sfikakis 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.
276. Tong L, Thumboo J, Tan YK, Wong TY, Albani S. The eye: a window of opportunity in rheumatoid arthritis? Nat Rev Rheumatol. 2014;10(9):552-60.
277. Murray PI, Rauz S. The eye and inflammatory rheumatic diseases: The eye and rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016;30(5):802-25.
278. 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.
279. 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. Clin Rheumatol. 2017;36(12):2673-82.
280. Radic M, Martinovic Kaliterna D, Radic J. Overview of vasculitis and vasculopathy in rheumatoid arthritis--something to think about. Clin Rheumatol. 2013;32(7):937-42.
281. 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.
282. 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. Reumatol Clin. 2017.
283. 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.
284. Aurrecoechea 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.
285. 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. J Rheumatol. 2015;42(7):1099-104.
286. 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 Res (Hoboken). 2016;68(8):1055-60.
287. 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.
288. 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.

289. Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, Hung WT, Hsieh CW, Chen HH, et al. Drug trough levels predict therapeutic responses to dose reduction of adalimumab for rheumatoid arthritis patients during 24 weeks of follow-up. Rheumatology (Oxford). 2016;55(1):143-8.
290. Plasencia C, Wolbink G, Krieckaert CL, Kneepkens EL, Turk S, Jurado T, et al. Comparing a tapering strategy to the standard dosing regimen of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. Clin Exp Rheumatol. 2016;34(4):655-62.
291. Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: Results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid ArthritiS Study). Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2016; 75(1):[59-67 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/209/CN-01134209/frame.html.
292. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ, van den Hoogen FH, Kievit W, van Vollenhoven RF, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. Bmj. 2015;350:h1389.
293. van Herwaarden N, Herfkens-Hol S, van der Maas A, van den Bemt BJ, van Vollenhoven RF, Bijlsma JW, et al. Dose reduction of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. Clin Exp Rheumatol. 2014;32(3):390-4.
294. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J, et al. Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2015; 74(3):[564-8 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/730/CN-01047730/frame.html.
295. González-Álvaro I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Rheumatology (United Kingdom). 2015;54(7):1200-9.
296. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martin-Mola E, Buch MH, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2014;371(19):1781-92.
297. Wiland P, Dudler J, Veale D, Tahir H, Pedersen R, Bukowski J, et al. The Effect of Reduced or Withdrawn Etanercept-methotrexate Therapy on Patient-reported Outcomes in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol. 2016;43(7):1268-77.
298. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. Lancet. 2013;381(9870):918-29.
299. Pavelka K, Burgos-Vargas R, Miranda P, Guzman R, Yen JH, Izzi MA, et al. Etanercept in moderate rheumatoid arthritis: PRESERVE study results from central/eastern Europe, Latin America and Asia. International journal of clinical rheumatology [Internet]. 2014; 9(5)(5):[415-30 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/470/CN-01037470/frame.html.
300. van Vollenhoven RF, Ostergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):52-8.
301. Raffeiner B, Botsios C, Ometto F, Bernardi L, Stramare R, Todesco S, et al. Effects of half dose etanercept (25 mg once a week) on clinical remission and radiographic progression in

patients with rheumatoid arthritis in clinical remission achieved with standard dose. Clinical and experimental rheumatology [Internet]. 2015; 33(1):[63-8 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/487/CN-01090487/frame.html.
302. Marks JL, Holroyd CR, Dimitrov BD, Armstrong RD, Calogeras A, Cooper C, et al. Does combined clinical and ultrasound assessment allow selection of individuals with rheumatoid arthritis for sustained reduction of anti-tumor necrosis factor therapy? Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(6):746-53.
303. Epis O, Casu C, Belloli L, Schito E, Filippini D, Muscara M, et al. Reduced dose of tocilizumab for the maintenance of remission in patients with rheumatoid arthritis: a clinical experience. Rheumatol Int. 2015;35(9):1569-70.
304. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, Manger B, Kleyer A, Reiser M, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: Interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Annals of the rheumatic diseases* [Internet]. 2016; 75(1):[45-51 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/127/CN-01134127/frame.html.
305. Inciarte-Mundo J, Hernandez MV, Rosario V, Ruiz-Esquide V, Cabrera-Villalba S, Ramirez J, et al. Reduction of biological agent dose in rheumatic diseases: descriptive analysis of 153 patients in clinical practice conditions. Reumatol Clin. 2014;10(1):10-6.
306. Maneiro JR, Perez-Pampin E, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Observational study of optimization of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a single-centre experience. Rheumatol Int. 2014;34(8):1059-63.
307. Naredo E, Valor L, De la Torre I, Montoro M, Bello N, Martinez-Barrio J, et al. Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2015;54(8):1408-14.
308. Rodriguez-Rodriguez L, Leon L, Lamas JR, Gomez A, Vadillo C, Blanco M, et al. Dose down-titration of biological DMARDs in patients with rheumatoid arthritis over time and in daily clinical practice. Clin Exp Rheumatol. 2016;34(5):872-9.
309. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(2):228-35.
310. Bredemeier M, Campos GG, de Oliveira FK. Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2015;34(10):1801-5.
311. Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1:Cd007356.
312. Teng YK, Tekstra J, Breedveld FC, Lafeber F, Bijlsma JW, van Laar JM. Rituximab fixed retreatment versus on-demand retreatment in refractory rheumatoid arthritis: comparison of two B cell depleting treatment strategies. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):1075-7.
313. Chatzidionysiou K, Lie E, Lukina G, Hetland ML, Hauge EM, Pavelka K, et al. Rituximab Retreatment in Rheumatoid Arthritis in a Real-life Cohort: Data from the CERERRA Collaboration. J Rheumatol. 2017;44(2):162-9.
314. Emery P, Mease PJ, Rubbert-Roth A, Curtis JR, ller-Ladner U, Gaylis NB, et al. Retreatment with rituximab based on a treatment-to-target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled analysis. Rheumatology (Oxford, England) [Internet]. 2011; 50(12):[2223-32 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/786/CN-00805786/frame.html.
315. 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.

316. 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.
317. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. Semin Arthritis Rheum. 2005;35(1):8-17.
318. 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 Rheum. 2001;44(12):2737-45.
319. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Pineiro A, Garcia-Porrua C, Miranda-Filloy JA, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2007;57(1):125-32.
320. 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 Rheum. 2005;52(2):412-20.
321. 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.
322. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrua 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.
323. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2006;24(2):115-7.
324. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrua C, Llorca J, Vidan J, et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. Am J Med. 2003;114(8):647-52.
325. 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.
326. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrua C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. Medicine (Baltimore). 2003;82(6):407-13.
327. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, Garcia-Porrua C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;32(7):1219-23.
328. 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.
329. 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 Rheum. 2011;63(5):1211-20.
330. 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 Rheum. 2005;52(10):3045-53.
331. 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.

332. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2000;43(1):14-21.
333. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet. 2002;359(9313):1173-7.
334. 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.
335. 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.
336. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrua 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 Rheum. 2004;51(3):447-50.
337. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Sanchez-Andrade A, Garcia-Porrua C, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Short-term adalimumab therapy improves endo-thelial function in patients with rheumatoid arthritis refractory to infliximab. Clin Exp Rheumatol. 2006;24(3):309-12.
338. 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 Rheum. 2008;59(12):1821-4.
339. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Garcia-Porrua C, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006;55(1):150-3.
340. 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.
341. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(4):522-9.
342. 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.
343. 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. Transl Res. 2017;183:87-103.
344. 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.
345. 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.
346. 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. 2004;363(9426):2015-21.

347. Hermann F, Forster A, Chenevard R, Enseleit F, Hurlimann D, Corti R, et al. Simvastatin improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. J Am Coll Cardiol. 2005;45(3):461-4.
348. 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.
349. 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]. Rev Esp Cardiol. 2007;60(10):1042-50.
350. 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.
351. 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. J Rheumatol. 2005;32(11):2089-94.
352. 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.
353. 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 Res Ther. 2013;15(4):R91.
354. 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 Res Ther. 2015;17:55.
355. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058.
356. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum. 2010;62(6):1583-91.
357. Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. Rheumatology (Oxford). 2010;49(8):1483-9.
358. Sokka T, Kautiainen H, Toloza S, Makinen H, Verstappen SM, Lund Hetland M, et al. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. Ann Rheum Dis. 2007;66(11):1491-6.
359. Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, Marie MA. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. Clin Rheumatol. 2011;30(2):217-21.
360. Wilsher M, Voight L, Milne D, Teh M, Good N, Kolbe J, et al. Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis. Respir Med. 2012;106(10):1441-6.
361. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156(2 Pt 1):528-35.
362. Robles-Perez A, Luburich P, Rodriguez-Sanchon B, Dorca J, Nolla JM, Molina-Molina M, et al. Preclinical lung disease in early rheumatoid arthritis. Chron Respir Dis. 2016;13(1):75-81.
363. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(2):225-36.
364. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and

physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. Rheumatology (Oxford). 2014;53(9):1676-82.
365. Zhu J, Zhou Y, Chen X, Li J. A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity. J Rheumatol. 2014;41(7):1282-9.
366. Lee YS, Kim HC, Lee BY, Lee CK, Kim MY, Jang SJ, et al. The Value of Biomarkers as Predictors of Outcome in Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Usual Interstitial Pneumonia. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2016;33(3):216-23.
367. Mink SN, Maycher B. Comparative manifestations and diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography in usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. Curr Opin Pulm Med. 2012;18(5):530-4.
368. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Eur Respir J. 2016;47(2):588-96.
369. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2017;56(3):344-50.
370. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(3):372-8.
371. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. Arthritis Rheumatol. 2017;69(3):542-9.
372. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernandez-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. Arch Bronconeumol. 2013;49(8):343-53.
373. Morisset J, Vittinghoff E, Lee BY, Tonelli R, Hu X, Elicker BM, et al. The performance of the GAP model in patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. Respir Med. 2017;127:51-6.
374. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Rheumatol. 2014;66(4):803-12.
375. Conway R, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis. Panminerva Med. 2017;59(1):33-46.
376. Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, Kaymakcian MV, Macaluso M, Cannon GW, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. Arthritis Rheum. 1997;40(10):1829-37.
377. Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. J Rheumatol. 1987;14(6):1164-71.
378. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. Ann Intern Med. 1997;127(5):356-64.
379. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. Bmj. 2015;350:h1269.

380. Sawada T, Inokuma S, Sato T, Otsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, et al. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2009;48(9):1069-72.
381. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. J Rheumatol. 2016;43(5):855-60.
382. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2014;43(5):613-26.
383. Nakashita T, Ando K, Kaneko N, Takahashi K, Motojima S. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. BMJ Open. 2014;4(8):e005615.
384. Koo BS, Hong S, Kim YJ, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease treated with an anti-tumor necrosis factor agent. Korean Journal of Internal Medicine. 2015;30(1):104-9.
385. Mera-Varela A, Perez-Pampin E. Abatacept therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. J Clin Rheumatol. 2014;20(8):445-6.
386. Akiyama M, Kaneko Y, Yamaoka K, Kondo H, Takeuchi T. Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, case-control study. Rheumatol Int. 2016;36(6):881-9.
387. Chartrand S, Swigris JJ, Peykova L, Fischer A. Rituximab for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2015;32(4):296-304.
388. Jani M, Hirani N, Matteson EL, Dixon WG. The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(5):284-94.
389. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. Semin Arthritis Rheum. 2011;41(2):256-64.
390. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, Parfrey H, Chilvers ER, Ostor AJ. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases--a systematic literature review. Rheumatology (Oxford). 2011;50(12):2297-305.
391. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DP. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1086-91.
392. Yousem SA, Dacic S. Pulmonary lymphohistiocytic reactions temporally related to etanercept therapy. Mod Pathol. 2005;18(5):651-5.
393. Gifre L, Ruiz-Esquide V, Xaubet A, Gomez-Puerta JA, Hernandez MV, Sanmarti R. Lung sarcoidosis induced by TNF antagonists in rheumatoid arthritis: a case presentation and a literature review. Arch Bronconeumol. 2011;47(4):208-12.
394. Herrinton LJ, Harrold LR, Liu L, Raebel MA, Taharka A, Winthrop KL, et al. Association between anti-TNF-alpha therapy and interstitial lung disease. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22(4):394-402.
395. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor alpha agents, a retrospective cohort study. Arthritis Res Ther. 2015;17:319.
396. Garcia-Vicuña R OA, Carmona L, Ibañez M, Castrejón I, Laffón A. Inflammatory interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients treated with biologic treatment. Incidence and

mortality rates compared with patients non receiving biologics [Abstract]. Ann Rheum Dis 2005; 64 (Suppl (III):470.
397. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. J Rheumatol. 2014;41(1):15-23.
398. E. Matteson TB, J. Ryu, C. Crowson, T. Hartman and P. Dellaripa, . "Open-Label, Pilot Study of the Safety and Clinical Effects of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Pneumonia," Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases, Vol. 2 No. 3, 2012, pp. 53-58. .
399. Narváez J RM, Alegre JJ, Albert Espí G, Gómez Vaquero C, Borrell H, et al. . Rituximab efficacy in the treatment of diffuse interstitial lung disease associated with rheumatoid artritis [abstract]. Arthritis Rheum 2015;67 (Suppl S10):1569.
400. Becerra E CG, Leandro M. . Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis and lung involvement [Abstract]. Ann Rheum Dis 2013;72(Suppl. 3):450.
401. Dass S AF, Vital E, Bingham S, Buch M, Beirne P, et al. . Safety of rituximab in patients with rheumatoid arthritis and concomitant lung disease. Ann Rheum Dis 2011;70(Suppl. 3):71.
402. Dogu B, Atilla N, Cetin GY, Yilmaz N, Oksuz H. A case of acute respiratory failure in a rheumatoid arthritis patient after the administration of abatacept. Eur J Rheumatol. 2016;3(3):134-5.
403. Wada T, Akiyama Y, Yokota K, Sato K, Funakubo Y, Mimura T. [A case of rheumatoid arthritis complicated with deteriorated interstitial pneumonia after the administration of abatacept]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2012;35(5):433-8.
404. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, Cohen RB, Kelly SM, Khan N, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. The Journal of rheumatology [Internet]. 2013; 40(6):[787-97 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/715/CN-01123715/frame.html.
405. Nakashita T, Ando K, Takahashi K, Motojima S. Possible effect of abatacept on the progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. Respir Investig. 2016;54(5):376-9.
406. Fernández Díaz C LJ, Castañeda S, Ojeda-Garcia C, Olivé A, Carreira PE, et al. . Abatacept in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicenter study of 55 patients [abstract]. Arthritis Rheumatol 2016;68 (Suppl S10): 2583.
407. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Organizing Pneumonia in Rheumatoid Arthritis Patients: A Case-Based Review. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015;9(Suppl 1):69-80.
408. Kawasumi H, Gono T, Tanaka E, Kaneko H, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Clinical Characteristics and Cytokine Profiles of Organizing Pneumonia in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with or without Biologics. J Rheumatol. 2016;43(4):738-44.
409. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med. 2006;354(25):2655-66.
410. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med. 2016;4(9):708-19.
411. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. J Rheumatol. 2013;40(5):640-6.
412. Schupp JC, Kohler T, Muller-Quernheim J. Usefulness of Cyclophosphamide Pulse Therapy in Interstitial Lung Diseases. Respiration. 2016;91(4):296-301.

413. Tokano Y, Ogasawara H, Ando S, Fujii T, Kaneko H, Tamura N, et al. Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease. Mod Rheumatol. 2002;12(4):305-10.
414. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;1:Cd010908.
415. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. Rheumatology (Oxford). 2017;56(8):1348-57.
416. Fernandez-Diaz C, Loricera J, Castaneda S, Lopez-Mejias R, Ojeda-Garcia C, Olive A, et al. Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. Semin Arthritis Rheum. 2018.
417. Chartrand S SJ, Peykova L, Fischer A. . Rituximab use in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and other connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a single center experience [Abstract 1419]. ACR 2014.
418. Fernández Díaz C MLM, Carrasco Cunero M, Reina Sanz D, Rubio Muñoz P, Urruticoechea Arana A, et al. Rituximab in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicenter study. [Abstract FRI0226]. EULAR 2017.
419. Accortt NA, Bonafede MM, Collier DH, Iles J, Curtis JR. Risk of Subsequent Infection Among Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Other Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. Arthritis Rheumatol. 2016;68(1):67-76.
420. Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, et al. Risk of hospitalised infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1065-71.
421. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):529-35.
422. Raaschou P, Frisell T, Askling J. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74(12):2137-43.
423. Phillips C, Zeringue AL, McDonald JR, Eisen SA, Ranganathan P. Tumor Necrosis Factor Inhibition and Head and Neck Cancer Recurrence and Death in Rheumatoid Arthritis. PLoS One. 2015;10(11):e0143286.
424. Silva-Fernandez 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.
425. 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 Res (Hoboken). 2010;62(6):755-63.
426. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester GR, Krummel-Lorenz B, Demary W, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. Arthritis Res Ther. 2010;12(1):R5.
427. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. Oncology (Williston Park). 2002;16(2):217-26, 29; discussion 30-2.
428. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2015;17:212.

429. Rink L, Kirchner H. Recent progress in the tumor necrosis factor-alpha field. Int Arch Allergy Immunol. 1996;111(3):199-209.
430. Bongartz T, Warren FC, Mines D, Matteson EL, Abrams KR, Sutton AJ. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1177-83.
431. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1136-45.
432. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. Ann Rheum Dis. 2005;64(10):1421-6.
433. 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.
434. 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.
435. Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Fored M, Backlin C, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. Ann Rheum Dis. 2009;68(5):648-53.
436. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. Jama. 2012;308(9):898-908.
437. de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. Joint Bone Spine. 2017;84(2):133-40.
438. Mercer LK, Low AS, Galloway JB, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, et al. Anti-TNF therapy in women with rheumatoid arthritis with a history of carcinoma in situ of the cervix. Ann Rheum Dis. 2013;72(1):143-4.
439. 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.
440. Carmona L, Gomez-Reino J, Gonzalez-Gonzalez R. [Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases (BIOBADASER): report as of january 14, 2005]. Reumatol Clin. 2005;1(2):95-111.
441. 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 Rheum. 2008;59(6):762-84.
442. 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.
443. 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.
444. 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.

445. 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 Rheum. 2005;52(8):2519-20.
446. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Hepatol. 2005;42(3):315-22.
447. 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. J Rheumatol. 2008;35(10):1944-9.
448. 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 Rheum. 2005;52(6):1766-72.
449. 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 Rheum. 2006;54(9):2807-16.
450. 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]. Reumatol Clin. 2011;7(5):284-98.
451. 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.
452. 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.
453. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2000;39 Suppl 1:24-9.
454. 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 Rheum. 1999;42(9):1854-60.
455. 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 Rheum. 2000;43(3):495-505.
456. Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2014;16(8):431.
457. Ostensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. Semin Immunopathol. 2007;29(2):185-91.
458. 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 Rheum. 2008;59(9):1241-8.
459. 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.
460. Forger F, Vallbracht I, Helmke K, Villiger PM, Ostensen M. Pregnancy mediated improvement of rheumatoid arthritis. Swiss Med Wkly. 2012;142:w13644.

461. 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.
462. 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. J Intern Med. 2010;268(4):329-37.
463. Barnabe C, Faris PD, Quan H. Canadian pregnancy outcomes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Int J Rheumatol. 2011;2011:345727.
464. 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 Rheum. 2011;63(6):1534-42.
465. Mitchell K, Kaul M, Clowse ME. The management of rheumatic diseases in pregnancy. Scand J Rheumatol. 2010;39(2):99-108.
466. Ostensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? Curr Opin Pharmacol. 2013;13(3):470-5.
467. Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. Rheumatology (Oxford). 2014;53(8):1377-85.
468. 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.
469. Bermas BL. Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. Curr Opin Rheumatol. 2014;26(3):334-40.
470. Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. Rheumatology (Oxford). 2010;49(11):2225-7.
471. Ferrante M, Vermeire S, Rutgeerts PJ. Drug safety evaluation of certolizumab pegol. Expert Opin Drug Saf. 2014;13(2):255-66.
472. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(3):286-92; quiz e24.
473. Ojeda-Uribe 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. Clin Rheumatol. 2013;32(5):695-700.
474. Clowse ME, Wolf DC, Forger F, Cush JJ, Golembesky A, Shaughnessy L, et al. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. J Rheumatol. 2015;42(12):2270-8.
475. 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.
476. Nielsen OH, Jess T. IBD: Can TNF inhibitors be administered during the third trimester? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(3):130-1.
477. Hughes C, Nissim A. Progress and clinical potential of antibody-targeted therapy for arthritic damage. Expert Rev Proteomics. 2016;13(6):539-43.
478. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. Am J Gastroenterol. 2011;106(2):214-23; quiz 24.

479. Martinez Lopez JA, Garcia Vivar ML, Caliz R, Freire M, Galindo M, Hernandez MV, et al. Recommendations for the evaluation and management of patients with rheumatic autoimmune and inflammatory diseases during the reproductive age, pregnancy, postpartum and breastfeeding. Reumatol Clin. 2017;13(5):264-81.
480. Burke LE, Dunbar-Jacob JM, Hill MN. Compliance with cardiovascular disease prevention strategies: a review of the research. Ann Behav Med. 1997;19(3):239-63.
481. Sabaté E. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. (Documento OMS traducido) [Monografía en Intertet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2004. [acceso 25 de julio de 2017]. Disponible en: http:// www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/adherencia-largo-plazo.pdf.
482. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. Arch Intern Med. 2000;160(21):3278-85.
483. Fautrel B, Balsa A, Van Riel P, Casillas M, Capron JP, Cueille C, et al. Influence of route of administration/drug formulation and other factors on adherence to treatment in rheumatoid arthritis (pain related) and dyslipidemia (non-pain related). Curr Med Res Opin. 2017;33(7):1231-46.
484. Lopez-Gonzalez R, Leon L, Loza E, Redondo M, Garcia de Yebenes MJ, Carmona L. Adherence to biologic therapies and associated factors in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(4):559-69.
485. Riemsma RP, Taal E, Kirwan JR, Rasker JJ. Systematic review of rheumatoid arthritis patient education. Arthritis Rheum. 2004;51(6):1045-59.
486. Gronning K, Skomsvoll JF, Rannestad T, Steinsbekk A. The effect of an educational programme consisting of group and individual arthritis education for patients with polyarthritis--a randomised controlled trial. Patient Educ Couns. 2012;88(1):113-20.
487. van Eijk-Hustings Y, van Tubergen A, Bostrom C, Braychenko E, Buss B, Felix J, et al. EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. 2012;71(1):13-9.
488. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, Andersen L, Bode C, Bostrom C, et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. 2015;74(6):954-62.
489. Hooker RS. The extension of rheumatology services with physician assistants and nurse practitioners. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008;22(3):523-33.
490. Rauch A, Kirchberger I, Boldt C, Cieza A, Stucki G. Does the Comprehensive International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Core Set for rheumatoid arthritis capture nursing practice? A Delphi survey. Int J Nurs Stud. 2009;46(10):1320-34.
491. Simons G, Mallen CD, Kumar K, Stack RJ, Raza K. A qualitative investigation of the barriers to help-seeking among members of the public presented with symptoms of new-onset rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2015;42(4):585-92.
492. Brand C, Claydon-Platt K, McColl G, Bucknall T. Meeting the needs of people diagnosed with rheumatoid arthritis: an analysis of patient-reported experience. Journal of Nursing & Healthcare of Chronic Illnesses. 2010;2(1):75-83 9p.
493. Sheppard J, Kumar K, Buckley CD, Shaw KL, Raza K. 'I just thought it was normal aches and pains': a qualitative study of decision-making processes in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2008;47(10):1577-82.
494. Alfaro N, Lazaro P, Gabriele G, Garcia-Vicuna R, Jover JA, Sevilla J. Perceptions, attitudes and experiences of family caregivers of patients with musculoskeletal diseases: a qualitative approach. Reumatol Clin. 2013;9(6):334-9.

495. Kumar K, Raza K, Gill P, Greenfield S. The impact of using musculoskeletal ultrasound imaging and other influencing factors on medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: A qualitative study. Patient Preference and Adherence. 2016;10:1091-100.
496. Molbaek K, Horslev-Petersen K, Primdahl J. Diagnostic Delay in Rheumatoid Arthritis: A Qualitative Study of Symptom Interpretation Before the First Visit to the Doctor. Musculoskeletal Care. 2016;14(1):26-36.
497. Simons G, Belcher J, Morton C, Kumar K, Falahee M, Mallen CD, et al. Symptom Recognition and Perceived Urgency of Help-Seeking for Rheumatoid Arthritis and Other Diseases in the General Public: A Mixed Method Approach. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(5):633-41.
498. Simons G, Lumley S, Falahee M, Kumar K, Mallen CD, Stack RJ, et al. The pathway to consultation for rheumatoid arthritis: Exploring anticipated actions between the onset of symptoms and face-to-face encounter with a healthcare professional. BMC Musculoskeletal Disorders. 2017;18(1).
499. Kostova Z, Caiata-Zufferey M, Schulz PJ. The process of acceptance among rheumatoid arthritis patients in Switzerland: a qualitative study. Pain Res Manag. 2014;19(2):61-8.
500. Falahee M, Simons G, Buckley CD, Hansson M, Stack RJ, Raza K. Patients' Perceptions of Their Relatives' Risk of Developing Rheumatoid Arthritis and of the Potential for Risk Communication, Prediction, and Modulation. Arthritis Care & Research. 2017;69(10):1558-65.
501. Stack RJ, Stoffer M, Englbrecht M, Mosor E, Falahee M, Simons G, et al. Perceptions of risk and predictive testing held by the first-degree relatives of patients with rheumatoid arthritis in England, Austria and Germany: A qualitative study. BMJ Open. 2016;6(6).
502. Bala SV, Samuelson K, Hagell P, Svensson B, Fridlund B, Hesselgard K. The experience of care at nurse-led rheumatology clinics. Musculoskeletal Care. 2012;10(4):202-11.
503. Bath J, Hooper J, Giles M, Steel D, Reed E, Woodland J. Patient perceptions of rheumatoid arthritis. Nurs Stand. 1999;14(3):35-8.
504. Carr A, Hewlett S, Hughes R, Mitchell H, Ryan S, Carr M, et al. Rheumatology outcomes: the patient's perspective. J Rheumatol. 2003;30(4):880-3.
505. Häggström E, Nilsson A. The meaning of living with rheumatoid arthritis -- a single case study based on one woman's eight-year diary. Nordic Nursing Research / Tidsskrift for Sygeplejeforskning. 2009;25(3):9-15 7p.
506. Poh LW, Chan W-CS, Mak A, Lee CCS, Cheung P, He H-G. Research in brief - A qualitative study on the experiences of adult patients with rheumatoid arthritis in Singapore. Singapore Nursing Journal. 2014;41(3):39-40 2p.
507. Pouchot J, Le Parc JM, Queffelec L, Sichere P, Flinois A. Perceptions in 7700 patients with rheumatoid arthritis compared to their families and physicians. Joint Bone Spine. 2007;74(6):622-6.
508. Walter M, Spijker A, Pasma A, Hazes J, Luime J, Walter MJM, et al. Focus group interviews reveal reasons for differences in the perception of disease activity in rheumatoid arthritis. Quality of Life Research. 2017;26(2):291-8.
509. Connolly D, Fitzpatrick C, O'Toole L, Doran M, O'Shea F. Impact of fatigue in rheumatic diseases in the work environment: A qualitative study. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2015;12(11):13807-22.
510. Davis MC, Okun MA, Kruszewski D, Zautra AJ, Tennen H. Sex differences in the relations of positive and negative daily events and fatigue in adults with rheumatoid arthritis. J Pain. 2010;11(12):1338-47.
511. Mortada M, Abdul-Sattar A, Gossec L. Fatigue in Egyptian patients with rheumatic diseases: a qualitative study. Health Qual Life Outcomes. 2015;13:134.

512. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MA. Four different patterns of fatigue in rheumatoid arthritis patients: results of a Q-sort study. Rheumatology (Oxford). 2010;49(11):2191-9.
513. Parrish BP, Zautra AJ, Davis MC. The role of positive and negative interpersonal events on daily fatigue in women with fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and osteoarthritis. Health Psychology. 2008;27(6):694-702 9p.
514. Repping-Wuts H, Uitterhoeve R, van Riel P, van Achterberg T. Fatigue as experienced by patients with rheumatoid arthritis (RA): a qualitative study. Int J Nurs Stud. 2008;45(7):995-1002.
515. Gutweniger S, Kopp M, Mur E, Gunther V. Body image of women with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 1999;17(4):413-7.
516. Halls S, Dures E, Kirwan J, Pollock J, Baker G, Edmunds A, et al. Stiffness is more than just duration and severity: a qualitative exploration in people with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2015;54(4):615-22.
517. Orbai AM, Smith KC, Bartlett SJ, De Leon E, Bingham CO, 3rd. "Stiffness has different meanings, I think, to everyone": examining stiffness from the perspective of people living with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(11):1662-72.
518. Fraenkel L, Seng EK, Cunningham M, Mattocks K. Understanding how patients (vs physicians) approach the decision to escalate treatment: a proposed conceptual model. Rheumatology (Oxford). 2015;54(2):278-85.
519. Kalkan A, Roback K, Hallert E, Carlsson P. Factors influencing rheumatologists' prescription of biological treatment in rheumatoid arthritis: an interview study. Implement Sci. 2014;9:153.
520. McArthur MA, Birt L, Goodacre L. "Better but not best": a qualitative exploration of the experiences of occupational gain for people with inflammatory arthritis receiving anti-TNFalpha treatment. Disabil Rehabil. 2015;37(10):854-63.
521. Meyfroidt S, van Hulst L, De Cock D, Van der Elst K, Joly J, Westhovens R, et al. Factors influencing the prescription of intensive combination treatment strategies for early rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2014;43(4):265-72.
522. Sanders L, Donovan-Hall M, Borthwick A, Bowen CJ. Experiences of mobility for people living with rheumatoid arthritis who are receiving biologic drug therapy: implications for podiatry services. J Foot Ankle Res. 2017;10:14.
523. van der Elst K, Meyfroidt S, De Cock D, De Groef A, Binnard E, Moons P, et al. Unraveling Patient-Preferred Health and Treatment Outcomes in Early Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Qualitative Study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(9):1278-87.
524. Kumar K, Gordon C, Barry R, Shaw K, Horne R, Raza K. 'It's like taking poison to kill poison but I have to get better': a qualitative study of beliefs about medicines in Rheumatoid arthritis and Systemic lupus erythematosus patients of South Asian origin. Lupus. 2011;20(8):837-44.
525. Lempp H, Hofmann D, Hatch SL, Scott DL. Patients' views about treatment with combination therapy for rheumatoid arthritis: a comparative qualitative study. BMC Musculoskelet Disord. 2012;13:200.
526. Lindblad AK, Hartzema AG, Jansson L, Feltelius N. Patients' views of priority setting for new medicines. A qualitative study of patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2002;31(6):324-9.
527. Linden C, Bjorklund A. Living with rheumatoid arthritis and experiencing everyday life with TNF-alpha blockers. Scand J Occup Ther. 2010;17(4):326-34.
528. Mathews AL, Coleska A, Burns PB, Chung KC. Evolution of Patient Decision-Making Regarding Medical Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care and Research. 2016;68(3):318-24.

529. Hayden C, Neame R, Tarrant C. Patients' adherence-related beliefs about methotrexate: A qualitative study of the role of written patient information. BMJ Open. 2015;5(5).
530. Kobue B, Moch S, Watermeyer J. "It's so hard taking pills when you don't know what they're for": a qualitative study of patients' medicine taking behaviours and conceptualisation of medicines in the context of rheumatoid arthritis. BMC Health Serv Res. 2017;17(1):303.
531. Markusse IM, Akdemir G, Huizinga TW, Allaart CF. Drug-free holiday in patients with rheumatoid arthritis: a qualitative study to explore patients' opinion. Clin Rheumatol. 2014;33(8):1155-9.
532. van Tuyl LHD, Hewlett S, Sadlonova M, Davis B, Flurey C, Hoogland W, et al. The patient perspective on remission in rheumatoid arthritis: 'You've got limits, but you're back to being you again'. Annals of the Rheumatic Diseases. 2014.
533. Ahlmen M, Nordenskiold U, Archenholtz B, Thyberg I, Ronnqvist R, Linden L, et al. Rheumatology outcomes: the patient's perspective. A multicentre focus group interview study of Swedish rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford). 2005;44(1):105-10.
534. Pasma A, van 't Spijker A, Luime JJ, Walter MJ, Busschbach JJ, Hazes JM. Facilitators and barriers to adherence in the initiation phase of Disease-modifying Antirheumatic Drug (DMARD) use in patients with arthritis who recently started their first DMARD treatment. J Rheumatol. 2015;42(3):379-85.
535. Sanderson T, Calnan M, Morris M, Richards P, Hewlett S. The impact of patient-perceived restricted access to anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis: a qualitative study. Musculoskeletal Care. 2009;7(3):194-209.
536. Voshaar M, Vriezekolk J, van Dulmen S, van den Bemt B, van de Laar M. Barriers and facilitators to disease-modifying antirheumatic drug use in patients with inflammatory rheumatic diseases: a qualitative theory-based study. BMC Musculoskelet Disord. 2016;17(1):442.
537. Brandstetter S, Hertig S, Loss J, Ehrenstein B, Apfelbacher C. 'The lesser of two evils...' - views of persons with rheumatoid arthritis on medication adherence: a qualitative study. Psychol Health. 2016;31(6):675-92.
538. Treharne GJ, Lyons AC, Kitas GD. Medication adherence in rheumatoid arthritis: Effects of psychosocial factors. Psychology, Health and Medicine. 2004;9(3):337-49.
539. Iaquinta ML, Larrabee JH. Phenomenological lived experience of patients with rheumatoid arthritis. Journal of Nursing Care Quality. 2004;19(3):280-9 10p.
540. Josefsson KA, Gard G. Women's experiences of sexual health when living with rheumatoid arthritis--an explorative qualitative study. BMC Musculoskelet Disord. 2010;11:240.
541. Plach SK, Stevens PE, Moss VA. Corporeality: women's experiences of a body with rheumatoid arthritis. Clin Nurs Res. 2004;13(2):137-55.
542. Malm K, Bremander A, Arvidsson B, Andersson ML, Bergman S, Larsson I. The influence of lifestyle habits on quality of life in patients with established rheumatoid arthritis-A constant balancing between ideality and reality. Int J Qual Stud Health Well-being. 2016;11:30534.
543. Goodacre LJ, Candy FJ. 'If I didn't have RA I wouldn't give them house room': the relationship between RA, footwear and clothing choices. Rheumatology (Oxford). 2011;50(3):513-7.
544. Williams AE, Graham AS. 'My feet: visible, but ignored . . .' A qualitative study of foot care for people with rheumatoid arthritis. Clin Rehabil. 2012;26(10):952-9.
545. Williams AE, Nester CJ, Ravey MI. Rheumatoid arthritis patients' experiences of wearing therapeutic footwear - a qualitative investigation. BMC Musculoskelet Disord. 2007;8:104.
546. Wilson O, Kirwan J, Dures E, Quest E, Hewlett S. The experience of foot problems and decisions to access foot care in patients with rheumatoid arthritis: a qualitative study. J Foot Ankle Res. 2017;10:4.

547. Fair BS. Contrasts in patients' and providers' explanations of rheumatoid arthritis. J Nurs Scholarsh. 2003;35(4):339-44.
548. Conner TS, Tennen H, Zautra AJ, Affleck G, Armeli S, Fifield J. Coping with rheumatoid arthritis pain in daily life: within-person analyses reveal hidden vulnerability for the formerly depressed. Pain. 2006;126(1-3):198-209.
549. Sharpe L, Sensky T, Allard S. The course of depression in recent onset rheumatoid arthritis: the predictive role of disability, illness perceptions, pain and coping. Journal of psychosomatic research [Internet]. 2001; 51(6):[713-9 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/505/CN-00376505/frame.html.
550. Akkuş Y, Nakas D, Kalyoncu U. Factors affecting the sexual satisfaction of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Sexuality and Disability. 2010;28(4):223-32.
551. Kwissa-Gajewska Z, Olesińska M, Tomkiewicz A. Optimism, pain coping strategies and pain intensity among women with rheumatoid arthritis. Reumatologia. 2014;52(3):166-71.
552. Baxter S, Smith C, Treharne G, Stebbings S, Hale L. What are the perceived barriers, facilitators and attitudes to exercise for women with rheumatoid arthritis? A qualitative study. Disability & Rehabilitation. 2016;38(8):773-80 8p.
553. Law RJ, Breslin A, Oliver EJ, Mawn L, Markland DA, Maddison P, et al. Perceptions of the effects of exercise on joint health in rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford). 2010;49(12):2444-51.
554. Loeppenthin K, Esbensen B, Ostergaard M, Jennum P, Thomsen T, Midtgaard J. Physical activity maintenance in patients with rheumatoid arthritis: a qualitative study. Clin Rehabil. 2014;28(3):289-99.
555. Thomsen T, Beyer N, Aadahl M, Hetland ML, Loppenthin K, Midtgaard J, et al. Sedentary behaviour in patients with rheumatoid arthritis: A qualitative study. Int J Qual Stud Health Well-being. 2015;10:28578.
556. Withall J, Haase AM, Walsh NE, Young A, Cramp F. Physical activity engagement in early rheumatoid arthritis: A qualitative study to inform intervention development. Physiotherapy (United Kingdom). 2015.
557. Holtzman S, Delongis A. One day at a time: The impact of daily satisfaction with spouse responses on pain, negative affect and catastrophizing among individuals with rheumatoid arthritis. Pain. 2007;131(1-2):202-13.
558. Nyman A, Lund ML. Influences of the social environment on engagement in occupations: the experience of persons with rheumatoid arthritis. Scand J Occup Ther. 2007;14(1):63-72.
559. Mancuso CA, Paget SA, Charlson ME. Adaptations made by rheumatoid arthritis patients to continue working: a pilot study of workplace challenges and successful adaptations. Arthritis Care Res. 2000;13(2):89-99.
560. Detaille SI, Haafkens JA, van Dijk FJ. What employees with rheumatoid arthritis, diabetes mellitus and hearing loss need to cope at work. Scand J Work Environ Health. 2003;29(2):134-42.
561. Lacaille D, White MA, Backman CL, Gignac MA. Problems faced at work due to inflammatory arthritis: new insights gained from understanding patients' perspective. Arthritis Rheum. 2007;57(7):1269-79.
562. Dures E, Hewlett S, Ambler N, Jenkins R, Clarke J, Gooberman-Hill R. A qualitative study of patients' perspectives on collaboration to support self-management in routine rheumatology consultations. BMC Musculoskeletal Disorders. 2016;17(1).
563. Haugli L, Strand E, Finset A. How do patients with rheumatic disease experience their relationship with their doctors? A qualitative study of experiences of stress and support in the doctor-patient relationship. Patient Educ Couns. 2004;52(2):169-74.

564. Ackerman IN, Jordan JE, Van Doornum S, Ricardo M, Briggs AM. Understanding the information needs of women with rheumatoid arthritis concerning pregnancy, post-natal care and early parenting: A mixed-methods study. BMC Musculoskeletal Disorders. 2015;16(1).
565. Dwarswaard J, Bakker EJ, van Staa A, Boeije HR. Self-management support from the perspective of patients with a chronic condition: a thematic synthesis of qualitative studies. Health Expect. 2016;19(2):194-208.
566. Hardware B, Johnson D, Hale C, Ndosi M, Adebajo A. Patients and nursing staff views of using the education needs assessment tool in rheumatology clinics: a qualitative study. J Clin Nurs. 2015;24(7-8):1048-58.
567. Ryan S, Lillie K, Thwaites C, Adams J. 'What I want clinicians to know'-- experiences of people with arthritis. British Journal of Nursing. 2013;22(14):808-12 5p.
568. van Eijk-Hustings Y, Ammerlaan J, Voorneveld-Nieuwenhuis H, Maat B, Veldhuizen C, Repping-Wuts H. Patients' needs and expectations with regard to rheumatology nursing care: results of multicentre focus group interviews. Ann Rheum Dis. 2013;72(6):831-5.