

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

para el **Tratamiento de la  
Espondiloartritis Axial y  
la Artritis Psoriásica**



**Espoguía**

Sociedad Española de Reumatología





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

para el **Tratamiento de la  
Espondiloartritis Axial y  
la Artritis Psoriásica**

ACTUALIZACIÓN DE LA ESPOGUÍA

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: 2024

Sociedad Española de Reumatología

## Índice

Presentación.....	7
Autoría y colaboraciones .....	8
Recomendaciones de la GPC .....	13
1. Introducción .....	25
2. Alcance y objetivos .....	28
3. Metodología de elaboración .....	30
4. Datos epidemiológicos y manifestaciones clínicas .....	38
5. Aproximación a la carga de enfermedad por espondiloartritis axial y artritis psoriásica en España.....	44
6. Preguntas clínicas de investigación (PICO).....	52
7. Tratamiento .....	55
7.1 Tratamiento de la espondiloartritis axial (EspAax).....	55
7.2. Tratamiento de la artritis psoriásica (APs).....	108
7.3 Tratamiento de la espondiloartritis axial o la artritis psoriásica.....	155
7.4. Consejos generales para el manejo del paciente.....	159
8. Otros aspectos importantes relacionados con la enfermedad .....	160
9. Perspectiva de los pacientes con APs y EspAax .....	170
10. Recomendaciones de Investigación futura.....	183
11. Estrategias terapéuticas.....	185

<b>12. Anexos</b> .....	<b>190</b>
Anexo 1. Calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación .....	191
Anexo 2. Extracto de las Recomendaciones de la ESPOGUÍA 2018 .....	193
Anexo 3. Extracto de Recomendaciones sobre uveítis refractarias (Documento de Recomendaciones SER sobre tratamiento de la uveítis) .....	198
Anexo 4. Glosario y abreviaturas .....	200
Anexo 5. Orientación sobre los tipos de ejercicios que pueden realizar los pacientes con espondiloartritis axial.....	207
Anexo 6. De la evidencia a la decisión (EtD) .....	208
Anexo 7. Metodología utilizada para calcular la Carga de enfermedad .....	338
Anexo 8. Declaración de intereses.....	342
<b>Bibliografía</b> .....	<b>344</b>

## Presentación

La Sociedad Española de Reumatología (SER) es una asociación científica sin ánimo de lucro, la promotora de la guía de práctica clínica (GPC) y quien estableció la necesidad, el grupo inicial de investigadores que debían desarrollarla y los tiempos de producción. Estableció el contrato con los financiadores en los límites que aseguraran la independencia de los contenidos de la guía.

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

El contenido de la Espoguía recoge la evidencia disponible hasta 2023 y algunos estudios de 2024. Según los avances del conocimiento y la aparición de nueva evidencia, está prevista una actualización de la guía en 4 años.

## Autoría y colaboraciones

### Grupo ESPOGUIA de trabajo de la GPC para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica

#### Coordinación

##### Coordinación clínica

**Juan D Cañete Crespillo.** Consultor senior de Reumatología.  
Hospital Clínic. Barcelona.

##### Coordinación metodológica

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

#### Expertos elaboradores de las recomendaciones

**Juan D Cañete Crespillo.** Consultor senior de Reumatología.  
Hospital Clínic, Barcelona.

**David Díaz Valle.** Médico especialista en Oftalmología.  
Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.

**Agnès Fernández Clotet.** Especialista en Digestivo.  
Hospital Clínic. Barcelona.

**Amparo López Esteban.** Enfermera especialista en Reumatología.  
Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

**Clementina López Medina.** Médico especialista en Reumatología.  
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

**Carlos Montilla Morales.** Médico especialista en Reumatología.  
Hospital Clínic Universitario. Salamanca.

**Mireia Moreno Martínez-Losa.** Médico especialista en Reumatología.  
Parc Taulí Hospital Universitari I3PT (UAB). Barcelona.

**Manuel José Moreno Ramos.** Médico especialista en Reumatología.  
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.



**Victoria Navarro Compán.** Médico especialista en Reumatología.  
Hospital Universitario La Paz, IdiPaz. Madrid.

**Ruben Queiro Silva.** Médico especialista en Reumatología.  
Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo.

**Julio Ramírez García.** Médico especialista en Reumatología.  
Hospital Clínic. Barcelona.

**Josep Riera Monroig.** Médico especialista en Dermatología.  
Hospital Clínic. Barcelona.

### Revisores de la evidencia científica

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

**María Correyero Plaza.** Médico especialista en Reumatología.  
Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid.

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

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

**Félix Manuel Francisco Hernández.** Médico especialista en Reumatología.  
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

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

**Hye Sang Park.** Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

**Elisabet Perea Martínez.** Médico especialista en Reumatología.  
Hospital General Universitario Dr. Balmis. Alicante.

**Nieves Plana Farrás.** Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias,  
Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS. CIBER de Epidemiología  
y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.

**Lucía Silva Fernández.** Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario  
Universitario de A Coruña. A Coruña.

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

## Representantes de pacientes integrantes del grupo de trabajo

**Antonio Manfredi Díaz.** Paciente. Miembro de Acción Psoriasis.  
Asociación de Pacientes de Psoriasis y Familiares. Madrid.

**Ana Isabel Martín Mancheño.** Paciente. Miembro de CEADE.  
Coordinadora Española de Asociaciones de Espondiloartritis. Madrid.

## Proceso estrategia de búsqueda bibliográfica y consulta en bases de datos

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

## Estimación de la carga de enfermedad

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

## Colaboraciones

### Colaboración metodológica

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

### Colaboración revisión de la evidencia

**Nora Ibarгойen Roteta.** Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
del País Vasco (Osteba). BIOEF. Barakaldo. Vizcaya.

**Belén Miguel Ibañez.** Médico residente de Reumatología.  
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.

**Jessica Beatriz Polo y La Borda Chumpitaz.** Médico especialista en Reumatología.  
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid.

**Janet Puñal Riobóo.** Unidad de Asesoramiento Científico-técnico,  
Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.  
Santiago de Compostela.

**Adrián Quevedo Rodríguez.** Médico especialista en Reumatología.  
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

**Yolanda Triñanes Pego.** Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Santiago de Compostela.

### **Diseño información para pacientes**

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

**Carlos Montilla Morales.** Médico especialista en Reumatología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

### **Revisión externa**

**Wilson Bautista Molano.** Especialista en Medicina Interna. Jefe Sección Reumatología, Investigador Clínico. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá; Profesor Facultad de Medicina Universidad El Bosque, Bogotá. Colombia.

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

### **Agradecimientos**

Especial agradecimiento a **Federico Díaz González y José Luis Pablos Álvarez**, exdirector y 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 Oftalmología (SEO)**

**Acción Psoriasis**

**Coordinadora Española de Asociaciones de Espondiloartritis (CEADE)**

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

## Declaración de intereses

Todos los miembros del Grupo ESPOGUIA de trabajo, han realizado la declaración de interés que se presenta en el Anexo 8.

## Exposición pública

Esta guía ha sido sometida a un proceso de Exposición Pública. En la web de la SER: [www.ser.es](http://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 Lilly, Novartis, Pfizer y UCB. El contrato que se firmó entre la Fundación Española de Reumatología (FER), entidad empleadora del personal de la Unidad de Investigación (UI) de la SER y coordinadora de los pagos a los panelistas y revisores como única intermediaria, y los laboratorios farmacéuticos, establecía la total independencia de la guía y que los laboratorios no podían influir sobre la selección de los panelistas, la búsqueda ni la interpretación de la evidencia, ni en ninguno de los aspectos de la redacción final de la misma, comprometiéndose a financiar la GPC incluso en el supuesto de que la evidencia contradijera la indicación de cualquiera de sus productos. De esta forma el diseño, análisis e interpretación de los resultados se ha realizado de forma estrictamente independiente a industria financiadora.

## Esta guía debe citarse:

Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Actualización. Sociedad Española de Reumatología, Madrid. 2024.

## Recomendaciones de la GPC

### Tratamiento de la espondiloartritis axial (EspAax)

#### Tratamiento con FAME biológico o con inhibidores de JAK frente a placebo

<p><b>Pregunta clínica:</b> En pacientes con espondiloartritis axial, ¿cuál es la eficacia de los Inhibidores de IL-17 y los inhibidores de JAK frente a placebo?</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación</b></p>
<p><b>Recomendación 1:</b> En pacientes con espondiloartritis axial activa, se recomienda el uso de inhibidores de IL-17A, IL-17A/F e inhibidores de JAK, como una de las opciones terapéuticas tras fallo y/o intolerancia a AINE. La línea terapéutica dependerá de las características clínicas del paciente*.</p> <p>*Como información complementaria, en el Anexo 2 se incluyen las recomendaciones de la Guía anterior.</p>	<p>Fuerte a favor<sup>N</sup></p>
<p><u>Consideraciones clínicas relevantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consideraciones de subgrupo:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Pacientes ≥65 años:</i> En pacientes de edad ≥65 años, fumadores activos (o con historia de tabaquismo intenso), riesgo de cáncer, u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario, y en caso de necesidad de uso de inhibidores de JAK, se empleará la dosis más baja posible.</li> <li>– <i>Pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica:</i> En estos pacientes se requiere además que se evalúen signos objetivos de inflamación, como la proteína C-reactiva elevada (PCR) y/o imagen por resonancia magnética (RM).</li> <li>– <i>Grupos de fármacos:</i> Aunque existen ciertas diferencias entre los diferentes inhibidores de IL-17 (A y A/F) y entre los diferentes inhibidores de JAK, el grupo elaborador ha asumido que las recomendaciones deberían ser realizadas por grupos de fármacos al no poder demostrar (todavía no existen ensayos head to head en espondiloartritis axial entre fármacos de la misma familia) que las diferencias en el mecanismo de acción entre ellos puedan suponer una diferencia en su eficacia o su perfil de seguridad.</li> </ul> </li> </ul>	

## Factores pronósticos

<p><b>Pregunta clínica:</b> En pacientes con espondiloartritis axial, ¿la intervención farmacológica con FAME biológicos o inhibidores de JAK frena la progresión del daño estructural?</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación</b></p>
<p><b>Recomendación 2:</b> El grupo elaborador considera que la evidencia disponible es insuficiente y/o inadecuada para emitir una recomendación concluyente sobre el efecto de los FAME biológicos o inhibidores de JAK en el freno de la progresión del daño estructural de los pacientes con espondiloartritis axial; sin embargo, sí se sugiere valorar los factores predictivos de progresión de daño estructural en la indicación de estos fármacos.</p>	<p>Buena práctica clínica<sup>A</sup></p>
<p><b>Pregunta clínica:</b> En pacientes con espondiloartritis axial, ¿cuáles son los factores pronósticos de respuesta al tratamiento con inhibidores de IL-17 e inhibidores de JAK?</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación</b></p>
<p><b>Recomendación 3:</b> En pacientes con espondiloartritis axial activa que van a iniciar tratamiento con inhibidores de IL-17A, IL-17A/F, se sugiere identificar los factores predictores de buena respuesta terapéutica, tales como el sexo masculino y la proteína c reactiva (PCR) elevada.</p>	<p>Débil a favor<sup>N</sup></p>
<p><b>Recomendación 4:</b> En pacientes con espondiloartritis axial activa que van a iniciar tratamiento con inhibidores de IL-17A, IL-17A/F, se sugiere identificar los factores predictores de progresión radiográfica, tales como el sexo masculino, la edad, tabaquismo, proteína c reactiva (PCR) elevada, positividad del antígeno HLA-B27 y edema de médula ósea en resonancia de columna.</p>	<p>Débil a favor<sup>N</sup></p>
<p><u>Consideraciones clínicas relevantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorización y evaluación: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Basándose en la literatura revisada, la evaluación de la proteína c reactiva (PCR) en cada visita podría ser útil para identificar a aquellos pacientes con espondiloartritis axial que tienen mayor riesgo de progresión desde el punto de vista estructural. Asimismo, el tabaquismo debería de ser evaluado de forma periódica y promover el abandono del hábito tabáquico en estos pacientes.</li> <li>– Actualmente no hay estudios que evidencien el valor de los factores pronósticos de respuesta a los inhibidores de JAK.</li> </ul> </li> </ul>	

## Fallo al tratamiento

<p><b>Pregunta clínica:</b> En pacientes con espondiloartritis axial que no han respondido a inhibidor del TNF, ¿es eficaz la intervención con otro inhibidor del TNF u otra terapia dirigida?</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación</b></p>
<p><b>Recomendación 5:</b> En pacientes con espondiloartritis axial, tras fracaso al tratamiento con un primer inhibidor del TNF, se recomienda la utilización de otro inhibidor del TNF, un inhibidor de IL-17A o IL-17A/F o un inhibidor de JAK.</p>	<p>Fuerte a favor<sup>A</sup></p>
<p><u>Consideraciones clínicas relevantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consideraciones de subgrupo: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Pacientes ≥65 años:</i> En pacientes de edad ≥65 años, fumadores activos (o con historia de tabaquismo intenso), riesgo de cáncer, u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario, y en caso de necesidad de uso de inhibidores de JAK, se empleará la dosis más baja posible.</li> </ul> </li> </ul>	

## Optimización del tratamiento

<p><b>Pregunta clínica:</b> En pacientes con espondiloartritis axial, ¿se puede suspender o reducir el tratamiento con los FAME biológicos?</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación</b></p>
<p><b>Recomendación 6:</b> En pacientes con espondiloartritis axial que se encuentren en baja actividad o remisión de la enfermedad de forma mantenida (mínimo 6 meses), se recomienda valorar la posibilidad de disminuir la frecuencia de administración del FAME biológico de forma consensuada con el paciente y manteniendo un seguimiento clínico.</p>	<p>Fuerte a favor<sup>N</sup></p>
<p><b>Recomendación 7:</b> En pacientes con espondiloartritis axial que se encuentren en baja actividad o remisión de la enfermedad de forma mantenida, no se recomienda la suspensión sistemática del tratamiento con FAME biológico debido al aumento de riesgo de reactivación de la enfermedad.</p>	<p>Fuerte a favor<sup>N</sup></p>
<p><u>Consideraciones clínicas relevantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consideraciones de implementación para reducir la dosis total del fármaco administrado: <ul style="list-style-type: none"> <li>– En el caso de fármacos biológicos de presentación endovenosa (infiximab es el más utilizado) se puede disminuir la dosis que se administra en el hospital de día en función del peso del paciente.</li> <li>– En el caso de fármacos biológicos de administración subcutánea, que se dispensan en forma de pluma o jeringa precargada, se disminuye la frecuencia de su administración.</li> </ul> </li> </ul>	

## Manifestaciones extramusculares

<p><b>Pregunta clínica:</b> En pacientes con espondiloartritis axial, ¿cuál es la eficacia de los FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos, en las manifestaciones extramusculares (uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal)?</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación</b></p>
<p><b>Recomendación 8:</b> En pacientes con espondiloartritis axial y uveítis, se recomienda el uso de inhibidores del TNF monoclonales y certolizumab pegol para la prevención de episodios de uveítis anterior.</p> <p><b>Recomendación 8.1:</b> Los inhibidores del TNF, especialmente adalimumab, también se recomiendan para el tratamiento de la uveítis anterior refractaria o recurrente cuando hayan fracasado las terapias convencionales.</p> <p><b>Recomendación 8.2:</b> En pacientes con espondiloartritis axial, no se recomienda el uso de etanercept en la prevención ni en el tratamiento de episodios de uveítis anterior.</p>	<p>Fuerte a favor<sup>N</sup></p> <p>Buena práctica clínica<sup>N</sup></p> <p>Buena práctica clínica<sup>N</sup></p>
<p><b>Recomendación 9:</b> En pacientes con espondiloartritis axial, el grupo elaborador considera que no existe evidencia para recomendar el uso de inhibidores de IL-17 o de inhibidores de JAK en la prevención ni en el tratamiento de los episodios de uveítis anterior.</p>	<p>Buena práctica clínica<sup>N</sup></p>
<p><b>Recomendación 10:</b> En pacientes con espondiloartritis axial y enfermedad inflamatoria intestinal activa, se recomienda el uso de inhibidores del TNF* monoclonales y los inhibidores de JAK** para el manejo de la inflamación intestinal.</p> <p>*Aprobados: infliximab y adalimumab en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; gólimumab solo en colitis ulcerosa.</p> <p>**Aprobados upadacitinib en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; tofacitinib solo en colitis ulcerosa.</p>	<p>Fuerte a favor<sup>N</sup></p>
<p><b>Recomendación 11:</b> En pacientes con espondiloartritis axial y enfermedad inflamatoria intestinal, no se recomienda el uso de los inhibidores de IL-17.</p>	<p>Fuerte en contra<sup>N</sup></p>



<p><b>Recomendación 12:</b> Debido a incidencia más baja de psoriasis en espondiloartritis axial, hay menos evidencia de la eficacia de los diferentes tratamientos en psoriasis; por lo que se sugiere remitirse a las recomendaciones formuladas para artritis psoriásica.</p>	<p>Buena práctica clínica<sup>N</sup></p>
<p><u>Consideraciones clínicas relevantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consideraciones de subgrupo:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Pacientes ≥65 años:</i> En pacientes de edad ≥65 años, fumadores activos (o con historia de tabaquismo intenso), riesgo de cáncer, u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario, y en caso de necesidad de uso de inhibidores de JAK, se empleará la dosis más baja posible, sobre todo en caso de uso en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, donde la dosis es mayor que en el caso de la EspAax.</li> </ul> </li> <li>• Consideraciones de implementación:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– La mayoría de FAME biológicos indicados para el tratamiento de la EspAax (inhibidores del TNF e IL-17) tienen indicación en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. En el caso de los inhibidores de JAK (upadacitinib y tofacitinib) su uso no está indicado en ficha técnica para psoriasis en placas, por lo que su uso en pacientes con espondiloartritis axial y psoriasis en placas moderada-grave debe valorarse de forma compartida con Dermatología.</li> </ul> </li> </ul>	

## Ejercicio

<p><b>Pregunta clínica:</b> En los pacientes con espondiloartritis axial, ¿qué tipo de programa de ejercicio es más eficaz para mejorar los parámetros clínicos y funcionales?</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación</b></p>
<p><b>Recomendación 13:</b> En pacientes adultos diagnosticados de espondiloartritis axial se sugiere incorporar, programas de ejercicios para mejorar los síntomas, la calidad de vida y la forma física relacionada con la salud, como parte del tratamiento de su enfermedad.</p>	<p>Débil a favor<sup>A</sup></p>
<p><b>Recomendación 14:</b> Los programas deberían incluir ejercicios de tipo aeróbico y ser realizados preferentemente de forma supervisada por fisioterapeuta, en grupo*. *En el <i>anexo 5</i> se incluye información más detallada que puede orientar a los pacientes sobre este tipo de ejercicios.</p>	<p>Débil a favor<sup>A</sup></p>

## Hábito tabáquico y obesidad

<p><b>Pregunta clínica:</b> En pacientes con espondiloartritis axial, ¿el tabaco y la obesidad empeora la actividad de la enfermedad, la progresión radiográfica y la respuesta al tratamiento?</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación</b></p>
<p><b>Recomendación 15:</b> En pacientes con espondiloartritis axial, se recomienda el abandono del hábito tabáquico y mantener un índice de masa corporal (IMC) entre 18,5 y 25 para mejorar el control de la enfermedad.</p>	<p>Fuerte a favor<sup>N</sup></p>
<p><u>Consideraciones clínicas relevantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consideraciones de subgrupo:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Pacientes fumadores:</i> Al paciente que fume se le debería ofrecer la derivación a las unidades de deshabituación tabáquica o a su médico de familia para que le ofrezca información al respecto.</li> <li>– <i>Paciente con sobrepeso/obesidad:</i> Al paciente con sobrepeso/obesidad se le debería ofrecer la derivación a unidades de obesidad, si están disponibles en el sistema sanitario, o a su médico de familia para que le ofrezca información al respecto.</li> </ul> </li> </ul>	

## Tratamiento de la artritis psoriásica (APs)

### Intervención precoz

<p><b>Pregunta clínica:</b> En pacientes con artritis psoriásica, ¿la detección e intervención farmacológica precoz mejora la capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida?</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación</b></p>
<p><b>Recomendación 16:</b> En pacientes con artritis psoriásica periférica y factores de mal pronóstico*, se sugiere iniciar el tratamiento farmacológico lo antes posible con FAME sintéticos convencionales y/o biológicos, con la finalidad de mejorar los signos y los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida, a través de la supresión de la inflamación.</p> <p>*Poliartritis, daño estructural, PCR elevada, dactilitis u onicopatía.</p>	<p>Débil a favor<sup>A</sup></p>

## FAME sintéticos convencionales

<b>Pregunta clínica:</b> En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia de los FAME tradicionales en su forma periférica, axial, entesitis y dactilitis?	<b>Fuerza de la recomendación</b>
<b>Recomendación 17:</b> En pacientes con artritis psoriásica periférica activa se recomienda, como tratamiento de primera línea, los FAME sintéticos convencionales (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina).	Fuerte a favor <sup>A</sup>
<b>Recomendación 17.1:</b> Entre los FAME sintéticos convencionales se considera el metotrexato como el de primera elección, por sus efectos sobre la artritis y la psoriasis.	Débil a favor <sup>A</sup>
<b>Recomendación 17.2:</b> Estos FAME sintéticos convencionales no se deben utilizar para tratar síntomas de enfermedad axial.	Débil a favor <sup>A</sup>

## Tratamiento con FAME biológico o con FAME sintético de diana específica

<b>Pregunta clínica:</b> En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia de los Inhibidores de IL-23 e IL-17 y los fármacos sintéticos de diana específica (inhibidores de JAK y apremilast), en su forma periférica, axial, entesitis y dactilitis?	<b>Fuerza de la recomendación</b>
<b>Recomendación 18:</b> En pacientes con artritis psoriásica activa, tras fallo y/o intolerancia a un FAME sintético convencional o FAME biológico (inhibidores del TNF), se recomienda el uso de inhibidores de IL-17A, IL-17A/F e inhibidores de JAK para las manifestaciones periférica, axial, entesitis y dactilitis*. *Como información complementaria, en el Anexo 2 se incluyen las recomendaciones de la Guía anterior.	Fuerte a favor <sup>N</sup>
<b>Recomendación 19:</b> En pacientes con artritis psoriásica activa, tras fallo y/o intolerancia a un FAME sintético convencional o FAME biológico (inhibidores del TNF), se recomienda el uso de inhibidores de IL-23 para las manifestaciones periférica, entesitis y dactilitis*. *Como información complementaria, en el Anexo 2 se incluyen las recomendaciones de la Guía anterior.	Fuerte a favor <sup>N</sup>
<b>Recomendación 20:</b> En pacientes con artritis psoriásica activa, tras fallo y/o intolerancia a un FAME sintético convencional o FAME biológico (inhibidores del TNF), se recomienda el uso de los fármacos inhibidores de IL-17A, IL-17A/F, IL-12/23 e IL-23 e inhibidores de JAK para el control del daño estructural*. *Como información complementaria, en el Anexo 2 se incluyen las recomendaciones de la Guía anterior.	Fuerte a favor <sup>N</sup>

<p><b>Recomendación 21:</b> En pacientes con artritis psoriásica activa, tras fallo a un FAME sintético convencional, se puede considerar el uso de apremilast para las manifestaciones periférica, entesitis y dactilitis.</p>	<p>Débil a favor<sup>N</sup></p>
<p><u>Consideraciones clínicas relevantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consideraciones de subgrupo: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Pacientes ≥65 años:</i> En pacientes de edad ≥65 años, fumadores activos (o con historia de tabaquismo intenso), riesgo de cáncer, u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones terapéuticas distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario, y en caso de necesidad de uso de inhibidores de JAK, se empleará la dosis más baja posible.</li> <li>– <i>Pacientes con artritis psoriásica axial:</i> El único agente con ECA que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la artritis psoriásica axial es secukinumab, un inhibidor de IL-17A. Evidencia indirecta sugiere que los inhibidores del TNF, o de otros IL-17A e IL-17A/F, así como los inhibidores de JAK podrían ser opciones de tratamiento para este dominio de la enfermedad.</li> <li>– <i>Grupos de fármacos:</i> Aunque existen ciertas diferencias entre los diferentes inhibidores de IL-17 (A y A/F) y entre los diferentes inhibidores de JAK, el grupo elaborador ha asumido que las recomendaciones deberían ser realizadas por grupos de fármacos al no poder demostrar (todavía no existen ensayos <i>head to head</i> en artritis psoriásica entre fármacos de la misma familia) que las pequeñas diferencias en el mecanismo de acción entre ellos puedan suponer una diferencia en su eficacia o su perfil de seguridad.</li> <li>– Sin embargo, existen dos tipos de IL-17 con diferente mecanismo de acción: 1) inhibidores de IL-17A (secukinumab e ixekizumab) y 2) inhibidor de IL-17A y F (bimekizumab). Por lo tanto, a los efectos de la ESPOGUÍA se incluyen todos ellos como inhibidores de IL-17 (iIL-17).</li> <li>– FAME de diana específica: 1) inhibidor de PDE4 (apremilast) y 2) inhibidores de JAK (tofacitinib y upadacitinib).</li> </ul> </li> </ul>	

## Tratamiento con FAME biológico o con FAME sintético de diana específica frente a inhibidor del TNF

<p><b>Pregunta clínica:</b> En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia, efectividad y seguridad de los inhibidores de IL-17, IL-23 o de los inhibidores JAK frente a los inhibidores del TNF?</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación</b></p>
<p><b>Recomendación 22:</b> En pacientes con artritis psoriásica activa se recomienda el uso de cualquier FAME biológico (inhibidores del TNF, IL-17A y 17A/F, IL-23, IL-12/23) o un inhibidor de JAK ya que no hay evidencia de que exista diferencia en la eficacia, efectividad y seguridad, al margen de la diferencia de eficacia en las manifestaciones extramusculoesqueléticas.</p>	<p>Fuerte a favor<sup>N</sup></p>
<p><u>Consideraciones clínicas relevantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consideraciones de subgrupo:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Pacientes ≥65 años:</i> En pacientes de edad ≥65 años, fumadores activos (o con historia de tabaquismo intenso), riesgo de cáncer, u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones terapéuticas distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario, y en caso de necesidad de uso de inhibidores de JAK, se empleará la dosis más baja posible.</li> <li>– <i>Pacientes con artritis psoriásica axial:</i> El único agente con un ECA que demuestra eficacia para el tratamiento de la artritis psoriásica axial es secukinumab, un inhibidor de IL-17A. Evidencia indirecta sugiere que los inhibidores del TNF o de otros IL-17A e IL-17A/F, así como y los inhibidores de JAK podrían ser opciones de tratamiento para este dominio de la enfermedad.</li> </ul> </li> </ul>	

## FAME biológico y FAME de diana específica en monoterapia

<p><b>Pregunta clínica:</b> En pacientes con artritis psoriásica, ¿es más eficaz el tratamiento combinado de MTX y FAME biológicos o sintéticos dirigidos que el tratamiento con FAME biológicos o sintéticos dirigidos en monoterapia?</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación</b></p>
<p><b>Recomendación 23:</b> Para todas las manifestaciones periféricas de la artritis psoriásica se recomienda la utilización en monoterapia de los inhibidores de IL-17A, IL-17A/F, IL-23 e IL-12/23. Los anti-TNF monoclonales, especialmente infliximab, se recomiendan en combinación con MTX.</p>	<p>Fuerte a favor<sup>A</sup></p>
<p><b>Recomendación 23.1:</b> La terapia combinada con metotrexato puede aumentar la supervivencia de los fármacos inhibidores del TNF monoclonales, sobre todo los quiméricos.</p>	<p>Débil a favor<sup>A</sup></p>

## Manifestaciones extramusculoesqueléticas

<p><b>Pregunta clínica:</b> En pacientes con artritis psoriásica ¿cuál es la eficacia de los FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos, en las manifestaciones extramusculoesqueléticas (uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal)?</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación</b></p>
<p><b>Recomendación 24:</b> En pacientes con artritis psoriásica y psoriasis activa, se recomienda el uso de inhibidores del TNF, IL-17A, IL-17A/F, IL-12/23 e IL-23 para el tratamiento de la psoriasis.</p> <p><b>Recomendación 24.1:</b> En pacientes con artritis psoriásica y psoriasis moderada-grave, se recomienda como primera opción el uso de un inhibidor de IL-17A e IL-17A/F, IL-12/23 o IL-23 frente a inhibidores del TNF.</p>	<p>Fuerte a favor<sup>N</sup></p> <p>Buena práctica clínica<sup>N</sup></p>
<p><b>Recomendación 25:</b> En pacientes con artritis psoriásica y psoriasis activa, se puede considerar el uso de inhibidores de JAK. En caso de psoriasis moderada-grave es relevante realizar una valoración compartida con dermatología.</p>	<p>Buena práctica clínica<sup>N</sup></p>
<p><b>Recomendación 26:</b> En pacientes con artritis psoriásica y psoriasis activa, se podría considerar el uso de apremilast, teniendo en cuenta que su eficacia es limitada comparada con los FAME biológicos o inhibidores de JAK.</p>	<p>Buena práctica clínica<sup>N</sup></p>
<p><b>Recomendación 27:</b> En pacientes con artritis psoriásica, no se recomienda el uso de abatacept para el tratamiento de la psoriasis, dado que no ha demostrado eficacia en este dominio clínico.</p>	<p>Fuerte en contra<sup>N</sup></p>
<p><b>Recomendación 28:</b> En pacientes con artritis psoriásica y enfermedad inflamatoria intestinal activa, se recomienda el uso de inhibidores del TNF* monoclonales, IL-12/23, IL-23** y los inhibidores de JAK*** para el manejo de la inflamación intestinal.</p> <p>* Aprobados: infliximab y adalimumab en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; golimumab solo en colitis ulcerosa.</p> <p>** En el momento de elaborar la GPC, el único inhibidor IL-23 aprobado para la EI es el risankizumab para enfermedad de Crohn.</p> <p>*** Aprobados upadacitinib en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; tofacitinib solo en colitis ulcerosa</p>	<p>Fuerte a favor<sup>N</sup></p>
<p><b>Recomendación 29:</b> En pacientes con artritis psoriásica y enfermedad inflamatoria intestinal, no se recomienda el uso de los inhibidores de IL-17.</p>	<p>Fuerte en contra<sup>N</sup></p>
<p><b>Recomendación 30:</b> Debido a la menor incidencia de uveítis en artritis psoriásica, la evidencia de la eficacia de los diferentes tratamientos en uveítis es menor, por lo que se sugiere remitirse a las recomendaciones formuladas para la espondiloartritis axial.</p>	<p>Buena práctica clínica<sup>N</sup></p>
<p><u>Consideraciones clínicas relevantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consideraciones de subgrupo: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Pacientes ≥65 años:</i> En pacientes de edad ≥65 años, fumadores activos (o con historia de tabaquismo intenso), riesgo de cáncer, u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones terapéuticas distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario, y en caso de necesidad de uso de inhibidores de JAK, se empleará la dosis más baja posible.</li> </ul> </li> </ul>	

## Hábito tabáquico y obesidad

<p><b>Pregunta clínica:</b> En pacientes con artritis psoriásica ¿el tabaco y la obesidad empeora la actividad de la enfermedad, la progresión radiográfica y la respuesta al tratamiento?</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación</b></p>
<p><b>Recomendación 31:</b> En pacientes con artritis psoriásica, se recomienda el abandono del hábito tabáquico y mantener un índice de masa corporal (IMC) entre 18,5 y 25 para mejorar el control de la enfermedad.</p>	<p>Fuerte a favor<sup>N</sup></p>
<p><u>Consideraciones clínicas relevantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consideraciones de subgrupo: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Pacientes fumadores:</i> Al paciente que fume se le debería ofrecer la derivación a las unidades de deshabituación tabáquica o a su médico de familia para que le ofrezca información al respecto.</li> <li>– <i>Paciente con sobrepeso/obesidad:</i> al paciente con sobrepeso/obesidad se le debería ofrecer la derivación a unidades de obesidad, si están disponibles en el sistema sanitario, o a su médico de familia para que le ofrezca información al respecto.</li> </ul> </li> </ul>	

## Tratamiento de la espondiloartritis axial y la artritis psoriásica

### Educación sanitaria

<p><b>Pregunta clínica:</b> En pacientes con artritis psoriásica o espondiloartritis axial, ¿es beneficiosa la educación sanitaria impartida por la enfermera?</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación</b></p>
<p><b>Recomendación 32:</b> En las consultas de seguimiento de pacientes con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica se sugiere la participación de enfermería clínica especializada, bien de forma presencial o telefónica, ya que aumenta el grado de satisfacción de los mismos.</p>	<p>Débil a favor<sup>A</sup></p>
<p><b>Recomendación 33:</b> Los pacientes fumadores con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica, podrían beneficiarse de la utilización de programas de educación sobre cese tabáquico proporcionados por una enfermera, porque éstos pueden incrementar las tasas de abandono del hábito tabáquico.</p>	<p>Débil a favor<sup>A</sup></p>
<p><b>Recomendación 34:</b> Antes del inicio de terapias subcutáneas se podrían realizar talleres educativos impartidos por enfermería, ya que contribuyen al cumplimiento del tratamiento.</p>	<p>Débil a favor<sup>A</sup></p>
<p><b>Recomendación 35:</b> Se sugiere la colaboración de enfermería para resolver las dudas y ayudar al paciente en la cumplimentación de los cuestionarios de autoevaluación; siempre que no se influya en las opiniones y preferencias del aquel.</p>	<p>Débil a favor<sup>A</sup></p>

<p><b>Recomendación 36:</b> Los pacientes con artritis psoriásica podrían beneficiarse de la ayuda de programas de educación, preferiblemente en forma grupal, impartidos por enfermería clínica especializada. Se favorecería así el autocontrol de la enfermedad y el aumento de la adherencia al tratamiento.</p>	<p>Débil a favor<sup>A</sup></p>
--	----------------------------------

<p><b>Consejos generales para el manejo del paciente</b></p>	<p><b>Fuerza de la recomendación</b></p>
<p>El manejo de los pacientes con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica debe hacerse teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente.</p>	<p>Buena práctica clínica<sup>V</sup></p>
<p>Antes de la instauración temprana del tratamiento para la espondiloartritis axial o para la artritis psoriásica, 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.</p>	<p>Buena práctica clínica<sup>V</sup></p>
<p>En la prescripción de un tratamiento se debería considerar: edad, tratamiento previo, preferencias del paciente, tolerancia, efectos secundarios, posibilidad de embarazo y el coste a igual eficacia.</p>	<p>Buena práctica clínica<sup>V</sup></p>
<p>Debería instruirse al paciente y/o su familia sobre medidas de autocuidado articular y autoadministración de la terapia biológica.</p>	<p>Buena práctica clínica<sup>V</sup></p>
<p>El profesional sanitario ofrecerá información a los pacientes con espondiloartritis axial sobre el tipo de ejercicio físico más adecuado de forma personalizada.</p>	<p>Buena práctica clínica<sup>V</sup></p>
<p>El profesional sanitario ofrecerá información a los pacientes con espondiloartritis axial sobre la existencia de programas de deshabituación del consumo de tabaco.</p>	<p>Buena práctica clínica<sup>V</sup></p>
<p>Dada la afectación de múltiples órganos y tejidos en la artritis psoriásica, el reumatólogo debería trabajar en estrecha colaboración con los diferentes especialistas (dermatólogo, oftalmólogo y gastroenterólogo) para conseguir un control óptimo de las respectivas manifestaciones extramusculares (psoriasis, uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal). La estrecha colaboración con el dermatólogo es fundamental para el diagnóstico y tratamiento precoz de la artritis psoriásica.</p>	<p>Buena práctica clínica<sup>V</sup></p>

<sup>N</sup> Recomendaciones provenientes de preguntas nuevas

<sup>A</sup> Recomendaciones provenientes de preguntas actualizadas

<sup>V</sup> Recomendaciones provenientes de la ESPOGUÍA anterior que mantienen su vigencia



## 1. Introducción

Las espondiloartritis (EspA) son un grupo de enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas que afectan al sistema musculoesquelético y comparten características epidemiológicas, clínicas, inmunopatológicas, genéticas, radiográficas y de respuesta terapéutica. Dentro de este grupo se incluyen la espondiloartritis axial (EspAax) y la artritis psoriásica (APs). Al mismo tiempo, dentro de la EspAax, actualmente se engloban dos subgrupos: la espondiloartritis axial radiográfica (EspAax-r) y la EspAax no radiográfica (EspAax-nr).

La EspAax se caracteriza por la afectación de las articulaciones sacroiliacas y la columna vertebral. Tradicionalmente el diagnóstico se basaba en los criterios de clasificación modificados de New York de 1984 para espondilitis anquilosante (EA)<sup>1</sup>. Estos criterios requieren la presencia de un cierto grado de daño estructural crónico, no reversible, a nivel de las articulaciones sacroiliacas, detectable en la radiografía simple, lo cual suponía un retraso diagnóstico importante. Por ello, en 2009 aparecieron los criterios de clasificación *Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)* para EspAax<sup>2</sup>, que incorporan la resonancia magnética (RMN) de sacroiliacas, la cual permite la detección precoz de alteraciones agudas a nivel de las articulaciones sacroiliacas<sup>3</sup>, sin necesidad de que se haya producido aún ese cierto grado de daño estructural radiográfico. En base a los criterios ASAS de EspAax, actualmente diferenciamos dos subgrupos de pacientes con EspAax: 1) pacientes con EspAax, que ya tienen un cierto grado de daño estructural visible en la radiografía simple, y 2) pacientes con EspAax-nr, que no tienen una afectación radiológica. En esta Guía se irán alternando las respuestas relacionadas con preguntas clínicas para EspAax-r y para EspAax-nr.

La APs es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel y el sistema musculoesquelético, que puede afectar a las articulaciones periféricas, las del esqueleto axial (columna vertebral y sacroiliacas), las entesis (sitios de inserción de ligamentos al hueso), vainas tendinosas (dactilitis), piel, uñas y otros órganos (intestino, ojo). Su heterogeneidad clínica ha dificultado la realización de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos específicos. Sus variadas formas de presentación y de manifestaciones, tanto musculoesqueléticas como extramusculoesqueléticas (cutáneas, intestinales y oculares), hacen que su manejo sea más complejo y necesite la colaboración de varios especialistas, fundamentalmente reumatólogos y dermatólogos<sup>4,5</sup>.

Para reducir la variabilidad en la práctica clínica y poder mejorar la atención y calidad de vida de las personas con espondiloartritis axial y con artritis psoriásica, la Sociedad Española de Reumatología (SER) ha impulsado el desarrollo de una Guía de Práctica Clínica con la participación de un equipo multidisciplinario de profe-

sionales implicados en el cuidado de estas personas. 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"<sup>6</sup>.

A nivel internacional, las recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) y del *American College of Rheumatology* (ACR), para el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades reumáticas han sido las más utilizadas. En España la guía de referencia (ESPOGUIA) lleva elaborándose por la SER desde el 2009<sup>4</sup> y ha contado con dos actualizaciones en 2015 y 2018<sup>7,8</sup>.

Los avances importantes que han surgido en estos últimos años, principalmente en el área de intervenciones terapéuticas, hacen necesario actualizar los contenidos de la última versión de la guía. En este contexto nace la ESPOGUIA 2024, Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica, que pretende ofrecer a sus usuarios orientación sobre la sistemática idónea de las intervenciones terapéuticas disponibles para estas enfermedades, así como la valoración de su efectividad.

## 1.1 Actualización 2024

Después de la publicación de la ESPOGUIA 2018, el desarrollo y aprobación de nuevas opciones de tratamiento para la Espondiloartritis Axial y Artritis Psoriásica han impulsado en la Sociedad Española de Reumatología la actualización de la GPC. Había que incorporar las nuevas terapias biológicas para el tratamiento de las APs, como los inhibidores de IL-23 e IL-17A/F) y los inhibidores de JAK (JAK1,3 y JAK1); las nuevas terapias para la EspAax-nr (inhibidores de IL-17A y IL-17A/F); incorporar nuevos datos sobre eficacia y seguridad de la inhibición de IL-17A en las APs axial; los resultados de los estudios *head to head* entre inhibidores de IL-17A e inhibidores del TNF-alfa; o del estudio que sugiere que el metotrexato es eficaz en la entesitis y dactilitis de la artritis psoriásica. También se debía recoger la evidencia actual proveniente de estudios retrospectivos que sugieren que un tratamiento de la psoriasis, sobre todo con terapia biológica, podría prevenir o retrasar la aparición de las APs; o también la actualización del debate sobre si la espondiloartritis axial y la artritis psoriásica axial son o no la misma enfermedad.

La nueva GPC de 2024 es el resultado del trabajo de un importante número de profesionales sanitarios, provenientes de diferentes comunidades autónomas, implicados en el manejo de pacientes con EspAax y APs. La guía está estructurada por capítulos en los que se da respuesta a las preguntas que aparecen al inicio de los

mismos. Las recomendaciones se presentan al inicio de cada capítulo y el resumen de la evidencia al final del mismo.

La SER, como promotora de esta guía, espera que con ella se fomente en los profesionales sanitarios la toma de decisiones efectivas, seguras y coordinadas, sobre las intervenciones terapéuticas de la EspAax y la APs, centradas en los pacientes que padecen estas enfermedades.

## 2. Alcance y objetivos

### 2.1. Alcance

Esta guía se centra en la atención de personas afectadas por espondiloartritis axial (EspAax) o por artritis psoriásica (APs). Se incluyen solamente pacientes adultos y el área clínica abordada es la del tratamiento de la enfermedad.

Quedan fuera del alcance de la guía:

- Población menor de 18 años.
- Recomendaciones sobre diagnóstico, prevención, monitorización y pronóstico.

Esta guía incluye diferentes alternativas terapéuticas:

- Tratamiento farmacológico.
- Aspectos sobre tratamiento de pacientes en fase precoz de la enfermedad.
- Tratamiento no farmacológico con programas de ejercicios de rehabilitación.
- Influencia del tabaquismo y la obesidad en la actividad, progresión y respuesta al tratamiento de la enfermedad.
- Utilidad de los programas formativos de educación sanitaria.
- Manejo de las manifestaciones extramusculoesqueléticas.

### 2.2. Objetivos de la Guía

Objetivo principal: orientar a los reumatólogos y otros profesionales sanitarios que atienden a pacientes con estas enfermedades, a través de la selección de recomendaciones basadas en la evidencia científica disponible, sobre las intervenciones terapéuticas para el manejo de pacientes adultos con espondiloartritis axial (EspAax) y con artritis psoriásica (APs). En aquellas situaciones en las que no se disponga de suficiente evidencia, 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 EspAax o APs, para mejorar la calidad asistencial que les ofrecen.
- Reducir la variabilidad de la práctica clínica en el manejo terapéutico de estas enfermedades.

- Evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia 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.
- Establecer recomendaciones para homogeneizar la atención de los pacientes con EspAax y APs.
- Fomentar la colaboración entre los profesionales de las distintas especialidades, implicados en el manejo de los pacientes. En el caso concreto de la APs se considera esencial la colaboración dermatología-reumatología para el manejo adecuado de los pacientes. También es importante el trabajo conjunto con oftalmólogos y gastroenterólogos.
- Elaborar un material informativo general para las personas afectadas por EspAax o APs 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 manejo de pacientes con EspAax y APs y que trabajan en el ámbito de Atención Especializada y de Atención Primaria: dermatología, gastroenterología, oftalmología, rehabilitación, enfermería, médicos de familia y todos aquellos especialistas que participen en la atención de estos pacientes. Se dirige también a todos los pacientes y familiares que acuden a sus consultas. Para estos últimos se trata de una herramienta que les permitirá conocer las estrategias y posibilidades terapéuticas que tienen estas enfermedades, de tal forma que puedan evitarse pautas de tratamiento no avaladas por la evidencia científica o por la sólida opinión consensuada de expertos.

### 3. Metodología de elaboración

En la actualización de la GPC para el Tratamiento de la espondiloartritis axial y la artritis psoriásica se han seguido una serie de pasos que se describen a continuación. La metodología empleada para actualizar la ESPOGUIA se ha basado en el manual metodológico de Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud<sup>6</sup>.

#### Creación del grupo elaborador de la guía (GE)

Se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar que integra a profesionales implicados en la asistencia sanitaria, técnicos de la Unidad de 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, dermatología, oftalmología, gastroenterología y enfermería especializada fueron elegidos en convocatoria pública o a través del contacto con las distintas Sociedades Científicas implicadas. Como miembros de un panel de expertos, se encargaron de la elaboración de las recomendaciones de la GPC.
- *Grupo de Revisores de la evidencia científica*: varios reumatólogos, pertenecientes al grupo de trabajo de revisores de la SER y otros revisores externos, se encargaron de revisar sistemáticamente la evidencia científica disponible.
- *Pacientes*: además de los profesionales clínicos, se ha contado con la participación de 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.

## Revisión de la ESPOGUÍA de base y decisión sobre la actualización

Esta GPC es una actualización parcial de las ESPOGUÍA 2015/2018. El proceso para la revisión de las GPC base y la decisión sobre la actualización se articuló en varios pasos:

1. Se realizó un sondeo previo de actualización relacionado con los temas incluidos en las guías anteriores.
2. Se priorizaron las preguntas clínicas susceptibles de ser actualizadas en base a lo anterior y los aspectos clínicos y se consensó qué nuevo contenido debería incluir la guía.
3. Se utilizó un proceso de revisión y priorización formal, a través de discusiones presenciales y online y finalmente se han actualizado casi la totalidad de las preguntas clínicas de la guía anterior.

## Delimitación del alcance y objetivos

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

## Formulación de las preguntas clínicas

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

- Preguntas abordadas en las anteriores versiones de la ESPOGUÍA 2015/18 que no requerían actualización, dado que, en base al conocimiento del GE, no existía nueva evidencia que pudiera variar el grado/fuerza, dirección o redacción de las recomendaciones asociados a las mismas. Se identificaron 2 preguntas.
- Preguntas que podrían mantener su vigencia porque se partía de la hipótesis de que no variarían sus recomendaciones asociadas con respecto a la versión anterior; aunque para corroborarlo se iban a actualizar. El proceso de actuali-

zación se basó en una revisión narrativa de la evidencia, realizándose una *búsqueda bibliográfica restrictiva* o *búsqueda de evidencia secundaria* (priorizando revisiones sistemáticas y GPC, entre otras características descritas en el manual metodológico anteriormente citado). Se identificaron 7 preguntas.

- Preguntas clínicas de *novo*, identificadas y consensuadas por los miembros del grupo elaborador de la guía y reformuladas con el formato PICO, que necesitarían una *revisión sistemática de la literatura científica*. Se identificaron 7 preguntas.
- Preguntas clínicas de investigación que no necesitaban reformulación con el formato PICO y se basarían en revisiones narrativas de la evidencia. Se identificaron 4 preguntas.

## Búsqueda bibliográfica, evaluación y síntesis de la evidencia

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

Se actualizaron las búsquedas bibliográficas, empleando las mismas estrategias de búsqueda que en las ESPOGUIA 2015/2018, en aquellas preguntas que mantendrían la vigencia de sus recomendaciones. De esta forma, la búsqueda se ejecutó con los estudios publicados con posterioridad a la fecha de la realización de las anteriores guías, es decir, desde principios del año 2015 o 2016. Para las preguntas de nueva elaboración no hubo límite temporal. Las búsquedas se cerraron con fechas de agosto de 2023. Inicialmente, todas las estrategias de búsqueda se prepararon para recuperar solo estudios primarios de las bases de datos señaladas; pero cuando los resultados obtenidos con tal aproximación fueron escasos o intrascendentes, se complementó con una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de los documentos más relevantes seleccionados en la revisión. También se ha incorporado bibliografía propuesta por los investigadores y revisores a los que se ha consultado. De esta forma se han identificado estudios que han sido publicados en 2024, con fecha posterior a la de la búsqueda inicial realizada. Se han utilizado estudios publicados en español, inglés y francés.

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



## Criterios de inclusión de estudios

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

*Población de estudio:* Personas adultas diagnosticadas de EspAax-r, EspAax-nr o APs.

*Intervención:* Tratamiento precoz, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME sintéticos convencionales, FAME biológicos, fármacos sintéticos de diana específica), factores pronósticos, suspensión/reducción tratamiento, programas de educación sanitaria, interrupción/fallo al tratamiento, hábito tabáquico, obesidad.

*Variables de resultado:* Eficacia sobre la actividad de la enfermedad medida por parámetros clínicos habituales; síntomas periféricos, axiales y daño estructural radiográfico, marcadores de inflamación, porcentaje de rebrotes de la enfermedad, dactilitis, entesitis, uveítis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, respuesta al tratamiento.

*Diseño de estudios:* Revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), ECA fase III o IV doble ciego, subanálisis de ensayos clínicos y estudios observacionales.

## Criterios de exclusión de estudios

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 Outcome o el diseño de estudio. Se excluyeron abstract, posters, revisiones narrativas, cartas, editoriales y cualquier tipo de estudio no publicado.

## Análisis y síntesis de la evidencia científica

La selección de estudios relevantes se realizó mediante la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión definidos anteriormente. La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)<sup>9</sup>. Para la determinación de la calidad o certeza de la evidencia, además del diseño y la calidad metodológica de los estudios individuales, el sistema GRADE implica la evaluación de otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios. Se analizó la consistencia de los resultados entre los estudios, el

carácter directo/indirecto de la evidencia (comparación indirecta de las intervenciones de interés y/o diferencias en la población, la intervención, el comparador y/o los resultados de interés con respecto a los objetivos de este informe), la precisión de las estimaciones y el sesgo de publicación. Como muestra la tabla 1, considerando una combinación de estos componentes, la calidad de la evidencia para cada desenlace crítico o importante fue clasificada y definida como alta ⊕⊕⊕⊕ (muy poco probable que nuevos estudios cambien la estimación), moderada ⊕⊕⊕⊖ (es probable que nuevos estudios cambien la confianza que tenemos en el resultado), baja ⊕⊕⊖⊖ (es muy probable que nuevos estudios tengan impacto en la confianza que tenemos en el resultado y puedan modificarlo) y muy baja ⊕⊖⊖⊖ (cualquier resultado estimado es muy dudoso). Los desenlaces considerados en cada pregunta y su importancia se pueden consultar en el Anexo 6.

**Tabla 1.** Clasificación de la calidad de la evidencia científica en el sistema GRADE<sup>9</sup>

Calidad	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si**
Alta ⊕⊕⊕⊕	ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitación en la calidad (diseño):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Importante (-1)</li> <li>– Muy importante (-2)</li> </ul> </li> <li>Inconsistencia:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– importante (-1)</li> <li>– Muy importante (-2)</li> </ul> </li> <li>Evidencia directa:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Importante (-1)</li> <li>– Muy importante (-2)</li> </ul> </li> <li>Imprecisión:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Importante (-1)</li> <li>– Muy importante (-2)</li> </ul> </li> <li>Alta probabilidad de sesgo de publicación: (-1)</li> </ul>	Asociación: <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencia científica de una fuerte asociación (RR&gt;2 o &lt;0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1)</li> <li>Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR&gt;5 o &lt;0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2)</li> <li>Gradiente dosis-respuesta (+1)</li> <li>Los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)</li> </ul>
Moderada ⊕⊕⊕⊖	–		
Baja ⊕⊕⊖⊖	Estudios observacionales		
Muy baja ⊕⊖⊖⊖	Otros tipos de diseño		

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

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

ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo;

Con el objetivo de unificar visualmente la calidad de la evidencia, en las preguntas derivadas de las versiones anteriores de la ESPOGUÍA, que mantenían la vigencia de las recomendaciones y actualizadas mediante búsqueda bibliográfica restrictiva o búsqueda de evidencia secundaria, se ha utilizado una adaptación del nivel de evidencia del sistema Oxford al sistema GRADE<sup>10-12</sup>.

## Formulación de recomendaciones

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

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

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

**Tabla 2.** Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE<sup>9</sup>

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

Por otra parte, en ocasiones el GE considera que existe algún aspecto importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, evidencia científica de calidad que lo soporte. En general estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos o *recomendaciones de buena práctica clínica (BPC)*.

Las recomendaciones derivadas de las preguntas de las versiones anteriores de la ESPOGUÍA, que mantenían su vigencia, también han tenido una adaptación de las recomendaciones del sistema Oxford al sistema GRADE<sup>10-12</sup>.

## Perspectiva de los pacientes

En esta GPC también se han actualizado las búsquedas bibliográficas del capítulo de la perspectiva de los pacientes y la información de la versión para pacientes.

Esta información está elaborada en un lenguaje y formato de estilo adaptado a los destinatarios a los que va dirigida y recoge los aspectos de la enfermedad que mayor utilidad pueden tener para ellos. Para actualizar esta información algunos profesionales y los pacientes del grupo elaborador de la guía revisaron las versiones de la ESPOGUÍA anterior e incluyeron las modificaciones relevantes.

## 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.

## 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 lo cual estuvo disponible durante un periodo de 15 días en la página web de la SER, junto con un formulario de recogida de alegaciones, con objeto de recoger la valoración y su argumentación científica de la metodología o las recomendaciones de la GPC. La información completa de este proceso se encuentra en un anexo en la página web de la SER: [www.ser.es](http://www.ser.es), en el apartado de investigación y guías de práctica clínica.

Las sociedades científicas implicadas en el desarrollo de esta guía, representadas por miembros del grupo elaborador, son la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Sociedad

Española de Oftalmología (SEO), la Asociación de pacientes Acción psoriasis y la Asociación de pacientes CEADE.

## Cómo usar la GPC

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

## 4. Datos epidemiológicos y manifestaciones clínicas

Las espondiloartritis (EspA) constituyen un motivo de consulta frecuente tanto en Atención Especializada como en Atención Primaria, con repercusiones que afectan tanto la salud y calidad de vida del paciente, como la esfera de sus ámbitos familiar, psicosocial y socio-laboral. El conocimiento de la epidemiología de estas enfermedades ayudará a entender la relevancia clínica que tienen.

### 4.1 Prevalencia

Las EspA tienen una distribución universal, variando su incidencia y prevalencia en función de la etnia, localización geográfica y, sobre todo, de la frecuencia del HLA-B27 en la población general<sup>4,13-15</sup>. La diversidad de criterios de clasificación de estas enfermedades hace que los estudios internacionales ofrezcan una información variable de unos a otros. De manera general, las cifras de prevalencia de las EspA se sitúan entre el 0,1% y el 2,5% de la población y se estima una incidencia que va desde los 0,84 casos a los 77 casos por cada 100 000 habitantes/año<sup>4</sup>.

Esta tendencia también se observa en nuestro país, donde hay un estudio que, utilizando los criterios ESSG (*European Spondyloarthritis Study Group*) como "gold estándar", ha estimado que la incidencia anual de las EspA es de 62,5 personas por cada 100 000<sup>16</sup>.

La EspAax y la APs son enfermedades musculoesqueléticas inflamatorias crónicas muy comunes y con un importante impacto sanitario y social. Una revisión sistemática sobre las cifras de prevalencia media de la EspAax por continentes concluye que, aunque existen importantes diferencias entre los distintos continentes, se encuentra coherencia en las cifras reportadas dentro de estas regiones. De esta forma hay estudios suficientes para estimar que en Europa entre 1,30 y 1,56 millones de personas pueden tener EspAax<sup>17</sup>. El estudio EPISER2016 proporciona una estimación robusta de la prevalencia de EspAax en España del 0,26% (IC 95%: 0,14 a 0,49), en consonancia con las prevalencias notificadas en países de nuestro entorno<sup>18,19</sup>.

Las estimaciones sobre incidencia y prevalencia de la APs muestran variaciones importantes entre las diferentes zonas geográficas y países. En general, con los datos disponibles parece que la psoriasis afecta, aproximadamente a un 3,2% de la población general y que casi un tercio de los pacientes con psoriasis tienen artritis. Por lo tanto, la prevalencia de la APs puede variar entre el 0,3% y el 1,0%<sup>5</sup>.

En España hay pocos estudios que hayan analizado la prevalencias de esta patología<sup>20,21</sup>. De acuerdo con las cifras de población mayor de 20 años en España en 2016, la prevalencia de APs se estimaba en el 0,58% (IC 95%: 0,38 a 0,87). Estaría solo por

debajo de la estimada algunos países escandinavos y bálticos (Noruega: 0,67% y Lituania: 0,64%) y sería ligeramente superior a un país de nuestro entorno como Italia (0,42%)<sup>18,19</sup>.

En total se calculó que existen entre 142 000 y 325 200 personas con APs en nuestro país, según datos del estudio EPISER. De entre las variables analizadas, solo el nivel de estudios se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de APs en el análisis bivariante. En el multivariante se observó una menor frecuencia en sujetos con nivel de estudios superior, pero no se mantuvo la significación estadística. La APs fue más prevalente en hombres y en grupos de edad superior a los 40 años, alcanzando su máximo en la séptima y octava décadas de vida, aunque dichas asociaciones no fueron estadísticamente significativas<sup>18,19</sup>.

## **4.2 Organización y asistencia a las personas con enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas en el Sistema Nacional de Salud**

Normalmente, el primer punto de contacto de las personas con enfermedades reumáticas con el sistema sanitario es la Atención Primaria, y es en este nivel asistencial donde se decide la necesidad de derivación a Atención Especializada. En la Atención Especializada la modalidad asistencial más frecuente son las consultas, actividad que va en aumento debido a la mejora de las técnicas diagnósticas y la posibilidad de resolución sin necesidad de hospitalización. Las actividades preventivas y de promoción de la salud llevadas a cabo en el ámbito asistencial de Atención Primaria son determinantes a la hora de mejorar la situación en cuanto a incidencia, prevalencia y mejora de la calidad de vida de una gran parte de enfermedades reumáticas. Una adecuada coordinación y comunicación entre ámbitos asistenciales y con otros servicios socio-sanitarios da como resultado una atención más eficiente y centrada en el paciente, lo que facilita su atención integral y continuada<sup>22</sup>.

En este marco conceptual, el manejo más eficiente de las enfermedades reumáticas exige la coordinación y participación de distintos profesionales en torno a necesidades específicas del paciente en momentos concretos, sin que se produzcan redundancias ni déficits. El paradigma de esta complejidad son las patologías de carácter autoinmune e inflamatorio<sup>22</sup>.

Según la estrategia nacional, la atención sanitaria debe centrarse en el paciente, y dos aspectos importantes para conseguirlo son la educación para el autocuidado y la gestión del riesgo en el uso de medicamentos. Por todo ello, cualquier iniciativa o programa encaminado a promover y facilitar el autocuidado (paciente experto,

escuelas de pacientes o la consulta de enfermería y rehabilitación/fisioterapia), serán beneficiosos tanto para el paciente como para los profesionales y el sistema. Así mismo, debido a la cronicidad de estas enfermedades, lo que hace que muchos pacientes tengan que tomar distintos medicamentos y con frecuencia de forma simultánea durante la evolución de su enfermedad, es importante también incorporar medidas que garanticen la seguridad del paciente<sup>22</sup>.

La Estrategia Nacional en enfermedades reumáticas establece un conjunto de objetivos, recomendaciones e indicadores que contribuirán a mejorar la calidad de las intervenciones y los resultados en salud de las personas con estas enfermedades. Siempre de forma realista, en función de los recursos disponibles y del ámbito de competencias de las Comunidades Autónomas (CCAA) y en base a la información y evidencia científica disponibles<sup>22</sup>.

La calidad de la atención a las personas con enfermedades reumáticas y los resultados en salud son aspectos difíciles de evaluar. Desde la Estrategia se proponen un conjunto de indicadores que permiten el análisis temporal de estas enfermedades a través de fuentes de información de ámbito nacional. Otros indicadores deberán ser proporcionados por las CCAA y en ocasiones por las sociedades científicas participantes y las asociaciones de pacientes<sup>22</sup>.

### 4.3 Manifestaciones clínicas

Las espondiloartritis son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten ciertas características clínicas, inmunogenéticas y radiográficas que las diferencian de otras enfermedades: 1) agregación familiar; 2) mecanismos patogénicos; 3) asociación con el HLA-B27 y con infecciones generalmente del trato gastrointestinal o genitourinario; 4) afectación de la entesis (zona de inserción de tendones, fascias y ligamentos, tanto en articulaciones periféricas como en la columna vertebral), y 5) síntomas y signos clínicos<sup>23</sup>.

Son enfermedades que se caracterizan por provocar una inflamación crónica de las entesis y otras estructuras musculoesqueléticas con tendencia a producir anquilosis ósea. Las características clínicas más típicas y frecuentes son: sacroilitis, entesitis, espondilitis, oligo o poliartritis, uveítis (inflamación ocular), psoriasis e inflamación intestinal. También pueden aparecer otros síntomas y signos extraarticulares, pero en general son menos frecuentes.

Cada una de las EspA tiene peculiaridades propias, lo que hace que haya que considerarlas como entidades específicas y que su tratamiento y seguimiento también tengan que adaptarse a tales características específicas<sup>4</sup>.



## **Espondiloartritis axial (EspAax)**

La EspAax se asocia estrechamente con el HLA-B27<sup>24</sup>. Es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de etiología desconocida, que afecta primariamente al esqueleto axial (articulaciones sacroilíacas y columna vertebral) y las entesis, y cuya lesión más característica es la sacroilitis<sup>25</sup>.

Se sabe que el proceso inflamatorio puede provocar una osificación condral y anquilosis fibrosa que conduce, en estadios avanzados y hasta en un 30% de los pacientes, a la anquilosis. Otra característica menos frecuente, pero no menos importante, es la afectación de articulaciones periféricas, en especial de las articulaciones de miembros inferiores como las caderas, rodillas y pies, pudiendo aparecer manifestaciones extraarticulares como la uveítis y la enfermedad intestinal inflamatoria<sup>4,26</sup>. La EspAax también está asociada a comorbilidades importantes, como la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis<sup>27</sup>. Otras comorbilidades menos frecuentemente asociadas incluyen manifestaciones renales, neurológicas y pulmonares<sup>28</sup>.

## **Artritis psoriásica (APs)**

La APs es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel y el sistema musculoesquelético. Su heterogeneidad clínica ha dificultado la realización de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos específicos<sup>4,5</sup>. La asociación de una de las diferentes formas de psoriasis cutánea con una o más de las distintas expresiones clínicas de la APs puede explicar la dificultad de evaluar el perfil genético de la enfermedad<sup>29</sup>. En particular, el Cw6 se ha asociado con la psoriasis, mientras que el HLA-B27, HLA-B38 y HLA-B39 se han asociado con APs<sup>30</sup>.

Hay factores ambientales, como la infección por VIH, el estrés traumático y la obesidad, que parecen aumentar la susceptibilidad a desarrollar APs. Además, algunas formas de psoriasis que incluyen distrofia ungueal, lesiones del cuero cabelludo, y la psoriasis interglútea/perianal, se han correlacionado con una mayor probabilidad de desarrollar APs<sup>31</sup>.

La APs aumenta los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión y la dislipemia, con un perfil lipídico aterogénico, lo que aumenta la incidencia de arterosclerosis subclínica<sup>32-35</sup>. También hay un aumento de la prevalencia del síndrome metabólico, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad moderada a grave de la piel, en los que la enfermedad también suele tener un gran impacto psicológico<sup>36</sup>. Todo ello implica una pérdida de calidad de vida de dichos pacientes.

## 4.4 Consideraciones previas generales sobre los tratamientos disponibles

### Tratamientos farmacológicos sistémicos disponibles para la Artritis Psoriásica

#### Anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) y Glucocorticoides

Los AINE se suelen utilizar para tratar el dolor y la inflamación, pero no modifican el curso de la enfermedad. Los glucocorticoides sistémicos no se recomiendan y sólo se deberían administrar a dosis bajas en determinados pacientes como tratamiento complementario a los FAME y durante el menor tiempo posible. Los glucocorticoides también pueden utilizarse en infiltraciones articulares, en vainas tendinosas y entesis inflamadas, con las necesarias precauciones.

#### Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME)

Los FAME son los tratamientos que han demostrado mejorar el curso de la enfermedad.

Los sintéticos convencionales están indicados como primera opción en paciente con APs de predominio periférico, con preferencia por el metotrexato cuando existe una afectación cutánea significativa o con un impacto para el paciente.

**FAMEsc** (*sintéticos convencionales*): Metotrexato, Leflunomida y Sulfasalazina

**FAMEb** (*biológicos*)

**FAMEb inhibidores del TNF**: Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Infliximab y Golimumab

**FAMEb inhibidores de IL-17**

**IL-17 A**: Ixekizumab, Secukinumab

**IL-17A/F**: Bimekizumab

**FAMEb inhibidor de IL-12/IL-23**: Ustekinumab

**FAMEb inhibidor de IL-23-p19**: Guselkumab, Risankizumab

**FAMEb CTLA4IgG** (*inhibidor coestimulación célula T*): Abatacept

**FAMEsd** (*sintéticos dirigidos, con diana específica*)

**PDE4** (fosfodiesterasa 4): Apremilast

**JAK** (Janus kinasas): Tofacitinib, Upadacitinib

## Tratamiento farmacológico sistémico de la Espondiloartritis axial (EspAax)

### Anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) y Glucocorticoides

Los AINE se suelen utilizar para tratar el dolor y la inflamación, pero no está demostrado que modifiquen el curso de la enfermedad. Sin embargo, son el primer tratamiento recomendado y, sólo después del fallo a dos AINE a dosis máximas, se inician los FAMEb/sd.

Los glucocorticoides sistémicos no se recomiendan en la EspAax, pero pueden utilizarse en infiltraciones articulares, en vainas tendinosas y entesis inflamadas, con las necesarias precauciones.

### Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME)

**FAMEsc** (*sintéticos convencionales*): no son eficaces en la EspAax)

**FAMEb** (*biológicos*)

**FAMEb inhibidores del TNF**: Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Infliximab y Golimumab

**FAMEb inhibidores de la vía IL-17**

**IL-17 A**: Ixekizumab, Secukinumab

**IL-17A/F**: Bimekizumab

**FAMEsd** (*sintéticos dirigidos, con diana específica*)

**JAK** (Janus kinasas): Tofacitinib, Upadacitinib

**Nota:** se puede consultar la secuencia de utilización de estos fármacos en los algoritmos de tratamiento del capítulo 11.

## 5. Aproximación a la carga de enfermedad por espondiloartritis axial y artritis psoriásica en España

Se presentan a continuación los principales resultados de la estimación de la carga de enfermedad por espondiloartritis axial y artritis psoriásica en la población española. Previamente se explican de manera resumida los conceptos fundamentales en torno a este tipo de medidas de salud.

### 5.1. 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 otra parte, la mayor supervivencia de la población hace que patologías crónicas no mortales, pero sí muy frecuentes y/o muy discapacitantes afecten a más personas durante más años.

Por estas razones, 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 reumatológicas.

Los estudios de carga de enfermedad tratan de recoger y sintetizar esta doble consecuencia de las enfermedades y lesiones. Tienen como objetivo estimar y sintetizar en un indicador sintético el impacto no sólo mortal (como hacen los indicadores de mortalidad) sino también discapacitante y generador de mala salud de las distintas causas de enfermedad o lesión. 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<sup>37-41</sup>.

Para llevar a cabo el Estudio Mundial de Carga Global de Enfermedad participan miles de expertos y técnicos de todo el mundo que recogen toda la evidencia epidemiológica y la información demográfica disponible con el fin de obtener la mejor imagen posible del impacto de cada enfermedad en la población. Se utilizan 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, se utilizan 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.

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 (Años de Vida Perdidos o AVP) y del componente que mide las pérdidas de salud (Años Vividos con Discapacidad o mala salud, o AVD). Ambos se calculan para cada edad, sexo y causa de enfermedad o muerte.

## **5.2. Carga de Enfermedad por espondiloartritis axial (EspAax) y artritis psoriásica (APs) en España**

Las Enfermedades Osteomioarticulares y del tejido conjuntivo (capítulo XIII de la Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-10) constituyen un importante problema de salud en la población mundial. De acuerdo con la última edición del Estudio Mundial de Carga de Enfermedad (GBD2019) suponen un 6% del total de la carga global de enfermedad, con más de 157 millones de años de vida ajustados por discapacidad y mala salud (AVAD). En Europa Occidental y España, este peso es proporcionalmente aún mayor, puesto que los casi 12,8 millones de AVAD estimados para la primera suponen un 9,8% del total de su carga de enfermedad, y los 1,19 millones de AVAD estimados para la segunda suman un 9,1% de toda la carga de enfermedad de la población española en el año 2019. La práctica totalidad de esa carga (98%) se debe a las consecuencias no mortales de estas enfermedades: tanto en España, como en el conjunto de Europa occidental o el total de la población mundial, los años de vida perdidos (AVP) por muerte prematura suponen apenas dos de cada cien AVAD por causas osteomioarticulares.

En esta última edición, el GBD2019 dentro de las enfermedades osteomusculares y del tejido conectivo (*musculoskeletal disorders*), ofrece resultados específicos para la artritis reumatoide, la osteoartritis, el dolor de espalda, el dolor de cuello y la gota, junto con la categoría residual de otras enfermedades osteomioarticulares (*other musculoskeletal disorders*). Por otro lado, dentro del apartado de enfermedades de la piel el GBD2019 ofrece sólo estimaciones genéricas para psoriasis. No se dispone, por tanto, de estimaciones específicas para la espondiloartritis axial (EspAax) ni para la artritis psoriásica (APs) en el GBD2019.

En consecuencia, la carga de enfermedad de la EspAax y de la APs en España no se puede conocer a partir de los resultados del GBD2019. Tampoco existen, hasta donde se ha podido indagar, estudios específicos sobre la carga de enfermedad de estas enfermedades en la población española. Lo que se presenta a continuación es una aproximación a la carga de enfermedad por ambas patologías estimada a partir de distintas fuentes, manteniendo en todo momento la consistencia con los resultados del GBD2019. La metodología utilizada se puede consultar en el anexo 7.

## Resultados

Las enfermedades osteomioarticulares y del tejido conjuntivo (capítulo XIII de la CIE-10) tienen un importante peso en la carga global de enfermedad de la población española, con casi un 10 por ciento de los AVAD. Es una carga algo menor que para el conjunto de los países de Europa occidental (10,2), pero mucho mayor que en el total mundial (5,9 por ciento) (tabla 3).

**Tabla 3.** Años de Vida Ajustados por Discapacidad y mala salud (AVAD) por todas las causas, total de enfermedades osteomioarticulares y otras enfermedades osteomioarticulares. Total mundial, Europa Occidental y España. Año 2019

	Total Mundial	Europa Occ.	España
Todas las causas	2.538.020.071	126.857.530	12.652.100
Total Enf osteomioarticulares	150.075.330	12.955.640	1.220.569
Otras enf osteomioarticulares	40.423.359	2.249.717	247.676
Total osteomio. / Todas las causas	5,9%	10,2%	9,6%
Otras Osteomio. / Total osteomio	26,9%	17,4%	20,3%

Elaboración propia a partir de los datos del GBD2019.

La espondiloartritis axial y la artritis psoriásica forman parte del grupo de otras enfermedades osteomioarticulares. Para el año 2019, se estima que la carga de en-

fermedad por EspAax asciende a 19 352 AVAD, y de 26 752 AVAD en la APs. Esto supone respectivamente un 7,8 y un 10,8 por ciento del total de ese grupo, y un 1,6 y un 2,2 por ciento del total de la carga de enfermedad de las enfermedades osteomioarticulares (tabla 4).

**Tabla 4.** Años de Vida Ajustados por Discapacidad y mala salud (AVAD) por total de enfermedades osteomioarticulares, otras enfermedades osteomioarticulares, artritis psoriásica y espondiloartritis axial. España. Año 2019

	Total osteom.	Otras osteom.	APs	EspAx
AVAD	1.220.569	247.676	26.752	19.352
% sobre total osteomioarticulares	100,0%	20,3%	2,2%	1,6%
% sobre otras osteomioarticulares		100,0%	10,8%	7,8%

Estimación propia. Elaboración propia a partir de los datos del GBD2019.

Las Enfermedades Osteomioarticulares 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 del total de los años de vida perdidos por muerte (AVP) en España en el año 2019 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, casi uno de cada cinco años vividos en España en mala salud o discapacidad (AVD) en 2019, el 19,0 por ciento, son producidos por Enfermedades Osteomioarticulares, lo que supone un impacto enorme en la (mala) salud de la población española (tabla 5).

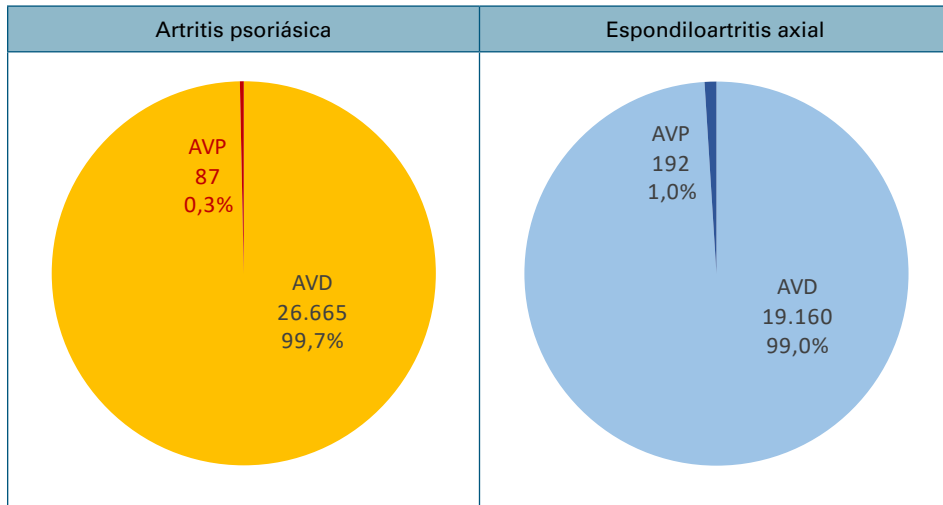
**Tabla 5.** Defunciones, Años de Vida Perdidos por muerte (AVP), Años Vividos con Discapacidad (AVD) y Años de Vida Ajustados por Discapacidad y mala salud (AVAD) por todas las causas, total de enfermedades osteomioarticulares, artritis psoriásica y espondiloartritis axial. España. Año 2019

	Defunciones	AVD	AVP	AVAD
Todas las causas	428.577	6.321.961	6.330.140	12.652.100
Enf osteomioarticulares	1.374	1.201.472	19.097	1.220.569
Artritis psoriásica	5	26.665	87	26.752
Espondiloartritis axial	11	19.160	192	19.352
Osteomio. / Todas las causas	0,3%	19,0%	0,3%	9,6%
Artritis psoriásica / Osteomio.	0,4%	2,2%	0,5%	2,2%
Espondiloartritis axial / Osteomio.	0,8%	1,6%	1,0%	1,6%

Estimación propia. Elaboración propia a partir de los datos del GBD2019.

Tanto en la artritis psoriásica como en la espondiloartritis axial, el componente de morbilidad (26 665 AVD en APs, 19 160 AVD en EspAax,) supone la práctica totalidad de los AVAD (99,7 por ciento en APs; 99,0 por ciento en EspAax). La contribución de la mortalidad sobre el total de la carga de enfermedad en ambas causas es muy escasa (0,3 por ciento en APS; 1 por ciento en EspAax) (Figura 1).

**Figura 1.** Carga de enfermedad por Artritis psoriásica y espondiloartritis axial. Distribución proporcional de Años de Vida Perdidos por muerte (AVP) y Años Vividos con Discapacidad y mala salud (AVD). España. Año 2019

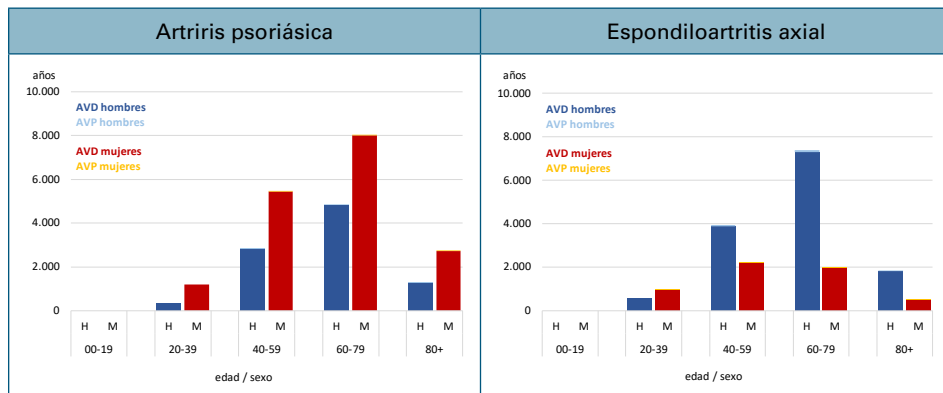


Estimación propia. Elaboración propia.

La carga de enfermedad por artritis psoriásica y por espondiloartritis axial se distribuye de manera muy desigual en función del sexo y la edad. En ambas patologías el número de años de vida sana perdidos es creciente entre los 20 y los 79 años de edad, para reducirse en el grupo abierto de edad de 80 y más (figura 2, tabla 6). En valores relativos (tasas por cien mil personas de cada sexo y edad), el menor tamaño poblacional de las edades ancianas hace que el indicador aumente en ese grupo abierto de edad. (figura 3, tabla 7). En la artritis psoriásica la carga de enfermedad es mayor en mujeres que en hombres, mientras que en la espondiloartritis axial los hombres presentan una mayor carga que las mujeres.



**Figura 2.** Carga de enfermedad por artritis psoriásica y espondiloartritis axial. Años de Vida Perdidos por muerte (AVP) y Años Vividos con Discapacidad y mala salud (AVD) por edad y sexo. España. Año 2019



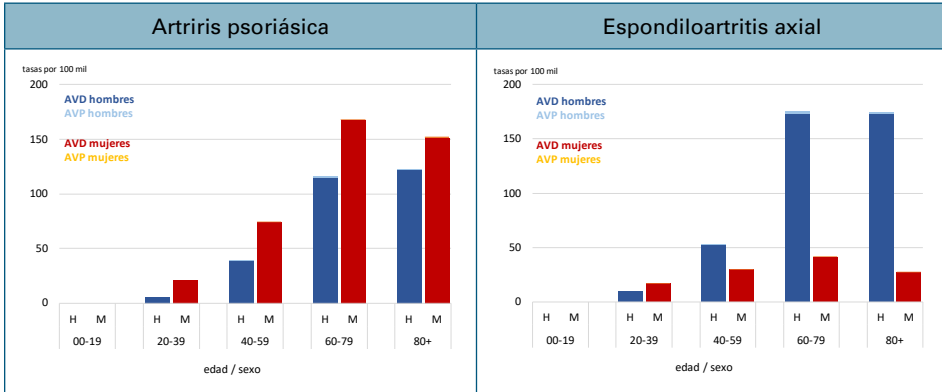
Estimación propia. Elaboración propia.

**Tabla 5.** Carga de enfermedad por artritis psoriásica y espondiloartritis axial. Años de Vida Perdidos por muerte (AVP), Años Vividos con Discapacidad y mala salud (AVD) y Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) por edad y sexo. España. Año 2019

Años	Artritis psoriásica						Espondiloartritis axial					
	Hombres			Mujeres			Hombres			Mujeres		
Edad	AVD	AVP	AVAD	AVD	AVP	AVAD	AVD	AVP	AVAD	AVD	AVP	AVAD
00-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-39	329	0	329	1.194	0	1.194	569	0	569	949	10	959
40-59	2.838	7	2.845	5.447	13	5.460	3.892	39	3.931	2.184	7	2.191
60-79	4.829	40	4.869	8.008	7	8.015	7.279	94	7.372	1.974	11	1.985
80+	1.279	6	1.285	2.741	13	2.755	1.821	19	1.839	493	13	506
<b>Total</b>	<b>9.275</b>	<b>53</b>	<b>9.328</b>	<b>17.390</b>	<b>33</b>	<b>17.424</b>	<b>13.560</b>	<b>151</b>	<b>13.712</b>	<b>5.599</b>	<b>41</b>	<b>5.640</b>

Estimación propia. Elaboración propia.

**Figura 3.** Carga de enfermedad por artritis psoriásica y espondiloartritis axial. Tasas por cien mil de Años de Vida Perdidos por muerte (AVP) y Años Vividos con Discapacidad y mala salud (AVD) por edad y sexo. España. Año 2019



Estimación propia. Elaboración propia.

**Tabla 7.** Carga de enfermedad por artritis psoriásica y espondiloartritis axial. Tasas por cien mil de Años de Vida Perdidos por muerte (AVP), Años Vividos con Discapacidad y mala salud (AVD) y Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) por edad y sexo. España. Año 2019  
Tasas por 100 mil

Años	Artritis psoriásica						Espondiloartritis axial					
	Hombres			Mujeres			Hombres			Mujeres		
Edad	AVD	AVP	AVAD	AVD	AVP	AVAD	AVD	AVP	AVAD	AVD	AVP	AVAD
00-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-39	5,8	0,0	5,8	21,5	0,0	21,5	10,1	0,0	10,1	17,1	0,2	17,2
40-59	38,5	0,1	38,5	74,0	0,2	74,2	52,7	0,5	53,3	29,7	0,1	29,8
60-79	114,6	1,0	115,6	167,6	0,1	167,7	172,8	2,2	175,0	41,3	0,2	41,5
80+	121,5	0,6	122,1	151,3	0,7	152,0	173,0	1,8	174,8	27,2	0,7	27,9
Total	50,7	0,3	51,0	89,1	0,2	89,3	74,1	0,8	74,9	28,7	0,2	28,9

Estimación propia. Elaboración propia.

## Conclusión

La artritis psoriásica y la espondiloartritis axial tienen un peso importante dentro de la carga de enfermedad del grupo de otras enfermedades osteomioarticulares y del tejido conjuntivo. El efecto mortal, medido en años potenciales de vida perdidos por muerte prematura, es mínimo, por lo que la práctica totalidad de la carga de enfermedad en ambas enfermedades es debida a sus consecuencias no mortales (años vividos con discapacidad y mala salud). La carga de enfermedad por artritis psoriásica es mayor en mujeres que en hombres, mientras que en la espondiloartritis axial es mayor en estos que en aquellas. En ambos casos su efecto se concentra principalmente en las personas adultas.

Es deseable poder contar con medidas actualizadas y más precisas de prevalencia, desagregadas por sexo y edad, de ambas enfermedades, para poder realizar una estimación más ajustada de su carga de enfermedad.

Los resultados completos del GBD2019 pueden consultarse y descargarse desde el portal del Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME):

<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>

## 6. Preguntas clínicas de investigación (PICO)

### Tratamiento de la espondiloartritis axial (EspAax)

#### Tratamiento con FAME biológico o con inhibidores de JAK frente a placebo

1. En pacientes con espondiloartritis axial, ¿cuál es la eficacia de los Inhibidores de IL-17 y los inhibidores de JAK frente a placebo?<sup>N</sup>

#### Factores pronósticos

2. En pacientes con espondiloartritis axial, ¿la intervención farmacológica con FAME biológicos o inhibidores de JAK frena la progresión del daño estructural?<sup>A</sup>
3. En pacientes con espondiloartritis axial, ¿cuáles son los factores pronósticos de respuesta al tratamiento con inhibidores de IL-17 e inhibidores de JAK?<sup>N</sup>

#### Fallo al tratamiento

4. En pacientes con espondiloartritis axial que no han respondido a inhibidor del TNE, ¿es eficaz la intervención con otro inhibidor del TNF u otra terapia dirigida?<sup>A</sup>

#### Optimización del tratamiento

5. En pacientes con espondiloartritis axial, ¿se puede suspender o reducir el tratamiento con los FAME biológicos?<sup>N</sup>

#### Manifestaciones extramusculares

6. En pacientes con espondiloartritis axial, ¿cuál es la eficacia de los FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos, en las manifestaciones extramusculares (uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal)?<sup>N</sup>

#### Ejercicio

7. En los pacientes con espondiloartritis axial, ¿qué tipo de programa de ejercicio es más eficaz para mejorar los parámetros clínicos y funcionales?<sup>A</sup>

## Hábito tabáquico y obesidad

8. En pacientes con espondiloartritis axial, ¿el tabaco y la obesidad empeora la actividad de la enfermedad, la progresión radiográfica y la respuesta al tratamiento?<sup>N</sup>

## Tratamiento de la artritis psoriásica (APs)

### Intervención precoz

9. En pacientes con artritis psoriásica, ¿la detección e intervención farmacológica precoz mejora la capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida?<sup>A</sup>

### FAME sintéticos convencionales

10. En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia de los FAME tradicionales en su forma periférica, axial, entesitis y dactilitis?<sup>A</sup>

### Tratamiento con FAME biológico o con FAME sintético de diana específica

11. En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia de los Inhibidores de IL-23 e IL-17 y los fármacos sintéticos de diana específica (inhibidores de JAK y apremilast), en su forma periférica, axial, entesitis y dactilitis?<sup>N</sup>

### Tratamiento con FAME biológico o con FAME sintético de diana específica frente a inhibidor del TNF

12. En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia, efectividad y seguridad de los inhibidores de IL-17, IL-23 o de los inhibidores JAK frente a los inhibidores del TNF?<sup>N</sup>

### FAME biológico y FAME de diana específica en monoterapia

13. En pacientes con artritis psoriásica, ¿es más eficaz el tratamiento combinado de MTX y FAME biológicos o sintéticos dirigidos que el tratamiento con FAME biológicos o sintéticos dirigidos en monoterapia?<sup>A</sup>

### Manifestaciones extramusculares

14. En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia de los FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos, en las manifestaciones extramusculares (uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal)?<sup>N</sup>

## Hábito tabáquico y obesidad

15. En pacientes con artritis psoriásica, ¿el tabaco y la obesidad empeora la actividad de la enfermedad, la progresión radiográfica y la respuesta al tratamiento?<sup>N</sup>

## Tratamiento de la espondiloartritis axial y la artritis psoriásica

### Educación sanitaria

16. En pacientes con artritis psoriásica o espondiloartritis axial, ¿es beneficiosa la educación sanitaria impartida por la enfermera?<sup>A</sup>

<sup>N</sup> Preguntas nuevas

<sup>A</sup> Preguntas actualizadas

## 7. Tratamiento

### 7.1 Tratamiento de la espondiloartritis axial (EspAax)

#### **Pregunta clínica 1** (Nueva)

En pacientes con espondiloartritis axial, ¿cuál es la eficacia de los Inhibidores de IL-17 y los inhibidores de JAK frente a placebo?

#### **Contexto/Antecedentes**

Desde la última Espoguía, se han producido avances en el manejo de los pacientes con EspAax, incluyendo el desarrollo y aprobación por las agencias reguladoras de terapias avanzadas con dos nuevos mecanismos de acción: los inhibidores de IL-17 y los inhibidores de JAK. Previamente, solo se disponía de fármacos con un mismo mecanismo de acción, los inhibidores del TNF, recomendados tras el fallo y/o intolerancia a AINE. Es necesario conocer y analizar la eficacia y seguridad de los inhibidores de IL-17 y los inhibidores de JAK mostrada en estudios clínicos para poder elaborar una recomendación de uso en pacientes con EspAax en práctica clínica.

#### **Recomendaciones**

**Recomendación 1:** En pacientes con espondiloartritis axial activa, se recomienda el uso de inhibidores de IL-17A, IL-17A/F e inhibidores de JAK, como una de las opciones terapéuticas tras fallo y/o intolerancia a AINE. La línea terapéutica dependerá de las características clínicas del paciente\* (**Recomendación fuerte a favor**)<sup>N</sup>.

\* Como información complementaria, en el Anexo 2 se incluyen las recomendaciones de la Guía anterior.

<sup>N</sup> Recomendación proveniente de pregunta nueva.

#### **Consideraciones clínicas relevantes:**

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

- *Pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica*: En estos pacientes se requiere además que se evalúen signos objetivos de inflamación, como la proteína C-reactiva elevada (PCR) y/o imagen por resonancia magnética (RM).
- *Grupos de fármacos*: Aunque existen ciertas diferencias entre los diferentes inhibidores de IL-17 (A y A/F) y entre los diferentes inhibidores de JAK, el grupo elaborador ha asumido que las recomendaciones deberían ser realizadas por grupos de fármacos al no poder demostrar (todavía no existen ensayos *head to head* en espondiloartritis axial entre fármacos de la misma familia) que las diferencias en el mecanismo de acción entre ellos puedan suponer una diferencia en su eficacia o su perfil de seguridad.

## Justificación

Estas recomendaciones se han realizado en base a los resultados de ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo de los fármacos inhibidores de IL-17 e inhibidores de JAK, donde las variables estudiadas han sido desenlaces primarios o secundarios y han demostrado diferencias estadísticamente significativas sobre placebo. Tanto los inhibidores de IL-17 como los inhibidores de JAK han mostrado ser eficaces frente placebo en pacientes con EspAax, tanto radiográfica como no radiográfica, y con un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, se han tenido en cuenta otros aspectos relevantes. En primer lugar, las medidas recomendadas por el del Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA para minimizar el riesgo de efectos secundarios graves asociados con los inhibidores de JAK utilizados para tratar varios trastornos inflamatorios crónicos. En segundo lugar, los estudios en pacientes con EspAax no radiográfica, que solo incluyeron pacientes con signos objetivos de inflamación proteína C-reactiva elevada (PCR) y/o imagen por resonancia magnética (RM).

## Justificación detallada

### Inhibidores de la interleucina 17

#### *IL-17A*

#### *Secukinumab vs. placebo*

Se han identificado 4 ECA, incluidos en una RS, que evaluaron la eficacia y seguridad de secukinumab frente a placebo durante 16 semanas<sup>42</sup>.

El ensayo MEASURE 3<sup>43</sup> duró 52 semanas e incluyó 226 pacientes con EspAax-r activa que fueron aleatorizados a recibir SEC 10 mg/kg iv (semanas 0, 2 y 4) seguido



de SEC 150 mg o 300 mg sc cada 4 semanas, o placebo. La edad media fue de 42 a 43 años y el porcentaje de varones entre 66% y 53%. El ensayo MEASURE 4<sup>44</sup> duró 104 semanas e incluyó 350 pacientes con EspAax-r activa aleatorizados a recibir SEC 150 mg con dosis de carga de 150 mg, SEC 150 mg sin dosis de carga o placebo. La edad media fue de 45 a 41 años y el porcentaje de varones entre 70% y 65%. El ensayo MEASURE 5<sup>45</sup> duró 52 semanas e incluyó 458 pacientes con EspAax-r que fueron aleatorizados a recibir SEC 150 mg o placebo. La edad media fue de 35 a 33 años y el porcentaje de varones entre 86% y 83%. El ensayo PREVENT<sup>46</sup> incluyó 555 pacientes con EspAax no radiográfica activa que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con SEC 150 mg con dosis de carga, SEC 150 mg sin dosis de carga o placebo. Se hicieron análisis de resultados a las semanas 16 y 52. La edad media fue de 39 a 40 años y el porcentaje de varones entre 49% y 43%.

La calidad global de la evidencia fue considerada alta, aunque la aleatorización en el estudio MEASURE 3 no estuvo del todo clara.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que secukinumab presenta diferencias significativas frente a placebo en reducir los principales índices clínicos. En cuanto a los efectos indeseables, no se observó ningún signo de alarma en los estudios.

**Otras consideraciones:** También se han tenido en cuenta las recomendaciones ASAS-EULAR para el manejo de pacientes con EspAax<sup>47</sup>.

El GE, en base a su experiencia, considera que secukinumab puede utilizarse en pacientes con EspAax y fallo y/o intolerancia a AINE.

### *Ixekizumab vs. placebo*

En cuanto a ixekizumab, en la RS de Webers se incluyeron los resultados de 3 ECA, todos con seguimiento a 16 semanas. En ellos, se comparaba IXE cada 2 semanas con IXE cada 4 semanas con placebo.

El estudio COAST-V<sup>48</sup> incluyó 341 pacientes con EspAax-r activa que se aleatorizaron (1:1:1:1) a recibir IXE 80 mg/2 semanas, IXE 80 mg/4 semanas, ADA 40 mg/2 semanas o placebo. Este ensayo incluyó únicamente pacientes naïve a FAME biológicos. El desenlace primario fue el ASAS40 a la semana 16. La edad media de los pacientes fue 43 años para el grupo placebo, 42 años para el grupo ADA y 41 años para los grupos IXE. En cuanto al porcentaje de varones, fue del 83% en el grupo placebo, 81% en el grupo ADA, 77% en el grupo IXE/2 sem y 84% en el grupo IXE/4 sem. El porcentaje de pacientes HLA-B27 positivo fue del 89% en el grupo placebo, 91% en el grupo ADA, 90% en el grupo IXE/2 sem y 93% en el grupo IXE/4 sem.

El estudio COAST-W<sup>49</sup> incluyó 316 pacientes con EspAax y respuesta inadecuada o intolerancia a 1 o 2 inhibidores del TNF. Se aleatorizó a los pacientes a recibir IXE 80 mg cada 2 semanas, IXE 80 mg cada 4 semanas o placebo. El desenlace primario fue el ASAS40 a la semana 16. La edad media de los pacientes fue 44 años en el grupo IXE/2 sem y 47 años en los grupos IXE/4 sem y placebo. El porcentaje de varones fue del 76,5% en el grupo IXE/2 sem, 79,8% en el grupo IXE/4 sem y 83,7% en el grupo placebo. En cuanto al tratamiento previo con inhibidores del TNF, el 68% de los pacientes del grupo IXE/2 sem habían recibido un inhibidor del TNF frente a un 61,4% en el grupo IXE/4 sem y 59,6% en el grupo placebo; y habían recibido 2 inhibidores del TNF el 32% del grupo IXE/2 sem, 38,6% del grupo IXE/4 sem y 40,4% del grupo placebo.

El estudio COAST-X<sup>50</sup> incluyó 303 pacientes con EspAax no radiográfica activa que fueron aleatorizados a recibir IXE 80 mg cada 2 semanas (102), IXE 80 mg cada 4 semanas (96) o placebo (105). Se excluyó a pacientes que cumplían el criterio radiográfico de los criterios de Nueva York y aquellos que habían recibido FAME biológicos previamente. El desenlace primario fue el ASAS40 en las semanas 16 y 52. La edad media de los pacientes fue 40 años en los grupos IXE/2 sem y placebo, y 41 años en el grupo IXE/4 sem. El porcentaje de varones fue del 52% en el grupo IXE/2 sem, 48% en el grupo IXE/4 sem y 42% en el grupo placebo. El 75% de los pacientes del grupo IXE/2 sem tenían HLA-B27 positivo frente a un 72% en el grupo IXE/4 sem y 72% en el grupo placebo.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que ixekizumab presenta diferencias significativas frente a placebo en reducir los principales índices clínicos. En cuanto a los efectos indeseables, no se observó ningún signo de alarma en los estudios.

**Otras consideraciones:** También se han tenido en cuenta las recomendaciones ASAS-EULAR para el manejo de pacientes con EspAax<sup>47</sup>.

El GE, en base a su experiencia, considera que ixekizumab puede utilizarse en pacientes con EspAax y fallo y/o intolerancia a AINE.

### *IL-17A y IL-17F*

#### *Bimekizumab vs. placebo*

En la RS de Webers se incluyó el estudio BE AGILE<sup>51</sup> que comparaba bimekizumab con placebo. Este estudio incluyó 303 pacientes con EspAax radiográfica aleatorizados a recibir cada 4 semanas bimekizumab 16 mg (61), 64 mg (61), 160 mg (60), 320 mg (61) o placebo (60). El desenlace primario fue el ASAS40 a las 12 semanas. La edad media de los pacientes fue 42 años. El porcentaje de varones fue del 84,5% y

el 89,1% de los pacientes eran HLA-B27 positivo. Un 11,2% de los pacientes habían recibido inhibidores del TNF.

En 2023 se publicaron los resultados de los dos ensayos BE MOBILE 1 (EspA-ax nr) y BE MOBILE 2 (EspA-ax r)<sup>52</sup>. En estos ensayos, los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir bimekizumab 160 mg cada 4 semanas o placebo. Los ensayos duraron 52 semanas. Desde la semana 16, todos los pacientes recibieron bimekizumab en la fase abierta de los ensayos. El desenlace primario fue el ASAS40 en la semana 16. Se incluyeron 254 pacientes con EspAax no radiográfica y 332 con EspAax-r. En el estudio BE MOBILE 1 (EspA-ax nr), 128 pacientes recibieron bimekizumab y 126 placebo. La edad media fue 40 años en el grupo bimekizumab y 39 en el grupo placebo. El porcentaje de varones fue del 57% en el grupo bimekizumab y 51,6% en el grupo placebo. El 80,5% de los pacientes del grupo bimekizumab y el 74,6% del grupo placebo tenían HLA-B27 positivo. Un 7,8% de los pacientes del grupo bimekizumab había recibido inhibidores del TNF previamente frente a un 13,5% del grupo placebo. En el estudio BE MOBILE 2 (EA), 221 pacientes recibieron bimekizumab y 111 recibieron placebo. La edad media fue 41 años en el grupo bimekizumab y 39 años en el grupo placebo. El porcentaje de varones fue del 72,4% en el grupo bimekizumab y 72,1% en el grupo placebo. En cuanto a HLA-B27, fue positivo en el 86,4% de los pacientes del grupo bimekizumab y 83,8% del grupo placebo. Un 16,7% de los pacientes del grupo bimekizumab habían recibido inhibidores del TNF previamente frente a un 15,3% en el grupo placebo.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que bimekizumab presenta diferencias significativas frente a placebo en reducir los principales índices clínicos. En cuanto a los efectos indeseables, no se observó ningún signo de alarma en los estudios.

**Otras consideraciones:** También se han tenido en cuenta las recomendaciones ASAS-EULAR para el manejo de pacientes con EspAax<sup>47</sup>.

El GE, en base a su experiencia, considera que bimekizumab puede utilizarse en pacientes con EspAax y fallo y/o intolerancia a AINE.

## Inhibidores de JAK

### Tofacitinib vs. placebo

Se han identificado 2 estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de tofacitinib 5 mg/12h frente a placebo.

El primer ECA<sup>53</sup> duró 12 semanas y se incluyeron 207 pacientes con EspAax que se aleatorizaron a recibir placebo o tofacitinib 2 mg, 5 mg o 10 mg dos veces al día. La edad media fue de 42 a 41 años y el porcentaje de varones entre 63% y 75%.

El segundo ECA<sup>54</sup> incluyó 269 pacientes con EspAax activa que se aleatorizaron a recibir tofacitinib 5 mg/12 h o placebo durante 16 semanas. La edad media fue de 42 a 40 años y el porcentaje de varones entre 87% y 79%.

La calidad global de la evidencia fue considerada alta.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que tofacitinib presenta diferencias significativas frente a placebo en reducir los principales índices clínicos. En cuanto a los efectos indeseables, no se observó ningún signo de alarma en los estudios

**Otras consideraciones:** También se han tenido en cuenta las recomendaciones ASAS-EULAR para el manejo de pacientes con EspAax<sup>47</sup>.

El GE, en base a su experiencia, considera que tofacitinib puede utilizarse en pacientes con EspAax radiográfica y fallo y/o intolerancia a AINE.

#### *Upadacitinib vs. placebo*

La RS de Ortolan<sup>55</sup> incluyó un único estudio con upadacitinib. El estudio SELECT-AXIS 1<sup>56</sup> incluyó 189 pacientes con EspAax-r activa que no habían recibido tratamiento biológico previamente. Los pacientes se aleatorizaron a recibir upadacitinib 15 mg/d (93) o placebo (94) durante 14 semanas. El desenlace primario fue el ASAS40 en la semana 14. La edad media fue 44 años en el grupo placebo y 47 en el grupo de upadacitinib. El porcentaje de varones fue del 73% en el grupo placebo y 68% en el grupo de upadacitinib. El 78% de los pacientes del grupo placebo tenían HLA-B27 positivo frente al 75% en el grupo de upadacitinib.

Posteriormente se han publicado otros artículos sobre el uso de UPA en EspAax que no están incluidos en la RS anterior. El ensayo SELECT AXIS 2 incluyó dos subestudios, el subestudio 1 fue un ECA de 14 semanas en pacientes con EspAax-r con un estudio de extensión en abierto de 90 semanas<sup>57</sup>; y el subestudio 2 fue un ECA de 52 semanas de duración en pacientes con EspAax no radiográfica con otras 52 semanas de estudio de extensión en abierto<sup>58</sup>. El subestudio 1<sup>57</sup> incluyó 420 pacientes con EspAax-r activa que se aleatorizaron a recibir upadacitinib 15 mg/d (211) o placebo (209). El desenlace primario fue el ASAS40 en la semana 14. La edad media fue de 42 años en el grupo placebo y 43 en el grupo de upadacitinib. El porcentaje de varones fue del 76% en el grupo placebo y 73% en el grupo de upadacitinib. El 81% de los pacientes del grupo placebo y el 85% del grupo UPA eran HLA-B27 positivo. En este estudio se permitía la entrada de pacientes que hubiesen recibido tratamiento biológico previo. El 76% del grupo placebo y el 73% del grupo de upadacitinib habían recibido un inhibidor del TNF. Y el 11% del grupo placebo y el 14% del grupo de upadacitinib habían recibido un inhibidor de IL-17.

**Otras consideraciones:** También se han tenido en cuenta las recomendaciones ASAS-EULAR para el manejo de pacientes con EspAax<sup>47</sup>.

El GE, en base a su experiencia, considera que upadacitinib puede utilizarse en pacientes con EspAax y fallo y/o intolerancia a AINE.

### **Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación**

El grupo elaborador considera que en nuestro contexto no existen inequidades relevantes en el acceso a los inhibidores de IL-17 e inhibidores de JAK.

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

Por otra parte, el empleo de terapias antiirreumáticas, entre las que se encuentran los fármacos sintéticos de diana específica y las terapias biológicas, es frecuente en nuestro medio. La experiencia acumulada a lo largo de los años por los especialistas en reumatología facilita la introducción y el uso de las nuevas dianas terapéuticas.

### **Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes**

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

### **Utilización de recursos**

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

**Pregunta clínica 2** (Actualizada)

En pacientes con espondiloartritis axial, ¿la intervención farmacológica con FAME biológicos o inhibidores de JAK frena la progresión del daño estructural?

## Recomendaciones

**Recomendación 2:** El grupo elaborador considera que la evidencia disponible es insuficiente y/o inadecuada para emitir una recomendación concluyente sobre el efecto de los FAME biológicos o inhibidores JAK en el freno de la progresión del daño estructural de los pacientes con espondiloartritis axial; sin embargo sí se sugiere valorar los factores predictivos de progresión de daño estructural en la indicación de estos fármacos (**Recomendación de buena práctica clínica**)<sup>A</sup>.

<sup>A</sup> Recomendación proveniente de pregunta actualizada

## Justificación detallada

Respecto a la progresión del daño radiográfico, la presencia de lesión radiográfica basal (sindesmofitos en la RX de columna vertebral) es el factor predictivo más importante<sup>59,60</sup>. Otros factores que se han asociado a mayor progresión del daño radiográfico son el sexo masculino, el tabaco y, especialmente, la persistencia de actividad inflamatoria de la enfermedad (valorada clínicamente, por niveles séricos de PCR y/o presencia edema óseo en la RNM)<sup>60,61</sup>. Además, se ha observado que una mayor actividad de la enfermedad (ASDAS) se asocia longitudinalmente con mayor progresión radiográfica en un estudio de 12 años de seguimiento de los pacientes de la cohorte OASIS<sup>62</sup> (**calidad evidencia baja**).

La terapia biológica ha demostrado un efecto precoz de la inhibición de la inflamación ósea vertebral y de SI valorada por RMN, ya objetivable a las 6 semanas del inicio del tratamiento. Este efecto es superior al obtenido con AINE o SSZ<sup>63-66</sup> (**calidad evidencia moderada**). Es por ello probable que exista una “ventana de oportunidad terapéutica” en las fases más precoces de la enfermedad (EspAax-nr) donde la terapia biológica parece ser especialmente eficaz en la inhibición de los focos de osteítis a nivel de SI o vertebral<sup>67</sup>. La reducción del edema óseo tras terapia biológica se asocia con el control de la actividad de la enfermedad y la PCR, especialmente en EspAax-nr. Sin embargo, en los primeros estudios a 2 años, la desaparición del edema óseo tras inhibidor del TNF, especialmente en pacientes con enfermedad más evolucionada, no demostró frenar la aparición de focos de degeneración grasa (DG) y la progresión del daño estructural (sindesmofitos)<sup>68-70</sup>.

En este sentido, existen datos que apoyan que la asociación de inflamación más DG o la DG sin inflamación previa se asocia significativamente con la formación de sindesmofitos tras 5 años de tratamiento con infliximab<sup>71</sup>. Datos recientes, sin embargo, apuntan a que el tratamiento con inhibidor del TNF continuo durante más de 4 años se asocia a una reducción significativa de la progresión del daño estructural vertebral valorado por radiografía simple (mSASSS)<sup>72,73</sup>. La progresión del daño estructural fue menor cuanto más precoz fue el inicio del tratamiento, especialmente en aquellos casos de menos de 5 años de evolución de la enfermedad y cuanto mayor fue el tiempo de tratamiento con inhibidor del TNF<sup>73</sup>.

Los datos de los ensayos principales de secukinumab parecen indicar que la reducción de la lesión osteítica se asocia a no progresión de las lesiones grasas y a una baja tasa de progresión del daño estructural vertebral a los 2 años (0,3 -2,52) Uds mSASSS, que también fue baja (0,38-0,52) en los pacientes con factores predictores de progresión, como sindesmofitos o PCR alta basales<sup>74</sup>.

Los datos disponibles con respecto a la progresión radiográfica y la terapia biológica combinada con AINE son preliminares. En un único estudio con 40 pacientes con EA la progresión radiográfica a los 2 años valorada por mSASSS fue menor en el grupo de tratamiento combinado con inhibidor del TNF + AINE que en el grupo tratado solo con inhibidor del TNF<sup>75</sup>.

### **Actualización 2023**

Todavía no existen datos consistentes para afirmar que existe una “ventana de oportunidad terapéutica” en la EspAax, ya que no está claro si el tratamiento en fases tempranas de la enfermedad da lugar a mejores medidas de desenlace a largo plazo. Una RS reciente no encontró diferencias en la respuesta al tratamiento en función de la duración de la enfermedad o del daño radiográfico, por lo que la evidencia en este aspecto es muy limitada<sup>76</sup>.

Al igual que los inhibidores del TNF e inhibidores de IL-17, los inhibidores de JAK también han demostrado eficacia en reducir la inflamación medida por SPARCC, tanto en sacroilíacas como en columna vertebral, si bien es cierto que la evidencia publicada hasta hoy proviene fundamentalmente de los ensayos clínicos pivotaes<sup>577</sup>.

Los inhibidores del TNF han demostrado una reducción en la progresión del daño vertebral en pacientes con EspAax-r. En la misma línea, tanto secukinumab como ixekizumab (inhibidores de IL-17) han demostrado una baja tasa de progresión radiográfica tras dos años de seguimiento.

Respecto a los inhibidores de JAK, sólo existen datos sobre progresión radiográfica derivados de los ensayos clínicos. En concreto, upadacitinib informó

una media de cambio de mSASSS de 0,7 (IC 95% 0,3 a 1,1) tras dos años de seguimiento<sup>78</sup>.

Actualmente, solo existe un ensayo clínico *head to head* que compara inhibidores del TNF (adalimumab) frente a inhibidores de IL-17A (secukinumab) específicamente diseñado para evaluar la progresión radiográfica tras 2 años de seguimiento (ensayo SURPASS). Este estudio demostró que la progresión radiográfica a nivel de columna vertebral fue lenta tras dos años de seguimiento, sin que hubiera diferencias entre ambos grupos de tratamiento. Por tanto, se puede concluir que ambos fármacos son similares a la hora de frenar la progresión del daño estructural<sup>79</sup>.

Con respecto a la combinación de FAME biológicos con AINE, existen nuevos estudios que demuestran que la combinación de inhibidor del TNF y AINE es superior frente a AINE en monoterapia en términos de eficacia. Se ha demostrado que, tras 28 semanas de tratamiento, la proporción de pacientes con EspAax-r que alcanzaron ASAS remisión parcial fue superior en el grupo infliximab + naproxeno frente a placebo + naproxeno<sup>79</sup>. Un subanálisis de este mismo estudio demostró que estas diferencias no solo aparecían en variables de respuesta clínica, sino también en variables de imagen, en concreto en la resolución de la inflamación a nivel de las articulaciones sacroilíacas y columna vertebral<sup>80</sup>. Sin embargo, no proporcionan datos en cuanto a progresión estructural. En la misma línea, un ensayo clínico abierto que evaluó en pacientes con EspAax-r celecoxib + etanercept vs. celecoxib demostró, tras 52 semanas de seguimiento, una mayor tasa de respuesta ASAS20 en el primer grupo, así como una reducción de la inflamación a nivel de la columna vertebral<sup>81</sup>.

Finalmente, el estudio CONSUL ha sido el único diseñado específicamente para comparar la progresión radiográfica espinal, pero en este caso entre pacientes en monoterapia con FAME biológico frente a terapia combinada (golimumab + celecoxib vs. golimumab). La combinación no demostró diferencias significativas frente a la monoterapia en la reducción de la progresión estructural tras 2 años de seguimiento en pacientes con EspAax-r, aunque sí se observó una reducción numérica. Estos datos no aclaran si la adición de AINE al tratamiento con inhibidor del TNF puede ayudar a retrasar la progresión radiográfica<sup>82</sup>.

Como conclusión, la terapia biológica y los inhibidores de JAK son eficaces en la reducción de la inflamación en articulaciones sacroilíacas y columna vertebral. Datos recientes sugieren que, tanto la terapia biológica como los inhibidores de JAK son eficaces en la reducción de la progresión radiográfica. Sin embargo, la literatura disponible publicada hasta hoy de los inhibidores de JAK en la inhibición de la progresión radiográfica proviene de los ensayos clínicos pivotaes de upadacitinib.

Los factores predictivos de daño estructural incluyen el daño radiográfico basal, la actividad inflamatoria medida por RM o por PCR, el sexo y el tabaquismo.



**Pregunta clínica 3** (Nueva)

En pacientes con espondiloartritis axial, ¿cuáles son los factores pronósticos de respuesta al tratamiento con inhibidores de IL-17 e inhibidores de JAK?

## Contexto/Antecedentes

La espondiloartritis axial (tanto radiográfica como no radiográfica) representa una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la inflamación de las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral. Las terapias biológicas y los fármacos sintéticos de diana específica se suelen utilizar en aquellos pacientes que no han respondido adecuadamente a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las terapias biológicas, en concreto los inhibidores de la interleucina IL-17 (inhibidores de IL-17: IL-17A e IL-17A/F) y los inhibidores de las enzimas janus kinasas (JAK: tofacitinib y upadacitinib), han demostrado ser eficaces en controlar los signos y síntomas asociados a la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, sigue existiendo un porcentaje importante de pacientes que no responden a estos fármacos, por lo que la identificación de los factores predictores de respuesta a estas terapias podría ser útil para un mejor manejo de estos pacientes.

## Recomendaciones

**Recomendación 3:** En pacientes con espondiloartritis axial activa que van a iniciar tratamiento con inhibidores del TNE, IL-17A, IL-17A/F, se sugiere identificar los factores predictores de buena respuesta terapéutica, tales como el sexo masculino y la proteína c reactiva (PCR) elevada (**Recomendación débil a favor**)<sup>N</sup>.

**Recomendación 4:** En pacientes con espondiloartritis axial activa que van a iniciar tratamiento con inhibidores de IL-17A, IL-17A/F, se sugiere identificar los factores predictores de progresión radiográfica, tales como el sexo masculino, la edad, tabaquismo, proteína c reactiva (PCR) elevada, positividad del antígeno HLA-B27 y edema de médula ósea en resonancia de columna (**Recomendación débil a favor**)<sup>N</sup>.

<sup>N</sup> Recomendaciones provenientes de pregunta nueva.

### Consideraciones clínicas relevantes:

- Monitorización y evaluación
  - Basándose en la literatura revisada, la evaluación de la proteína c reactiva (PCR) en cada visita podría ser útil para identificar a aquellos pacientes con espondiloartritis axial que tienen mayor riesgo de progresión desde el punto

de vista estructural. Asimismo, el tabaquismo debería de ser evaluado de forma periódica y promover el abandono del hábito tabáquico en estos pacientes.

- Actualmente no hay estudios que evidencien el valor de los factores pronósticos de respuesta a los inhibidores de JAK.

## Justificación

Estas recomendaciones se han realizado en base a los resultados de ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo de los fármacos inhibidores de IL-17A e IL-17A/F y estudios observacionales prospectivos, donde las variables estudiadas han sido desenlaces primarios o secundarios. El grupo evaluador ha decidido que es importante valorar en cada paciente los factores predictores de respuesta y de progresión radiográfica, pero se ha catalogado como recomendación débil a favor debido a que en la revisión de la literatura se incluyen estudios observacionales retrospectivos con riesgo de sesgo.

Las últimas recomendaciones ASAS-EULAR para el manejo de la espondiloartritis axial se han basado en dos revisiones sistemáticas de la literatura que evalúan la eficacia terapéutica de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Sin embargo, estas recomendaciones no recogen información de factores predictores de respuesta clínica o de mal pronóstico a largo plazo<sup>42,47,55</sup>.

## Justificación detallada

Los inhibidores de IL-17A (secukinumab e ixekizumab) están indicados en pacientes con espondiloartritis axial (tanto radiográfica como no radiográfica) que hayan tenido una respuesta inadecuada o contraindicación a antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Actualmente existe un fármaco inhibidor de IL-17A/F, recientemente aprobado para el tratamiento de esta patología (bimekizumab). Sin embargo, aún no existen estudios que evalúen factores predictores de respuesta para este fármaco.

A pesar de que la pregunta clínica incluía la identificación de factores pronósticos de respuesta a inhibidores de JAK, actualmente no existen estudios que evalúen esta pregunta de investigación, ya que estos fármacos han sido aprobados recientemente para el tratamiento de la espondiloartritis axial. Por tanto, los resultados se han centrado en estudios que evalúan la eficacia de la inhibición de IL-17.

## Sexo

### Hombres vs. mujeres

Se han identificado cinco estudios que evaluaron la influencia del sexo como factor pronóstico de respuesta al tratamiento en EspAax.

Hay un estudio, extensión del MEASURE 1, que incluyó 187 pacientes con EspAax activa que recibieron secukinumab 75/150 mg<sup>83</sup>. El cambio de SEC75 a SEC150 estaba permitido durante el seguimiento en función de la decisión del investigador. Incluyó pacientes naïve a biológicos como no respondedores a inhibidor del TNF. La edad media fue de 41,6 años, con un 71,3% de hombres. El 76,3% tenían HLA-B27 positivo y una duración de la EspAax de 7,7 años.

El segundo estudio realizó un análisis post-hoc de COAST-V, W y X<sup>84</sup>. Se incluyeron 574 pacientes con EspAax-r y EspAax-nr que recibieron 80 mg SC de ixekizumab cada 4s/2s o placebo. En el COAST-V existía un brazo comparador con adalimumab 40 mg SC c/2s. En la semana 16 los pacientes en el brazo de placebo eran reevaluados y reasignados al brazo de ixekizumab en función de la respuesta evaluada por el investigador. Incluyó tanto pacientes naïve a biológicos como no respondedores a inhibidor del TNF. La edad media fue de 42,8 años, con un 69,2% de hombres. El 81,0% tenían HLA-B27 positivo y la duración media de los síntomas fue de 14,1 años.

El tercer estudio es un análisis post-hoc del estudio de extensión COAST-Y e incluyó 230 pacientes con EspAax-r procedentes del COAST-V y W, recibiendo la dosis de 80 mg SC de ixekizumab cada 4s/2s<sup>85</sup>. Incluyó pacientes que continuaron ixekizumab ininterrumpidamente (desde estudios pivotaes COAST-V y W hasta la finalización del estudio de extensión COAST-Y) o aquellos que fueron re-aleatorizados a ixekizumab, tanto naïve a biológicos como no respondedores a 1 o 2 inhibidor del TNF. La edad media fue de 43,0 años, con un 81,7% de hombres. El 87,4% tenían HLA-B27 positivo y la duración media de los síntomas de 15,9 años.

El cuarto estudio fue un observacional y multicéntrico en vida real de EspAax que incluyó 249 pacientes (tanto naïve a biológicos como no respondedores o intolerantes a alguno o varios FAMEb), que iniciaron tratamiento con SEC y tuvieron seguimiento durante 2 años<sup>86</sup>. La edad mediana fue de 51 años, con un 47,8% de hombres. El 40,9% tenían el HLA-B27 positivo y la duración mediana de enfermedad fue de 9 años.

El último estudio fue observacional y multicéntrico en vida real de APs y EspAax que incluyó 130 pacientes (tanto naïve a biológicos como no respondedores o intolerantes a alguno o varios FAMEb), con APs (62 tenían afectación axial) y 39 pacientes con EspAax, que iniciaron tratamiento con SEC y tuvieron seguimiento durante al

menos 1 año<sup>87</sup>. La edad media fue de 52,8 años, con un 48,5% de hombres. El 10,7% tenían el HLA-B27 positivo y la duración media de enfermedad fue de 12,5 años.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada en la mayoría de los estudios para las variables críticas al haber rebajado un nivel por imprecisión (IC95% amplio y además cruza el umbral del efecto clínicamente relevante) o por tratarse de estudios de extensión de calidad alta donde, aunque ya no hay ciego por ser fase abierta, se mantienen los grupos de aleatorización. Sin embargo, en las variables importantes la calidad fue considerada baja al tratarse de estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

Los resultados provenientes de la evidencia muestran que el ser hombre podría favorecer en la respuesta al tratamiento en los índices clínicos ASAS40 y ASDAS-LDA en pacientes con EspAax-r y EspAax-nr. También habría una mayor progresión radiográfica en columna medida por mSASSS en hombres en comparación con las mujeres.

**Otras consideraciones:** El sexo masculino se ha identificado en estudios previos como un factor predictor de progresión radiográfica, por lo que estos resultados confirmarían datos previos<sup>88</sup>.

El GE, ante los datos de la evidencia científica y en base a su experiencia ha emitido una recomendación que resalta la importancia de prestar especialmente atención a los pacientes del sexo femenino, dada su menor probabilidad de respuesta al tratamiento.

## Edad

### Edad > 40 años vs. edad < 40 años

Se han identificado dos estudios que evaluaron la influencia de la edad como factor pronóstico de respuesta al tratamiento en EspAax, descritos anteriormente<sup>85,86</sup>.

La calidad de la evidencia fue considerada entre moderada y baja por tratarse de estudios de extensión de calidad alta donde, aunque ya no hay ciego por ser fase abierta, se mantienen los grupos de aleatorización o por ser estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

Los resultados provenientes de la evidencia muestran que la edad podría no tener una influencia clara sobre la respuesta terapéutica. Sin embargo, los datos sugerirían una mayor progresión radiográfica medida por mSASSS en pacientes de más de 40 años.

**Otras consideraciones:** Hay que tener en cuenta que la edad en este caso se refiere a la edad en el momento de la inclusión en el estudio, y no la edad de comienzo de los síntomas

## Tabaquismo

### Fumadores vs. no fumadores

Se han identificado tres estudios que evaluaron la influencia de tabaquismo como factor pronóstico de respuesta al tratamiento en EspAax, descritos anteriormente<sup>83,85-87</sup>.

La calidad global de la evidencia fue considerada baja por tratarse de estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia no muestran una clara asociación entre el ser fumador y la tasa de respuesta al fármaco. Sin embargo, el hecho de ser un paciente fumador podría favorecer la progresión radiográfica a nivel de la columna vertebral medido por mSASSS.

El GE, en base a su experiencia, considera que el tabaquismo podría favorecer la progresión radiográfica a nivel de la columna vertebral medido por mSASSS, apoyando datos previos publicados en la literatura.

## PCR

Se han identificado cuatro estudios que evaluaron la influencia de la Proteína C reactiva (PCR) como factor pronóstico de respuesta al tratamiento en EspAax. Tres de ellos ya han sido descritos anteriormente<sup>83,85,86</sup>.

El último estudio es un análisis post-hoc de MEASURE 1 y 2 e incluyó 392 pacientes (tanto naïve a biológicos como no respondedores a inhibidor del TNF), con EspAax activa que habían recibido 150 mg SC de secukinumab o placebo y además tenían datos basales de PCR<sup>89</sup>. La edad media de los pacientes fue de 42,4 años, con un 68,9% de hombres. El 74,2% tenían HLA-B27 positivo y la duración de la EspAax fue de 7,1 años.

La calidad de la evidencia fue considerada entre moderada y baja por tratarse de estudios de extensión de calidad alta donde, aunque ya no hay ciego por ser fase abierta, se mantienen los grupos de aleatorización o por ser estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia muestran que una PCR elevada en la visita basal puede favorecer la respuesta

terapéutica medida por ASAS20. Además, la PCR elevada también podría estar asociada a una mayor progresión radiográfica a nivel de la columna vertebral.

**Otras consideraciones:** Las recomendaciones ASAS-EULAR de 2022 para el manejo de pacientes con EspAax recomiendan evaluar la PCR antes de plantear el inicio de cualquier tipo de biológico o fármaco sintético dirigido<sup>47</sup>. En este sentido, se recomienda plantear un fármaco biológico en pacientes con alta actividad de la enfermedad y que tengan un dato objetivo de inflamación, entre las que se encuentran la PCR elevada, RNM de sacroilíacas positiva o sacroilitis radiográfica.

### HLA-B27

Se han identificado dos estudios que evaluaron la influencia del antígeno leucocitario HLA-B27 como factor pronóstico de respuesta al tratamiento en EspAax, descritos anteriormente<sup>85,86</sup>.

La calidad de la evidencia fue considerada entre moderada y baja por tratarse de estudios de extensión de calidad alta donde, aunque ya no hay ciego por ser fase abierta, se mantienen los grupos de aleatorización o por ser estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

Los resultados provenientes de la evidencia identificada muestran que la presencia del HLA-B27 no se asocia a la respuesta terapéutica. Sin embargo, aquellos pacientes HLAB27 positivos podrían tener una mayor probabilidad de progresión radiográfica.

### Inflamación en la RMN

Se han identificado dos estudios que evaluaron la influencia de la inflamación en la RMN como factor pronóstico de respuesta al tratamiento en EspAax, descritos anteriormente<sup>85,86</sup>.

La calidad de la evidencia fue considerada entre moderada y baja por tratarse de estudios de extensión de calidad alta donde, aunque ya no hay ciego por ser fase abierta, se mantienen los grupos de aleatorización o por ser estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que la inflamación en la RMN no se asocia a la respuesta clínica. Sin embargo, sí se asociaría a una mayor probabilidad de progresión radiográfica a nivel de la columna vertebral medida por mSASSS.

## **Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación**

El GE, en base a su propio criterio, considera que la influencia de los factores pronósticos probablemente no tenga impacto en la equidad de respuesta al tratamiento con estos tipos de fármacos ni en la aceptabilidad y factibilidad de la implementación del tratamiento.

## **Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes**

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

## **Utilización de recursos**

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

**Pregunta clínica 4** (Actualizada)

En pacientes con espondiloartritis axial que no han respondido a inhibidor del TNF, ¿es eficaz la intervención con otro inhibidor del TNF u otra terapia dirigida?

## Recomendaciones

**Recomendación 5:** En pacientes con espondiloartritis axial, tras fracaso al tratamiento con un primer inhibidor del TNF, se recomienda la utilización de otro inhibidor del TNF, un inhibidor de IL-17A o IL-17A/F o un inhibidor de JAK (**Recomendación fuerte a favor**)<sup>A</sup>.

<sup>A</sup> Recomendación proveniente de pregunta actualizada.

### Consideraciones clínicas relevantes:

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

### Justificación detallada

El tratamiento con un segundo inhibidor del TNF o inhibidor de JAK en pacientes con EspAax que han fallado a un inhibidor del TNF previo es eficaz en un porcentaje elevado de pacientes, aunque la experiencia con secukinumab es aún limitada. No obstante, la respuesta clínica observada es menor a la que experimentan los pacientes que reciben un primer biológico<sup>90-96</sup> (**calidad evidencia muy baja**). No hay datos de diferencias en eficacia ni supervivencia entre el cambio de un inhibidor del TNF o el cambio de diana terapéutica (secukinumab). La eficacia disminuye con el uso de sucesivos tratamientos biológicos, pero sigue encontrándose respuesta tras el tercer biológico<sup>90-96</sup> (**calidad evidencia muy baja**). Hay datos que sugieren una mejor respuesta en los pacientes que cambian a un segundo inhibidor del TNF por ineficacia secundaria o toxicidad del primero frente a los pacientes que presentan falta primaria de respuesta primaria a inhibidores del TNF.

La supervivencia del fármaco fue menor en los sucesivos cambios de inhibidores del TNF<sup>90,91,93,95</sup>, no obstante, las diferencias no fueron significativas, posiblemente por pequeño tamaño muestral. Sin embargo, parece haber diferencias de supervivencia en favor de los que cambian por ineficacia secundaria y toxicidad frente a



ineficacia primaria<sup>97</sup> (**calidad evidencia muy baja**). En esta situación de ineficacia primaria del inhibidor del TNF, sería razonable valorar el cambio de diana terapéutica y usar secukinumab.

### Actualización 2023

En los pacientes con EspAax en los que ha fallado un inhibidor del TNF, sea por pérdida de eficacia o por efecto adverso, el uso de la misma diana o bien cambiar a inhibidores de IL-17 o a inhibidores de JAK resulta beneficioso<sup>43,44,98-103</sup>, y no se han objetivado diferencias significativas entre inhibidores del TNF, inhibidores de IL-17A o inhibidores JAK en relación a la eficacia o la retención al fármaco<sup>98-102</sup>.

El beneficio de usar otro inhibidor del TNF cuando falla el primero se confirma en una revisión no sistemática de la literatura<sup>98</sup>. Esta revisión identifica factores predictores de la supervivencia del fármaco, como sexo masculino y artritis periférica, así como características comunes de los pacientes que cambiaron de inhibidor del TNF, como sexo femenino, edad avanzada, enfermedad más activa, mayor carga sintomática, entesitis, mayor anquilosis y mayor velocidad de sedimentación globular.

Recientemente, han aparecido algunas publicaciones centradas en la eficacia y supervivencia de la segunda línea de terapia biológica. Hay dos análisis retrospectivos de cohortes coreana<sup>102</sup> y suiza<sup>100</sup>, usando como siguiente línea de tratamiento otro inhibidor del TNF vs. secukinumab. Ambos muestran que no hay diferencias significativas, al año de seguimiento, en eficacia (medida por BASDAI50) ni en interrupción de fármaco entre las dos dianas. En la misma línea, otra revisión no sistemática sobre la eficacia de las diferentes dianas a fallo a inhibidor del TNF en AR, APs y EspAax, objetivan que, pese a la escasez de evidencia científica, no hay diferencias entre las distintas dianas de tratamiento usadas tras fallo a inhibidor del TNF<sup>99</sup>.

Secukinumab suele usarse en líneas más tardías de tratamiento que los inhibidores del TNF<sup>100,102</sup>.

Los inhibidores de JAK (tofacitinib, upadacitinib) y el inhibidor de IL-17A/F (bimekizumab) se han sumado a los recursos terapéuticos para las EspAax. Han demostrado ser eficaces en los pacientes con EspAax-r en los que se suspendió el tratamiento con inhibidor del TNF o inhibidores de IL-17A, fuese por ineficacia o intolerancia<sup>51,52,54,57,58,101,104</sup>.

Los ECA realizados con las diferentes moléculas incluyen una subpoblación en la que se valora la eficacia cuando fracasan los inhibidores del TNF<sup>43-46,49,51,52,54,57,58,103-105</sup>.

Hay también evidencia centrada en registros en líneas posteriores<sup>98-102</sup>. Cabe señalar la escasez de evidencia científica robusta en relación a las posteriores líneas de tratamiento cuando fallan los inhibidores del TNF. Sin embargo, la escasez de evidencia científica es todavía mayor cuando se centra en la eficacia de los inhibidores del TNF después del uso de otras terapias como los inhibidores de IL-17 o los inhibidores de JAK, o bien, en las formas de EspAax-nr. Posiblemente la recomendación se podía haber formulado cambiando el término “primer inhibidor del TNF” por “primer fármaco de terapia avanzada (incluyendo FAME biológicos y FAME con diana específica)”, pero en el momento de realizar la anterior ESPOGUÍA no existía evidencia sobre el fallo a inhibidores de IL-17A o inhibidores de JAK y la utilización posterior de inhibidor del TNF. A pesar de ello, el grupo elaborador consideró razonable utilizar inhibidores del TNF después de fallo a inhibidores de IL-17A, y por otro lado, se asumió que la respuesta de las formas de EspAax-nr no diferiría de la de los pacientes con EspAax-r. Actualmente, la experiencia clínica acumulada con las diferentes terapias biológicas permite sugerir que los fármacos dirigidos a dianas terapéuticas distintas pueden ser administrados en la secuencia más apropiada para el perfil del paciente y ser intercambiados por otros dirigidos a dianas terapéuticas diferentes cuando se produzca fallo o intolerancia.

No hay evidencias de eficacia de otros FAME biológicos (como rituximab o abatacept) tras el fracaso de los inhibidores del TNF.

Las moléculas de reciente aprobación, como ixekizumab, upadacitinib, tofacitinib o bimekizumab demuestran eficacia en los ensayos clínicos pivotaes realizados en pacientes que han fallado a inhibidores del TNF y a inhibidores de IL-17A<sup>43-46,49,51,52,54,57,58,103-105</sup>, pero falta confirmar estos datos en la vida real.

**Pregunta clínica 5** (Nueva)

En pacientes con espondiloartritis axial, ¿se puede suspender o reducir el tratamiento con los FAME biológicos?

## Contexto/Antecedentes

La EspAax es una enfermedad crónica que acostumbra a afectar a individuos jóvenes y laboralmente activos. La enfermedad tiene consecuencias sobre las actividades personales, laborales y sociales de los pacientes, además de dolor, limitación funcional y alteración de la calidad de vida, e incluso puede conducir a secuelas irreversibles. El tratamiento de las EspAax se basa en una primera línea con antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y terapia física y, cuando fracasan éstos, estaría indicada la terapia biológica (inhibidores del TNF, inhibidores de IL-17A, inhibidores de IL-17A/F) y/o FAME sintético de diana específica (inhibidores de JAK). La aparición de la terapia biológica resultó ser un punto de inflexión en el tratamiento y desenlaces de la enfermedad. Los resultados obtenidos con estas nuevas opciones de tratamiento han modificado favorablemente los desenlaces de la enfermedad, consiguiendo incluso la remisión de enfermedad de forma mantenida en el tiempo. Sin embargo, dichos fármacos no están exentos de potenciales efectos adversos y el coste económico también es considerable. Pese a todo, el cociente riesgo/beneficio continúa siendo favorable mientras exista enfermedad activa o riesgo de reactivación. No queda tan claro qué estrategia sería la más adecuada cuando la enfermedad está en baja actividad o remisión en relación a la dosis o duración del tratamiento con terapia biológica. Con todo ello, es lógico plantear modificar la pauta de tratamiento en aquellos individuos que alcanzan la respuesta deseada, con intención de disminuir el riesgo de toxicidad y los costes. En este sentido, las recomendaciones publicadas por la Sociedad Española de Reumatología, la reciente actualización de ASAS-EULAR y las de SPARTAN aconsejan que en los pacientes que se encuentren en baja actividad o remisión de forma mantenida se podría disminuir la dosis de tratamiento y desaconsejan la suspensión del fármaco. En esta revisión se plantea si la evidencia científica avala la suspensión o disminución del tratamiento con FAME biológicos en pacientes con EspAax<sup>47,106-112</sup>.

## Recomendaciones

**Recomendación 6:** En pacientes con espondiloartritis axial que se encuentren en baja actividad o remisión de la enfermedad de forma mantenida (mínimo 6 meses), se recomienda valorar la posibilidad de disminuir la frecuencia de administración

del FAME biológico de forma consensuada con el paciente y manteniendo un seguimiento clínico (**Recomendación fuerte a favor**)<sup>N</sup>.

**Recomendación 7:** En pacientes con espondiloartritis axial que se encuentren en baja actividad o remisión de la enfermedad de forma mantenida, no se recomienda la suspensión sistemática del tratamiento con FAME biológico debido al aumento de riesgo de reactivación de la enfermedad (**Recomendación fuerte a favor**)<sup>N</sup>.

<sup>N</sup> Recomendaciones provenientes de pregunta nueva.

### Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de implementación para reducir la dosis total del fármaco administrado:
- En el caso de fármacos biológicos de presentación endovenosa (infiximab es el más utilizado) se puede disminuir la dosis que se administra en el hospital de día en función del peso del paciente.
- En el caso de fármacos biológicos de administración subcutánea, que se dispensan en forma de pluma o jeringa precargada, se disminuye la frecuencia de su administración.

## Justificación

Estas recomendaciones se han hecho en base a ensayos clínicos controlados y ensayos clínicos abiertos que estudian la suspensión o espaciado de la dosis de terapia biológica en la población de pacientes con EspAax, tanto radiográfica como no-radiográfica. Los diferentes ensayos evalúan como objetivo primario el mantenimiento de la baja actividad o remisión de enfermedad cuando se suspende o espacia el tratamiento, o bien la aparición de brote de enfermedad. Actualmente, existen tres dianas de tratamiento aprobadas para las EspAax cuando fracasan los AINE (inhibidores del TNF, inhibidores de IL-17A y A/F e inhibidores de JAK). Sin embargo, la evidencia científica recoge, mayoritariamente resultados de estudios con inhibidores del TNF, uno con un inhibidor de IL-17A y ninguno con inhibidores de JAK.

### Justificación detallada

#### Interrupción o suspensión del tratamiento

Se ha identificado un ECA que evaluó la suspensión del tratamiento en el mantenimiento de la remisión en pacientes con EspAax que presentaban remisión sostenida durante más de 6 meses<sup>113</sup>. El estudio evaluó la suspensión del tratamiento

en 305 pacientes con EspAax-nr que mantuvieron inactividad de la enfermedad (ASDAS < 1,3) durante al menos 6 meses antes de la inclusión. Se comparó la suspensión del tratamiento frente al tratamiento administrado a intervalo habitual de adalimumab 40 mg cada 14 días después de 10 meses de seguimiento.

También se han identificado tres ECA que evaluaron la suspensión del tratamiento en el mantenimiento de la remisión en pacientes con EspAax que presentaban remisión sostenida durante menos de 6 meses.

El primer estudio incluyó 313 pacientes con EspAax con menos de 5 años de duración de la enfermedad estando en enfermedad inactiva (ASDAS < 1,3) durante los meses 4 y 7 tras el inicio del tratamiento previo a la inclusión<sup>114</sup>. El estudio comparó la suspensión del tratamiento de certolizumab con la administración a intervalo habitual en un seguimiento de 12 meses.

El segundo estudio incluyó 155 pacientes con EspAax que habían estado en enfermedad inactiva (ASDAS < 1,3) durante los meses 4 y 5 después del inicio del tratamiento previo a la inclusión<sup>115</sup>. El estudio comparó la suspensión del tratamiento de ixekizumab con la administración a intervalo habitual en un seguimiento de 10 meses.

El tercer estudio incluyó a 188 pacientes con EspAax-nr con menos de 5 años de duración de la enfermedad y enfermedad inactiva (ASDAS < 1,3) a los 7 y 10 meses después del inicio del tratamiento<sup>116</sup>. Se comparó la suspensión del tratamiento con golimumab frente a la administración a intervalo habitual en un seguimiento de 12 meses.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada; en algunos casos se disminuyó por no estar clara la generación de la secuencia de aleatorización o por el bajo tamaño muestral; en otros la magnitud del efecto observado fue suficiente para aumentar la calidad.

Los resultados de los ECA muestran que los pacientes a los que se les suspende el tratamiento presentan más brotes de enfermedad en el seguimiento, o bien, pierden el estado de baja actividad o remisión de enfermedad de forma significativamente superior que los pacientes que se mantienen con el tratamiento a dosis de ficha técnica. Estos resultados ocurren tanto en las formas radiográficas como no radiográficas, y tanto con inhibidores del TNF como con inhibidores de IL-17A, independientemente del tiempo que lleve en remisión o baja actividad.

En los diferentes ECA se incluyen pacientes con EspAax-r y EspAax-nr y todos estaban en baja actividad de enfermedad o remisión de enfermedad por un tiempo variable. En un brazo se mantenía la dosis de tratamiento descrito en ficha técnica

y en el otro se suspendía el tratamiento. Se hacía seguimiento durante un tiempo variable entre 10 y 12 meses y se valoraba si se mantenía el estado de baja actividad/remisión. La mayoría de los ECA incluyen inhibidores del TNF y tan solo uno de ellos se centra en ixekizumab (inhibidor de IL-17A). No hay evidencia en relación al inhibidor de IL-17A/F ni a inhibidores de JAK. El tiempo requerido en el que se debía mantener en baja actividad/remisión es también variable.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que la suspensión del tratamiento con los FAMEb podría perjudicar el mantenimiento de la remisión sin brotes y de la enfermedad inactiva en los pacientes con EspAax, independientemente del tiempo que lleven en remisión o baja actividad. También habría un mayor riesgo de presentar brotes en estos grupos de pacientes.

El GE, ante los datos de la evidencia científica y en base a su experiencia y teniendo en cuenta las diferentes sociedades como la SER<sup>106</sup>, ASAS-EULAR<sup>47</sup> o SPARTAN<sup>107</sup>, recomiendan la no-suspensión del tratamiento con terapia biológica en EspAax de forma sistemática, debido a que aumenta el número de brotes y reaparece la actividad de enfermedad.

### **Aumento del intervalo de administración del fármaco**

Se han identificado tres ECA que evaluaron el efecto del aumento del intervalo de administración de fármacos sobre el mantenimiento de la remisión, en pacientes con EspAax que presentaban remisión sostenida durante más de 6 meses.

El primer estudio incluyó 120 pacientes con EspAax que habían estado en enfermedad inactiva (BASDAI < 2) durante más de 6 meses previamente a la inclusión en el estudio<sup>117</sup>. Se comparó el aumento del intervalo de administración de los inhibidores del TNF con la administración a intervalo habitual durante 12 meses de seguimiento.

El segundo estudio incluyó 58 pacientes con EspAax que habían estado con baja actividad de la enfermedad (ASDAS < 2,1) durante al menos 6 meses previo a la inclusión del estudio<sup>118</sup>. Comparó el aumento progresivo del intervalo de administración y la suspensión completa de los inhibidores del TNF en comparación con la dosis estándar tras 12 meses de seguimiento.

El tercer estudio incluyó 40 pacientes con EspAax que habían estado en baja actividad de la enfermedad (ASDAS < 2,1) durante al menos 6 meses previo a la inclusión<sup>119</sup>. Comparó el aumento del intervalo de administración de etanercept con la dosis estándar durante 6 meses.

Dos de los estudios citados anteriormente evaluaron también el efecto del aumento del intervalo de administración de fármacos en pacientes con EspAax que presentaban remisión sostenida durante menos de 6 meses<sup>114,116</sup>.

Por último, se ha identificado un ECA que evaluó la remisión en 43 pacientes con EspAax que se encontraban en remisión (definida como BASDAI < 4 con PCR normal) en el momento de la inclusión, sin especificar el tiempo de duración de la remisión<sup>120</sup>. Se comparó el aumento de intervalo de administración frente al intervalo habitual de administración de etanercept durante 24 meses.

La calidad global de la evidencia fue considerada baja en los estudios que presentaban remisión sostenida durante más de 6 meses, debido a no estar claro el posible riesgo de notificación selectiva y al bajo tamaño muestral y por tanto una potencia estadística insuficiente en algunos de ellos. Para los estudios que presentaban remisión sostenida durante menos de 6 meses, la calidad de la evidencia fue considerada moderada en la mayoría de las variables de desenlace; pero en algunos casos se consideró baja debido a no estar clara la generación de la secuencia de aleatorización o por el bajo tamaño muestral. Para los estudios que presentaban remisión en el momento de inclusión, la calidad de la evidencia fue considerada baja debido a la falta de información sobre la generación de la secuencia de aleatorización y a un riesgo no claro de sesgo en medidas de desenlace y notificación selectiva de resultados y también al bajo tamaño muestral con una potencia estadística insuficiente.

Los resultados de la evidencia muestran que la estrategia de espaciamiento mantiene a los pacientes en el estado de actividad que estaban previamente a la intervención (espaciamiento del tratamiento), sin diferencias significativas respecto al brazo de tratamiento a dosis de ficha técnica. Este efecto se objetiva en formas radiográficas y no radiográficas. El tiempo requerido de baja actividad o remisión varía entre los diferentes estudios; algunos establecen un mínimo de 12 semanas<sup>108</sup> pero la mayoría ponen el límite en 6 meses, excepto Yates y colaboradores<sup>109</sup> que no tienen en cuenta el nivel de actividad para iniciar el descenso de dosis y cabe destacar que no demuestran no-inferioridad, es decir, que el brazo de disminución no demuestra ser igual de eficaz que la dosis estándar. El límite de 6 meses de remisión o baja actividad de enfermedad se escogió de forma arbitraria en los diferentes estudios, pero es cierto que la mayoría centran el límite en 6 meses y también se avala por las diferentes recomendaciones emitidas por las diferentes sociedades científicas.

En opinión de GE, ante la hipótesis de que en los pacientes con EspAax que, estando en remisión o baja actividad de enfermedad, el espaciamiento de dosis de FAMEb mantiene el estado de inactividad de forma no-inferior que la dosis de

ficha técnica, es difícil establecer una conclusión general entre los estudios. Hay heterogeneidad en relación a la estrategia de espaciamiento, duración de la remisión de enfermedad previa al espaciamiento, duración del seguimiento, y en los índices usados para valorar la actividad de enfermedad (BASDAI, ASDAS). Todos los artículos están centrados en inhibidores del TNF, no apareciendo evidencia con inhibidores de IL-17 o inhibidores de JAK. Como estrategia se prefiere, en general, aumentar el tiempo entre dosis y no disminuir la dosis. Probablemente se trata de una cuestión técnica relacionada con el fármaco. Solo uno de los fármacos se administra de forma endovenosa y se prepara la dosis en farmacia en función del peso, mientras que todos los demás viene precargados y no se manipulan los dispositivos ni los comprimidos.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que el aumento del intervalo de administración de los FAMEb en los pacientes con EspAax en remisión o baja actividad de enfermedad mantenida en el tiempo, es una estrategia comparable a la dosis estándar, no apareciendo diferencias significativas entre ambas estrategias de tratamiento.

**Otras consideraciones:** Hay que tener en cuenta el objetivo secundario que se valora en algunos ensayos y que consiste en valorar la respuesta a la reinstauración de la dosis de ficha técnica de la terapia biológica cuando aparece un brote de enfermedad<sup>112-114,116</sup>. Muestran que la mayor parte de los pacientes, pero no todos, responder a la reintroducción de la dosis estándares.

En las recomendaciones del grupo SPARTAN<sup>107</sup> identifican como factores predictores negativos de espaciamiento el sexo femenino, HLA-B27 negativo, valoración global del médico alta y niveles altos de proteína C reactiva.

Por último, es interesante valorar los aspectos de seguridad relacionados con el espaciamiento del tratamiento. Vinson D y colaboradores publican un metaanálisis que incluye 13 estudios (9 en AR y 4 en EspA) en los que valoran el espaciamiento de FAME biológicos y la seguridad medida en infecciones graves, neoplasias y eventos cardiovasculares<sup>110</sup>. Concluyen que pese a que falta evidencia científica, por el momento, se ha observado que las infecciones graves disminuyen con el espaciamiento de dosis mientras que no objetivan diferencias significativas en relación a las neoplasias, eventos cardiovasculares o muertes.

Para conseguir disminuir la dosis se puede llevar a cabo dos estrategias. Una sería disminuir la dosis de fármaco administrada; ésta se llevaría a cabo en el caso de usar infliximab, ya que se realiza la preparación en el hospital en función del peso. La segunda opción sería disminuir la frecuencia (es decir, aumentar el intervalo



de administración del fármaco) y se aplicaría a todas aquellas moléculas que se dispensan en forma de pluma o jeringa precargada.

En resumen, sólo uno de los FAME biológicos (infiximab) se administra únicamente de forma endovenosa y se prepara la dosis en farmacia en función del peso del paciente, mientras que todos los demás vienen con dosis predeterminadas y no se manipulan los dispositivos ni se modifican los comprimidos. Puesto que ambas estrategias disminuyen la dosis total del fármaco que recibe el paciente, se hablará de disminución de dosis indistintamente de la estrategia que se use para ello.

El GE, en base a su experiencia, y a la evidencia revisada considera que se puede valorar espaciar la dosis de terapia biológica en aquellos pacientes con EspAax que se encuentren en baja actividad o remisión de enfermedad durante un tiempo mínimo, que arbitrariamente podrían ser 6 meses. Esta decisión debe ser tomada de forma compartida con el paciente y mantener controles regulares.

## Equidad

El grupo elaborador, en base a su propio criterio, considera que en nuestro contexto no existen inequidades relevantes para poder realizar la intervención de reducción de dosis.

## Aceptabilidad

No se ha encontrado ningún estudio que recoja la satisfacción de los pacientes con las diferentes estrategias. Sin embargo, algún ensayo recoge la calidad de vida como objetivo secundario no mostrando diferencias significativas entre los diferentes brazos de tratamiento<sup>111,114,118</sup>.

Por otra parte, las diferentes sociedades incluyen al paciente en la toma de decisiones terapéuticas de manera que sea una decisión compartida y consensuada<sup>47,106,107</sup>.

## Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes

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

## Monitorización y evaluación

La monitorización y control clínicos de los pacientes que inicien la estrategia de disminución de dosis de la terapia biológica es similar a las ya realizadas en práctica clínica: evaluación clínica y analítica cada 12-16 semanas.

## Prioridades de investigación

Son necesarios estudios con periodos de seguimiento más largos para poder valorar otras variables como la progresión estructural y la seguridad de la estrategia de disminución de dosis a largo plazo.

Además, son necesarios más estudios de disminución o espaciamiento de dosis en las diferentes dianas de tratamiento.

Se necesitan estudios de biomarcadores que permitan identificar los individuos a los que plantear las estrategias de aumento del intervalo entre dosis o suspensión de dosis en los pacientes con EspAax que se encuentren en remisión mantenida.

**Pregunta clínica 6** (Nueva)

En pacientes con espondiloartritis axial, ¿cuál es la eficacia de los FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos, en las manifestaciones extramusculoesqueléticas (uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal)?

## Contexto/Antecedentes

La espondiloartritis axial es una enfermedad musculoesquelética inflamatoria crónica con predilección por el esqueleto axial y periférico (artritis, entesitis y dactilitis) y manifestaciones extramusculoesqueléticas; estas últimas se refieren a la presencia de uveítis anterior aguda, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y psoriasis.

La presencia de EspAax puede marcar el pronóstico de la enfermedad y orientar hacia el uso de determinados FAME biológicos. La uveítis es la manifestación extramusculoesquelética más frecuente en las espondiloartritis; en la mayor parte de las ocasiones se trata con terapia local, pero en ocasiones su intensidad y gravedad aconseja tratarla con FAME sintéticos convencionales y/o FAME biológico. En cuanto a la EII, su potencial gravedad hace que el abordaje deba ser intensivo por parte del gastroenterólogo, que cuenta con nuevos fármacos para estas enfermedades. Con respecto a la psoriasis, el arsenal terapéutico es amplio y muchos de los fármacos son compartidos con la espondiloartritis axial.

## Recomendaciones

**Recomendación 8:** En pacientes con espondiloartritis axial y uveítis, se recomienda el uso de inhibidores del TNF monoclonales y certolizumab pegol, para la prevención de episodios de uveítis anterior (**Recomendación fuerte a favor**)<sup>N</sup>.

**Recomendación 8.1:** Los inhibidores del TNF, especialmente adalimumab, también se recomiendan para el tratamiento de la uveítis anterior refractaria o recurrente cuando hayan fracasado las terapias convencionales (**Recomendación de buena práctica clínica**)<sup>N</sup>.

**Recomendación 8.2:** En pacientes con espondiloartritis axial, no se recomienda el uso de etanercept en la prevención ni el tratamiento de episodios de uveítis anterior (**Recomendación de buena práctica clínica**)<sup>N</sup>.

**Recomendación 9:** En pacientes con espondiloartritis axial, el grupo elaborador considera que no existe evidencia para recomendar el uso de inhibidores de IL-17 o de inhibidores de JAK en la prevención ni en el tratamiento de los episodios de uveítis anterior (**Recomendación de buena práctica clínica**)<sup>N</sup>.

**Recomendación 10:** En pacientes con EspAax y enfermedad inflamatoria intestinal activa, se recomienda el uso de inhibidores del TNF\* monoclonales y los inhibidores de JAK\*\* para el manejo de la inflamación intestinal (**Recomendación fuerte a favor**)<sup>N</sup>.

\* Aprobados: infliximab y adalimumab en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; golimumab solo en colitis ulcerosa.

\*\* Aprobados upadacitinib en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; tofacitinib solo en colitis ulcerosa.

**Recomendación 11:** En pacientes con espondiloartritis axial y enfermedad inflamatoria intestinal, no se recomienda el uso de los inhibidores de IL-17 (**Recomendación fuerte en contra**)<sup>N</sup>.

**Recomendación 12:** Debido a incidencia más baja de psoriasis en espondiloartritis axial, hay menos evidencia de la eficacia de los diferentes tratamientos en psoriasis; por lo que se sugiere remitirse a las recomendaciones formuladas para artritis psoriásica (**Recomendación de buena práctica clínica**)<sup>N</sup>.

<sup>N</sup> Recomendaciones provenientes de pregunta nueva.

#### **Consideraciones clínicas relevantes:**

- Consideraciones de subgrupo:
  - *Pacientes ≥65 años:* En pacientes de edad ≥65 años, fumadores activos (o con historia de tabaquismo intenso), riesgo de cáncer, u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario, y en caso de necesidad de uso de inhibidores de JAK, se empleará la dosis más baja posible, sobre todo en caso de uso en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, donde la dosis es mayor que en el caso de la EspAax.
- Consideraciones de implementación:
  - La mayoría de FAME biológicos indicados para el tratamiento de la EspAax (inhibidores del TNF e IL-17) tienen indicación en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. En el caso de los inhibidores de JAK (upadacitinib y tofacitinib) su uso no está indicado en ficha técnica para psoriasis en placas, por lo que su uso en pacientes con espondiloartritis axial y psoriasis en placas moderada-grave debe valorarse de forma compartida con Dermatología.

## Justificación

Estas recomendaciones se han realizado en base a los resultados de ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo de los fármacos inhibidores de IL-17, de IL-23, inhibidores de JAK y apremilast, donde las variables estudiadas han sido desenlaces primarios o secundarios. Tras la pertinente revisión de la literatura, se ha podido concluir que en cuanto a la eficacia/efectividad de los FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos, en las manifestaciones extramuculoesqueléticas de los pacientes con Espondiloartritis axial, los inhibidores del TNF monoclonales son de preferencia para el manejo de la uveítis y la enfermedad inflamatoria intestinal (adalimumab e infliximab indicados en Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa, y golimumab solo en colitis) y en cuanto a la psoriasis, se podrían usar indistintamente inhibidores del TNF o inhibidores de IL-17, aunque en esta manifestación son más eficaces los segundos. En cuanto a los inhibidores de JAK, parecen tener un rendimiento similar a los inhibidores del TNF en cuanto a la enfermedad inflamatoria intestinal, siendo los resultados más modestos en la psoriasis con respecto a los inhibidores del TNF e inhibidores de IL-17 y no habiendo demostrado eficacia actualmente sobre la uveítis.

## Justificación detallada

### Uveítis

#### *FAME biológicos*

##### *Inhibidores del TNF monoclonales vs. placebo*

Se ha identificado una RS que evaluó los efectos de varios inhibidores del TNF monoclonales en la incidencia de aparición de la uveítis anterior en pacientes con EspAax<sup>121</sup>. El objetivo era evaluar y comparar la incidencia de uveítis anterior en pacientes con EspAax (radiográfica y no radiográfica) tratados con inhibidores del TNF (IFX, ADA, GOL y CZP). Se incluyeron 17 artículos de pacientes con EspAax tratados con inhibidores del TNF (n=2101 tratados con inhibidores del TNF monoclonales; n=2497 recibieron placebo). Duración del tratamiento: media del periodo controlado 22,7 semanas (DE 18,5); mediana de 16 semanas (rango: 6–104).

La evidencia identificada muestra que la incidencia de uveítis anterior en pacientes tratados con inhibidores del TNF monoclonales fue significativamente menor que con placebo.

### Etanercept

La RS citada anteriormente, evaluó también el efecto de etanercept en la incidencia de la uveítis anterior frente a placebo, en 10 estudios (n=3196)<sup>121</sup>.

La relación entre el tratamiento con este fármaco y la incidencia de uveítis anterior en pacientes con EspAax es un tema de debate en la literatura médica. Algunos estudios sugieren que el uso de etanercept puede estar asociado con un aumento en la incidencia, mientras que otros no encuentran una relación clara.

La evidencia identificada muestra que las diferencias en la tasa de incidencia de uveítis anterior con etanercept con respecto a placebo son inapreciables, aunque en práctica clínica, la impresión es que el uso de etanercept no está asociado con mejorías en uveítis en comparación con los inhibidores del TNF monoclonales. Probablemente etanercept no desencadene brotes de uveítis anterior, y lo que puede ocurrir es que no contribuye a la no aparición de nuevos episodios.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a la heterogeneidad existente entre los estudios incluidos y su metodología o al riesgo probable de sesgo por no inclusión de otros estudios.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada muestran que el tratamiento con los inhibidores del TNF es seguro y de utilidad en el manejo de la uveítis. Mención especial precisa etanercept, que presenta resultados discordantes. Etanercept no ha demostrado eficacia en comparación con inhibidores del TNF monoclonales, no induciendo brotes de estas cuando se comparan con placebo, pero no impidiendo la aparición de episodios relacionados cuando se comparan con los inhibidores del TNF monoclonales.

**Otras consideraciones:** Las últimas recomendaciones ASAS-EULAR para el manejo de las EspAax concluyen que, si hay antecedente de uveítis recurrente, se debe dar preferencia a un anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF<sup>47</sup>.

El GE, en base a su experiencia y los datos previamente reseñados, considera que los inhibidores del TNF, podrían utilizarse para la prevención de episodios de uveítis anterior en pacientes con EspAax, dando preferencia a los inhibidores del TNF monoclonales y certolizumab pegol. De esta forma, el GE considera que no debería recomendarse el uso de etanercept para la prevención de episodios de uveítis anterior ni para el tratamiento de los mismos. Además de en la prevención de nuevos episodios de uveítis anterior, el GE también considera que los inhibidores del TNF, especialmente adalimumab, se pueden recomendar para el tratamiento de la uveítis anterior refractaria o recurrente cuando hayan fracasado las terapias convencionales.

En cuanto al tratamiento de otras formas de uveítis no anteriores no infecciosas con riesgo visual en pacientes con EspAx, la Unidad de Investigación de la SER ha elaborado, recientemente, un documento de recomendaciones para el tratamiento de las uveítis no infecciosas, no neoplásicas y no asociadas a enfermedad desmielinizante<sup>122</sup>.

Las conclusiones al respecto serían:

- En uveítis no anteriores, no infecciosas, no neoplásicas, no asociadas a enfermedad desmielinizante (NANIND) se recomiendan corticoides sistémicos para controlar la inflamación aguda, principalmente cuando existe riesgo de pérdida de visión y en casos de afectación bilateral (**Recomendación fuerte a favor**).
- En uveítis no anteriores, no infecciosas, no neoplásicas, no asociadas a enfermedad desmielinizante (NANIND) moderadas o graves de curso crónico, se recomienda el uso de inmunomoduladores sintéticos convencionales para controlar la inflamación a largo plazo y/o como ahorradores de corticoides (**Recomendación fuerte a favor**).
- Para el tratamiento de los pacientes con uveítis NANIND graves o refractarias se recomienda el uso de inhibidores del TNF monoclonales, especialmente adalimumab (**Recomendación fuerte a favor**).

Para más información se puede consultar dicho documento en el anexo 3 o en la web de la SER.

#### *Inhibidores de la interleucina 17*

##### *Inhibidores de IL-17 vs. placebo*

Se ha identificado una RS, ya citada, que evaluó los efectos de los inhibidores de IL-17 (secukinumab e ixekizumab) en uveítis, en pacientes con EspAax<sup>121</sup>. Valoró el efecto de en la tasa de incidencia de uveítis anterior en 8 estudios (n=4241).

##### *Brodalumab (anti-IL-17RA) vs. placebo*

Se ha identificado un estudio multicéntrico realizado en tres países y 48 centros que evaluó la eficacia y seguridad de brodalumab subcutáneo 210 mg (semanas 0, 1, 2 y luego cada 2 semanas) frente a placebo durante 16 semanas (n=159) en pacientes con EspAax activa (radiográfica y no radiográfica)<sup>123</sup>. Recogieron el número de pacientes que presentaron uveítis.

##### *Bimekizumab (IL-17A/F) vs. placebo*

Se ha identificado otro estudio multicéntrico en 14 países y 83 centros que evaluó la eficacia y seguridad de bimekizumab subcutáneo 160 mg comparado con placebo

durante 24 semanas (n=586) en pacientes con EspAax activa (radiográfica y no radiográfica)<sup>52</sup>. Recogieron el número de pacientes que presentaron uveítis.

La evidencia muestra que la incidencia de brotes de uveítis anterior en comparación con el placebo, no aumentó con los inhibidores de IL-17A (secukinumab e ixekizumab), aunque en práctica clínica no han demostrado eficacia con respecto a los inhibidores del TNF (monoclonales).

La evidencia identificada muestra que no se han encontrado pacientes con EspAax activa que presentaran uveítis con brodalumab ni con bimekizumab, con respecto a placebo. Brodalumab aún no está aprobado en España. Con respecto a bimekizumab, de reciente aprobación en EspAax, existen datos indirectos procedentes de análisis post-hoc de los ensayos en EspAax que sugieren que podría reducir la tasa de episodios de uveítis anterior. No obstante, se necesitan nuevos estudios para confirmar su efecto protector.

En los estudios que evalúan inhibidores del TNF e IL-17A en la EspAax, la uveítis incidente es un evento raro. Sin embargo, la evidencia identificada demuestra que los inhibidores del TNF monoclonales se asocian con una menor incidencia de uveítis en comparación con el placebo y los inhibidores de IL-17A.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada en el caso de la RS debido a la heterogeneidad existente entre los estudios incluidos y su metodología y también a la indireccionalidad que presentan al incluir tanto pacientes con espondilitis anquilosante como con EspAax-nr y espondiloartritis periférica. En el caso de los ECA la calidad se ha considerado baja debido bien al posible riesgo de sesgo al considerar que las variables de resultado no eran el objetivo primario de los estudios, sino que se recogían como posibles eventos adversos, o bien los pocos pacientes incluidos o la corta duración para la detección de eventos adversos.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada muestran que el tratamiento con los inhibidores de IL-17 presentan discordancia con respecto a la aparición de uveítis y aunque las diferencias con respecto a placebo son inapreciables, los datos globales y derivados de datos de vida real demuestran mayor eficacia y seguridad de los inhibidores del TNF monoclonales con respecto a la uveítis. Los datos publicados con respecto a bimekizumab y brodalumab, derivados de sus pivotaes, demuestran tasas similares a placebo en cuanto a la aparición de episodios de uveítis anterior.

El GE, en base a su experiencia y los datos previamente reseñados, considera que los inhibidores de IL-17 no se pueden recomendar en la actualidad en el manejo de la uveítis.



## **Fármacos sintéticos de diana específica**

### *Inhibidores de JAK*

#### Upadacitinib vs. placebo

Se han identificado dos estudios multicéntricos realizados en paralelo que evaluaron la eficacia y la seguridad de upadacitinib 15 mg una vez al día frente a placebo en pacientes con EspAax-nr, incluidos pacientes que no habían respondido o con respuesta inadecuada a FAMEb. Se trata del estudio SELECT-AXIS 2<sup>57,58</sup> (el primero realizado en 113 centros y 83 países y n=313; y el segundo con 119 centros y 22 países y n=421). Se comunicaron datos sobre el número de pacientes que presentaron uveítis a las 14 semanas y 30 días de la última dosis de medicación, respectivamente.

**Consideraciones adicionales:** un estudio reciente ha comunicado también datos a las 52 semanas de seguimiento<sup>124</sup>.

#### Tofacitinib vs. placebo

Se ha identificado un estudio multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de tofacitinib (5 mg dos veces al día) frente a placebo, durante 16 semanas (n=269)<sup>54</sup>. Recogieron el número de pacientes que presentaron uveítis.

La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido al posible riesgo de sesgo al considerar que las variables de resultado no eran el objetivo primario de los estudios, sino que se recogían como posibles eventos adversos; o los pocos pacientes incluidos y la corta duración para la detección de eventos adversos.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que el tratamiento con los inhibidores de JAK ofrece unos beneficios discretos con respecto a otras moléculas por lo que respecta a la uveítis.

Con respecto a upadacitinib, existen datos indirectos de análisis post-hoc de los ensayos en EspAax que sugieren que podría reducir la tasa de episodios de uveítis anterior. No obstante, se necesitan nuevos estudios para confirmar su efecto protector.

El GE, en base a su experiencia y los datos previamente señalados, considera que los inhibidores de JAK no se pueden recomendar en la actualidad en el manejo de la uveítis.

## Enfermedad inflamatoria intestinal

### *FAME biológicos*

#### *Inhibidores TNF vs. placebo*

Se ha identificado una RS que evaluó los efectos de los inhibidores del TNF en la EII en pacientes con EspAax<sup>125</sup>. Tenía por objetivo comparar los eventos de EII, nuevos y brotes, en pacientes con espondiloartritis tratados con inhibidores del TNF (IFX, ETN, ADA, CZP, GOL) controlados con placebo. Los eventos de EII se pudieron analizar de forma independiente en psoriasis, APs y EspA. Se incluyeron 28 artículos de pacientes con EspAax tratados con inhibidores del TNF (n=2559 pacientes con tratamiento y n=1697 controles). Duración del tratamiento: mediana 16 semanas.

#### *Etanercept*

##### *Etanercept vs. placebo*

Se ha identificado una RS que evaluó el efecto de etanercept en el dominio de reducción de recidivas de EII frente a placebo<sup>126</sup>. Tenía por objetivo determinar, entre los pacientes  $\geq 17$  años con EspAax-r o EspAax-nr, si el riesgo de EII variaba entre los tratados con terapias biológicas y los tratados con otras terapias. Los inhibidores del TNF analizados fueron ETN, IFX ADA, CZP y GOL. Incluyeron 22 ECA comparados, con placebo u otro FAMEb, (n=3845 pacientes expuestos a FAMEb con un seguimiento de 1240,7 pacientes-año comparado con n=1895 participantes expuestos a placebo con un seguimiento de 582,6 pacientes-año). Duración del tratamiento, entre 6 semanas y 28 semanas. Se excluyeron del análisis primario los estudios en los cuales los casos de EII registrados no se supiera con certeza si se trataba de una EII de nueva aparición (de novo) o de reagudizaciones de una EII existente. Para esta comparación de ETA vs. placebo incluyeron 8 estudios (n=2751).

##### *Etanercept vs. inhibidores TNF monoclonales*

Una de las RS citadas anteriormente, también comparó etanercept frente a los inhibidores del TNF monoclonales para evaluar la reducción de recidivas de EII (n=1961) en 7 estudios<sup>121</sup>.

Con respecto a los datos de la revisión realizada y teniendo en cuenta la experiencia en práctica clínica, podemos afirmar que, en general, el riesgo de recidiva de EII con el uso de FAMEb es despreciable con respecto a placebo. De hecho, los inhibidores del TNF son de amplio uso por parte de los digestólogos en el manejo de la EII.

La evidencia identificada confirma que las diferencias de los inhibidores del TNF frente a placebo son inapreciables en cuanto a la aparición de EII, tanto de novo

como brotes en pacientes ya diagnosticados y esto va acorde con la práctica clínica habitual.

Con respecto a etanercept los resultados sugieren una mayor incidencia de recidivas de EII con etanercept frente a placebo.

Los ECA y sus extensiones sugieren un aumento absoluto pequeño, no estadísticamente significativo, asociado con etanercept en comparación con otros inhibidores del TNF (monoclonales).

Según los datos derivados de práctica clínica, la impresión es que el uso de etanercept no conlleva un efecto desencadenante de brotes de EII ni de aparición de EII de novo, pero no actúa frente al mecanismo inflamatorio que acontece a nivel intestinal, y el uso de otro tipo de moléculas (inhibidores del TNF monoclonales) se ha asociado a una menor incidencia de EII.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido bien a la heterogeneidad existente entre los estudios incluidos y su metodología o bien a la indireccionalidad que presentan al incluir tanto pacientes con espondilitis anquilosante como con EspAax-nr y espondiloartritis periférica.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada muestran que el tratamiento con los inhibidores del TNF son seguros y de utilidad en el manejo de la EII. Mención especial precisa etanercept, que presenta resultados discordantes. Etanercept no ha demostrado eficacia en comparación con inhibidores del TNF monoclonales, no induciendo brotes cuando se comparan con placebo, pero no impidiendo la aparición de episodios relacionados cuando se comparan con los inhibidores del TNF monoclonales.

**Otras consideraciones:** Las últimas recomendaciones ASAS-EULAR<sup>47</sup>, para el manejo de la EspAax en pacientes con EII, apuntan sobre la eficacia de inhibidores del TNF monoclonales y la ausencia de eficacia de etanercept. Sin embargo, según el BSRBR-AS (registro británico) no parece que la mayor incidencia de EII esté asociado con la exposición a etanercept en comparación con otros inhibidores del TNF monoclonales.

El GE, en base a su experiencia y los datos previamente reseñados, considera que los inhibidores del TNF monoclonales se pueden recomendar en el manejo de la EII. Se debería tener en cuenta que en el caso de coexistir una EII, están aprobados solo Infliximab y adalimumab para colitis ulcerosa y Crohn, y Golimumab solo en colitis.

### *Inhibidores de la interleucina 17*

#### *Inhibidores de IL-17A vs. placebo*

Otra de las RS citadas anteriormente, también evaluó el efecto de los inhibidores de IL-17, secukinumab e ixekizumab frente a placebo, en el dominio de riesgo de recidiva de la EII en 7 estudios (n=1762)<sup>125</sup>.

#### *Inhibidores de IL-17A vs. Inhibidores del TNF monoclonales*

Y una de las RS citadas evaluó también los efectos de los inhibidores de IL-17A frente a los inhibidores del TNF monoclonales en el dominio de reducción de recidivas de EII en 7 estudios (n=2989)<sup>126</sup>.

#### *Brodalumab (anti-IL-17RA) vs. placebo*

En uno de los estudios ya citados recogieron el número de pacientes que presentaron EII (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) con brodalumab subcutáneo 210 mg (semanas 0, 1, 2 y luego cada 2 semanas) frente a placebo durante 16 semanas (n=159) en pacientes con EspAax activa (radiográfica y no radiográfica)<sup>123</sup>.

#### *Bimekizumab (IL-17A/F) vs. placebo*

También en otro de los estudios citados recogieron el número de pacientes que presentaron colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn en tratamiento con bimekizumab subcutáneo 160 mg comparado con placebo durante 24 semanas (n=586) en pacientes con EspAax activa (radiográfica y no radiográfica)<sup>52</sup>.

Con respecto a los inhibidores de IL-17A, la evidencia identificada muestra que los eventos de EII fueron raros y ocurrieron en tasas similares a las del grupo placebo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de EII nueva o recurrente entre los grupos de tratamiento con inhibidores de IL-17 y el control, probablemente debido a que, en general, aparecieron escasos eventos relacionados con EII. Sin embargo, el GE es consciente de que con los datos derivados de práctica clínica y según queda recogido en ficha técnica, el uso de inhibidores de IL-17 se ha asociado con el desarrollo de eventos de EII (se han notificado nuevos casos de EII o exacerbaciones en pacientes con EII conocida) por lo que se desaconsejan en pacientes con EII conocida.

Con respecto a brodalumab y bimekizumab, no se han encontrado pacientes con EspAax activa que presentaran EII (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) frente a placebo. Dado que brodalumab aún no está aprobado en España y bimekizumab es de reciente aprobación en EspAax, la práctica clínica dará más información con respecto a la EII.

Aunque la evidencia identificada muestra que el efecto, en cuanto a aparición de EII con los inhibidores de IL-17A en comparación con los inhibidores del TNF monoclonales (distintos de etanercept), es inapreciable, en práctica clínica los inhibidores del TNF monoclonales han demostrado superioridad en cuanto a eficacia, siendo de amplio uso para el manejo conjunto de la EspAax y la EII.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada en el caso de la RS debido a la heterogeneidad existente entre los estudios incluidos y su metodología y también a la indireccionalidad que presentan al incluir tanto pacientes con espondilitis anquilosante como con EspAax-nr y espondiloartritis periférica. En el caso de los ECA la calidad se ha considerado baja debido bien al posible riesgo de sesgo al considerar que las variables de resultado no eran el objetivo primario de los estudios, sino que se recogían como posibles eventos adversos, o bien los pocos pacientes incluidos o la corta duración para la detección de eventos adversos.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada muestran que el tratamiento con los inhibidores de IL-17 presentan resultados discordantes con respecto a la aparición de EII y aunque las diferencias con respecto a placebo son inapreciables, los datos globales y derivados de datos de vida real demuestran mayor eficacia y seguridad de los inhibidores del TNF monoclonales con respecto a la EII. Los datos publicados con respecto a Bimekizumab y brodalumab, derivados de sus pivotaes, demuestran tasas similares a placebo en cuanto a la aparición de episodios de EII.

**Otras consideraciones:** Las últimas recomendaciones ASAS-EULAR para el manejo de las EspAax, concluyen que si hay antecedente de EII activa, se debe dar preferencia a un anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF (infliximab y adalimumab con indicación en Crohn y Colitis ulcerosa y Golimumab solo en Colitis)<sup>47</sup>.

El GE, en base a su experiencia y los datos previamente reseñados, considera que los inhibidores de IL-17 no tienen indicación y por tanto no se pueden recomendar en la actualidad en el manejo de la EII.

## *Fármacos sintéticos de diana específica*

### *Inhibidores de JAK*

#### *Upadacitinib vs. placebo*

Dos estudios ya citados recogieron el número de pacientes, en tratamiento con UPA 15 mg una vez al día frente a placebo, que presentaron EII a las 14 semanas y 30 días de la última dosis de medicación<sup>57,58</sup>.

#### *Tofacitinib vs. placebo*

En otro estudio citado también recogieron el número de pacientes, en tratamiento con tofacitinib oral (5 mg dos veces al día) frente a placebo, durante 16 semanas (n=269), que presentaron EII<sup>54</sup>.

Con respecto a upadacitinib, las diferencias con respecto a placebo son inapreciables en cuanto a la aparición de EII. Estos datos son importantes y congruentes con la práctica clínica, datos de vida real y ensayos clínicos, donde upadacitinib ha demostrado eficacia en EII (aprobado en ficha técnica para colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn).

Al igual que con upadacitinib, con tofacitinib las diferencias con respecto a placebo son inapreciables en cuanto a la aparición de EII. Estos datos son de valor y congruentes con los datos de vida real y ensayos clínicos, donde ha demostrado eficacia en EII (aprobado en ficha técnica para colitis ulcerosa).

La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido al posible riesgo de sesgo al considerar que las variables de resultado no eran el objetivo primario de los estudios, sino que se recogían como posibles eventos adversos; o los pocos pacientes incluidos y la corta duración para la detección de eventos adversos.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que el tratamiento con los inhibidores de JAK es seguro en la EspAax, particularmente upadacitinib y tofacitinib con respecto a la EII, estando ambos aprobados en varias indicaciones (upadacitinib en Colitis ulcerosa y Crohn y tofacitinib en Colitis ulcerosa).

El GE, en base a su experiencia y los datos previamente reseñados, considera que los inhibidores de JAK se pueden recomendar en el manejo de la EII.

## Psoriasis

### Fármacos sintéticos de diana específica

#### *Inhibidores de JAK*

##### *Upadacitinib vs. placebo*

En dos de los estudios citados se recogieron datos sobre el número de pacientes, en tratamiento con UPA 15 mg una vez al día frente a placebo, que presentaron psoriasis a las 14 semanas y 30 días de la última dosis de medicación<sup>58,77</sup>.

##### *Tofacitinib vs. placebo*

En otro estudio también recogieron el número de pacientes, en tratamiento con tofacitinib oral (5 mg dos veces al día) frente a placebo, durante 16 semanas (n=269), que presentaron psoriasis<sup>54</sup>.

Con respecto a upadacitinib y tofacitinib, las diferencias con respecto a placebo son inapreciables en cuanto al riesgo de aparición de psoriasis. Estos datos son importantes y congruentes con la práctica clínica, datos de vida real y ensayos clínicos, donde estos fármacos han demostrado eficacia en psoriasis (datos más discretos que con FAMEb, sin indicación por ficha técnica actualmente).

La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido al posible riesgo de sesgo al considerar que las variables de resultado no eran el objetivo primario de los estudios, sino que se recogían como posibles eventos adversos; o los pocos pacientes incluidos y la corta duración para la detección de eventos adversos.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que el tratamiento con los inhibidores de JAK es seguro en la EspAax, particularmente upadacitinib y tofacitinib con respecto a psoriasis.

El GE, en base a su experiencia y los datos previamente reseñados, considera que los inhibidores de JAK pueden considerarse en pacientes con EspAax y psoriasis concomitante, aunque se recomienda una decisión compartida con dermatología, especialmente en pacientes con psoriasis moderada-grave, ya que los inhibidores de JAK no están indicados por ficha técnica en psoriasis.

### **Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación**

El grupo elaborador considera que en nuestro contexto no existen inequidades relevantes en el acceso a estos FAME biológicos.

También valora que es probable que, debido al buen perfil de eficacia de todos estos fármacos, la experiencia acumulada a lo largo de los años en el uso de las terapias

avanzadas y al reducido número de efectos secundarios, todos los implicados en el uso de estos fármacos (autoridades sanitarias, especialistas y pacientes) consideran aceptable su empleo en práctica clínica.

Por otra parte, el empleo de terapias antirreumáticas, entre las que se encuentran los fármacos sintéticos de diana específica y las terapias biológicas, es frecuente en nuestro medio. La experiencia acumulada a lo largo de los años por los especialistas en reumatología facilita la introducción y el uso de las nuevas dianas terapéuticas.

### **Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes**

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

### **Utilización de recursos**

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



**Pregunta clínica 7** (Actualizada)

En los pacientes con espondiloartritis axial, ¿qué tipo de programa de ejercicio es más eficaz para mejorar los parámetros clínicos y funcionales?

## Recomendaciones

**Recomendación 13:** En pacientes adultos diagnosticados de espondiloartritis axial se sugiere incorporar, programas de ejercicios para mejorar los síntomas, la calidad de vida y la forma física relacionada con la salud, como parte del tratamiento de su enfermedad (**Recomendación débil a favor**)<sup>A</sup>.

**Recomendación 14:** Los programas deberían incluir ejercicios de tipo aeróbico y ser realizados preferentemente de forma supervisada por fisioterapeuta, en grupo\* (**Recomendación débil a favor**)<sup>A</sup>

<sup>A</sup> Recomendaciones provenientes de pregunta actualizada.

\*En el anexo 5 se incluye información más detallada que puede orientar a los pacientes sobre este tipo de ejercicios.

El ejercicio y la educación son considerados la piedra angular del tratamiento no farmacológico de pacientes diagnosticados de EspAax<sup>127,128</sup>. No hay estudios de calidad sobre el papel del ejercicio en pacientes con escasa limitación de movilidad y mínima repercusión funcional, pero para que sean seguros y efectivos, parece razonable aplicar en ellos los conceptos de ejercicio y actividad física propuestos por el *American College of Sports Medicine* para pacientes con enfermedades crónicas<sup>129</sup>. La mayoría de los estudios publicados sobre programas de ejercicios se centran en la fase intermedia-avanzada de la enfermedad y excluyen, específicamente, a pacientes en fase de anquilosis. En estos pacientes, moderadamente afectados, se ha utilizado una amplia variedad de programas de ejercicios, con un predominio no justificado de los ejercicios clásicos de estiramiento ya que no hay datos suficientes sobre la superioridad de un programa de ejercicios sobre otro<sup>130</sup>.

## Justificación detallada

Una RS en adultos con EspAax evaluó los efectos del ejercicio sobre diversos dominios de la enfermedad (dolor, rigidez, calidad de vida, función física, actividad de la enfermedad, forma física relacionada con la salud) y factores de riesgo cardiovascular<sup>131</sup>. Se incluían pacientes con afectación intermedia-avanzada y al menos uno de los grupos de estudio fue tratado mediante ejercicios terapéuticos. Las características de los programas de ejercicio empleados eran heterogéneas en duración, frecuencia, tipo, lugar de realización, o grado de supervisión. La conclusión general

fue que el ejercicio terapéutico en pacientes con EA resulta más beneficioso que la no intervención y debe hacerse de modo regular. Los resultados específicos son los siguientes:

- Hay evidencia moderada que apoya las intervenciones basadas en ejercicios para mejorar la función física (BASFI), la actividad de la enfermedad (BASDAI) y la expansión torácica comparado con grupos controles.
- Hay evidencia débil del efecto de las intervenciones para mejorar el dolor, la rigidez, la movilidad vertebral y la función cardiorrespiratoria.
- Añadir ejercicios aeróbicos a programas de ejercicios de flexibilidad no mejora los factores de riesgo cardiovascular pero sí los resultados cardiorrespiratorios.
- Realizar ejercicios en grupo supervisados tiene efectos beneficiosos superiores a cuando se hacen en el domicilio sobre la calidad de vida, pero no en otros desenlaces.

No está claro aún cuál es el mejor protocolo de ejercicios para mejorar los parámetros clínicos y funcionales de la espondiloartritis axial.

Esta misma revisión investigó la comparación de programas de ejercicios con otras modalidades rehabilitadoras (rehabilitación hospitalaria, balneoterapia, cinesiterapia respiratoria mediante espirometría incentivada, spa, etc.). No se encontraron mejorías significativas en las medidas de actividad de la enfermedad ni en medidas funcionales<sup>131</sup> (calidad evidencia moderada- baja).

Una RS de pacientes con EA, estables clínicamente con FAME biológicos, analizó el posible papel sinérgico entre el ejercicio terapéutico y estos fármacos. En 10 de los 15 estudios incluidos el protocolo de rehabilitación con ejercicios se asociaba a una mejoría estadísticamente significativa en la capacidad funcional (BASFI) y en la movilidad de la columna (BASMI). En seis de los 15 estudios se produjo una mejoría significativa en la calidad de vida (SF-36, HAQ y ASQol) y en 9 de ellos disminuyó significativamente el BASDAI. También se observaron efectos favorables en la esfera psicológica y la fatiga, factores que también contribuyen a mejorar la calidad de vida. Uno de los estudios incluidos mostraba que algunas modalidades de tratamiento como el Pilates se asociaba a mejoras significativas tanto en el BASDAI como el BASFI o el BASMI. Los autores concluyeron que el efecto favorable del tratamiento con inhibidores del TNF no justifica el abandono de los programas de ejercicios ya que asociarlos tiene un efecto sinérgico<sup>132</sup> (calidad evidencia moderada- baja).

### Actualización 2023

Hay un metaanálisis, que evaluó la eficacia de diferentes tipos de programas de ejercicio (PE) sobre la actividad, función y movilidad de la EA y evidenció que los programas, independientemente del tipo de ejercicio, tiene un efecto moderado sobre la actividad de la EA, función y movilidad<sup>133</sup>. Concluyeron que los PE, incluidos los ejercicios de flexibilidad y fuerza muscular, pueden tener un gran efecto, especialmente para la movilidad. Los programas que incluyeron ejercicio aeróbico mostraron una eficacia significativa para la función. Otro metaanálisis, en la misma línea, apoya también el potencial de estos programas sobre estos desenlaces<sup>134</sup>. Y una RS mostró la eficacia de los programas de ejercicios sobre el dolor, la función y la actividad de la enfermedad en EA<sup>55</sup>.

Un metaanálisis, evaluó la eficacia de los programas de entrenamiento con ejercicios de componente aeróbico sobre la PCR, la VSG y la actividad autoevaluada de la EA frente a la rehabilitación no aeróbica<sup>135</sup>. Los programas de entrenamiento redujeron los reactantes de fase aguda y mejoraron la actividad de la enfermedad autoevaluada. Sin embargo, no se pudieron aclarar los mecanismos por los cuales ocurren estos beneficios. Una RS similar, observó que el ejercicio aeróbico no proporcionó efectos beneficiosos sobre la actividad o sobre la función física y los parámetros biológicos en comparación con un grupo control en EA<sup>136</sup>.

Otra RS, que comparó programas de ejercicio con un control inactivo (no intervención, lista de espera) o cuidado habitual, concluyó que los programas de ejercicios pueden mejorar levemente la función, reducir el dolor y quizás disminuir levemente la evaluación global de la actividad, comparados con la ausencia de intervención<sup>137</sup>.

Otra RS se planteó determinar el papel de la reeducación postural global (RPG) en la EA, observándose que es beneficiosa, pero no más que otros tratamientos convencionales, excepto para la movilidad de la columna, donde la RPG mostró superioridad<sup>138</sup>.

Otros estudios evaluaron la eficacia entre programas de ejercicio supervisado por fisioterapeuta y ejercicio domiciliario en pacientes con EA. Los dos tipos tuvieron un efecto positivo independiente sobre la actividad de la enfermedad y función física<sup>55</sup>. Y aunque pudieron ser eficaces para reducir a corto plazo BASMI, BASDAI, BASFI y depresión en pacientes con EA, los supervisados pueden ser más eficaces para disminuir la actividad de la enfermedad<sup>139</sup>. También la fisioterapia supervisada fue más efectiva que la atención habitual para mejorar la actividad de la enfermedad, la capacidad funcional y el dolor en pacientes con EA<sup>140</sup>.

Un metaanálisis evaluó la eficacia de la terapia acuática en la actividad (BASDAI), capacidad funcional (BASFI), movilidad vertebral (BASMI), y el dolor (EAV) en pacientes con EA, objetivándose un efecto beneficioso<sup>141</sup>.

Otro metaanálisis comparó las diferencias entre los desenlaces de dos estrategias en el tratamiento de la EA, como son la capacitación en el grupo de intervención de ejercicios específicos frente a la terapia física en el grupo control. Se concluyó que los ejercicios de Pilates, el método de RPG, y los ejercicios aeróbicos y acuáticos podrían mejorar el deterioro y las limitaciones en la actividad<sup>142</sup>.

Por último, hay una RS que evaluó y objetivó la eficacia de ejercicios específicos sobre la función pulmonar, la capacidad aeróbica y funcional en pacientes con EA<sup>143</sup>.

Aunque el curso de la enfermedad puede ser muy variable, los programas de ejercicio han demostrado eficacia en numerosos desenlaces clínicos y funcionales en la fase intermedia-avanzada de la EA. No hay muchos datos, sin embargo, sobre pacientes en fase inicial (corta duración de la sintomatología), ni tampoco sobre pacientes en fase de anquilosis. Un estudio prospectivo con pacientes con EA seguidos durante 4,5 años sugirió que en las fases iniciales de la EA lo ideal es un programa de ejercicio aeróbico recreacional, de la misma intensidad y duración que en la población sana. Los ejercicios específicos de espalda deben reservarse para los estadios intermedios-avanzados de la enfermedad<sup>144</sup>.

Los expertos también señalan que, aparte de los programas clásicos (de flexibilidad vertebral y torácica, posturales y respiratorios), existen datos con programas más novedosos (ejercicios de fortalecimiento, aeróbicos, Pilates, acuáticos, reeducación postural global, programa de entrenamiento, entre otros) que han demostrado eficacia en estos pacientes no solo a nivel de la actividad de la enfermedad, función física y movilidad, sino que también pueden reducir los reactantes de fase aguda. Los programas de ejercicio de tipo aeróbico mejoran la salud cardiovascular. Lo deseable sería individualizar los programas de ejercicios, realizar una supervisión de los mismos y un seguimiento en el tiempo para valorar la evolución a largo plazo. Las asociaciones de pacientes podrían jugar un papel importante en esta faceta del tratamiento<sup>145</sup>.

Sólo uno de cada tres pacientes con EA realiza ejercicios con la frecuencia mínima deseable, normalmente por fatiga o falta de tiempo<sup>146</sup>. El GE considera que el ejercicio físico debe ser una medida complementaria del tratamiento farmacológico desde el momento en que se diagnostica la enfermedad.

**Pregunta clínica 8** (Nueva)

En pacientes con espondiloartritis axial, ¿el tabaco y la obesidad empeora la actividad de la enfermedad, la progresión radiográfica y la respuesta al tratamiento?

## Contexto/Antecedentes

Desde el desarrollo de la última ESPOGUÍA, se han realizado nuevos estudios acerca de la influencia de la obesidad y el tabaco en la actividad de la EspAax, su progresión radiográfica y la respuesta al tratamiento. Es relevante desarrollar recomendaciones que engloben el papel que estos factores de salud modificables tienen en la actividad y la progresión de la EspAax.

## Recomendaciones

**Recomendación 15:** En pacientes con espondiloartritis axial, se recomienda el abandono del hábito tabáquico y mantener un índice de masa corporal (IMC) entre 18,5 y 25 para mejorar el control de la enfermedad (**Recomendación fuerte a favor**)<sup>N</sup>.

<sup>N</sup> Recomendación proveniente de pregunta nueva.

### Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de subgrupo:
  - *Pacientes fumadores:* Al paciente que fume se le debería ofrecer la derivación a las unidades de deshabituación tabáquica o a su médico de familia para que le ofrezca información al respecto.
  - *Paciente con sobrepeso/obesidad:* Al paciente con sobrepeso/obesidad se le debería ofrecer la derivación a unidades de obesidad, si están disponibles en el sistema sanitario, o a su médico de familia para que le ofrezca información al respecto.

## Justificación

Tanto el tabaco como el sobrepeso u obesidad se han asociado con mayor actividad de la enfermedad y peor respuesta al tratamiento en pacientes con EspAax. Por otro lado, el tabaco se ha asociado también a una mayor progresión radiográfica en la EspAax. Sin embargo, no existen datos directos de ningún estudio que haya demostrado el efecto beneficioso en la EspAax tras el cese del hábito tabáquico ni la pérdida de peso. Todos los datos proceden de estudios observacionales, con una baja calidad de evidencia. A pesar de ello, el GE considera que la experiencia clínica y evidencia son suficientes para recomendar a el abandono del hábito tabáquico y mantener un IMC <25 para mejorar el control y desenlace de la enfermedad.

## Justificación detallada

### Tabaquismo

#### No fumadores vs. exfumadores

Se han identificado tres estudios que evaluaron la influencia del tabaco comparando pacientes fumadores y no fumadores con EspAax.

Uno de los estudios incluyó una cohorte retrospectiva (SPACE) de 194 pacientes no fumadores frente a 78 pacientes exfumadores<sup>147</sup>. Evaluaron, entre otros factores, la importancia del tabaco en la actividad de la enfermedad durante 12 meses, en pacientes con EspAax. Realizaron análisis multivariable ajustado a posibles factores de confusión: edad, sexo, nivel de educación, tratamiento con AINE, tratamiento con FAMEsc, o tratamiento con FAMEb.

Otro estudio incluyó una cohorte prospectiva de 234 pacientes no fumadores frente a 187 pacientes exfumadores<sup>148</sup>. El objetivo era evaluar el impacto del tabaco en la respuesta a inhibidores del TNF en pacientes con EspAax. Realizaron un ajuste por factores de confusión: edad, sexo, duración de síntomas, educación, PCR basal elevada, clasificación por criterios de Nueva York, HLAB27 positivo, IMC, alcoholemia, comorbilidades. Evaluaron a los 3 y 6 meses.

El tercer estudio incluyó pacientes del registro BSRBR-AS (dic 2012-junio 2017). evaluaron 224 pacientes no fumadores frente a 177 exfumadores que iniciaban tratamiento con inhibidores del TNF<sup>149</sup>. Evaluaron el impacto del tabaco en la discontinuación de inhibidores del TNF. También realizaron un ajuste por factores de confusión: edad, sexo, duración de síntomas, educación, PCR basal elevada, clasificación por criterios de Nueva York, HLAB27 positivo, IMC, alcoholemia, comorbilidades.

#### No fumadores vs. fumadores

Se han identificado siete estudios que evaluaron la influencia del tabaco comparando pacientes no fumadores y fumadores con EspAax. Dos de ellos se han descrito anteriormente<sup>147,148</sup>.

Hay una RS que tuvo por objetivo evaluar la asociación entre el tabaquismo y los parámetros clínicos y daño estructural en la EspAax. Incluyeron 9 estudios con resultados para esta comparación y la mayoría de ellos ajustaron sus resultados por factores de confusión. Realizaron un análisis descriptivo de los resultados debido a la alta heterogeneidad de los estudios<sup>150</sup>.

Otra RS tuvo por objetivo evaluar la relación entre el tabaquismo y consumo de alcohol con respecto a medidas de resultados específicas de diferentes enfermeda-

des reumáticas, entre ellas la EspAax<sup>151</sup>. Incluyeron 3 estudios con resultados para esta comparación y la mayoría de ellos ajustaron sus resultados por factores de confusión. No realizaron metaanálisis dada la heterogeneidad de los estudios incluidos.

La tercera RS tuvo por objetivo evaluar la relación entre el tabaco y el daño estructural radiográfico acumulado en estudios transversales en pacientes con EspAax<sup>152</sup>. Combinó resultados descriptivos o de metaanálisis solo para los estudios transversales. Incluyeron 3 estudios con resultados para esta comparación y la mayoría de ellos ajustan sus resultados por factores de confusión.

Por último, otro estudio incluyó una cohorte prospectiva (DESIR) de 234 pacientes no fumadores frente a 206 pacientes fumadores<sup>153</sup>. Evaluaron la relación entre el tabaco y los resultados en imagen en pacientes con EspAax. Evaluaron a los 3, 6 y 12 meses.

La calidad de la evidencia fue considerada de baja a muy baja tanto para las variables críticas como para las importantes, al considerarse su condición de estudios observacionales y debido también al pequeño tamaño muestral, la falta de información sobre el periodo de seguimiento o del tiempo de cese del hábito tabáquico.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que el tabaquismo podría aumentar la actividad de la enfermedad y la progresión radiográfica del daño estructural, así como disminuir la respuesta al tratamiento.

**Otras consideraciones:** Hay diversos organismos o documentos que avalan estos resultados como son los reflejados en las Recomendaciones ASAS-EULAR del 2022 para el manejo de la EspAax, en las que se incluye que los pacientes deberían ser educados acerca de la EspAax, fomentando el ejercicio regular y dejar de fumar<sup>47</sup>.

El GE, en base a su experiencia y a los resultados obtenidos, considera que el hábito tabáquico podría empeorar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, así como acelerar la progresión del daño estructural en pacientes con EspAax.

## Categoría de peso (índice de masa corporal IMC)

### Sobrepeso vs. normopeso

Se han identificado tres estudios que evaluaron la influencia del sobrepeso frente al normopeso en EspAax.

Una RS tuvo por objetivo evaluar el efecto del peso/IMC en la respuesta al tratamiento de FAMEb y FAMEsd. Justificaron la no realización de metaanálisis dada la heterogeneidad de los estudios incluidos. Incluyeron 4 estudios con resultados para esta comparación y la mayoría de ellos ajustaron sus resultados por factores de confusión<sup>154</sup>.

Otra RS tuvo por objetivo evaluar si sobrepeso y obesidad están asociados con una mayor actividad de enfermedad en adultos con EspAax<sup>155</sup>. A pesar de encontrar heterogeneidad clínica entre los estudios incluidos (en cuanto a duración de la enfermedad, prevalencia de HLA-B27 o la proporción entre hombres y mujeres) los autores realizaron metaanálisis utilizando un modelo de efectos aleatorios. El estadístico ( $I^2$ ) resultado del metaanálisis fue muy bajo, aunque el intervalo de confianza al 95% fue amplio. Esto fue debido, probablemente, a la homogeneidad en cuanto a la exposición. Incluyeron 6 estudios para esta comparación y la mayoría de ellos no ajustaron sus resultados por factores de confusión.

Hay un estudio que incluyó una cohorte prospectiva china (CASPIC) de 1074 pacientes con EspAax-r. Al tratarse de población asiática, las categorías de IMC son diferentes respecto a la población occidental: normopeso (IMC 18,5-24), sobrepeso (IMC 24- 28) y obesidad (IMC >28)<sup>156</sup>. Evaluaron el efecto del sobrepeso y la obesidad en la actividad de la enfermedad, la funcionalidad y la respuesta terapéutica a FAMEb.

La calidad de la evidencia fue considerada de baja a muy baja tanto para las variables críticas como para las importantes, al considerarse su condición de estudios observacionales y debido a los variables riesgos de sesgo, categorías de IMC diferentes al tratarse de población asiática, la inclusión de estudios con gran heterogeneidad clínica, o el análisis conjunto de estudios de diseño transversal y observacional, y la falta de ajuste de resultados por posibles factores de confusión.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que el sobrepeso podría aumentar la actividad de la enfermedad, así como disminuir la respuesta al tratamiento.

**Otras consideraciones:** También se avalan estos resultados en los puntos a considerar EULAR para la monitorización terapéutica de biofármacos en enfermedades reumáticas y músculo-esqueléticas, en las que se incluye que al interpretar las con-



centraciones sanguíneas de los biofármacos deben tenerse en cuenta los factores específicos del paciente que influyen en la farmacocinética, entre los que se incluyen el peso corporal<sup>157</sup>.

En base a su experiencia y a los resultados obtenidos, el GE considera que el sobrepeso podría empeorar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en pacientes con EspAax.

### *Obesidad vs. Normopeso*

Los estudios de la comparación anterior evaluaron también la influencia de la obesidad frente al normopeso en EspAax<sup>154-156</sup>. En alguno de ellos se incluyeron estudios que no realizaron ajuste por posibles factores de confusión, ya que únicamente hicieron análisis univariable.

La calidad de la evidencia fue considerada de baja a muy baja tanto para las variables críticas como para las importantes, al considerarse su condición de estudios observacionales y debido a los variables riesgos de sesgo, categorías de IMC diferentes al tratarse de población asiática, la inclusión de estudios con gran heterogeneidad clínica, o el análisis conjunto de estudios de diseño transversal y observacional, y la falta de ajuste de resultados por posibles factores de confusión.

Los resultados provenientes de la evidencia identificada muestran que la obesidad podría aumentar la actividad de la enfermedad, así como disminuir la respuesta al tratamiento.

**Otras consideraciones:** También se avalan estos resultados en los puntos a considerar EULAR para la monitorización terapéutica de biofármacos en enfermedades reumáticas y músculo-esqueléticas, en las que se incluye que al interpretar las concentraciones sanguíneas de los biofármacos deben tenerse en cuenta los factores específicos del paciente que influyen en la farmacocinética, entre los que se incluyen el peso corporal<sup>157</sup>.

El GE, en base a su experiencia y los resultados obtenidos, considera que la obesidad podría empeorar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en pacientes con EspAax.

### *Sobrepeso/obesidad vs. normopeso*

Son tres los estudios que evaluaron la influencia del sobrepeso y la obesidad frente al normopeso en EspAax. En una de las RS ya citadas se incluyeron 5 estudios para esta comparación<sup>155</sup>. Otra de las RS citadas incluyó solo un estudio con resultados para esta comparación y no realizaron ajuste por posibles factores de confusión, ya que únicamente hicieron análisis univariable<sup>154</sup>.

Por último, hay un estudio que, como medida de desenlace de interés, incluyeron el mSASSS (definiendo progresión radiográfica como una puntuación mayor o igual a 1) y realizaron radiografías de columna lumbar y cervical en proyección sagital, puntuadas por un único evaluador<sup>158</sup>. Para este análisis, incluyeron 30 pacientes en tratamiento con inhibidores del TNF que tenían información registrada sobre mSASSS y seguimiento a 5 años. Realizaron un análisis de regresión univariable.

La calidad de la evidencia fue considerada muy baja tanto para las variables críticas como para las importantes, al considerarse su condición de estudios observacionales y debido a los variables riesgos de sesgo, la inclusión de estudios con gran heterogeneidad clínica, o el análisis conjunto de estudios de diseño transversal y observacional y la falta de ajuste de resultados por posibles factores de confusión o por la imprecisión asociada al IC que cruzó la línea de no efecto

Los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que el sobrepeso y la obesidad podrían aumentar la actividad de la enfermedad, así como disminuir la respuesta al tratamiento.

**Otras consideraciones:** También se avalan estos resultados en los puntos a considerar EULAR para la monitorización terapéutica de biofármacos en enfermedades reumáticas y músculo-esqueléticas, en las que se incluye que al interpretar las concentraciones sanguíneas de los biofármacos deben tenerse en cuenta los factores específicos del paciente que influyen en la farmacocinética, entre los que se incluyen el peso corporal<sup>157</sup>.

El GE, en base a su experiencia y los resultados obtenidos, considera que el sobrepeso u obesidad podrían empeorar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en pacientes con EspAax.

### Obesidad vs. No obesidad

Una de las RS, citadas anteriormente, es el único estudio identificado que evalúa influencia de la obesidad frente a la no obesidad en EspAax<sup>154</sup>. incluyeron 5 estudios para esta comparación con pacientes con EspAax-r tratados con secukinumab.

La calidad de la evidencia fue considerada de baja a muy baja tanto para las variables críticas como para las importantes, al considerarse su condición de estudios observacionales y debido a los variables riesgos de sesgo, la inclusión de estudios con gran heterogeneidad clínica, o el análisis conjunto de estudios de diseño transversal y observacional o por la imprecisión asociada al IC que cruzó la línea de no efecto.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que la obesidad podría aumentar la actividad de la enfermedad, así como disminuir la respuesta al tratamiento.

**Otras consideraciones:** También se avalan estos resultados en los puntos a considerar EULAR para la monitorización terapéutica de biofármacos en enfermedades reumáticas y músculo-esqueléticas, en las que se incluye que al interpretar las concentraciones sanguíneas de los biofármacos deben tenerse en cuenta los factores específicos del paciente que influyen en la farmacocinética, entre los que se incluyen el peso corporal<sup>157</sup>.

El GE, en base a su experiencia y resultados obtenidos, considera que la obesidad podría empeorar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en pacientes con EspAax.

## 7.2. Tratamiento de la artritis psoriásica (APs)

### Pregunta clínica 9 (Actualizada)

En pacientes con artritis psoriásica, ¿la detección e intervención farmacológica precoz mejora la capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida?

### Recomendaciones

**Recomendación 16:** En pacientes con artritis psoriásica periférica y factores de mal pronóstico\*, se sugiere iniciar el tratamiento farmacológico lo antes posible con FAME sintéticos convencionales y/o biológicos, con la finalidad de mejorar los signos y los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida, a través de la supresión de la inflamación (**Recomendación débil a favor**)<sup>A</sup>.

\*Poliartritis, daño estructural, PCR elevada, dactilitis u onicopatía.

<sup>A</sup> Recomendación proveniente de pregunta actualizada.

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema musculoesquelético y la piel y anexos que puede conducir a la destrucción articular, con el consiguiente impacto sobre la capacidad funcional y la calidad de vida. Es importante identificar factores pronósticos adversos en las primeras visitas, pues estos factores pueden guiar la decisión terapéutica. En cohortes de pacientes con enfermedad de corta duración ( $\leq 2$  años) se han identificado erosiones articulares en casi el 50% de los pacientes. Las erosiones, y otros signos de deterioro de la articulación, guardan estrecha relación con la reducción de la capacidad funcional y con el pronóstico global de la enfermedad<sup>159,160</sup>. Las intervenciones farmacológicas precoces podrían prevenir el daño estructural, manteniendo la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con artritis psoriásica.

### Justificación detallada

En un estudio prospectivo con 1077 pacientes con APs seguidos durante 32 años, los pacientes fueron divididos en dos grupos según el tiempo de evolución: a) dentro de los dos primeros años desde el diagnóstico (APs precoz o APsp, n=436); b) diagnóstico establecido de más de dos años (APs establecido o APse, n=641). El deterioro radiográfico fue mayor en el grupo de APse que, además, tenían mayor probabilidad de haber recibido terapia con FAME o fármacos biológicos<sup>161</sup> (calidad evidencia muy baja).

En otro análisis post-hoc de un ECA doble ciego con ETA 50 mg/semana (n=372) se estratificaron a los pacientes según la duración de la APs: a) pacientes con duración de la enfermedad  $\leq 2$  años (precoz (APsp) y b) pacientes con duración  $> 2$  años (establecida (APse). A las 24 semanas, el grupo de APsp presentaba una mejoría superior en las medidas de desenlace percibidas por los pacientes (PRO)<sup>162,163</sup> (calidad evidencia muy baja).

Un estudio abierto de 35 pacientes con APs -forma oligoarticular/entesítica precoz ( $< 2$  años de evolución), comparó el tratamiento con AINE a dosis plenas durante 3 meses, añadiendo MTX posteriormente, frente a tratamiento combinado desde el inicio con AINE y MTX. Aunque a los 3 meses los pacientes del grupo de tratamiento combinado presentaban una mejoría significativamente mayor en el número de articulaciones dolorosas y tumefactas ( $p < 0,05$ ), estas diferencias se perdieron a los 6 meses. Los autores sugirieron que, en pacientes con oligoartritis temprana, un retraso de 3 meses en la introducción de MTX no produce diferencias en la eficacia clínica<sup>164</sup> (calidad evidencia muy baja).

Un estudio multicéntrico longitudinal observacional de 24 semanas de duración valoró la eficacia y seguridad de los inhibidores del TNF en un grupo de 29 pacientes con APsp (duración de la enfermedad menor de 12 meses) y con mala respuesta a tratamiento convencional con AINE y FAME. En la semana 24, el 82% de los pacientes presentaba una mejoría de DAS28  $> 1,2$  (respuesta EULAR); un 13,8% presentaron una pobre respuesta y el 3,5% no tuvieron ninguna respuesta. Todas las variables evaluadas mejoraron respecto a la visita basal ( $p < 0,001$ ). De acuerdo con estos resultados, los autores sugieren que el tratamiento con inhibidores del TNF en pacientes con APs periférica de inicio era efectivo<sup>165</sup> (calidad evidencia muy baja).

Un estudio prospectivo realizó un seguimiento de 5 años a 197 pacientes con APs precoz ( $< 2$  años de evolución), para obtener información de predictores de respuesta a la terapia. El hallazgo más llamativo del estudio fue que la corta duración de los síntomas a la inclusión de los pacientes era el principal factor predictor de respuesta<sup>166</sup> (calidad evidencia muy baja).

Un estudio transversal de una cohorte de 283 pacientes estudió el efecto del retraso en la primera visita a consultas de reumatología sobre varios desenlaces funcionales y estructurales. El retraso medio hasta la primera consulta en reumatología fue de 1 año (IQR 0,5-2,9). Mediante regresión múltiple se observó una asociación significativa entre los pacientes atendidos más tardíamente y el desarrollo de erosiones en articulaciones periféricas y un peor HAQ (OR 4,25  $p=0,0019$  y OR 2,2  $p=0,004$ , respectivamente). El retraso diagnóstico mayor de 1 año se asoció con artritis mutilante, menores posibilidades de alcanzar remisión libre de fármaco y peor capacidad funcional. El retraso diagnóstico mayor de 2 años se asoció con menor nivel

de educación, menor índice de masa corporal (IMC), erosiones en articulaciones periféricas y peor HAQ. Los autores concluyeron que el retraso diagnóstico desde el inicio de los síntomas hasta la primera consulta en reumatología estaba relacionado con el desarrollo de erosiones en articulaciones periféricas y un mayor deterioro funcional a largo plazo<sup>167</sup> (calidad evidencia muy baja).

En el ensayo TICOPA, se evaluaron los beneficios de una intervención terapéutica precoz y un seguimiento clínico estrecho (grupo 1: cada 4 semanas) frente a la práctica clínica habitual (grupo 2: cada 12 semanas). Se incluyeron 206 pacientes con APs precoz (< 24 meses de duración de los síntomas). Se observó que las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 a la semana 48 fueron superiores en el grupo 1 frente al grupo 2. Asimismo, se observó un mayor beneficio en el control de la psoriasis y en los índices de capacidad funcional y calidad de vida en los pacientes del grupo 1. En cambio, no se objetivaron diferencias en la progresión radiográfica al final del seguimiento<sup>168</sup> (calidad evidencia muy baja).

### Actualización 2023

Los estudios más recientes sólo han comparado el efecto de la terapia biológica frente a MTX en pacientes naïve a tratamiento, aunque las poblaciones seleccionadas no fueron de inicio reciente. En este sentido hay un ECA cuyo objetivo fue comprobar si en APs naïve a tratamiento, la combinación de golimumab más MTX era superior a MTX solo, en inducir la remisión<sup>169</sup>. La variable principal de eficacia se obtuvo en un 81% en el brazo de iTNF+MTX vs. el 42% en el brazo MTX ( $p=0,004$ ). También se observó una diferencia significativa a favor del brazo iTNF+MTX en la semana 22 para los desenlaces informados por los pacientes (PROs) como los resultados de los cuestionarios HAQ y SF-36. De la misma manera otro ECA cuyo objetivo fue evaluar la eficacia en el tratamiento de la dactilitis en APs naïve a tratamiento se compararon dos estrategias de tratamiento: golimumab más MTX vs. placebo más MTX<sup>170</sup>. Se estudiaron las imágenes por resonancia magnética (RM) de alta resolución, al inicio y a la semana 24. A las 24 semanas se observó la ausencia de lesiones inflamatorias asociadas a dactilitis en el 31,0% (9/29) de todos los pacientes, 53,8% (7/13) de los que recibieron golimumab+MTX vs. el 12,5% (2/16) del grupo que recibió placebo+MTX. Golimumab+MTX redujo más que MTX las puntuaciones de lesiones inflamatorias de PSAMRIS entre el inicio y la semana 24. La erosión y la proliferación ósea no difirieron significativamente.

En un subestudio derivado del ensayo TICOPA no se observaron tampoco diferencias significativas entre los grupos incluidos después de 48 semanas de seguimiento para el subgrupo de pacientes a los que se hicieron ecografía articular y resonancia magnética en las semanas 0 y 48<sup>171</sup>.

En un trabajo reciente realizado en Países Bajos con más de 700 pacientes con APs de inicio, se comprobó que la demora más allá de 12 meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de APs por parte del médico se relacionaba con una menor probabilidad de alcanzar la mínima actividad de la enfermedad o la remisión por DAPSA, tras 3 años de seguimiento. El sexo femenino, las formas de inicio con dolor axial o entesitis y valores de PCR no alterados se relacionaron con mayor retraso diagnóstico<sup>172</sup>.

A la hora de elaborar las recomendaciones, el GE ha sido consciente de la escasez de la evidencia existente sobre la eficacia de la intervención farmacológica precoz y de algunas cuestiones referidas al nivel de calidad de los estudios incluidos, como: a) que aunque los análisis post-hoc se consideran análisis inadecuados y deben interpretarse con mucha precaución, en ocasiones pueden tener justificación para aprovechar la información obtenida en un ensayo clínico; en cualquier caso, si son tenidos en cuenta, debería ser con carácter meramente exploratorio; b) los posibles sesgos a los que suelen estar sujetos los estudios abiertos no aleatorizados, y c) si en un estudio no se realiza valoración radiográfica y sólo se incluyen pacientes con forma oligoarticular-entesítica, no se pueden extrapolar estos datos a otras formas periféricas de APs.

Por lo tanto, los resultados de los distintos estudios identificados van en la misma dirección en cuanto a la eficacia de la intervención farmacológica precoz. De modo que un menor tiempo de evolución parece predecir una mejor respuesta terapéutica. También se alude al hecho de que un retraso en la primera visita al reumatólogo se asocia a mayor daño estructural, peor respuesta a tratamiento con FAME y peor capacidad funcional. De ello se puede inferir, sin que exista una evidencia sólida al respecto, que una intervención farmacológica temprana se podría acompañar de mejores desenlaces desde el punto de vista clínico, de función física, de desenlaces percibidos por el paciente, y de calidad de vida. Por otra parte, la intervención farmacológica con FAME biológicos en pacientes con enfermedad establecida naïve a tratamiento sería superior a la estrategia convencional o a metotrexato en monoterapia.

El GE considera que, aunque la evidencia encontrada no procede de ensayos clínicos aleatorizados, la intervención farmacológica temprana, y posiblemente las estrategias de control estrecho buscando tratamientos por objetivos (T2T), podrían mejorar el pronóstico clínico de los pacientes con APs. No obstante, las estrategias intensivas de control estrecho se pueden acompañar de una mayor incidencia de efectos secundarios.

**Pregunta clínica 10** (Actualizada)

En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia de los FAME sintéticos convencionales en su forma periférica, axial, entesitis y dactilitis?

## Recomendaciones

**Recomendación 17:** En pacientes con artritis psoriásica periférica activa se recomienda, como tratamiento de primera línea, los FAME sintéticos convencionales (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina) **(Recomendación fuerte a favor)<sup>A</sup>**.

- **Recomendación 17.1:** Entre los FAME sintéticos convencionales se considera el metotrexato como el de primera elección, por sus efectos sobre la artritis y la psoriasis **(Recomendación débil a favor)<sup>A</sup>**.
- **Recomendación 17.2:** Estos FAME sintéticos convencionales no se deben utilizar para tratar síntomas de enfermedad axial **(Recomendación débil a favor)<sup>A</sup>**.

<sup>A</sup> Recomendaciones provenientes de pregunta actualizada.

## Justificación detallada

Un ECA que comparó MTX frente a placebo no mostró diferencias significativas en la mayoría de los índices de actividad propuestos, y los únicos beneficios observados fueron en la evaluación global del médico, del paciente y en la afectación cutánea. Sin embargo, hay que tener en cuenta las importantes limitaciones metodológicas que tiene este estudio (los criterios de inclusión seleccionaron pacientes poco activos, el período de reclutamiento fue extremadamente largo, las dosis medias de MTX fueron inferiores a las habituales y hubo un elevado número de pérdidas de pacientes en el seguimiento) que pone en duda la validez del estudio<sup>173,174</sup> (calidad evidencia baja).

Un estudio retrospectivo comparó la evolución de la artritis periférica con una cohorte de un estudio previo de los mismos autores. Los pacientes de la cohorte reciente recibieron dosis superiores de MTX respecto a la cohorte antigua. Al cabo de 24 meses, el 68% de los pacientes de la nueva cohorte mejoraron en más de un 40% los recuentos articulares con respecto a la cohorte antigua<sup>175</sup> (calidad evidencia muy baja).

Un ECA evaluó la eficacia del MTX asociado a un AINE durante tres o seis meses. El grupo con tratamiento continuo de MTX tuvo una mejoría significativa en el número de articulaciones dolorosas (NAD) e inflamadas (NAI)<sup>164</sup> (calidad evidencia baja).



En el estudio TICOPA (estrategia *treat to target*) en pacientes con APs precoz, el 22% de los pacientes que recibieron MTX en monoterapia alcanzaron la mínima actividad de la enfermedad<sup>168</sup>.

Al evaluar la eficacia de leflunomida (LFN) se identificaron varios estudios. En un estudio observacional prospectivo la mayoría de los pacientes (86,4%) obtuvieron respuesta PsARC, con una disminución media del NAD y NAI. Por otro lado, más de la mitad de los pacientes con dactilitis (51,2%) experimentaron una mejoría significativa<sup>176</sup> (calidad evidencia muy baja).

Otros estudios que evaluaron la eficacia de LFN sola, frente a MTX o en combinación con este no hallaron diferencias significativas entre las distintas intervenciones<sup>177,178</sup> (calidad evidencia baja/muy baja).

En la evaluación de la eficacia de sulfasalazina (SSZ) se identificó una RS que no ofreció información detallada sobre los resultados de los estudios y resume las siguientes conclusiones: SSZ fue efectiva para el tratamiento de artritis periférica; dos estudios comunicaron datos sobre dactilitis sin encontrar diferencia significativa entre SSZ y placebo; un estudio no halló beneficio significativo sobre el placebo en entesitis; en un pequeño estudio (20 pacientes) casos-control, la SSZ no tuvo efecto sobre la progresión radiográfica<sup>179</sup>.

### Actualización 2023

Desde la última actualización de la ESPOGUÍA no se han publicado nuevos estudios donde se evalúe la eficacia de LFN o SSZ. Tampoco se ha publicado ningún artículo que tuviera como objetivo principal evaluar la eficacia del MTX en APs; es por ello que la evidencia identificada en la actualización de esta pregunta clínica es escasa y de desigual calidad metodológica. El GE ha considerado de utilidad incluir otros estudios que, aunque no cumplen los criterios de inclusión porque la comparación no es de MTX frente a placebo, pueden ayudar a mantener la vigencia de las recomendaciones.

Respecto a la artritis periférica, se ha identificado un ECA (estudio SEAM-PsA) que comparó tres ramas de tratamiento: MTX, etanercept y etanercept más MTX. En ausencia de un grupo control, MTX en monoterapia mostró eficacia con respecto a las medidas que valoraban artritis periférica (50,7%, 30,6% y 13,8% para las respuestas ACR20, 50 y 70, respectivamente) y mejora de la función física (-0,41) a las 24 semanas. El hecho de que la dosis máxima fuera de 20 mg/semanales pudo subestimar los resultados de MTX<sup>180</sup>. Otro ECA identificado (estudio COMPLETE-PsA) mostró que el tratamiento con MTX disminuyó la actividad, medida por PASDAS y DAPSA, de 4,9(1,0) a 3,7(1,3) y de -10,0 (-23,8-0,0) respectivamente<sup>181</sup>.

No se ha identificado suficiente evidencia acerca del papel del MTX en la inhibición del daño estructural y la progresión radiológica. En el estudio SEAM-PsA la progresión radiográfica en el brazo de MTX fue muy baja, con un cambio medio de 0,08 desde el inicio hasta la semana 48. El 89,4% de los pacientes no progresaron. Sin embargo, el daño radiográfico basal era bajo en esta población, lo que posiblemente contribuyó a una baja tasa de progresión radiográfica<sup>180</sup>.

También es escasa la evidencia sobre la eficacia de MTX en el tratamiento de la afectación predominantemente entesítica. En el SEAM-PsA, el grupo de MTX en monoterapia tuvo una resolución del 43,1% y un 51% del total de la entesitis a las 24 y 48 semanas, respectivamente, sin diferencias respecto al tratamiento con etanercept en monoterapia a las 24 semanas (52,6%;  $p=0,11$ ) aunque sí a las 48 semanas (66,3%;  $p=0,01$ )<sup>180</sup>.

Respecto a las formas de APs con presencia de dactilitis en el estudio SEAM-PsA, el grupo de MTX en monoterapia tuvo una resolución del 65,2% del total de la dactilitis a las 24 semanas, no encontrándose diferencia respecto al tratamiento de etanercept en monoterapia (76,4%;  $p=0,12$ ) o a la combinación de etanercept y MTX (79,3%;  $p=0,05$ )<sup>180</sup>.

Se ha identificado otro ECA (estudio GO-DACT) ( $n=44$  pacientes; dos brazos: golimumab más MTX y MTX más placebo; dosis máxima de MTX 25 mg/semanales). La variable de resultado principal fue el cambio de puntuación de gravedad de la dactilitis desde el inicio hasta la 24 semana (DDS). Como criterios secundarios se incluyeron: el cambio desde el inicio en el índice de dactilitis de Leeds (LDI) y la remisión de la dactilitis al final del estudio. Los resultados mostraron mayor eficacia en el grupo de GOL/ MTX. Los cambios en el LDI también fueron mayores en este grupo. La tasa de remisión de la dactilitis fue baja y similar en ambos grupos (30% y 18,1%, respectivamente;  $p=0,47$ )<sup>170</sup>. Se ha identificado otro ECA ( $n=51$  pacientes con APs de reciente comienzo) que no mostró diferencias, en los resultados relacionados con la dactilitis, entre el grupo GOL con MTX y el grupo con MTX en monoterapia ( $p=0,31$ )<sup>169</sup>.

No se ha identificado nueva evidencia sobre FAMEsc en el tratamiento de la manifestación axial en la APs.

El GE considera que, a pesar de tener un bajo nivel de evidencia, los FAMEsc, resultan una alternativa costo-efectiva como primera línea de tratamiento en la artritis periférica. Y teniendo en cuenta las recomendaciones de otros organismos como EULAR y GRAPPA se emite una recomendación fuerte. También se ha emitido una recomendación débil cuando se considera MTX como primera elección.

Respecto al tratamiento de la entesitis y dactilitis, se han publicado varios artículos donde se evaluó, como objetivo secundario, el efecto del MTX sobre estas manifestaciones. En ninguno de estos estudios hubo comparación con un grupo placebo lo que condiciona las conclusiones sobre su eficacia. A pesar de ello, la proporción significativa de respondedores podría respaldar el uso de MTX para la entesitis en la APs. Debido a estos resultados, en la actualización de las recomendaciones del GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Arthritis*), del año 2021, se recomendó, de manera condicional, su uso para el tratamiento inicial de la entesitis y dactilitis<sup>182</sup>. Una de las condiciones en que se pueden utilizar es la presencia de artritis periférica asociada. Si a pesar del tratamiento anterior, no se consigue una buena respuesta, el uso de FAMEb o FAMEsd sería la opción correcta.

El uso de FAMEsc en las formas axiales no está justificado. El GE ha emitido una recomendación débil debido a la escasa evidencia y a que es improbable que en un futuro se realicen estudios que aborden esta cuestión.

**Pregunta clínica 11** (Nueva)

En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia de los Inhibidores de IL-23 e inhibidores de IL-17 y los fármacos sintéticos de diana específica (inhibidores de JAK y apremilast), en su forma periférica, axial, entesitis y dactilitis?

## Contexto/Antecedentes

La APs es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar hasta un tercio de los pacientes con psoriasis<sup>183</sup>. Esta patología se puede asociar a destrucción articular y discapacidad crónica en un porcentaje amplio de pacientes, por lo que el abordaje terapéutico intensivo de la enfermedad es prioritario para evitar las secuelas a largo plazo<sup>184</sup>. Dentro de los recursos terapéuticos disponibles, las terapias biológicas y los fármacos sintéticos de diana específica han demostrado ser eficaces en controlar los signos y síntomas asociados a la enfermedad, mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar las secuelas a largo plazo. Dentro de las terapias biológicas, los inhibidores del TNF fueron los primeros en aparecer en el mercado y con los que se ha acumulado más experiencia durante los últimos 25 años. Sin embargo, en la última década, nuevos FAME biológicos, así como FAME sintéticos de diana específica han sido aprobados. Poder establecer su eficacia en los distintos dominios musculoesqueléticos que componen la enfermedad psoriásica es fundamental para diseñar protocolos de actuación en práctica clínica diaria.

## Recomendaciones

**Recomendación 18:** En pacientes con artritis psoriásica activa, tras fallo y/o intolerancia a un FAME sintético convencional o FAME biológico (inhibidores del TNF), se recomienda el uso de inhibidores de IL-17A, IL-17A/F e inhibidores de JAK para las manifestaciones periférica, axial, entesitis y dactilitis\* (**Recomendación fuerte a favor**)<sup>N</sup>.

\* Como información complementaria, en el Anexo 2 se incluyen las recomendaciones de la Guía anterior.

**Recomendación 19:** En pacientes con artritis psoriásica activa, tras fallo y/o intolerancia a un FAME sintético convencional o FAME biológico (inhibidores del TNF), se recomienda el uso de inhibidores de IL-23 para las manifestaciones periférica, entesitis y dactilitis\* (**Recomendación fuerte a favor**)<sup>N</sup>.

\* Como información complementaria, en el Anexo 2 se incluyen las recomendaciones de la Guía anterior.

**Recomendación 20:** En pacientes con artritis psoriásica activa, tras fallo y/o intolerancia a un FAME sintético convencional o FAME biológico (inhibidores del TNF), se recomienda el uso de los fármacos inhibidores de IL-17A, IL-17A/F, IL-12/23 e IL-23 e inhibidores de JAK para el control del daño estructural\* (**Recomendación fuerte a favor**)<sup>N</sup>.

\* Como información complementaria, en el Anexo 2 se incluyen las recomendaciones de la Guía anterior.

**Recomendación 21:** En pacientes con artritis psoriásica activa, tras fallo y/o intolerancia a un FAME sintético convencional, se puede considerar el uso de apremilast para las manifestaciones periférica, entesitis y dactilitis (**Recomendación débil a favor**)<sup>N</sup>.

<sup>N</sup> Recomendaciones provenientes de pregunta nueva.

#### Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de subgrupo:
  - *Pacientes ≥65 años:* En pacientes de edad ≥65 años, fumadores activos (o con historia de tabaquismo intenso), riesgo de cáncer, u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones terapéuticas distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario, y en caso de necesidad de uso de inhibidores de JAK, se empleará la dosis más baja posible.
  - *Pacientes con artritis psoriásica axial:* El único agente con ECA que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la artritis psoriásica axial es secukinumab, un inhibidor de IL-17A. Evidencia indirecta sugiere que los inhibidores del TNF, o de otros IL-17A e IL-17A/F, así como los inhibidores de JAK podrían ser opciones de tratamiento para este dominio de la enfermedad.
  - *Grupos de fármacos:* Aunque existen ciertas diferencias entre los diferentes inhibidores de IL-17 (A y A/F) y entre los diferentes inhibidores de JAK, el grupo elaborador ha asumido que las recomendaciones deberían ser realizadas por grupos de fármacos al no poder demostrar (todavía no existen ensayos *head to head* en artritis psoriásica entre fármacos de la misma familia) que las diferencias en el mecanismo de acción entre ellos puedan suponer una diferencia en su eficacia o su perfil de seguridad.
  - Sin embargo, existen dos tipos de IL-17 con diferente mecanismo de acción: 1) inhibidores de IL-17A (secukinumab e ixekizumab) y 2) inhibidor de IL-17A y F (bimekizumab). Por lo tanto, a los efectos de la ESPOGUÍA se incluyen todos ellos como inhibidores de IL-17 (iIL-17).

- FAME de diana específica: 1) inhibidor de PDE4 (apremilast) y 2) inhibidores de JAK (tofacitinib y upadacitinib).

## Justificación

Estas recomendaciones se han realizado en base a los resultados de ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, de los fármacos inhibidores de IL-17, de IL-23, inhibidores de JAK y apremilast, donde las variables estudiadas han sido desenlaces primarios o secundarios y han demostrado diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo, tanto en pacientes naïve como refractarios y/o intolerantes a terapia biológica. Aunque algunos desenlaces, como el enlentecimiento del daño estructural, no han podido ser demostrados en todas las ramas de tratamiento de los ensayos de los inhibidores de IL-23, el GE considera que estos fármacos tienen un efecto clínicamente significativo en este dominio, y que el limitado tamaño muestral de estos ensayos, junto con los buenos resultados del grupo placebo, han dificultado alcanzar este objetivo. El GE considera que este hecho no debería limitar la fuerza de las recomendaciones de los inhibidores de IL-23 en el enlentecimiento del daño estructural.

Por el momento no se dispone de una definición consensuada de artritis psoriásica axial, por lo que los estudios donde se ha evaluado este dominio han sido escasos y heterogéneos entre sí. El único ensayo clínico diseñado para evaluar la eficacia de un fármaco en este dominio es el estudio MAXIMISE de secukinumab, donde utilizando una definición clínica del dominio axial, se demostró la eficacia de secukinumab 150 mg y 300 mg sc frente a placebo<sup>185</sup>. Aunque ningún otro inhibidor de IL-17 ni inhibidores de JAK disponen de ensayos específicos en este dominio, la indicación aprobada en espondiloartritis axial hace presuponer su eficacia en la artritis psoriásica axial.

Sin embargo, la evidencia de los inhibidores de IL-23 en este dominio es menor. Aunque actualmente el ensayo STAR está en marcha, y existen análisis post-hoc que sugieren la eficacia de los inhibidores de IL-23 en artritis psoriásica axial<sup>186</sup>, no se dispone por el momento de evidencia basada en ECA por lo que, sumado a los resultados negativos de la eficacia de estas moléculas en espondiloartritis axial<sup>187</sup>, determina que el GE no emita una recomendación sobre el uso de los inhibidores de IL-23 en artritis psoriásica axial, a la espera de obtener una mayor evidencia.

## Justificación detallada

### FAME biológicos

#### *Inhibidores de la interleucina 17*

##### *Inhibidores de IL-17A*

Se han identificado 11 ECA que evaluaron la eficacia y seguridad de los Inhibidores de IL-17A durante 12-24 semanas.

Los estudios SPIRIT-P1<sup>188</sup> (pacientes con APs activa tanto *naïve* a FAMEb como tratados previamente con FAMEsc) y SPIRIT-P2<sup>189</sup> (pacientes previamente tratados con FAMEsc y respuesta inadecuada o intolerancia a fármacos inhibidores del TNF) incluyeron 679 pacientes que recibieron ixekizumab 80 mg sc. cada 4/2 semanas o placebo, durante 24 semanas.

Los estudios FUTURE 1<sup>190</sup>, 2<sup>191</sup>, 3<sup>192</sup>, 4<sup>193</sup> y 5<sup>194</sup>, MAXIMISE<sup>195</sup>, ACHILLES<sup>196</sup>, ULTIMATE<sup>197</sup> y CHOICE<sup>198</sup>) incluyeron 3880 pacientes que recibieron secukinumab 300/150/75 mg frente a placebo durante 12-24 semanas. Los estudios FUTURE y CHOICE evalúan como desenlace principal la afectación periférica e incluyeron pacientes con APs activa y *naïve* a tratamiento o con respuesta inadecuada a FAMEsc o inhibidores del TNF. El estudio MAXIMISE evalúa las manifestaciones axiales. El ACHILLES se centró en la resolución de la entesitis del talón y mejora de la carga de enfermedad debida a la entesitis. El ensayo ULTIMATE evalúa la inhibición de la sinovitis, detectada por ECO Doppler.

Los estudios AMVISION 1 y AMVISION 2<sup>199</sup> incluyeron 962 pacientes que recibieron brodalumab 140/210 mg (en administración subcutánea y pauta de día 1, semanas 1 y 2 y después cada 2 semanas) frente a placebo durante 24 semanas. En el AMVISION 1 se incluyeron pacientes con mala respuesta o intolerancia a FAMEsc; mientras que en el 2 no se incluyó este criterio.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada dado que en varios de los ensayos clínicos no estaba claro si se hizo una ocultación de la asignación y si hubo un cegamiento de la variable de resultado.

Por tanto, la evidencia demuestra que los inhibidores de IL-17A presentan diferencias significativas frente a placebo tanto en reducir los síntomas periféricos y el daño estructural como en la resolución de la entesitis y dactilitis, así como del dominio axial. En cuanto a los efectos indeseables, todos los fármacos de esta familia muestran un perfil de riesgo bajo, siendo las infecciones del tracto respiratorio superior las más frecuentes. Las infecciones por hongos, sobre todo por *Candida Albicans*, parecen ser un efecto adverso asociado a esta familia de fármacos, ya que IL-17 está implicado en la defensa de los hongos en las barreras mucocutáneas.

Sin embargo, la gran mayoría de estas infecciones fueron puntuales, respondieron bien a la terapia y raramente llevaron a la suspensión del fármaco.

**Otras consideraciones:** El GE, en base a su experiencia, considera que los inhibidores de IL-17A pueden utilizarse en los dominios de artritis, entesitis, dactilitis, así como en el dominio axial de la artritis psoriásica. Todos ellos han sido evaluados como desenlaces primarios o secundarios en ensayos clínicos fase III llevados a cabo con tal propósito, demostrando una superioridad estadísticamente significativa sobre placebo. Los resultados de los estudios de seguimiento abierto de estos pacientes confirmaron estos resultados.

### *Inhibidores de IL-17A/F*

Se han identificado dos ECA (estudios BE OPTIMAL<sup>200</sup>; estudio BE COMPLETE<sup>201</sup> que evaluaron la eficacia y seguridad de bimekizumab (160 mg) frente a placebo durante 24 semanas en 1112 pacientes.

El ensayo BE OPTIMAL evaluó la eficacia y seguridad de bimekizumab en pacientes con APs activa naïve a tratamiento biológico. Incluyó 1163 pacientes que fueron aleatorizados 431 a la rama de bimekizumab 160 mg, 140 al comparador activo con adalimumab 40 mg y 281 a la rama placebo. En una publicación vinculada se evaluaron los pacientes que completaron la semana 52 del ensayo BE OPTIMAL<sup>202</sup>.

El ensayo BE COMPLETE evaluó la eficacia y seguridad de bimekizumab en pacientes con AP activa y respuesta inadecuada o intolerancia a fármacos inhibidores del TNF. Incluyeron un total de 556 pacientes (267 en la rama de bimekizumab 160 mg y 133 en la rama de placebo).

Los resultados sobre resolución de entesitis y dactilitis se publicaron agregando los ECA BE COMPLETE y BE OPTIMAL.

La calidad global de la evidencia fue considerada alta.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que bimekizumab presenta diferencias significativas frente a placebo tanto en reducir los síntomas periféricos y el daño estructural como en la resolución de la entesitis y dactilitis, con un perfil de seguridad similar al de otras moléculas inhibidores de IL-17A.

El GE, en base a la evidencia y a su propia experiencia, considera que los inhibidores de IL-17A y F pueden utilizarse en los dominios de artritis, entesitis, dactilitis, así como en el dominio axial de la artritis psoriásica. Todos ellos han sido evaluados como desenlaces primarios o secundarios en ensayos clínicos fase III llevados a cabo con tal propósito, demostrando una superioridad estadísticamente significativa sobre placebo. La excepción la constituye el dominio axial, que no ha sido



estudiado de manera directa en los ensayos clínicos de bimekizumab. Sin embargo, la eficacia de otros inhibidores de IL-17 en este dominio y la eficacia demostrada de bimekizumab en espondiloartritis axial<sup>51</sup>, determina que el GE recomiende esta molécula en el dominio axial de la artritis psoriásica.

### *Inhibidores de la interleucina 23*

Se han identificado 5 estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de los inhibidores de IL-23 durante 24 semanas.

Los estudios KEEPSAKE-1/2<sup>203,204</sup> evaluaron la eficacia y seguridad de risankizumab 150 mg frente a placebo en pacientes naïve y resistentes a terapia biológica.

Los estudios DISCOVER-1/2<sup>205,206</sup> y el estudio COSMOS<sup>207</sup> evaluaron la eficacia y seguridad de guselkumab 100 mg frente a placebo en pacientes naïve y resistentes a terapia biológica.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada dado que en varios de los ensayos clínicos no estaba claro si se hizo una ocultación de la asignación o no se describió la generación de la secuencia de aleatorización.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que los resultados de estos ensayos clínicos confirman la eficacia de los inhibidores de IL-23 en los dominios de artritis, entesitis y dactilitis, así como un enlentecimiento del daño estructural, aunque en algunos subgrupos no se llegaron a alcanzar diferencias significativas. Los efectos adversos fueron en su mayoría leves, mostrando un perfil de beneficio y seguridad favorables.

El dominio axial sólo ha sido estudiado en análisis *post-hoc*, mostrando resultados positivos. Sin embargo, el hecho de no tener indicación en EspAax y la falta de evidencia directa de los ensayos clínicos en APs (el dominio axial no fue variable primaria ni secundaria en ninguno de estos ensayos), hace que el GE considere no recomendar este grupo de fármacos en el dominio axial de la artritis psoriásica, a la espera de que se genere una mayor evidencia.

### *Fármacos sintéticos de diana específica*

#### *Inhibidores de JAK*

Se han identificado 4 estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de los inhibidores de JAK.

Los estudios OPAL-BEYOND<sup>208</sup> y OPAL- BROADEN<sup>209</sup> evaluaron la eficacia y seguridad de tofacitinib 5 mg o 10 mg frente a placebo en pacientes naïve y resistentes a terapia biológica.

El estudio SELECT PsA-1<sup>210</sup> y el SELECT PsA-2<sup>211</sup> evaluaron la eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg/30 mg frente placebo en pacientes naïve y resistentes a terapia biológica.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a que en algunos de los estudios no estaba clara la generación aleatoria de la secuencia ni la ocultación de la asignación y había riesgo alto de resultados incompletos

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados de estos ensayos clínicos confirman la eficacia de los inhibidores de JAK en los dominios de artritis, entesitis y dactilitis, así como un enlentecimiento del daño estructural. Aunque el perfil de seguridad de los fármacos inhibidores de JAK, derivado de los ensayos clínicos en APs no difiere de los observados con otros fármacos, como los inhibidores del TNF o de IL-17, los resultados recientes de un ensayo clínico fase IV en artritis reumatoide ha limitado el uso de estos fármacos a determinados contextos clínicos. Aunque el estudio ORAL SURVEILLANCE<sup>212</sup> evaluó solo pacientes con AR > 50 años de edad con factores de riesgo cardiovascular que iniciaron tratamiento con tofacitinib o terapia con inhibidores del TNF (etanercept o adalimumab, dependiendo de la región), las autoridades internacionales han extrapolado los hallazgos del estudio a todos los inhibidores de JAK y a todas sus indicaciones<sup>213</sup>.

Durante una mediana de seguimiento de 4 años, la incidencia de MACE y cáncer fue mayor con las dosis combinadas de tofacitinib (3,4 %; 98 pacientes y 4,2 %, 122 pacientes, respectivamente) que con un inhibidor del TNF (2,5 %; 37 pacientes y 2,9%; 42 pacientes). Los índices de riesgo fueron 1,33 (IC 95 %: 0,91 a 1,94) para MACE y 1,48 (IC 95 %: 1,04 a 2,09) para los cánceres; por tanto, no se demostró la no inferioridad de tofacitinib. Las incidencias de infecciones oportunistas (incluidos herpes zoster y tuberculosis), todos los herpes zóster (graves y no graves) y cáncer de piel no melanoma fueron mayores con tofacitinib que con un inhibidor del TNF<sup>212</sup>.

El GE ha tenido en cuenta que, debido a estos resultados, la EMA aconseja que todos los inhibidores de JAK sólo deben utilizarse en los pacientes en caso de no disponer de alternativas de tratamiento adecuadas: personas de 65 años o más, fumadores actuales o antiguos fumadores, personas con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, o aquellos con otros factores de riesgo de malignidad. También se recomienda su uso cauteloso en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV distintos de los enumerados anteriormente. Estas recomendaciones se aplican independientemente de la indicación del fármaco.

## *Apremilast*

Se han identificado cinco ECA que evaluaron la eficacia de apremilast (20/30 mg) frente a placebo. Se trata de los estudios ACTIVE<sup>214</sup> y los PALACE 1<sup>215</sup>, 2<sup>216</sup>, 3<sup>217</sup>, 4<sup>218</sup>. Tras la realización de un metaanálisis con estos cinco estudios, se vio que los porcentajes de respuesta ACR20 fueron del 30,8% en los tratados con apremilast frente a un 16,7% en el grupo placebo (RR 1,87; IC95% 1,57 a 2,23).

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada dado que no estaba clara la generación aleatoria de la secuencia ni la ocultación de la asignación en algunos de los ensayos.

La seguridad del fármaco fue óptima, y en los resultados de los ensayos los porcentajes de efectos adversos fueron similares o en algunos casos numéricamente inferiores a placebo.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados de estos ensayos clínicos confirman la eficacia de apremilast en los dominios de artritis, entesitis y dactilitis, aunque su efecto es moderado, especialmente en los desenlaces más estrictos, como la respuesta ACR70. Además, no se ha demostrado que apremilast frene el daño estructural. Los efectos adversos fueron en su mayoría leves, mostrando un perfil de beneficio y seguridad favorables

El GE, en base a la evidencia y a su propia experiencia, considera que apremilast podría utilizarse para las manifestaciones de artritis periférica, entesitis y dactilitis en pacientes con actividad de la enfermedad de grado moderado y con bajo riesgo de progresión de daño estructural.

## **Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación**

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

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

Por otra parte, el empleo de terapias antirreumáticas, entre las que se encuentran los fármacos sintéticos de diana específica y los FAME biológicos, es frecuente en

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

### **Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes**

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

### **Utilización de recursos**

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

### **Monitorización y evaluación**

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

### **Prioridades de investigación**

Son necesarios estudios de comparación directa *head to head* entre los diferentes tratamientos aprobados para artritis psoriásica. Esto permitirá un mejor posicionamiento de los mismos en las estrategias de tratamiento en la artritis psoriásica.

Es necesaria una definición consensuada de artritis psoriásica axial, con el objetivo de conseguir grupos de pacientes homogéneos que permitan desarrollar estudios epidemiológicos y ensayos clínicos.

Son necesarios estudios donde variables secundarias como la entesitis o la dactilitis sean el desenlace principal. Esto nos permitirá tener una mayor evidencia sobre la eficacia de los diferentes tratamientos en estos dominios.

Son necesarios estudios de biomarcadores que permitan personalizar los tratamientos en los pacientes con artritis psoriásica.

### Pregunta clínica 12 (Nueva)

En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia, efectividad y seguridad de los inhibidores IL-17, IL-23, IL-12/23 o de los inhibidores de JAK frente a los inhibidores del TNF?

## Contexto/Antecedentes

El número de opciones terapéuticas para tratar la APs ha aumentado sustancialmente en la última década. Sobre la base de la evidencia científica emergente con diferentes agentes, se han publicado varias recomendaciones de consenso ampliamente utilizadas para guiar el tratamiento de la APs. Aunque las opciones de tratamiento distintas a los inhibidores del TNF (inhibidores de IL-17A, IL-17A/F, IL-12/23, IL-23, inhibidores de JAK, inhibidores de PDE4) han demostrado superioridad frente a placebo en los ECA, el rendimiento de estas novedosas opciones es menos conocido en el ámbito de la vida real. Por otro lado, el orden y la jerarquía de uso de estos fármacos es prácticamente desconocido. Además, la selección de una diana sobre otra es un delicado equilibrio entre la eficacia/efectividad y la seguridad. Por ello, los clínicos necesitan información de calidad de cara al uso de estas distintas dianas terapéuticas en el escenario de la práctica clínica cotidiana<sup>182,219,220</sup>.

## Recomendaciones

**Recomendación 22:** En pacientes con artritis psoriásica se recomienda el uso de cualquier FAME biológico (inhibidores del TNF, IL-17A y 17A/F, IL-23, IL-12/23) o un inhibidor de JAK ya que no hay evidencia de que exista diferencia en la eficacia, efectividad y seguridad, al margen de la diferencia de eficacia en las manifestaciones extramusculoesqueléticas (**Recomendación fuerte a favor**)<sup>N</sup>.

<sup>N</sup> Recomendación proveniente de pregunta nueva.

### Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de subgrupo
  - *Pacientes ≥65 años:* En pacientes de edad ≥65 años, fumadores activos (o con historia de tabaquismo intenso), riesgo de cáncer, u otros factores de riesgo cardiovascular, se priorizarán opciones terapéuticas distintas a los inhibidores de JAK. En este escenario, y en caso de necesidad de uso de inhibidores de JAK, se empleará la dosis más baja posible
  - *Pacientes con artritis psoriásica axial:* El único agente con un ECA que demuestra eficacia para el tratamiento de la artritis psoriásica axial es secu-

kinumab, un inhibidor de IL-17A. Evidencia indirecta sugiere que los inhibidores del TNF o de otros IL-17A e IL-17A/F, así como y los inhibidores de JAK podrían ser opciones de tratamiento para este dominio de la enfermedad.

## Justificación

Estas recomendaciones se han realizado en base a los resultados obtenidos de los estudios para los fármacos inhibidores del TNF, IL-17, IL-23, IL-12/23 e inhibidores de JAK. Las conclusiones obtenidas muestran que la eficacia/efectividad de las distintas terapias biológicas empleadas para el tratamiento de la artritis psoriásica es similar, sin una evidencia sólida de superioridad de una diana sobre otra. Las terapias frente a IL-17 e IL-23 parecen superiores a los inhibidores del TNF sólo sobre el dominio cutáneo de la enfermedad, pero resultan similares sobre el dominio musculoesquelético (artritis, entesitis, dactilitis). Los inhibidores JAK tienen un rendimiento similar a las otras dianas, pero las connotaciones de seguridad de estos fármacos que afectan a los subgrupos expuestos anteriormente, aconsejan su uso tras las terapias biológicas. Estas recomendaciones están en línea con las recientes recomendaciones EULAR 2023 de manejo de la artritis psoriásica<sup>221</sup>.

## Justificación detallada

### Inhibidores de la interleucina 17

#### *Inhibidores de la interleucina 17A*

#### *Secukinumab vs. Adalimumab*

Se ha identificado un ECA (estudio EXCEED<sup>222</sup>) que evaluó la eficacia y seguridad de secukinumab frente a adalimumab en 853 pacientes con artritis psoriásica activa naïve a tratamiento biológico (49% de mujeres; edad media 49±12,4 años). Se administraron 300 mg de SEC por vía subcutánea al inicio del estudio, en las semanas 1, 2, 3 y 4, y después cada 4 semanas hasta la semana 48. ADA se administró cada 2 semanas desde el inicio hasta la semana 50 en dosis de 40 mg.

Los perfiles de seguridad de SEC y ADA coincidieron con estudios previamente publicados. Los eventos adversos emergentes del tratamiento se observaron en 330 (77%) de los 426 pacientes del grupo de SEC y en 338 (79%) de 427 pacientes del grupo de ADA. Se comunicaron 2 casos de EII en el grupo de SEC. Ambos casos de EII, fueron reagudizaciones en pacientes con historial previo de EII.

**Otras consideraciones:** En análisis post hoc enfocados a entesitis, ésta estuvo presente al inicio del estudio en 498 de 851 pacientes (58,5%) según la evaluación LEI y en 632 de 853 pacientes (74,1%) según la evaluación SPARCC<sup>223</sup>. Los pacientes con

entesitis inicial generalmente presentaron una mayor actividad de la enfermedad. Proporciones similares de pacientes que recibieron SEC y ADA lograron la resolución de LEI y SPARCC en las semanas 24 (SEC: LEI/SPARCC 49,6 %/45,8 %; ADA: LEI/SPARCC 43,6 %/43,5 %) y 52 (SEC: LEI/SPARCC 60,7%/53,2%; ADA: LEI/SPARCC 55,3%/51,4%), con un tiempo medio comparable hasta la resolución de la entesitis. Las mejoras fueron similares para ambos fármacos en los sitios de entesitis individuales. La resolución de la entesitis con SEC y ADA se asoció con mejoras en la calidad de vida en la semana 52.

Adicionalmente, se han identificado dos estudios de comparación indirecta entre fármacos ajustados por emparejamiento (MAIC). Uno de ellos, comparó SEC frente a infliximab (IFX) concluyendo que no hubo diferencias en las respuestas ACR 20/50/70 entre SEC 300 mg e IFX en las semanas 6/8 y 14/16 (ambas ajustadas por placebo) y en la semana 24 (no ajustadas por placebo)<sup>224</sup>. En la semana 54/52, las respuestas ACR 20/50 no ajustadas por placebo fueron mayores con SEC 300 mg que con IFX (OR 2,72; IC95%: 1,33 a 5,57; p=0,006 y 2,69; IC95% 1,41 a 5,11; p=0,003), respectivamente. Estas observaciones no se modificaron cuando se aplicaron métodos de imputación alternativos. El otro estudio comparó SEC frente a etanercept (ETA) concluyendo que las tasas de respuesta ACR 20/50/70 a la semana 24 fueron estadísticamente más altas en los pacientes tratados con SEC que con ETA (ACR20: OR 3,28; IC95% 1,69 a 6,38; p<0,001; ACR50: OR 1,90; IC95% 1,04 a 3,50; p=0,038, y ACR70: OR 3,56; IC95% 1,51 a 8,40; p=0,004)<sup>225</sup>.

La calidad de la evidencia se ha considerado moderada debido a la imprecisión ya que el IC95% cruza la línea del no efecto.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que SEC no presenta diferencias significativas frente a ADA tanto en reducir los síntomas/signos de enfermedad periférica y el daño estructural, como en la resolución de la entesitis y la dactilitis.

### *Ixekizumab vs. Adalimumab*

Se ha identificado un estudio pivotal fase IIIb/IV, multicéntrico, aleatorizado y abierto (SPIRIT-H2H)<sup>226</sup> y su estudio de extensión (SPIRIT-H2H)<sup>227</sup> que evaluaron la eficacia y seguridad de Ixekizumab (IXE) frente a ADA en un total de 566 pacientes (44,8% de mujeres) con APs activa sin tratamiento con FAME biológico y respuesta inadecuada a FAMEsc.

La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido a la falta de cegamiento y la imprecisión asociada al IC que cruzó la línea de no efecto o cruzó al umbral del efecto clínicamente relevante.

Se produjeron menos eventos adversos graves en los pacientes tratados con IXE (4,2% frente a 12,4%) y menos suspensiones del tratamiento debido a eventos adversos (4,2% frente a 7,4%); RR: 0,34 IC95%: 0,18 a 0,65. Las infecciones graves fueron numéricamente inferiores en el tratamiento con IXE en comparación con ADA (1,8% frente a 2,8%); RR: 0,34 (IC95% 0,18 a 0,65), mientras que el número de infecciones por *Cándida* fue mayor en el grupo tratado con IXE (2,5% frente a 1,1%). Se notificaron dos casos de EII en el grupo tratado con IXE durante el período de las semanas 0-24 (1 caso de enfermedad de Crohn y otro de colitis ulcerosa). No se observaron casos en el período de 24-52 semanas. No se produjo ningún caso en el grupo tratado con ADA.

**Otras consideraciones:** En el estudio SPIRIT H2H toda la población incluida no había sido previamente expuesta a FAME biológicos, por lo que se desconoce el rendimiento de ambas dianas fuera de este escenario. Por otra parte, al comparar los pacientes que logran respuesta completa (ACR50 + PASI100), frente a los que sólo logran respuesta articular (ACR50), o los que sólo logran respuesta cutánea (PASI100), los grupos de respuesta completa lograron tasas significativamente ( $p < 0,05$ ) más altas de objetivos duros como la MDA y la VLDA en las semanas 24 y 52. Los objetivos de respuesta DAPSA (baja actividad y remisión), la resolución de entesitis y dactilitis, así como la mejora del HAQ-DI, también fueron significativamente más altas ( $p < 0,001$ ) en las semanas 24 y 52, en los respondedores completos con respecto a los grupos que sólo lograron respuesta cutánea o los que no lograron respuesta alguna.

IXE como monoterapia o en combinación con FAME sc mostró una respuesta similar, mientras que la respuesta de ADA estuvo influenciada por el uso de FAME sc (MTX). Logro simultáneo de ACR50 y PASI100: monoterapia, IXE 37,8%, ADA 19,0%;  $p=0,007$ ; terapia combinada, IXE 39,9%, ADA 29,1%;  $p=0,026$ . ACR50: monoterapia, IXE 51,1%, ADA 41,7%;  $p=0,227$ ; terapia combinada, IXE 49,2%, ADA 53,3%;  $p=0,479$ . PASI100: monoterapia, IXE 65,6%, ADA 34,5%;  $p \leq 0,001$ ; terapia combinada, IXE 63,7%, ADA 44,2%;  $p \leq 0,001$ . Estos datos apoyan el uso de IXE en monoterapia, mientras que sugieren que la combinación ADA + MTX tiene mejor rendimiento que ADA en monoterapia.

La calidad de la evidencia se ha considerado baja debido a la imprecisión bien porque el IC95% cruza la línea del no efecto o del efecto clínicamente relevante o porque en algunos casos los pacientes sabían qué tratamiento estaban recibiendo y es posible que informaran a los investigadores, mientras les estaban evaluando.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que IXE no presenta diferencias significativas frente a ADA tanto en reducir los síntomas/signos de enfermedad periférica y el daño estructural, como en la resolución de la entesitis y la dactilitis.



## *Inhibidores de la interleucina 17A/F*

### *Bimekizumab vs. Adalimumab*

Se ha identificado un estudio que comparó la eficacia y seguridad del bimekizumab (BIME) frente a ADA (BE OPTIMAL)<sup>200</sup>. Se trata de un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración, con un principio activo de referencia (ADA). Los participantes fueron asignados aleatoriamente mediante un sistema interactivo de voz (3:2:1, estratificado por región y número de erosiones óseas al inicio) a bimekizumab 160 mg cada 4 semanas, placebo cada 2 semanas, o al grupo de referencia (ADA 40 mg cada 2 semanas), todos ellos administrados por vía subcutánea. En la semana 16, los pacientes asignados aleatoriamente a placebo cambiaron a BIME 160 mg cada 4 semanas. Al inicio del estudio, 496 (58%) de los 852 pacientes recibían metotrexato, 425 (50%) tenían un BSA evaluable del 3% o más, y la puntuación PASI media para este subgrupo fue de 8,1 (DE 6,6). 717 pacientes (84%) tenían una o más erosiones óseas o una concentración de PCR de alta sensibilidad igual o superior a 6 mg/l (o ambas).

La calidad de la evidencia fue moderada según el sistema GRADE.

En la semana 16, una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron BIME alcanzaron la MDA en comparación con los que recibieron placebo: 194 (45%) de 431 frente a 37 (13%) de 281; ADA: 63 (45%) de 140; (RR: 0,00; IC95%: -0,23 a 0,19). En la semana 24, 209 (48%) de los 431 pacientes que recibieron BIME tenían MDA. Los pacientes que cambiaron de placebo a BIME en la semana 16 mostraron mejoría en la semana 24; MDA: 106 (38%) de 281. De 140 pacientes del grupo de ADA, 67 (48%) presentaron MDA en la semana 24; RR: 1,01; (IC95%: 0,83 a 1,24). La calidad de la evidencia fue alta en la semana 16 y moderada en la semana 24, según el sistema GRADE.

El perfil de efectos adversos fue el propio de un inhibidor IL-17 sin nuevas señales de alarma.

**Otras consideraciones:** El estudio BE OPTIMAL no es un verdadero estudio H2H. En este caso se incluye una rama activa con ADA, pero no se han hecho las estimaciones de potencia necesaria para un estudio de superioridad o de no inferioridad entre las dos moléculas. Teniendo esto en cuenta, una proporción similar de pacientes que recibieron BIME (44%) y ADA (46%) alcanzaron ACR50 en la semana 16 (desenlace primario). Sin embargo, una mayor proporción de pacientes que recibieron BIME alcanzaron una mejora combinada de ACR50 y PASI100 en la semana 16, lo que sugiere que, en pacientes con artritis psoriásica que no han recibido FAME biológicos, y que asocian psoriasis en al menos un 3% o más de superficie corporal,

BIME podría tener un efecto similar a ADA en el componente musculoesquelético y un mejor desempeño en el dominio cutáneo de la enfermedad.

La calidad de la evidencia se ha considerado moderada debido a la imprecisión ya que el IC95% cruza la línea del no efecto.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que BIME no presenta diferencias significativas frente a ADA tanto en reducir los síntomas/signos de enfermedad periférica y el daño estructural, como en la resolución de la entesitis y la dactilitis.

Como conclusión, en el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que los inhibidores IL-17, exceptuando el mejor comportamiento frente al dominio cutáneo, presentan desenlaces similares frente a adalimumab en cuanto a eficacia/efectividad y seguridad.

El GE, en base a su experiencia y los datos previamente reseñados, considera que los inhibidores de IL-17 pueden utilizarse en el tratamiento de todos los dominios musculoesqueléticos de la enfermedad psoriásica (artritis, entesitis, dactilitis) con una efectividad similar a la de los inhibidores del TNF. Estos agentes son claramente superiores a los inhibidores del TNF en el tratamiento del dominio cutáneo. El perfil de seguridad de ambas familias terapéuticas es similar con la excepción de cierto efecto clase con los inhibidores de IL-17 (mayor riesgo de infecciones por hongos y de reactivación de EII)

## Inhibidores de la interleucina 23 o interleucina 12/23

### Ustekinumab vs. Anti-TNF

Se ha identificado un ECA prospectivo (estudio ECLIPSA) que evaluó ustekinumab (UST) frente a inhibidores del TNF (1:1 mediante bloques permutados) en pacientes con artritis psoriásica y entesitis activa definida como  $\geq 1$  entesis dolorosas utilizando el *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* (SPARCC) y fracaso al tratamiento con metotrexato a la dosis máxima tolerable (máximo 25 mg/semana) durante al menos 3 meses<sup>228</sup>. Los pacientes fueron seguidos durante un total de 24 semanas con visitas periódicas desde la semana 0 y en las semanas 12 y 24. De los 47 pacientes, 23 recibieron UST y 24 pacientes recibieron inhibidores del TNF (adalimumab: N=10, certolizumab: N=6; etanercept: N=5, infliximab: N=3).

El criterio principal de valoración del estudio –la desaparición de la entesitis definida por un índice SPARCC=0 a las 24 semanas– se alcanzó en el 73,9% de los pacientes tratados con UST y en el 41,7% de los tratados con inhibidores del TNF ( $p=0,018$ ).

La calidad de este estudio es muy baja y en este caso, no fue posible el cálculo del RR. No se aportaron datos de seguridad.

**Otras consideraciones:** Adicionalmente se ha identificado el estudio PsABio, cuyo objetivo fue evaluar la efectividad a los 6 meses de UST frente a fármacos inhibidores del TNF mediante el análisis de baja actividad de la enfermedad (LDA)/remisión<sup>229</sup>. Es un estudio observacional prospectivo de cohortes de pacientes con APs que recibieron UST de primera a tercera línea o un inhibidor del TNF, realizado en 92 centros, en ocho países europeos diferentes. En el análisis final de los 868 participantes con datos de seguimiento a los 6 meses (UST n=426; inhibidores del TNF n=442), con enfermedad de larga duración y una puntuación *cDAPSA* media alta (31,0 vs. 29,8, respectivamente), la proporción de pacientes en los grupos de tratamiento con UST/inhibidores del TNF que alcanzaron *cDAPSA LDA* a los 6 meses fueron 45,7%/50,7% respectivamente y *cDAPSA remisión* en un 14,9% en el grupo de UST frente al 19,2% del grupo de inhibidores del TNF. Se consiguió MDA en 26,4% en el grupo de UST frente al 30,8% de los pacientes con inhibidores del TNF.

Los datos de seguridad fueron similares entre los grupos UST y inhibidores del TNF. El 17,9 % de los pacientes del grupo UST y el 20,9 % del grupo inhibidores del TNF experimentaron al menos un EA, y el 3,5 % y el 1,6 %, respectivamente, experimentaron al menos un evento adverso grave. Los autores concluyen que los datos del estudio indican una eficacia similar para UST e inhibidores del TNF.

#### *Guselkumab vs. inhibidores del TNF*

Se ha identificado un metaanálisis en red, cuyo objetivo fue comparar guselkumab (GUS) con otras terapias biológicas utilizadas para APs en cuanto a la seguridad y eficacia articular y cutánea<sup>230</sup>. El GUS cada 8 semanas (Q8W) tuvo una respuesta ACR 20 comparable a la de los inhibidores de IL-17 y los inhibidores del TNF subcutáneos. GUS Q8W tuvo una mejor respuesta ACR 20 que UST 45 mg, abatacept y apremilast. El golimumab intravenoso (IV) tuvo una mejor respuesta ACR 20 que GUS Q8W. Se observaron resultados similares para las respuestas ACR 50 y 70. GUS Q8W fue peor que los tratamientos con TNF IV (es decir, golimumab e IFX). Los resultados fueron similares para GUS Q4W.

En cuanto a seguridad, las comparaciones que se mostraron de forma significativa a favor del GUS fueron: GUS vs. IXE 80 mg/2sem (RR: 0,76; IC95%: 0,62 a 0,93); GUS vs. IFX IV 5 mg/kg (RR: 0,68; IC95%: 0,55 a 0,87); GUS vs. ADA (RR: 0,96; IC95%: 0,78 a 1,16); GUS vs. golimumab 50 mg (RR: 0,78; IC95%: 0,62 a 0,99); GUS vs. certolizumab 400 mg (RR: 0,77; IC95%: 0,62 a 0,99) y GUS vs. apremilast 30 mg (RR: 0,82; IC95%: 0,68 a 0,96).

**Otras consideraciones:** En la última actualización de este metaanálisis se han incluido comparadores que no estaban en la RS del 2021 como Risankizumab (RIS) y Upadacitinib (UPA)<sup>231</sup>. Para ACR 20, GUS Q8W y Q4W ocupó el puesto 14 y 12, respectivamente, entre 23 intervenciones y fue comparable a la mayoría de los demás agentes activos, incluidos RIS, inhibidores de JAK, TNF subcutáneos, UST 90 mg y la mayoría de los inhibidores de IL-17A. Los TNF intravenosos y SEC 300 mg tuvieron una mejor respuesta ACR 20 que GUS Q8W, mientras que solo golimumab iv tuvo una mejor respuesta ACR 20 que GUS Q4W. Dado el uso de un modelo multinomial, todas las conclusiones para GUS siguieron siendo las mismas para ACR 50 y 70.

En cuanto a progresión de daño estructural según la puntuación vdH-S, GUS Q8W y Q4W ocuparon el octavo y tercer lugar, respectivamente, entre 18 intervenciones. En particular, GUS Q4W fue mejor que RIS y abatacept. Ambas dosis de GUS fueron comparables a la mayoría de los otros agentes, incluido UPA, pero peores que los TNF iv (GOL e IFX).

Para PASI 90, GUS Q8W y Q4W ocuparon el segundo y primer lugar, respectivamente, entre 23 intervenciones y fueron mejores que la mayoría de los agentes, incluidos todos los inhibidores subcutáneos del TNF y JAK, UST 45 mg, apremilast y abatacept. Ambas dosis de GUS fueron comparables a RIS y la mayoría de los inhibidores de IL-17A para PASI 90, pero las estimaciones puntuales favorecieron consistentemente a GUS. Dado el uso de un modelo multinomial, todas las conclusiones para GUS siguieron siendo las mismas para PASI 75 y 100.

La mayoría de los agentes fueron comparables para los eventos adversos graves (EAG). GUS Q8W y Q4W ocuparon el noveno y sexto lugar, respectivamente, entre 23 intervenciones. Ambas dosis de GUS fueron mejores que certolizumab 400 mg e IFX 5 mg/Kg.

La calidad de la evidencia se ha considerado muy baja en el caso de ustekinumab debido a la imprecisión en algunos estudios, ya sea porque el IC95% cruza la línea del no efecto o por no existir ningún tipo de cegamiento, tener un tamaño de muestra pequeño o el diseño en otros estudios. En el caso de guselkumab la calidad se ha considerado entre moderada y baja debido a la heterogeneidad de los estudios en cuanto a pacientes incluidos, duración del tratamiento, cegamiento no claro, o diferente duración de los estudios.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que los Inhibidores de la interleucina 23 o interleucina 12/23, salvo el mejor comportamiento en el dominio cutáneo, no presentan diferencias significativas frente a los inhibidores del TNF en cuanto a eficacia/efectividad y seguridad.

El GE, en base a su experiencia y los datos previamente reseñados, considera que los inhibidores de IL-12/23 e IL-23 pueden utilizarse en el tratamiento de los dominios musculoesqueléticos de la enfermedad psoriásica (artritis, entesitis, dactilitis) con una efectividad similar a la de los inhibidores del TNF. Estos agentes son claramente superiores a los inhibidores del TNF en el tratamiento del dominio cutáneo. El perfil de seguridad global de estos agentes parece más favorable que el de los inhibidores del TNF.

## Inhibidores de JAK

### *Tofacitinib 5 mg/10 mg vs. Adalimumab*

Se ha identificado un ECA (OPAL Broaden) cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de tofacitinib en pacientes con APs activa que no habían respondido adecuadamente a FAME sintéticos convencionales<sup>232</sup>. En este ECA de 12 meses de duración se asignaron aleatoriamente a los pacientes (2:2:2:1:1) para recibir: tofacitinib en dosis de 5 mg por vía oral dos veces al día (107 pacientes), tofacitinib a una dosis de 10 mg por vía oral dos veces al día (104), ADA a una dosis de 40 mg administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (106), placebo con cambio ciego a la dosis de 5 mg de tofacitinib a los 3 meses (52), o placebo con cambio ciego a la dosis de 10 mg de tofacitinib a los 3 meses.

Durante un período de 12 meses, se produjeron eventos adversos graves en el 7% de los pacientes que recibieron tofacitinib de forma continua a la dosis de 5 mg, el 4% de los que recibieron tofacitinib de forma continua a la dosis de 10 mg y el 8% de los que recibieron adalimumab, y las interrupciones debidas a eventos adversos se produjeron en el 6%, el 3% y el 4%, respectivamente.

**Otras consideraciones:** Según los datos aportados por el metaanálisis, citado anteriormente, no parece haber diferencias en la posibilidad de respuestas ACR20 entre ADA y TOF 5 mg (RR 1,15; 0,92 a 1,37) ni en la respuesta PASI90 (RR 1,42; 0,95 a 2,19), ni en el riesgo de suspensión por EAG (RR 0,56; 0,13 a 2,0)<sup>231</sup>.

### *Upadacitinib 15 mg/30 mg vs. Adalimumab*

Se ha identificado un ECA<sup>210</sup> y su posterior actualización (estudio SELECT-PsA)<sup>233</sup> que evaluó la eficacia y seguridad de UPA en comparación con ADA, en pacientes con una respuesta inadecuada a FAMEsc. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria en una proporción 1:1:1:1 a recibir UPA oral en dosis de 15 mg o 30 mg una vez al día, placebo o ADA (40 mg en semanas alternas). De los 1705 pacientes que se sometieron a la aleatorización, 1704 recibieron al menos una dosis de fármaco activo o placebo (429 recibieron la dosis de 15 mg de UPA, 423 recibieron la dosis de 30 mg de UPA, 423 recibieron placebo y 429 recibieron ADA). En general, 1548 pacien-

tes (90,8%) completaron la semana 24 mientras recibían UPA, placebo o ADA. Las características demográficas y clínicas de los pacientes al inicio del estudio fueron similares en todos los grupos.

No hubo diferencias en cuanto a progresión del daño radiográfico, resolución de dactilitis o entesitis, entre ninguna de las dos dosis de UPA y ADA.

La tasa de EA graves fue mayor con UPA 30 mg (12,0; 9,9 a 14,3) que con UPA 15 mg (9,0; 7,2 a 11,0) o ADA (8,9; 6,8 a 11,3). Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del fármaco del estudio fueron más bajos con UPA 15 mg (4,4; 3,2 a 5,9) en comparación con ADA (6,8; 5,0 a 9,0) o UPA 30 mg (7,1; 5,6 a 9,0).

**Otras consideraciones:** Aunque sí hay superioridad de UPA sobre ADA, esto ocurre mayoritariamente con la dosis de 30 mg. Dado que esta dosis no se incluye en la FT del producto para el tratamiento de la APs, la postura se hace en base a las comparaciones con la dosis de 15 mg, teniendo en cuenta que el desenlace principal es la respuesta ACR20 y el cálculo de no inferioridad se hace sobre ésta.

Los resultados de la RS citada anteriormente, no arrojan diferencias sustanciales entre ambas moléculas<sup>231</sup>. Así, en términos de posibilidad de respuesta ACR20, el RR fue de 1,02 (0,92 a 1,13); la diferencia media en la progresión del daño estructural según el vdH-S fue insignificante (-0,03; -0,19 a 0,13). El RR para respuesta PASI90 tampoco arrojó diferencias entre ambas moléculas (1,09; 0,81 a 1,47).

La tendencia a cierto mejor rendimiento de UPA 15 sobre ADA en términos ACR se puede ver contrapesada por el perfil de eventos adversos. La seguridad a largo plazo de los pacientes con APs en el programa de ensayos de UPA (comparando los pacientes tratados con UPA 15 mg, n=907 con ADA 40 mg, n=429), mostró tasas más altas de infecciones graves para UPA (tasa de eventos ajustada por exposición, EAER: 3,9; IC95% 3,1 a 4,9 frente a 1,4; IC95% 0,8 a 2,5), infecciones oportunistas (0,5; IC95% 0,2 a 0,9 frente a 0) y tasas de herpes zoster 3,6; IC95% 2,8 a 4,6 frente a 0,4; IC95% 0,1 a 1,1). Es de destacar que 29 de 93 (31,2%) infecciones por COVID-19 que ocurrieron en pacientes tratados con UPA fueron graves vs. ADA (4/37; 10,8%) con 6 (6,5%) casos fatales para pacientes tratados con UPA vs. ninguno en pacientes tratados con ADA. No se produjeron casos de tuberculosis activa en ninguno de ambos grupos. Durante el período de seguridad a largo plazo que comparó UPA 15 mg OD (n=907) con ADA 40 mg cada dos semanas (n=429), las tasas de MACE (adjudicadas) fueron similares entre ambos grupos (EAER: 0,3; IC95% 0,1 a 0,6 vs. 0,3; IC95% 0,1 a 1,0), siendo el uso de aspirina un factor de riesgo significativo de MACE (HR: 6,26; IC95 % 1,01 a 37,5) en pacientes que recibían UPA. En la RS de Mease 2023, UPA 15 mg ocupó el lugar 19 entre 23 intervenciones, en cuanto al RR de EAG derivados del fármaco (el primer lugar correspondería al fármaco con RR más bajo de EAG).

La calidad de la evidencia se ha considerado moderada debido a la imprecisión, ya que el IC95% cruza la línea del no efecto o el umbral del efecto clínicamente relevante.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que tanto tofacitinib como upadacitinib no presentan diferencias significativas frente a adalimumab en los desenlaces musculoesqueléticos; pero el perfil de seguridad global parece más favorable a inhibidores del TNF.

El GE, en base a su experiencia y los datos previamente reseñados, considera que los inhibidores de JAK pueden utilizarse en el tratamiento de todos los dominios de la enfermedad psoriásica (artritis, entesitis, dactilitis, piel) con una efectividad similar a la de los inhibidores del TNF. Antes del uso de estos agentes se seguirán las recomendaciones de la EMA en cuanto al perfil de riesgo cardiovascular y cáncer<sup>213</sup>.

### **Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación**

El grupo elaborador considera que en nuestro contexto no existen inequidades relevantes en el acceso a estos FAME biológicos o inhibidores de JAK.

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

Por otra parte, el empleo de terapias antirreumáticas, entre las que se encuentran los fármacos sintéticos de diana específica y las terapias biológicas, es frecuente en nuestro medio. La experiencia acumulada a lo largo de los años por los especialistas en reumatología facilita la introducción y el uso de las nuevas dianas terapéuticas.

### **Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes**

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

### **Utilización de recursos**

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

**Pregunta clínica 13** (Actualizada)

En pacientes con artritis psoriásica, ¿es más eficaz el tratamiento combinado de MTX y FAME biológicos o sintéticos dirigidos que el tratamiento con FAME biológicos o sintéticos dirigidos en monoterapia?

## Recomendaciones

**Recomendación 23:** Para todas las manifestaciones periféricas de la artritis psoriásica se recomienda la utilización en monoterapia de los inhibidores de IL-17A, IL-17A/F, IL-23 e IL-12/23. Los inhibidores del TNF monoclonales, especialmente infliximab, se recomiendan en combinación con MTX (**Recomendación fuerte a favor**)<sup>A</sup>.

- **Recomendación 23.1:** La terapia combinada con metotrexato puede aumentar la supervivencia de los fármacos inhibidores del TNF monoclonales, sobre todo los quiméricos (**Recomendación débil a favor**)<sup>A</sup>.

<sup>A</sup> Recomendaciones provenientes de pregunta actualizada.

El tratamiento con inhibidores del TNF en combinación con MTX ha demostrado ser más eficaz que un inhibidor del TNF en monoterapia en Artritis Reumatoide (AR), lo que justifica la recomendación de la terapia combinada en esta enfermedad. Aunque MTX se recomienda como FAME de primera línea en artritis psoriásica (APs), ni EULAR ni GRAPPA recomiendan su uso en combinación con terapia biológica como estrategia a largo plazo. No obstante, la combinación de MTX con inhibidores del TNF monoclonales se ha propuesto como una estrategia para conseguir una mejor respuesta en pacientes con psoriasis grave o moderada<sup>234</sup>. Además, algunos estudios refieren mayor eficacia que con monoterapia<sup>235</sup> y otros sugieren menor inmunogenicidad<sup>236</sup>.

## Justificación detallada

La evidencia científica identificada para responder a esta pregunta clínica es escasa. Sólo un estudio entre los revisados realiza comparaciones directas de eficacia y seguridad entre el tratamiento combinado (MTX y terapia biológica o FAME sintético de diana específica, FAMEsd) y el tratamiento en monoterapia. Todos los demás son estudios diseñados para valorar el efecto del tratamiento con FAMEb o FAMEsd a distintas dosis frente a placebo. El estudio diseñado para responder la pregunta, incluido en la revisión sistemática encontrada, y su análisis de subgrupos secundarios (sin comparaciones directas), en los que el porcentaje de pacientes que reciben MTX es muy variable, reduce el nivel de evidencia dentro de la escala utilizada.



Una RS incluye diferentes tipos de estudios (ECA, registros poblacionales y estudios de cohorte) que evalúan la efectividad de adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab en diferentes dosis frente a placebo. Los estudios dan información secundaria (análisis post hoc) sobre la terapia biológica en monoterapia frente a la combinación de MTX y terapia biológica. La combinación de fármacos mostró un efecto clínico beneficioso muy escaso frente a la terapia biológica en monoterapia<sup>237</sup> (calidad evidencia baja). Algunos estudios poblacionales incluidos en esta RS encuentran que la tasa de mantenimiento de los fármacos inhibidores del TNF (sobre todo infliximab, pero también en algún estudio de adalimumab) parece prolongarse con la combinación con MTX<sup>238-240</sup> (calidad evidencia baja/muy baja).

Un ECA, con publicaciones a las 52, 104 y 256 semanas, evalúa la efectividad de golimumab en dosis de 50 mg y 100 mg frente a placebo. En el análisis post hoc se obtiene información secundaria de la efectividad de la terapia biológica en monoterapia frente a la combinación de MTX y terapia biológica. La mejoría clínica de la combinación fue residual frente a la monoterapia<sup>241-243</sup> (calidad evidencia baja).

Dos estudios evalúan la efectividad de ustekinumab a los 6 y 12 meses, con dosis de 45 mg y 90 mg frente a placebo. En la dosis ustekinumab 45 mg la tasa de mejora fue mayor con MTX (43,4%) y en la dosis de 90 mg la tasa de mejora fue mayor sin MTX (53,4%). En análisis post hoc la información obtenida de las tasas de respuesta no muestra diferencias significativas en eficacia entre ustekinumab en monoterapia (a diferentes dosis) y su asociación con MTX<sup>244,245</sup> (calidad evidencia muy baja).

### Actualización 2023

En un ensayo de no inferioridad de fase 3b, aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo (estudio MUST), también se evaluó la eficacia y seguridad de ustekinumab (dosis de 45 mg y 90 mg) a las semanas 24 y 52 en asociación con MTX o placebo. Ustekinumab más placebo no fue inferior a ustekinumab más MTX, según el índice DAS28 en las semanas 24 y 52<sup>246</sup>. En los ensayos SPIRIT-P1 (naïve a biológicos) y SPIRIT-P2 (respuesta inadecuada previa a inhibidor del TNF), se evaluó la eficacia y la seguridad a tres años de ixekizumab con y sin FAME. Se realizó un análisis post-hoc para evaluar la eficacia y seguridad en tres subgrupos: 1) monoterapia con ixekizumab; 2) ixekizumab y MTX, y 3) ixekizumab y cualquier FAME (incluido MTX). La eficacia fue similar en las tres poblaciones: el 59,1 %, el 67,0 % y el 66,1 % de los pacientes tratados lograron una respuesta ACR20 en la semana 156. La progresión radiográfica del daño estructural (solo evaluada en el SPIRIT-P1) también se inhibió de manera similar en los tres subgrupos<sup>247</sup>.

OPAL Balance fue un estudio abierto de extensión a largo plazo de tofacitinib en pacientes con APs que participaron en los estudios de fase 3 OPAL Broaden y OPAL Beyond. Un subestudio de 12 meses de duración incluyó pacientes de OPAL Balance que completaron  $\geq 24$  meses de tratamiento con tofacitinib y recibían MTX (7,5-20 mg/semana). Los pacientes, aleatorizados 1:1, recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día de forma abierta con placebo (monoterapia con tofacitinib) o MTX continuado a ciegas (tofacitinib + MTX). No se encontraron diferencias entre grupos a los 6 meses: el diferencial de PASDAS fue 0,23 (0,08) para la monoterapia con tofacitinib y 0,14 (0,08) para tofacitinib + MTX (diferencia de tratamiento: LSM 0,09; IC95 % -0,13 a 0,31)<sup>248</sup>.

En cuanto a upadacitinib, se analizaron los datos combinados de pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME (SELECT-PsA 1) o uno o más biológicos (SELECT-PsA 2) que recibieron placebo, UPA 15 mg una vez al día o UPA 30 mg cada 24h como monoterapia o en combinación con FAME durante 24 semanas. En este análisis, upadacitinib en monoterapia o en combinación con FAME fue igualmente eficaz en el tratamiento de las principales manifestaciones clínicas de la APs (artritis periférica, entesitis, dactilitis, psoriasis, función física y dolor)<sup>249</sup>.

Respecto a abatacept, solo hay datos de análisis secundarios (post hoc) del estudio ASTRAEA. En la semana 24, abatacept en monoterapia aumentó significativamente las respuestas ACR20 frente a placebo, sugiriendo que abatacept sin MTX puede usarse con éxito en pacientes con APs y respuesta inadecuada/intolerancia a MTX<sup>250,251</sup>.

El estudio KEEPsAKE 2 valoró la eficacia y seguridad de risankizumab vs. placebo en pacientes con APs activa que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia previa a  $\leq 2$  terapias biológicas y/o  $\geq 1$  FAME. Los pacientes fueron estratificados por el uso actual de FAME (0 frente a  $\geq 1$ ). Las tasas de respuesta fueron significativamente más altas con risankizumab frente a placebo, independientemente de si los pacientes recibieron la combinación con MTX (51,2 % frente a 36,7 %) o risankizumab en monoterapia (53,0 % frente a 16,0)<sup>204</sup>.

En el estudio FUTURE 2, 397 pacientes con APs fueron aleatorizados a secukinumab SC 300 mg (n=100), 150 mg (n=100), 75 mg (n=99) o placebo (n=98). Se permitió el uso de MTX en dosis estables ( $\leq 25$  mg/semana). Las tasas de respuesta ACR20/50/70 fueron superiores con secukinumab 300 y 150 mg frente a placebo, independientemente del uso concomitante de MTX. En el estudio FUTURE 1, donde 606 pacientes con APs activa fueron aleatorizados a secukinumab o placebo, secukinumab inhibió significativamente la progresión radiográfica a la semana 24, independientemente de su combinación con MTX<sup>252,253</sup>.

En el estudio COSMOS, 289 pacientes con APs refractarios a 1 o 2 inhibidores del TNF fueron aleatorizados a guselkumab 100mg cada 8 semanas o placebo. El objetivo primario (respuesta ACR20) fue alcanzado por el 44,4% de los pacientes con guselkumab en comparación con el 19,8% de los pacientes en la rama placebo ( $p < 0,001$ ); La probabilidad de alcanzar una respuesta ACR20 a las 24 semanas fue similar en los pacientes que tomaban o no metotrexato<sup>199</sup>.

No se han encontrado datos estratificados de eficacia de apremilast, tildrakizumab, ni brodalumab según uso concomitante de FAME.

En estos estudios, el perfil de seguridad entre FAMEb/FAMEsd en monoterapia frente a la combinación con MTX no mostró diferencias reseñables<sup>204,237,241-254</sup>; excepto en el estudio OPAL BALANCE, donde la elevación de las enzimas hepáticas fue más común con tofacitinib + MTX<sup>248</sup> y en el estudio COSMOS, donde las elevaciones de ALT y AST ocurrieron en el 37% y 28% , respectivamente, en los pacientes que recibieron metotrexato y en el 28% y 24% de los pacientes que recibieron guselkumab en monoterapia<sup>207</sup>.

Por lo tanto, no se pueden extraer conclusiones válidas de eficacia ni de seguridad para cada fármaco biológico combinado con MTX comparado con FAMEb/FAMEsd en monoterapia.

En general, la combinación con MTX no mostró una mejoría clínica significativa respecto a la monoterapia<sup>237</sup>. Esta falta de diferencia entre la monoterapia y la combinación es más evidente con las nuevas moléculas en comparación con los inhibidores del TNF. En el ensayo SPIRIT H2H, donde ixekizumab se comparó directamente con adalimumab, ixekizumab tuvo mejorías equivalentes en el índice combinado PASI100+ACR50 y otros desenlaces, como la mínima actividad de la enfermedad (MDA), independientemente del uso de MTX. Por el contrario, Adalimumab aumentó de manera importante las respuestas tanto a nivel articular como cutáneo cuando se combinó con MTX<sup>255</sup>. Algunos registros de pacientes sugieren que la combinación con MTX aportaría mayor supervivencia de los anticuerpos monoclonales inhibidores del TNE, sobre todo en el caso de infliximab<sup>236-239</sup>. Los expertos concluyen que es necesario realizar estudios de más calidad diseñados para evaluar la eficacia del tratamiento combinado de MTX y FAMEb/FAMEsd frente al tratamiento con FAMEb/FAMEsd en monoterapia.

El GE ha emitido una recomendación fuerte a favor, a pesar de la calidad de la evidencia identificada. La experiencia clínica acumulada a lo largo de los años, junto con los resultados de los análisis secundarios de los ensayos clínicos de diferentes moléculas han llevado al GE a llegar a este acuerdo.

**Pregunta clínica 14** (Nueva)

En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia de los FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos, en las manifestaciones extramusculoesqueléticas (uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal)?

## Contexto/Antecedentes

La APs es una enfermedad inflamatoria crónica que puede asociarse a otras manifestaciones clínicas entre las cuales se encuentran, además de la psoriasis, la uveítis y la enfermedad inflamatoria intestinal. A diferencia de la psoriasis, cuya asociación con la APs es evidente, la uveítis y la enfermedad inflamatoria intestinal no son frecuentes.

Por este motivo, hay una desproporción del conocimiento entre el tratamiento con FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos, de estas manifestaciones, cuando se asocian a la APs. Hasta el momento, los inhibidores del TNF, sobre todo los monoclonales, han demostrado eficacia en las tres manifestaciones extramusculoesqueléticas. Por otro lado, los inhibidores de IL-23 e inhibidores de JAK pueden ser un tratamiento para pacientes donde la enfermedad inflamatoria intestinal coexiste con la APs.

## Recomendaciones

**Recomendación 24:** En pacientes con artritis psoriásica y psoriasis activa, se recomienda el uso de inhibidores del TNF, IL-17A, IL-17A/F, IL-12/23 e IL-23 para el tratamiento de la psoriasis (**Recomendación fuerte a favor**)<sup>N</sup>.

- **Recomendación 24.1:** En pacientes con artritis psoriásica y psoriasis moderada-grave, se recomienda como primera opción el uso de un inhibidor de IL-17A e IL-17A/F, IL-12/23 o IL-23 frente a inhibidores del TNF (**Recomendación de buena práctica clínica**)<sup>N</sup>.

**Recomendación 25:** En pacientes con artritis psoriásica y psoriasis activa se puede considerar el uso de inhibidores de JAK. En caso de psoriasis moderada-grave es relevante realizar una valoración compartida con dermatología (**Recomendación de buena práctica clínica**)<sup>N</sup>.

**Recomendación 26:** En pacientes con artritis psoriásica y psoriasis activa, se podría considerar el uso de apremilast, teniendo en cuenta que su eficacia es limitada comparada con los FAME biológicos o inhibidores de JAK (**Recomendación de buena práctica clínica**)<sup>N</sup>.

**Recomendación 27:** En pacientes con artritis psoriásica, no se recomienda el uso de abatacept para el tratamiento de la psoriasis, dado que no ha demostrado eficacia en este dominio clínico (**Recomendación fuerte en contra**)<sup>N</sup>.

**Recomendación 28:** En pacientes con artritis psoriásica y enfermedad inflamatoria intestinal activa se recomienda el uso de inhibidores del TNF\* monoclonales, IL-12/23, IL-23\*\* y los inhibidores de JAK\*\*\* para el manejo de la inflamación intestinal (**Recomendación fuerte a favor**)<sup>N</sup>.

\* Aprobados: infliximab y adalimumab en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; golimumab solo en colitis ulcerosa

\*\* En el momento de elaborar la GPC el único inhibidor IL-23 aprobado para la EII es el risankizumab para enfermedad de Crohn.

\*\*\* Aprobados upadacitinib en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; tofacitinib solo en colitis ulcerosa.

**Recomendación 29:** En pacientes con artritis psoriásica y enfermedad inflamatoria intestinal, no se recomienda el uso de los inhibidores IL-17 (**Recomendación fuerte en contra**)<sup>N</sup>.

**Recomendación 30:** Debido a la menor incidencia de uveítis en artritis psoriásica, la evidencia de la eficacia de los diferentes tratamientos en uveítis es menor, por lo que se sugiere remitirse a las recomendaciones formuladas para la espondiloartritis axial (**Recomendación de buena práctica clínica**)<sup>N</sup>.

<sup>N</sup> Recomendaciones provenientes de pregunta nueva.

#### **Consideraciones clínicas relevantes:**

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

## **Justificación**

Estas recomendaciones se han realizado en base a los resultados de revisiones sistemáticas y de metaanálisis de los fármacos inhibidores del TNF, del IL-17, IL-12-23, IL-23, abatacept, inhibidores de JAK y apremilast, donde las variables estudiadas (PASI 75) han sido desenlaces primarios y han demostrado diferencias estadísticamente significativas sobre placebo.

Aunque existen ciertas diferencias entre los diferentes inhibidores del TNF, de IL-17 y entre los diferentes inhibidores de JAK, el GE ha asumido que las recomendaciones deberían ser realizadas por grupos de fármacos al no poder demostrar (no existen ensayos *head to head* en artritis psoriásica entre fármacos de la misma familia) que las diferencias entre ellos puedan suponer una diferencia en su eficacia o su perfil de seguridad.

## Justificación detallada

### Psoriasis

#### *FAME biológicos*

##### *Inhibidores del TNF*

##### *Inhibidores del TNF vs. Placebo*

Se han identificado dos RS que evaluaron los efectos de los inhibidores del TNF en psoriasis en pacientes con APs.

Hay una RS y MA realizada para la actualización 2022 de la guía de APs de la *British Society for Rheumatology*, en la que incluyeron ECA que evaluaban pacientes adultos con APs y respuesta inadecuada o ineficacia a FAMEsc (naïve a FAMEb) comparado con control activo o placebo, en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75<sup>256</sup>. Los inhibidores del TNF evaluados fueron adalimumab, etanercept, infliximab y golimumab. Incluyeron 9 ECA (n=1542). Duración del tratamiento: 24 semanas.

Otra RS y MA tenía por objetivo determinar los efectos de los FAMEb en la calidad de vida en el dominio de DLQI de los pacientes con APs<sup>257</sup>. Los FAMEb evaluados fueron ADA, CZP, GOL, USTEK, SECU e IXE. Incluyeron 7 ECA en los que se comparaba frente a placebo (n=3132). Duración del tratamiento entre 12 a 14 semanas.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a la heterogeneidad no explicada existente en los resultados.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con los inhibidores del TNF mejoran la psoriasis y la calidad de vida asociada a la misma en los pacientes con APs.

El GE, en base a su experiencia y a los resultados obtenidos, recomienda los FAMEb para el tratamiento de la psoriasis en pacientes con APs.

### *Inhibidores de la interleucina 17*

#### *IL-17 vs. placebo/ IL-17A vs. adalimumab/ IL-17A/17F (bimekizumab) vs. placebo*

Se han identificado 3 RS que evaluaron los efectos de varios inhibidores de IL-17 en psoriasis en pacientes con APs.

Una de las RS, citada anteriormente, evaluó los efectos de dos IL-17A (secukinumab, ixekizumab) frente a placebo, durante 12-24 semanas, en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75 (n=329)<sup>256</sup>. También evaluó el efecto de secukinumab e ixekizumab frente a adalimumab, en pacientes con  $\geq 3\%$  de afectación basal de la superficie corporal en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75 (n=766) o respuesta PASI 100 (n=1183) en 3 y 2 estudios, respectivamente.

Otra de las RS citadas evaluó los efectos de secukinumab e ixekizumab frente a placebo en el dominio del DLQI (n=1377), en el mismo periodo de tratamiento<sup>257</sup>.

Por último, la tercera RS y MA tenía por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de bimekizumab frente a placebo en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75/100 de los pacientes con APs, en 3 estudios (n=703)<sup>258</sup>. Duración del tratamiento media de 14,67 semanas.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a la heterogeneidad no explicada existente en los resultados, o porque los intervalos de confianza entre los estudios no se superponen o son diferentes, o al posible riesgo de sesgo por probable no inclusión de otros estudios y exclusivamente estudios en lengua inglesa en otros.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con los inhibidores de IL-17 mejoran la psoriasis y la calidad de vida asociada a la misma en los pacientes con APs.

El GE, en base a su experiencia y a los resultados obtenidos en estudios comparativos en pacientes con psoriasis, recomienda como primera opción el uso de estos fármacos frente a los inhibidores del TNF en pacientes con psoriasis grave.

### *Inhibidores de la interleucina 12/23*

#### *IL-12/23 (ustekinumab) vs. placebo/ vs. adalimumab*

Una de las RS, ya citada, también evaluó el efecto de ustekinumab frente a placebo en pacientes con  $\geq 3\%$  de afectación basal de la superficie corporal en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75 en dos estudios (n=546)<sup>256</sup>. También evaluó el efecto de ustekinumab frente a adalimumab en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 100 en un estudio (n=47). Otra de las RS evaluó la respuesta DLQI de este fármaco en otros dos estudios (n=943)<sup>257</sup>.

La calidad global de la evidencia fue considerada alta, cuando se comparó ustekinumab frente a placebo. Sin embargo, al compararlo frente a adalimumab la calidad se consideró baja debido al pequeño tamaño muestral y la amplitud del intervalo de confianza.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con los inhibidores de IL-12/23 mejora la psoriasis en pacientes con APs.

El GE, en base a su experiencia y los resultados obtenidos, considera que los inhibidores de IL-12/23 puede ser una alternativa terapéutica para el tratamiento de la psoriasis sobre todo en pacientes con APs y leve-moderada actividad articular.

### *Inhibidores de la interleucina 23*

#### *IL-23 vs. placebo*

Se ha identificado una RS que evaluó los efectos de varios IL-23 en la psoriasis en pacientes con APs.

Hay una RS y MA que tenía por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los IL-23 guselkumab, risankizumab y tildrakizumab en pacientes con APs comparados con placebo o con un control activo en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 90, en 6 estudios (n=2826)<sup>259</sup>.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido al riesgo de sesgo por probable no inclusión de otros estudios.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con los IL-23 mejoran la psoriasis en pacientes con APs.

El GE, en base a su experiencia y a los resultados obtenidos, considera que los inhibidores de IL-23 son una buena opción de tratamiento para la psoriasis. Se ha incluido tildrakizumab en las recomendaciones, a pesar de no tener indicación para la APs, además de sus resultados por la experiencia en el uso del dermatólogo del GE.

Otras consideraciones: Además, las recomendaciones de diferentes organizaciones científicas (EULAR, ACR, GRAPPA, PANLAR) avalan la opinión de considerar el tratamiento con inhibidores de IL-17, IL-12/23 e IL-23 en pacientes con psoriasis grave-moderada en pacientes con APs<sup>182,221,260,261</sup>.



## *Abatacept*

### *Abatacept vs. placebo*

Una de las RS citadas evaluó el efecto de abatacept frente a placebo en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75, en un estudio (n=47)<sup>256</sup>.

La calidad global de la evidencia fue considerada baja al bajarse un nivel por ser un estudio con n relativamente pequeña y por el intervalo de confianza amplio que cruza los umbrales de significación clínica y estadística.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con abatacept no tiene efecto sobre la psoriasis en pacientes con APs.

El GE, en base a su experiencia y los resultados obtenidos, no recomienda que abatacept se utilice en el tratamiento de la psoriasis en pacientes con APs.

## *Fármacos sintéticos de diana específica*

### *Inhibidores de JAK*

#### *Inhibidores de JAK vs. placebo*

Se ha identificado una RS que evaluó los efectos de los inhibidores de JAK tofacitinib y upadacitinib en el dominio de psoriasis en pacientes con APs<sup>262</sup>. Tenía por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores de JAK tofacitinib y upadacitinib comparados con placebo y/o comparador activo en pacientes con  $\geq 3\%$  de afectación basal de la superficie corporal en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75, en cuatro estudios (n=3161). Duración del tratamiento 16 semanas.

#### *Tofacitinib vs. placebo/ vs. adalimumab*

Una de las RS citadas evaluó el efecto de tofacitinib frente a placebo en pacientes con  $\geq 3\%$  de afectación basal de la superficie corporal en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75, en dos estudios y durante 12 semanas (n=234)<sup>256</sup>. Otra de las RS evaluó también esta respuesta con dosis de 5 mg de TOFA dos veces al día frente a placebo en dos estudios y durante 16 semanas (n=330)<sup>262</sup>. También se evaluó el efecto de tofacitinib frente a adalimumab, en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75, en un estudio y durante 12 semanas (n=229)<sup>256</sup>.

#### *Upadacitinib vs. placebo*

Una de las RS citadas evaluó el efecto de upadacitinib frente a placebo en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75, en un estudio y durante 16 semanas (n=686)<sup>262</sup>.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a la amplitud del intervalo de confianza, o a la heterogeneidad moderada entre algunos los estu-

dios o a la no significación estadística al incluir el intervalo de confianza el valor nulo.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con los inhibidores de JAK puede ser útil para el tratamiento de la psoriasis en pacientes con APs.

**Otras consideraciones:** La EMA aconseja que los inhibidores de JAK pueden utilizarse en personas de 65 años o más, fumadores actuales o antiguos fumadores, personas con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, o aquellos con otros factores de riesgo de malignidad solo si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas. También se recomienda un uso cauteloso en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV distintos de los enumerados anteriormente. Estas recomendaciones se aplican independientemente de la indicación del fármaco<sup>213</sup>.

El GE, en base a su experiencia y los resultados obtenidos, considera que los inhibidores de JAK pueden tener un efecto similar a los inhibidores del TNF por lo que no se recomendaría como primera opción en pacientes con psoriasis grave.

### [Apremilast](#)

#### [Apremilast vs. placebo](#)

Una de las RS, ya citadas, evaluó el efecto de apremilast frente a placebo en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75, en un estudio y durante 24 semanas (n=306)<sup>256</sup>.

La calidad global de la evidencia fue considerada baja, al considerar la existencia de imprecisión por tratarse de un solo estudio y porque el intervalo de confianza cruza la línea de efecto clínicamente no relevante.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con apremilast puede ser útil en el tratamiento de la psoriasis en pacientes con APs.

El GE, en base a su experiencia y los resultados obtenidos, considera que apremilast puede ser utilizado en pacientes con psoriasis leve.

## Enfermedad inflamatoria intestinal

### *FAME biológicos*

#### *Inhibidores del TNF*

##### *Inhibidores del TNF vs. placebo*

Se ha identificado una RS, ya citada, que evaluó los efectos de los inhibidores del TNF en la EII en pacientes con APs<sup>125</sup>. Tenía por objetivo comparar los eventos de EII, nuevos y brotes, en pacientes con espondiloartritis tratados con inhibidores del TNF (IFX, ETN, ADA, CZP, GOL) controlados con placebo. Los eventos de EII se pudieron analizar de forma independiente en psoriasis, APs y EspA. Se incluyeron 28 artículos de pacientes con EspAax tratados con inhibidores del TNF (n=2559 pacientes con tratamiento y n=1697 controles). Duración del tratamiento: mediana de 16 semanas.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a la heterogeneidad entre los estudios y también a la indireccionalidad que presentan al incluir tanto pacientes con espondilitis anquilosante como con EspAax-nr y espondiloartritis periférica.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con los inhibidores del TNF no se asocia con la presencia de EII ni aumenta el número de brotes en pacientes con EII y APs.

#### *Inhibidores de la interleucina 17*

##### *IL-17 vs. placebo/ IL-17A vs. adalimumab*

Se han identificado dos RS que evaluaron los efectos de los IL-17 en la EII en pacientes con APs. Una de ellas, citada anteriormente, evaluó el riesgo de brote de enfermedad inflamatoria intestinal con una mediana de seguimiento de 16 semanas (n=2076)<sup>125</sup>.

La otra RS tenía por objetivo evaluar los efectos de varios IL-17 (secukinumab, ixekizumab, bimekizumab y brodalumab) frente a placebo y/o adalimumab en el dominio de riesgo de presentar EII de los pacientes con APs, en 5 estudios (n=3346)<sup>263</sup>. Duración del tratamiento durante el periodo aleatorizado de 12-52 semanas.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a la heterogeneidad entre los estudios, la indireccionalidad que presentan al incluir tanto pacientes con espondilitis anquilosante como con EspAax-nr y espondiloartritis periférica o al riesgo de sesgo por probable no inclusión de otros estudios.

En el balance entre beneficios y riesgos, el GE ha tenido en cuenta que a pesar de que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con

los inhibidores de IL-17 no incrementan la aparición de EII en pacientes con APs, según la ficha técnica de secukinumab se han identificado brotes en pacientes con EII o nuevos casos de la enfermedad, por lo que NO se recomienda en pacientes con EII conocida.

Respecto a la uveítis no se han identificado estudios que la evaluaran, es por ello que el GE, considera remitirse a las recomendaciones realizadas para la espondiloartritis axial.

Para más información se puede consultar el documento de recomendaciones para el tratamiento de las uveítis no infecciosas, no neoplásicas y no asociadas a enfermedad desmielinizante en el anexo 3 o en la web de la SER<sup>122</sup>.

**Otras consideraciones:** Las últimas recomendaciones EULAR de 2023, para el manejo de la APs sugieren el tratamiento con inhibidores del TNE, preferentemente adalimumab, en los pacientes con uveítis<sup>221</sup>.

**Pregunta clínica 15** (Nueva)

En pacientes con artritis psoriásica, ¿el tabaco y la obesidad empeora la actividad de la enfermedad, la progresión radiográfica y la respuesta al tratamiento?

## Contexto/Antecedentes

La obesidad y el tabaquismo son factores nocivos frecuentemente presentes en pacientes con APs. En el caso de la primera, existe un nexo de causalidad con la APs, mientras que este nexo es más endeble en lo referido al tabaco. En todo caso, ambos factores se pueden asociar a peores desenlaces y posiblemente pueden influir sobre la respuesta a las terapias empleadas para tratar la enfermedad. Con independencia de estas conexiones potenciales, tanto la obesidad como el tabaquismo son factores modificables que deben incluirse dentro de una estrategia de abordaje global de la enfermedad psoriásica.

## Recomendaciones

**Recomendación 31:** En pacientes con artritis psoriásica se recomienda el abandono del hábito tabáquico y mantener un índice de masa corporal (IMC) entre 18,5 y 25 para mejorar el control de la enfermedad (**Recomendación fuerte a favor**)<sup>N</sup>.

<sup>N</sup> Recomendación proveniente de pregunta nueva.

### Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de subgrupo:
  - *Pacientes fumadores:* al paciente que fume se le debería ofrecer la derivación a las unidades de deshabituación tabáquica o a su médico de familia para que le ofrezca información al respecto.
  - *Paciente con sobrepeso/obesidad:* al paciente con sobrepeso/obesidad se le debería ofrecer la derivación a unidades de obesidad, si están disponibles en el sistema sanitario, o a su médico de familia para que le ofrezca información al respecto.

## Justificación

Aunque la evidencia recabada para responder a la pregunta PICO referida a esta recomendación es en general débil, se han incluido también las recomendaciones EULAR 2021 sobre conductas de estilo de vida y participación laboral para prevenir la progresión de las enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas. En es-

tas últimas se concluye que tanto el tabaco como la obesidad pueden contribuir a empeorar diversos desenlaces en estas enfermedades, incluyendo la APs (grado de recomendación B).

## Justificación detallada

### Tabaquismo

#### *Fumadores vs. no fumadores*

Se han identificado tres estudios que evaluaron la influencia del tabaco en APs.

Hay un estudio que realizó un análisis *post hoc* de los ensayos clínicos fase III FUTURE 2 y FUTURE 5<sup>264</sup>. Se incluyeron 1465 pacientes y se evaluó la respuesta al tratamiento con secukinumab frente a placebo en fumadores y no fumadores. Se incluyeron solo pacientes que tuvieran al menos dos medidas de daño estructural.

Otro estudio, incluyó una cohorte retrospectiva de 102 pacientes, de los cuales 33 eran fumadores<sup>265</sup>. Se recogieron los datos de los pacientes al inicio y a los 6 meses de tratamiento con inhibidores del TNF (infliximab, adalimumab y etanercept).

El tercer estudio, incluyó una cohorte prospectiva de 2301 pacientes de los cuales 373 eran fumadores<sup>266</sup>. Evaluó la supervivencia a los 5 años de diferentes FAME biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, ustekinumab y secukinumab).

La calidad global de la evidencia fue considerada baja para las variables críticas, al considerarse su condición de estudios observacionales y muy baja para las importantes, debido también al pequeño tamaño muestral y periodo de seguimiento corto de los estudios y a la imprecisión asociada al IC que cruza la línea de no efecto.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que el tabaquismo podría aumentar el daño estructural radiológico en las personas fumadoras frente a las no fumadoras. También habría un mayor riesgo de perjudicar la respuesta al tratamiento (supervivencia del fármaco/ o discontinuación del tratamiento).

**Otras consideraciones:** Las recomendaciones EULAR 2021 sobre conductas de estilo de vida y participación laboral para prevenir la progresión de las enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas (ERME), señalan que se debe alentar a las personas con ERME a que dejen de fumar y se les debe informar que fumar es perjudicial para los síntomas, la función, la actividad de la enfermedad, la progresión de la enfermedad y la aparición de comorbilidades, en todas ellas (*nivel de evidencia 2a, grado de recomendación B*). Sin embargo, la recomendación de que el tabaquismo

puede afectar la respuesta terapéutica a los FAME, sólo se refiere a la artritis reumatoide (*nivel de evidencia 2a, grado de recomendación B*)<sup>267</sup>.

Por otra parte, datos *post hoc* del estudio Oral Surveillance con tofacitinib señalan que la edad  $\geq 65$  años o haber fumado alguna vez define un grupo con mayor riesgo de neoplasias malignas (excluido el cáncer de piel no melanoma), eventos cardiovasculares adversos importantes, infarto de miocardio, tromboembolismo venoso y muerte por todas las causas. Esto es aplicable a todas las indicaciones de este fármaco, incluyendo la APs<sup>212</sup>.

El GE, en base a su experiencia y los datos antes reseñados, considera que los pacientes con artritis psoriásica que fuman deben ser orientados para abandonar definitivamente este hábito nocivo.

### **Categoría de peso (índice de masa corporal IMC)**

#### *Sobrepeso vs. normopeso*

Se han identificado tres estudios que evaluaron la influencia del sobrepeso frente al normopeso en APs.

En una de las RS identificada<sup>154</sup> se incluye un estudio que evaluó la supervivencia de adalimumab en una cohorte retrospectiva de 199 pacientes con APs, a los 9 años de seguimiento<sup>268</sup>. Se compararon pacientes con sobrepeso (IMC 25-30) frente a pacientes con normopeso (IMC <25). Se ajustó por posibles factores de confusión.

Otro de los estudios incluyó una cohorte prospectiva de 774 pacientes con APs que iniciaban su primer FAMEb/sd (un inhibidor del TNF en el 90,6% de los casos), para evaluar la supervivencia del fármaco a los 12 meses<sup>269</sup>. Compararon sobrepeso (IMC 25-30) frente a normopeso (IMC <25) y también ajustaron sus resultados según posibles factores de confusión.

El tercer estudio realizó un análisis *post hoc* del ensayo clínico ASTRAEA, en el que evaluaron el impacto del IMC basal en la respuesta a abatacept subcutáneo frente a placebo<sup>270</sup>. Compararon sobrepeso (IMC 25-30) frente a normopeso (IMC <25). Se realizaron radiografías de manos y pies en tiempo basal y a las 24 semanas. Consideraron ausencia de progresión cuando el cambio en el índice Sharp/van der Heijde modificado para APs fue  $\leq 0$  tras 24 semanas de tratamiento. Se ajustó por posibles factores de confusión.

La calidad global de la evidencia fue considerada baja al considerarse su condición de estudios observacionales.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que el sobrepeso podría aumentar el NAT/NAD y el daño

estructural radiológico en las personas con sobrepeso frente a las de normopeso. También habría un mayor riesgo de perjudicar la respuesta al tratamiento (discontinúa del tratamiento).

**Otras consideraciones:** Las recomendaciones EULAR 2021 sobre conductas de estilo de vida y participación laboral para prevenir la progresión de las enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas (ERME), señalan que las personas con ERME deben aspirar a un peso saludable (*nivel de evidencia 5, grado de recomendación D*). También se señala que las personas con ERME que tienen sobrepeso u obesidad deberían trabajar con profesionales de la salud adecuados para lograr una pérdida de peso controlada e intencional mediante una dieta saludable y una mayor actividad física, ya que esto puede ser beneficioso para los desenlaces de su ERME (*nivel de evidencia 2a, grado de recomendación B*)<sup>267</sup>.

Por otra parte, datos post hoc del estudio Oral Surveillance con tofacitinib señalan que la edad  $\geq 65$  años o haber fumado alguna vez define un grupo con mayor riesgo de neoplasias malignas (excluido el cáncer de piel no melanoma), eventos cardiovasculares adversos importantes, infarto de miocardio, tromboembolismo venoso y muerte por todas las causas. Esto es aplicable a todas las indicaciones de este fármaco, incluyendo la APs<sup>212</sup>.

### Obesidad vs. normopeso

Se han identificado cinco estudios que evaluaron la influencia de la obesidad frente al normopeso en APs.

Uno de los estudios incluyó una cohorte de 160 pacientes con APs tras 12 meses de tratamiento<sup>271</sup>. Evaluó la supervivencia de ustekinumab (inhibidor de IL-12/IL-23) y un 49% de los pacientes recibía MTX y otro 49% glucocorticoides concomitantes. Compararon pacientes con obesidad (IMC  $\geq 30$ ) frente a pacientes con normopeso (IMC  $< 25$ ). Ajustaron según posibles factores de confusión.

El segundo estudio incluyó una cohorte de 2301 pacientes con APs y evaluó la supervivencia a 5 años de varios fármacos biológicos, incluyendo: inhibidores del TNF (adalimumab, etanercept, infliximab y golimumab), de IL-12/IL-23 (ustekinumab) y de IL-17 (secukinumab)<sup>266</sup>. La comparación fue entre pacientes con obesidad (IMC  $\geq 30$ ) frente a pacientes con normopeso (IMC 18,5-25). Ajustaron También los resultados por posibles factores de confusión.

Otros tres estudios, descritos anteriormente también se incluyen en esta comparación al evaluar pacientes con obesidad (IMC  $\geq 30$ ) frente a pacientes con normopeso (IMC  $< 25$ )<sup>268-270</sup>.



La calidad global de la evidencia fue considerada baja para las variables críticas, al considerarse su condición de estudios observacionales y muy baja para algunas de las importantes, según la evaluación de la calidad realizada por los autores de la RS que los incluyen.

Los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que la obesidad podría aumentar el NAT/NAD en las personas con obesidad frente a las de normopeso. La evidencia no es concluyente en cuanto a si también se aumentaría el daño estructural radiológico o habría un mayor riesgo de perjudicar la respuesta al tratamiento (discontinuación/supervivencia del fármaco).

**Otras consideraciones:** Las recomendaciones EULAR 2021 sobre conductas de estilo de vida y participación laboral para prevenir la progresión de las enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas (ERME), señalan que las personas con ERME deben aspirar a un peso saludable (*nivel de evidencia 5, grado de recomendación D*). También se señala que las personas con ERME que tienen sobrepeso u obesidad deberían trabajar con profesionales de la salud adecuados para lograr una pérdida de peso controlada e intencional mediante una dieta saludable y una mayor actividad física, ya que esto puede ser beneficioso para los desenlaces de su ERME (*nivel de evidencia 2a, grado de recomendación B*)<sup>267</sup>.

Por otra parte, datos *post hoc* del estudio Oral Surveillance con tofacitinib señalan que la edad  $\geq 65$  años o haber fumado alguna vez define un grupo con mayor riesgo de neoplasias malignas (excluido el cáncer de piel no melanoma), eventos cardiovasculares adversos importantes, infarto de miocardio, tromboembolismo venoso y muerte por todas las causas. Esto es aplicable a todas las indicaciones de este fármaco, incluyendo la APs<sup>212</sup>.

### Obesidad vs. No obesidad

Se han identificado dos estudios que evaluaron la influencia de la obesidad frente a la no obesidad en APs.

Uno de los estudios incluyó una cohorte de 1271 pacientes con APs *naïve* a inhibidores del TNF y un seguimiento de 5142 pacientes-año<sup>272</sup>. Recogió datos durante 3-6 meses y compararon pacientes con obesidad (IMC  $\geq 30$ ) frente a pacientes sin obesidad (IMC  $< 30$ ). Realizaron un análisis ajustado según posibles factores de confusión

El otro estudio incluyó 58 pacientes con APs y evaluó la supervivencia a ustekinumab (inhibidor de IL-12/IL-23) tras 12 meses de seguimiento, comparando la tasa de interrupción entre los pacientes con obesidad (IMC  $\geq 30$ ) y los pacientes sin obesidad (IMC  $< 30$ )<sup>273</sup>. No realizaron ajuste por posibles factores de confusión.

La calidad global de la evidencia fue considerada baja para las variables críticas, al considerarse su condición de estudios observacionales y muy baja para algunas de las importantes, según la evaluación de la calidad realizada por los autores de la RS que los incluyen.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que la obesidad podría aumentar el riesgo de perjudicar la respuesta al tratamiento (supervivencia del fármaco) en las personas obesas frente a las no obesas. La evidencia no es concluyente en cuanto a si se aumentaría también el NAT/NAD.

**Otras consideraciones:** Las recomendaciones EULAR 2021 sobre conductas de estilo de vida y participación laboral para prevenir la progresión de las enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas (ERME), señalan que las personas con ERME deben aspirar a un peso saludable (*nivel de evidencia 5, grado de recomendación D*). También se señala que las personas con ERME que tienen sobrepeso u obesidad deberían trabajar con profesionales de la salud adecuados para lograr una pérdida de peso controlada e intencional mediante una dieta saludable y una mayor actividad física, ya que esto puede ser beneficioso para los desenlaces de su ERME (*nivel de evidencia 2a, grado de recomendación B*)<sup>267</sup>.

Por otra parte, datos *post hoc* del estudio Oral Surveillance con tofacitinib señalan que la edad  $\geq 65$  años o haber fumado alguna vez define un grupo con mayor riesgo de neoplasias malignas (excluido el cáncer de piel no melanoma), eventos cardiovasculares adversos importantes, infarto de miocardio, tromboembolismo venoso y muerte por todas las causas. Esto es aplicable a todas las indicaciones de este fármaco, incluyendo la APs<sup>212</sup>.

## 7.3 Tratamiento de la espondiloartritis axial o la artritis psoriásica

### **Pregunta clínica 16** (actualizada)

En pacientes con artritis psoriásica o espondiloartritis axial, ¿es beneficiosa la educación sanitaria impartida por la enfermera?

### Recomendaciones

**Recomendación 32:** En las consultas de seguimiento de pacientes con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica se sugiere la participación de enfermería clínica especializada, bien de forma presencial o telefónica, ya que aumenta el grado de satisfacción de los mismos (**Recomendación débil a favor**)<sup>A</sup>.

**Recomendación 33:** Los pacientes fumadores con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica, podrían beneficiarse de la utilización de programas de educación sobre cese tabáquico proporcionados por una enfermera, porque éstos pueden incrementar las tasas de abandono del hábito tabáquico (**Recomendación débil a favor**)<sup>A</sup>.

**Recomendación 34:** Antes del inicio de terapias subcutáneas se podrían realizar talleres educativos impartidos por enfermería, ya que contribuyen al cumplimiento del tratamiento (**Recomendación débil a favor**)<sup>A</sup>.

**Recomendación 35:** Se sugiere la colaboración de enfermería para resolver las dudas y ayudar al paciente en la cumplimentación de los cuestionarios de autoevaluación; siempre que no se influya en las opiniones y preferencias del aquel (**Recomendación débil a favor**)<sup>A</sup>.

**Recomendación 36:** Los pacientes con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica podrían beneficiarse de la ayuda de programas de educación, preferiblemente en forma grupal, impartidos por enfermería clínica especializada. Se favorecería así el autocontrol de la enfermedad y el aumento de la adherencia al tratamiento (**Recomendación débil a favor**)<sup>A</sup>.

<sup>A</sup> Recomendaciones provenientes de pregunta actualizada.

Los pacientes con EspAax o con APs, con afectación periférica y/o axial, sufren procesos inflamatorios crónicos que pueden provocar dolor y discapacidad funcional, con la consiguiente repercusión en su estado de ánimo, en forma de ansiedad y depresión. Todo ello tiene un impacto negativo sobre su entorno familiar, social y laboral. Hay consenso en que los profesionales de la salud deben proporcionar

una atención integral y multidisciplinar, en la que la enfermera tendría un papel relevante mediante el desarrollo de un programa educacional para el paciente y su familia. Esto incluye todas aquellas actividades estructuradas orientadas a aumentar los conocimientos del paciente sobre temas relacionados con su enfermedad a nivel individual, grupal y comunitario<sup>274</sup>. La enfermera de reumatología puede colaborar en un programa de educación para el paciente, que le ayude en el control de su enfermedad y de las comorbilidades que acompañan a este tipo de patologías. Los puntos más importantes que se incluyen en estos programas de educación al paciente son: información y formación al paciente sobre los procesos diagnósticos, su enfermedad, tratamientos, ejercicios, control del dolor y protección articular<sup>275</sup>.

### Justificación detallada

La evidencia científica identificada sobre los beneficios de la educación sanitaria impartida por enfermería en pacientes con EspAax o con APs es escasa y la mayoría de los estudios se han realizado con una muestra de pacientes englobados dentro de la etiqueta de poliartritis, artritis inflamatorias o enfermedades reumáticas.

Hay un ECA que evaluó el efecto de una consulta clínica realizada por una enfermera y un reumatólogo en el control de la enfermedad en pacientes con artritis inflamatorias. Se realizó un seguimiento a los 3, 9 y 21 meses y durante este tiempo se encontró un aumento significativo en la satisfacción de los pacientes en el grupo de seguimiento por la enfermera. Sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en el DAS-28<sup>276</sup> (calidad evidencia alta/moderada). En otro estudio se evaluó un programa educativo, para pacientes fumadores, con consejos verbales y escritos por el reumatólogo y seguimiento de la enfermera sobre la importancia de dejar de fumar. Las tasas de abandono del hábito de fumar fueron de 11,8%, 14,4% y 15,7% a los 3, 6 y 12 meses respectivamente<sup>277</sup> (calidad evidencia muy baja).

Otros estudios evaluaron programas administrados o impartidos por enfermería. Como los que se centraron en valorar el miedo o dolor a la hora de la administración de diferentes dispositivos, encontrando la información dada por la enfermera como útil o muy útil<sup>278</sup> (calidad evidencia muy baja). Los que evaluaron la participación de la enfermera en el cumplimiento de los cuestionarios completados por los pacientes<sup>278</sup> (calidad evidencia muy baja). Los que compararon asesoramiento grupal frente a individual o asistencia habitual sin programa de educación y destacan la superioridad de estos programas<sup>279</sup> (calidad evidencia alta/moderada) y la del asesoramiento grupal en el aumento de las tasas de adherencia en pacientes que iban a iniciar tratamiento<sup>280</sup> (calidad evidencia baja).

Varios estudios evaluaron el impacto de los tiempos de espera, y la satisfacción de consultas clínicas telefónicas llevadas a cabo por enfermeras formadas, evidenciando que el 72% de los pacientes se mostraron satisfechos con este tipo de asistencia y el tiempo de espera se redujo en 2 meses<sup>281</sup> (calidad evidencia muy baja). O se valoraron la eficacia de una intervención educativa por la enfermera para reducir las barreras de alfabetización y mejorar los resultados de salud administrando materiales informativos con un lenguaje comprensible, frente a la asistencia tradicional, concluyendo que con la intervención había mayor mejoría desde el inicio del tratamiento en salud mental y autoeficacia<sup>282</sup> (calidad evidencia alta/moderada).

### Actualización 2023

Un ECA abierto evaluó el impacto de un programa de autocuidado (ejercicios graduados en el hogar) y autoevaluación de la actividad, dirigido por enfermeras, en pacientes con EspAax. Tras un año de seguimiento, los resultados mostraron una mayor adherencia al programa, la confirmación de la voluntad de los pacientes por continuar autoevaluándose, mayor abandono del hábito tabáquico, una reducción significativa en el cuestionario BASDAI y una reducción numérica en el porcentaje de pacientes que alcanzaron un PASS (Escala de Síntomas Aceptables para el Paciente) al año, en el grupo de educación<sup>283</sup>. Derivado del mismo estudio se evaluó también el impacto de un programa de cribado sistemático de comorbilidades en 5 dominios: enfermedad CV (ECV), osteoporosis, cáncer, infecciones y úlcera péptica. Después del seguimiento, no se observaron diferencias en el manejo de la comorbilidad; pero sí un mayor número de pacientes en el grupo activo que respondió de forma significativa a las recomendaciones de vacunación, cribado del cáncer, osteoporosis y el inicio de la suplementación con vitamina D<sup>284</sup>.

Hay una RS cuyo objetivo fue identificar las intervenciones de enfermería dirigidas a pacientes con enfermedades musculoesqueléticas reumáticas tratados con terapia biológica. Tres intervenciones principales: educación, atención centrada en el paciente y recolección de datos/monitorización por enfermería, se correlacionaron con los siguientes desenlaces: altas tasas de satisfacción con el cuidado y aumento de la capacidad de autocuidado/adherencia al tratamiento. Concluyeron que tras una evaluación inicial, la enfermera reumatológica puede planificar y estandarizar sus intervenciones centrándose en la educación del paciente y la atención personalizada basada en necesidades reales (como bienestar psicológico y control de enfermedades); la importancia de la colaboración entre enfermería y los reumatólogos, y que la formación de enfermería debería incluir, en la medida de lo posible, los conocimientos y métodos necesarios para reconocer los parámetros de la enfermedad<sup>285</sup>.

Hay un estudio observacional retrospectivo cuyo objetivo fue evaluar si diferentes programas de educación terapéutica del paciente (ETP) podrían mejorar la adherencia al tratamiento con inhibidores del TNF. La educación se clasificó en tres modelos que abarcaban solo información, sesiones individuales y sesiones individuales y grupales. El último modelo fue el que mostró menor adherencia en comparación con los otros dos grupos<sup>286</sup>.

El GE también considera oportuno mencionar otras publicaciones sobre el papel de enfermería en los servicios de reumatología. Las actividades se pueden desarrollar de forma directa con el paciente y su enfermedad, como actuando de enlace entre el paciente y su reumatólogo, otros profesionales del equipo, asociaciones de pacientes, u organismos oficiales. Con formación y un entrenamiento previo el abanico de actividades es muy amplio: información; seguimiento de los pacientes con una evaluación clínica sistematizada y medición de parámetros metrológicos y/o cuestionarios; participación en el control del cumplimiento, la autoadministración, posología correcta, efectos secundarios de los tratamientos y situaciones especiales (vacunación); administración y monitorización de FAME biológicos, subcutáneos, endovenosos u orales (según los protocolos y/o consensos vigentes). Estas labores beneficiarían al paciente, resolviendo problemas relacionados con su enfermedad, y beneficiaría al reumatólogo, ayudando a disminuir considerablemente su carga asistencial<sup>286-292</sup>. Enfermería es la primera barrera de atención del paciente en caso de infecciones, cirugías, hábitos higiénico-dietéticos, ejercicios específicos, control de factores de riesgo cardiovascular, deshabitación tabáquica y restricción, ingesta enólica. Y puede ayudar a convertir al paciente en sujeto activo de sus cuidados y no en un mero receptor de los mismos, mostrándole a él y a su familia actitudes y habilidades técnicas para afrontar la enfermedad y aumentar su calidad de vida<sup>47,293</sup>. Los resultados del proyecto SCORE presentados en los congresos de la SER y EULAR concluyeron que la presencia de una Consulta de Enfermería Reumática (CER) contribuyó a una menor frecuentación de las consultas de AP y a una mejora de los resultados clínicos y de calidad de vida de los pacientes, de su conocimiento sobre la enfermedad, su adherencia al tratamiento y la calidad asistencial percibida<sup>294</sup>.

## 7.4. Consejos generales para el manejo del paciente

El manejo de los pacientes con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica debe hacerse teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente (**Recomendación de grado D**).

Antes de la instauración temprana del tratamiento para la espondiloartritis axial o para la artritis psoriásica, 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**).

Debería instruirse al paciente y/o familia sobre medidas de autocuidado articular y automanejo de la terapia biológica (Recomendación de grado D).

El profesional sanitario ofrecerá información a los pacientes con espondiloartritis axial sobre el tipo de ejercicio físico más adecuado a realizar en cada paciente (**Recomendación de grado D**).

El profesional sanitario ofrecerá información a los pacientes con espondiloartritis axial sobre la existencia de programas de deshabituación del consumo de tabaco (**Recomendación de grado D**).

Dada la afectación de múltiples órganos y tejidos en la artritis psoriásica, el reumatólogo debería trabajar en estrecha colaboración con los diferentes especialistas (dermatólogo, oftalmólogo y gastroenterólogo) para conseguir un control óptimo de las respectivas manifestaciones extramusculoesqueléticas (psoriasis, uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal) (**Recomendación de buena práctica clínica**).

## 8. Otros aspectos importantes relacionados con la enfermedad

El grupo elaborador ha considerado que existen otros aspectos sobre la enfermedad que deberían ser incluidos en esta guía para resolver posibles dudas o aclarar conceptos. Sin embargo, no era necesario realizar revisiones sistemáticas, pero ofrecen respuestas a preguntas clínicas que se basan en revisiones narrativas de la evidencia.

### En pacientes con psoriasis, ¿la intervención farmacológica precoz previene o retrasa la aparición de APs?

La mayoría de pacientes (>70%) con APs ya tienen psoriasis cuando son diagnosticados por primera vez. Por otra parte, aproximadamente un tercio de los pacientes con psoriasis termina desarrollando APs. Esto hace que la psoriasis cutánea sea el principal biomarcador clínico para el diagnóstico de APs, situando así a los dermatólogos como uno de los principales vigías en la detección precoz de la APs. Sin embargo, por término medio, los pacientes con psoriasis y riesgo de APs, tardan unos 10 años en desarrollar la enfermedad articular, por lo que en estos momentos existe una necesidad de definir lo más claramente posible los distintos estadios que transita el paciente desde el inicio de la psoriasis hasta la aparición de los primeros signos de artritis<sup>295</sup>.

Algunos factores como obesidad, onicopatía, severidad de la psoriasis o presencia de historia familiar de APs, se consideran factores asociados al desarrollo de APs a medio-largo plazo (8-12 años), mientras que la presencia de artralgiás (no explicables por otro motivo) y/o la presencia de hallazgos subclínicos de inflamación enteso-sinovial en los estudios de imagen (ecografía y/o RM) identifican a un subgrupo de pacientes con psoriasis con altas posibilidades de transición a APs a corto plazo (1-3 años)<sup>295</sup>. Estos hallazgos están sentando las bases de conceptos antes impensables como el de prevención o intercepción de la APs<sup>295</sup>.

Tanto los FAME sintéticos convencionales (por ej. MTX), como los agentes sintético-dirigidos, así como los biológicos, incluidos los inhibidores del TNF, de IL-17, de IL-12/23 y de IL-23, muestran una clara eficacia para reducir los signos y síntomas tanto de la psoriasis como de la APs. Asumiendo vías patogenéticas compartidas, es biológicamente plausible que el tratamiento de la psoriasis moderada a severa se pueda asociar a una disminución en la incidencia de APs<sup>296</sup>. A continuación, se resumen los hallazgos de los últimos estudios vinculados con la cuestión planteada en la pregunta ¿la intervención farmacológica precoz previene o retrasa la aparición de APs?



Hay un estudio que demostró que la entesopatía subclínica detectada por ecografía en pacientes con psoriasis moderada a severa (sin APs) se atenúa con el uso de ustekinumab, un inhibidor de IL-12/23. En particular, las puntuaciones medias de inflamación ecográfica disminuyeron significativamente un 42,2 % desde la semana 0 hasta la semana 24 y un 47,5 % en la semana 42<sup>297</sup>. Hay un estudio (IVEPSA) de un solo brazo, prospectivo y abierto, que evaluó los efectos de secukinumab, un inhibidor de IL-17A, sobre los cambios inflamatorios y estructurales detectados por RM y TC periférica de alta resolución en articulaciones periféricas de pacientes con psoriasis y artralgia (sin APs). De los 20 pacientes incluidos, la artralgia mejoró significativamente después de 24 semanas; también, el sistema de puntuación de daño por resonancia magnética y la puntuación de sinovitis mejoraron significativamente, mientras que las erosiones y los entesofitos no progresaron<sup>298</sup>. Ambos estudios son muestra de una potencial utilidad de la intervención en pacientes con psoriasis y riesgo de transición a APs a corto plazo (intervención para la intercepción).

¿Qué se sabe sobre la incidencia de APs en pacientes con psoriasis tratados con terapias sistémicas? Recientemente, se han publicado varios estudios que abordan esa cuestión. En uno de los estudios encontraron una tasa de incidencia anual de APs de 1,20 casos (IC95%: 0,77 a 1,89) en sujetos con psoriasis que recibían terapias biológicas frente a una tasa de 2,17 casos (IC95%: 1,53 a 3,06) por 100 pacientes/año en sujetos tratados con fototerapia. En particular, el tratamiento con productos biológicos se asoció con una reducción en la incidencia de APs (aHR 0,27; IC95% 0,11 a 0,66)<sup>299</sup>. En una cohorte de 1719 pacientes con psoriasis, encontraron de manera similar que el riesgo de desarrollar APs en pacientes tratados con productos biológicos era significativamente menor (IRR 0,26; 0,03 a 0,94) en comparación con aquellos tratados solo con tópicos, pero no en comparación con los tratados con FAMEsc (IRR 0,35; 0,035 a 1,96;  $p=0,1007$ ). En este estudio, el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox ajustado demostró que el uso de productos biológicos resultaba protector para el desarrollo de APs (aHR 0,19; IC95%: 0,05 a 0,81)<sup>300</sup>. En otro estudio evaluaron 203 pacientes con psoriasis remitidos por síntomas musculoesqueléticos y encontraron que el inicio de la APs después del inicio del tratamiento para psoriasis era menor en los pacientes tratados con terapias sistémicas (12 % con biológicos y 9,6 % con FAMEsc) en comparación con los tratados con tópicos o casos no tratados (37,4 %,  $p < 0,001$ ), lo que sugiere una disminución del riesgo de APs “de novo” en pacientes que reciben terapias sistémicas. Además, ninguno de los pacientes con APs y biológicos desarrolló dactilitis en comparación con el 28,6 % de los que recibían FARMEsc y el 48,6% de los que no recibían tratamiento o solo tratamiento tópico<sup>301</sup>. En otro estudio de casos y controles se comparó un total de 663 pacientes que habían recibido tratamiento biológico para psoriasis (sin APs) con 663 pacientes con psoriasis que no habían recibido tratamiento biológico

alguno<sup>302</sup>. El grupo control tuvo un riesgo significativamente mayor de desarrollo de APs (aHR 1,39; IC95%: 1,03 a 1,87) en comparación con el grupo bajo tratamiento biológico dentro de los 10 años de seguimiento de la cohorte [8].

No obstante, no todos los estudios al respecto apuntan en la misma dirección que los estudios anteriores. En un estudio de cohorte retrospectivo de más de 190 000 pacientes con psoriasis sin APs, encontraron que, contrariamente a los estudios previos, el uso de productos biológicos se asociaba con el desarrollo de APs entre los pacientes con psoriasis<sup>303</sup>. No obstante, estos hallazgos pueden estar relacionados con distintos sesgos como la confusión por indicación o el sesgo protopático, es decir, cuando se prescribe inadvertidamente un agente farmacéutico para una manifestación temprana de una enfermedad que aún no ha sido detectada pero que ya está presente en el momento de la indicación.

Finalmente, cabe preguntarse si el potencial efecto protector de las terapias biológicas frente al desarrollo de APs resulta diferente entre las distintas familias de biológicos empleados para tratar la psoriasis. En un reciente estudio de cohortes retrospectivo de más de 15000 pacientes con psoriasis tratados con distintos tipos de biológicos, demostraron que el riesgo de desarrollar artritis era significativamente menor entre los expuestos a inhibidores de IL-12/23 (aHR 0,58) e inhibidores de IL-23 (aHR 0,41) en comparación con los tratados con inhibidores del TNF. No se detectaron diferencias en la reducción del riesgo de artritis entre los inhibidores de IL-17 y los inhibidores del TNF<sup>304</sup>.

## Conclusiones

Aunque existen ciertas evidencias de que la intervención en la fase subclínica de la enfermedad (terapias de intercepción) y la intervención sobre la psoriasis con riesgo de desarrollar artritis (terapias de prevención) pueden reducir la incidencia de APs, estas evidencias aún son pocas (la mayoría son estudios retrospectivos observacionales) como para hacer una recomendación general al respecto. El estudio de la influencia del tratamiento sistémico en la transición o en la prevención de la APs se ve limitado por varios problemas. En primer lugar, los pacientes necesitan seguimiento longitudinal prolongado porque la artritis se desarrolla en promedio varios años después del diagnóstico de psoriasis. Además, la precisión del diagnóstico de APs es difícil de confirmar (sesgo de verificación) debido a la heterogeneidad de la presentación de la enfermedad y la falta de biomarcadores específicos. Por otra parte, los diferentes dominios de APs podrían diferir en la respuesta terapéutica a las distintas terapias. La confusión por indicación (es decir, la razón para recibir un tratamiento, como es la psoriasis grave, también se asocia con el resultado de interés, como la APs), sumada al potencial de sesgo protopático (es decir, cuando

se prescribe inadvertidamente un agente farmacéutico para una manifestación temprana de una enfermedad que aún no ha sido detectada, pero que ya está en marcha) puede distorsionar la asociación entre la terapia sistémica y el desarrollo de la artritis. Por tanto, hasta que no se desarrollen estudios prospectivos bien diseñados o ensayos clínicos de calidad ad hoc, no se puede concluir de manera firme que la terapia sistémica precoz previene o retrasa la aparición de APs en pacientes con psoriasis.

## **La espondiloartritis axial y la artritis psoriásica axial ¿son o no la misma enfermedad?**

En los últimos años se ha suscitado un debate sobre el concepto de artritis psoriásica (APs) axial (APs-ax), representado por pacientes con diagnóstico de artritis psoriásica y afectación de la columna vertebral y/o articulaciones sacroilíacas, que incluye también la espondiloartritis psoriásica<sup>305-307</sup>. Este debate se centra en la diferenciación entre la APs-ax y la EspAax, con o sin psoriasis cutánea.

La ausencia de una terminología y definición consensuadas sobre la APs-ax es un problema para su clasificación y una necesidad no cubierta<sup>308</sup>.

La región principal de superposición genética entre EspAax y APs (axial o no) es el HLA-B\*27, pues más del 80% de los pacientes con EspAax son positivos, y alrededor del 20-30% de pacientes con APs. Por otro lado, la sacroilitis simétrica, característica de la Esp-ax, está asociada con el alelo HLA-B\*27:05:02, mientras que la sacroilitis asimétrica, característica de la APs-ax, se asocia con el haplotipo HLA-B\*08:01-HLA-C\*07:01<sup>309</sup>. Hay que resaltar que en la APs-ax también están implicados variantes de los genes HLA-Cw6 e IL-23R. Por lo tanto, la APs-ax tiene una asociación mayor con genes diferentes del HLA-B\*27, mientras que la EspA-ax tiene una intensa asociación este gen.

Respecto a las manifestaciones clínicas y demográficas, se ha descrito que es más probable que los pacientes con EspAax sean hombres, más frecuentemente HLA-B27 positivos y tengan una enfermedad axial más severa y artritis periférica más leve en comparación con la APs-ax<sup>310</sup>. En pacientes con APs-ax la lumbalgia inflamatoria es menos frecuente que en pacientes con EspAax, y puede llegar a ser asintomática a pesar de la inflamación del esqueleto axial. No obstante, los síntomas típicos de la APs-ax suelen incluir raquialgia que puede afectar cualquier parte de la columna, especialmente en la zona cervical.

Un estudio basado en la base de datos de REGISPONSER encuentra que los pacientes con APs-ax son con mayor frecuencia mujeres y tienen menor duración de la enfermedad y menor retraso diagnóstico en comparación con los pacientes con

EspA-ax y psoriasis. El dolor lumbar inflamatorio, el dolor alternante de nalgas y la uveítis fueron más frecuentes en el grupo de EspA-ax con psoriasis, mientras que la artritis periférica y la afectación ungueal fueron más frecuentes en la población con APs-ax. Por tanto, se podría concluir que la expresión clínica de la APs-ax es diferente a la de la EspAax con o sin psoriasis<sup>311</sup>.

Los hallazgos radiográficos también pueden ayudar a diferenciar entre la APs-ax y la EspAax. La EspAax muestra a menudo cambios específicos en las radiografías, como sacroilitis simétrica, sindesmofitos y apariencia en caña de bambú<sup>308</sup>. La sacroilitis radiográfica también es una característica común de la APs-ax, y ocurre entre el 25% y el 50% de los pacientes con APs, pero hasta en el 70% de ellos es asimétrica<sup>312</sup>. Estos pacientes también presentan más frecuentemente afectación de la columna vertebral aislada, sin afectación de las articulaciones sacroilíacas, así como afectación más frecuente de la columna cervical en comparación con pacientes con EspAax<sup>313</sup>. También se observa sindesmofitos no marginales con mayor frecuencia en pacientes con APs-ax que en pacientes con EspAax<sup>307</sup>.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la fisioterapia y el ejercicio se recomiendan para controlar los síntomas y mejorar la función en ambas afecciones. Así mismo, tanto los inhibidores del TNF como los de la interleucina-17 (IL-17) han demostrado eficacia en el tratamiento de la EspAax y la APs-ax. Sin embargo, la terapia con inhibidores de IL-23 es eficaz en APs, pero no en EspAax, lo que sugiere que existe una fisiopatología diferente entre ambas entidades. Aunque los ensayos clínicos con inhibidores de IL-23 en la APs han mostrado una mejora en las medidas clínicas de los síntomas axiales, como el índice BASDAI, se sabe que estos índices no son específicos de inflamación axial y los hallazgos se podrían deber más bien a mejoras en la sintomatología general de la APs, incluso aunque el fármaco no fuera efectivo en el esqueleto axial<sup>314</sup>. Por lo tanto, estos datos no avalan el uso de inhibidores de IL-23 en pacientes con APs-ax, dado que estos fármacos no han demostrado eficacia en EspAax. Actualmente está en desarrollo un ensayo clínico diseñado específicamente para demostrar la eficacia de la inhibición de la IL-23 en la afectación axial de la APs, por lo que se espera que sus resultados clarificarán este debate<sup>186</sup>.

En conclusión, la APs-ax y la EspAax, con o sin psoriasis, se consideran enfermedades diferentes, pero están relacionadas y comparten algunas características clínicas, lo que puede presentar dificultades en el diagnóstico y en el tratamiento. Aunque la APs-ax y la EspAax con psoriasis se caracterizan por inflamación del esqueleto axial y pueden tener síntomas superpuestos, son condiciones distintas, con diferentes mecanismos fisiopatológicos y diferente asociación a enfermedades subyacentes (psoriasis, uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal)

Para comprender mejor la APs-ax se necesitarán estudios prospectivos más amplios de pacientes con APs con evaluación clínica, de laboratorio, genética y de imagen detallada. El desarrollo de dichos estudios está en marcha bajo los auspicios de ASAS y GRAPPA. Además, son necesarios ensayos clínicos específicamente desarrollados en APs-ax para evaluar la eficacia de los diferentes fármacos en este perfil de pacientes.

## **En pacientes con artritis psoriásica o con espondiloartritis axial, ¿qué medidas de desenlace son las más adecuadas para decidir la eficacia de la terapia biológica?**

### **Artritis psoriásica**

Las recomendaciones actuales sobre el manejo del paciente con APs tienen la remisión o baja actividad de la enfermedad como objetivo del tratamiento. La evaluación de la eficacia terapéutica en la APs suele ser compleja por su heterogeneidad clínica, la transición que puede existir entre fenotipos clínicos durante el curso de la enfermedad, así como por la diversidad de instrumentos de medida que han sido propuestos.

Desde hace una década se han desarrollado cuestionarios que miden la calidad de vida y el impacto de la enfermedad, y son muy útiles para integrar la perspectiva del paciente en los resultados de salud. Además, se han elaborado índices compuestos cuyo objetivo es capturar la actividad de los múltiples dominios clínicos (musculoesqueléticos, cutáneos, dolor y función) que caracterizan la enfermedad.

La combinación de índices de respuesta clínica (DAPSA, MDA) y de medidas de desenlace reportadas por el paciente (PsAID) se ha propuesto para decidir si debe continuarse o no con la misma terapia biológica. Sin embargo, no hay consenso sobre cómo evaluar la remisión o la baja actividad de la enfermedad.

El índice DAPSA es una herramienta factible, validada y específica para la evaluación de la actividad en APs. Su principal ventaja es que explora muchas articulaciones que se afectan típicamente en APs y que no se incluyen en el DAS28. Otras variables son: inflamación sistémica (PCR), el dolor y la evaluación general de la enfermedad por el paciente. Aunque el DAPSA no incluye la piel, la dactilitis, ni la entesitis, se correlaciona bien con la progresión del daño articular y el deterioro funcional del paciente.

El índice MDA valora la actividad mínima de la enfermedad (MDA) e incluye 7 criterios de los que se deben de cumplir 5 o más (nº de articulaciones dolorosas  $\leq 1$ , nº de articulaciones inflamadas  $\leq 1$ , recuento de entesitis  $\leq 1$ , PASI  $\leq 1$  o BSA  $\leq 3$ , puntuación

analógica visual global EVA del paciente  $\leq 20$  mm, dolor del paciente EVA  $\leq 15$  mm y HAQ  $\leq 0,5$ ). El MDA no es una medida continua de la actividad de la enfermedad y es útil para saber si el paciente está o no en mínima actividad de la enfermedad.

El cuestionario que mide el impacto de la APs es el PsAID. Es el PROM más conocido y se ha desarrollado desde la perspectiva del paciente, cubriendo casi todos los dominios centrales, y ha sido validado tanto en ensayos clínicos como en estudios observacionales. Se desarrollaron dos versiones: uno para uso en la práctica clínica diaria que incluye 12 dominios (PsAID-12) y uno para uso en ensayos clínicos (PsAID-9). El PsAID es un instrumento fiable, factible y discriminativo en pacientes con APs, con la capacidad de medir la enfermedad tanto estable como activa. Además, los elementos individuales de PsAID se han correlacionado fuertemente con otros PROM específicos, como la valoración de la piel incluida en DLQI, la fatiga, etc., lo que respalda la capacidad de PsAID para evaluar distintos dominios de la enfermedad. Sin embargo, además del DAPSA, se recomienda evaluar paralelamente la actividad de la piel, dactilitis y entesitis.

La afectación axial es menos frecuente en pacientes con APs, pero es más probable que se acompañe de psoriasis severa, mayor número de articulaciones dolorosas y deterioro de la calidad de vida y función física. Todavía no se dispone de índices compuestos específicos para medir la afectación axial en APs y, mientras tanto, se aplican los instrumentos empleados en la espondiloartritis axial, como son BASDAI y ASDAS. Puesto que cinco de las seis preguntas del BASDAI no son específicas de enfermedad axial, éste debe ser utilizado con precaución en la APs axial.

El ASDAS es un índice compuesto que usa algunos ítems del BASDAI, además de variables objetivas como son la PCR o la VSG. Diversos estudios han sugerido que ASDAS podría ser una herramienta valiosa para medir la actividad de la enfermedad y definir la remisión clínica en la APs.

El grupo GRAPPA-OMERACT recomienda el uso de ASDAS (más PsAID) en aquellos pacientes con afectación axial prevalente porque incluye medidas objetivas y subjetivas. Por su parte, el grupo MERECEs consensuó el uso de PsAID para evaluar los efectos de la terapia biológica sobre la calidad de vida relacionada con la salud del paciente. Concretamente MDA+PsAID para la APs de predominio periférico y ASDAS+PsAID.

## Espondiloartritis axial

Las medidas de desenlace, actividad de la enfermedad, función física y calidad de vida utilizadas en la espondiloartritis axial habitualmente son:

- BASDAI: evalúa la actividad global de la EspAax, teniendo en cuenta parámetros como el dolor, la rigidez, la inflamación y la fatiga.
- El ASDAS se utiliza para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con EspAax y también puede ser utilizado como criterio de inclusión en ensayos clínicos. Además, se utiliza para monitorizar a los pacientes a lo largo del tiempo y ajustar el tratamiento si es necesario.
- ASQoL: Evalúa el impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente, abordando aspectos como el dolor, la movilidad, el estado emocional y las limitaciones en las actividades diarias.
- ASAS-HI (*Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index*) es un índice utilizado para evaluar la salud y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con EspAax; consta de 17 preguntas y es una herramienta complementaria al BASDAI y otros índices utilizados en la evaluación de la EspAax.

En resumen, actualmente se evalúa la respuesta al tratamiento en EspAax utilizando la combinación de índices que valoran actividad inflamatoria como ASDAS-PCR (con menos frecuencia BASDAI), y cuestionarios de calidad de vida como AsQoL y ASAS-HI-

## ¿Cuál ha sido el impacto del COVID en la atención a los pacientes con APs y EspAax?

El coronavirus de tipo 2 causa la enfermedad COVID-19, cuya expansión mundial dio lugar a la pandemia que obligó a un confinamiento global. La COVID-19 se presenta con diferentes formas de gravedad, pudiendo ser desde una infección asintomática a provocar la muerte del individuo. La gravedad de la enfermedad se asoció con la edad, el sexo masculino, la hipertensión y la inmunosupresión.

El impacto de la COVID-19 en APs y EspAax se ha evaluado estudiando la prevalencia y gravedad de la infección en esta población, su respuesta inmune ante la infección y vacunación, así como sus efectos sobre la gestión asistencial<sup>315-322</sup>.

En general, los estudios realizados concluyen que no parece que las artritis inflamatorias predispongan a la infección por SARS-CoV-2 ni a la mayor gravedad de la COVID-19. Además, observan que la terapia biológica, incluyendo inhibidores del

TNF, de IL-17, de IL-12/23 y de IL-23, no aumenta la frecuencia de la infección ni su gravedad. Sin embargo, la terapia con corticoides se asocia a mayor gravedad de la COVID-19.

Diversos estudios<sup>323-330</sup> han demostrado que la inmunización por vacunación en pacientes con AR, EspA y APs, que estaban en tratamiento con inhibidores del TNF, de IL-17, inhibidores de JAK y/o MTX, tiene una respuesta humoral (producción anticuerpos) inferior a la población sana tras la primera dosis de la vacuna, pero que alcanzaban concentraciones normales de anticuerpos contra el virus tras la segunda dosis. Todos los fármacos parecen afectar la respuesta humoral a la vacunación, pero no afectan la respuesta de inmunidad celular. Sin embargo, en estas cohortes de pacientes, los anticuerpos anti-virus desaparecen antes que en la población general y ello justificaría la necesidad de la vacunación con, como mínimo, dos dosis en estos pacientes y la recomendación de administrar dosis de recuerdo de la vacuna para restablecer la respuesta inmune contra el virus.

También se ha evaluado la seguridad de las vacunas en pacientes con estas enfermedades y se ha observado que la tolerancia (número de reacciones a la vacuna) es comparable a de la población general y que la vacuna no aumenta los episodios de reagudización de la artritis<sup>331-333</sup>.

En cuanto a la gestión de la asistencia a los pacientes durante la pandemia de la COVID-19, durante su fase inicial se cancelaron visitas, pruebas diagnósticas y se pospusieron tratamientos y decisiones importantes en el manejo de la enfermedad<sup>334</sup>. En este difícil contexto, las asociaciones de pacientes con enfermedades reumáticas reforzaron su labor para proporcionar información fiable y servicios de apoyo, previniendo o reduciendo los efectos perjudiciales del confinamiento y promoviendo estilos de vida saludables<sup>334</sup>. El consorcio REUMAVID<sup>335,336</sup>, grupo internacional liderado por el grupo *Health & Territory Research* de la Universidad de Sevilla, realizó una encuesta online mediante la cual recogieron datos sobre el impacto de la pandemia COVID 19. Este estudio recoge multitud de datos interesantes que confirman que los pacientes percibieron una reducción de la asistencia sanitaria, aumento de hábitos nocivos y deterioro del bienestar y de la salud mental. Si embargo, se implementaron diferentes modelos asistenciales de telemedicina que fueron bien aceptados y cubrieron, aunque fuese parcialmente, las necesidades asistenciales de esta complicada etapa<sup>337-341</sup>.

En conclusión, los pacientes con artritis psoriásica y espondiloartritis no presentan mayor riesgo de contraer la infección por el virus ni mayor gravedad de la COVID-19, pese a su enfermedad reumática y a las terapias inmunosupresoras que reciben. Además, la vacuna es eficaz y segura en esta población, aunque se recomienda administrar un mínimo de dos dosis. Dada la situación crítica durante el



confinamiento, los pacientes experimentaron un impacto importante en la asistencia sanitaria que condujo a un deterioro de su salud mental y bienestar, sobre todo en la primera fase. Sin embargo, la implementación de diferentes modelos asistenciales de telemedicina y la labor de las asociaciones de pacientes han permitido cubrir las necesidades imprescindibles de los pacientes durante el tiempo de pandemia.

## 9. Perspectiva de los pacientes con APs y EspAax

*“La enfermedad, una compañera invisible para toda la vida”*

(Reflexión de un paciente)

Es importante obtener información de cómo los pacientes entienden y perciben las enfermedades que padecen. En la elaboración de la GPC se ha incorporado la visión de los pacientes con EspAax y APs mediante la participación directa de dos de ellos en el grupo elaborador de la guía, revisando los estudios científicos existentes sobre el tema y, además, preguntando directamente a pacientes que han participado voluntariamente para contar sus experiencias y preocupaciones.

### Revisión sistemática

Se ha hecho una revisión de la evidencia científica disponible de estudios, realizados tanto con metodología cualitativa como cuantitativa, que recojan las inquietudes, preocupaciones y necesidades de pacientes (adherencia, calidad de vida) con respecto al tratamiento o que investiguen los aspectos en los que necesitan más información y apoyo los pacientes y sus familiares y cuidadores.

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

El diagnóstico	
<p>El periodo comprendido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo es largo y duro para los pacientes y se describe como angustiante y desalentador. Hay sentimientos de frustración por el dolor que se experimenta, por los problemas de sueño, y por la circunstancia de no saber por qué. El diagnóstico de la enfermedad altera la vida diaria del paciente, de su cuidador y de su familia y la dificultad que a veces encuentran para obtener el diagnóstico adecuado les supone un impacto psicológico. Esta fase implica pasar por un espacio de tiempo, con síntomas sin nombre, que tiene consecuencias en todos los aspectos de su vida; porque hasta que no tienen un diagnóstico son incapaces de comprender primero qué les pasa y después explicarlo a los demás, además de saber cómo les va a afectar esto a su vida futura.</p> <p>El diagnóstico se interpreta como alivio de saber qué se tiene y finalización de la incertidumbre sobre el tipo de enfermedad. Sin embargo, después viene otra etapa. La que estará marcada por la preocupación y las expectativas negativas de manejar la vida futura. Los pacientes comienzan a pensar si dentro de pocos años aumentará la dependencia y ayuda que necesitarán de los demás para manejarse en su vida cotidiana<sup>342-350</sup>.</p> <p><b>Enfermedad hereditaria:</b></p> <p>Relacionado con el diagnóstico hay otro aspecto que tiene que ver con la incertidumbre que se crea en el paciente de que su enfermedad sea hereditaria. La posibilidad de que otro miembro de la familia pueda tener la enfermedad causa "mortificación" y preocupa en la familia. La percepción de "pacientes perpetuos" les genera ansiedad; aunque a algunos pacientes les llegue el mensaje de que la enfermedad no se transmite. Los estudios destacan la importancia que en este caso tiene el papel del clínico. Los profesionales pueden resolver la incertidumbre si saben transmitir a los pacientes, en un lenguaje sencillo y con empatía, el papel que la carga genética puede desempeñar<sup>351,352</sup>.</p>	<p><b>Opinión de expertos 4</b></p> <p><b>Q+, Q++</b></p>
Los síntomas de la enfermedad	
<p><b>Cansancio general o astenia:</b></p> <p>Uno de los síntomas más destacados corresponde al cansancio general o astenia. Para los pacientes supone una experiencia corporal desconocida, impredecible e incontrolable ("tener otro cuerpo"). Aparece de pronto, sin que aparentemente haya una causa de haber realizado un esfuerzo que la justifique. Cosas que son toleradas un día se convierten en intolerables otro. Y por este motivo es difícil que lo entiendan las personas que les rodean. La astenia se describe como una falta de energía y un cansancio general persistente que les impide mantener las actividades diarias, principalmente el trabajo, y también los roles familiares.</p> <p>Las madres identifican su problema y destacan el impedimento para poder con la carga que supone el cuidado de los hijos. Los padres describen como muy importante el cambio que supone en su vida familiar las dificultades para poder jugar con los hijos, problema que se añade a la falta de energía que experimentan para poder ayudar en las tareas del hogar.</p> <p>Sin embargo, la mayoría de los pacientes encuentran formas de afrontar el problema. Entre ellas destacan: descansar y dormir, ajustar el nivel de actividad y evitar el estrés, dividir las tareas grandes en tareas más pequeñas y pedir ayuda a otros familiares.</p> <p>También demandan más investigación en alternativas no farmacológicas para combatir la astenia y cansancio<sup>343,345,353-358</sup>.</p>	<p><b>Q+, Q++</b></p>

<p><b>Dolor:</b></p> <p>La principal característica de este síntoma es la dificultad que tienen los pacientes para describirlo. Coinciden en que es algo que causa angustia debido a la incertidumbre de cuándo disminuirá y que causa temor porque saben que volverá a aparecer.</p> <p>La relación con el cuerpo cambia cuando el dolor se convierte en algo crónico, cuando no hay posibilidad de volver a un estado sin dolor. La vida cotidiana con el dolor se convierte en algo cotidiano, forma "parte de la familia". Un compañero habitual que paradójicamente hace que el cuerpo se sienta más de lo que debería, en lugar de permanecer en silencio. Para los pacientes con artritis psoriásica, vivir la sintomatología del dolor es peor que la de las lesiones cutáneas.</p> <p>Los pacientes entienden que es un síntoma sentido solo por ellos mismos, debido a su invisibilidad. Los pacientes a menudo sienten que los que les rodean no creen en su sufrimiento y que tal incredulidad está presente en todos los ámbitos, el familiar, el clínico y el social<sup>347,359</sup>.</p> <p><b>Apariencia externa:</b></p> <p>Los pacientes, sobre todo de artritis psoriásica, perciben el estigma de la "visibilidad de la enfermedad". Visibilidad de doble cara, porque a las lesiones cutáneas se añaden los cambios articulares visibles<sup>360</sup>.</p>	
<p><b>Tratamiento</b></p>	
<p>Los pacientes antes de iniciar el tratamiento prescrito buscan información sobre los fármacos, bien a través de los propios profesionales clínicos, con la ficha técnica del fármaco o en internet.</p> <p>Los pacientes experimentan temor ante los considerados nuevos fármacos para el tratamiento o terapia biológica. Gracias a ellos la mayoría experimenta una mejoría en su capacidad funcional y en su capacidad para trabajar. Pero siguen manifestando que tienen dificultades con otros síntomas de la enfermedad y exponen la necesidad de terapia ocupacional.</p> <p>Los pacientes entienden que para conseguir cumplir con el tratamiento (adherencia al tratamiento) necesitan tener confianza en su reumatólogo. La forma más eficaz de modificar los conocimientos y percepciones del paciente sobre la medicación proviene de una comunicación abierta y de confianza con el reumatólogo<sup>361-364</sup>.</p>	<p><b>Q+, Q++</b></p>

## Vivir con la enfermedad

### Vivir con Espondilitis:

La espondilitis es considerada por los pacientes como una enfermedad fluctuante. Hay etapas en las que la enfermedad les deja llevar, más o menos, una vida normal. Para conseguirlo tienen que modificar algunos hábitos diarios que les permitan mejor el movimiento, evitar sobreesfuerzos o cambiar a actividades deportivas menos impactantes. Hay otras etapas en las que tienen que ralentizar su actividad porque aumenta, por ejemplo, la rigidez y la astenia o cansancio. Y hay fases en las que tienen que interrumpir la actividad porque el dolor se hace inmanejable<sup>363,365</sup>.

### Vivir con APs:

El impacto negativo de la artritis psoriásica repercute de forma importante en la calidad de vida de los pacientes<sup>366</sup>.

Para los pacientes con artritis psoriásica, un brote de la enfermedad es mucho más que una inflamación de las articulaciones. Los pacientes en las primeras etapas de la enfermedad aprenden a identificar la fase de pre-brote. Con el tiempo saben incluso manejar los factores desencadenantes y el pre-brote con el objetivo de prevenir el avance de éste, bien sea con estrategias de automanejo o con medicación. Pero también reconocen que, a veces, el brote no puede controlarse<sup>367</sup>.

Aunque la artritis psoriásica afecta a hombres y mujeres, el sexo puede influir y en estas últimas la enfermedad y las diferencias en las manifestaciones clínicas llega a suponer un mayor impacto; una consideración que debería ser tenida en cuenta en el manejo terapéutico. De hecho, algunas percepciones erróneas sobre la enfermedad puede desencadenar en algunas personas un aumento de la angustia significativa y que los estilos de afrontamiento sean ineficaces (por ejemplo, evitación/bloqueo)<sup>368-370</sup>.

### Manejo de la enfermedad:

Hay diferencias en el manejo de la enfermedad según el tiempo que los pacientes lleven diagnosticados. Los pacientes que llevan más tiempo con la enfermedad la afrontan mejor. Saben qué ajustes deben realizar en su día a día para llevarlo lo mejor que se pueda. Los que están diagnosticados de forma más reciente llevan esos ajustes peor.

En general, adoptar una actitud positiva, aprender a vivir con la enfermedad, que no importe tanto lo que los demás piensen de ellos, además de aprender a ajustar la medicación y manejarla hasta integrarlo todo en la rutina del día a día, son los aspectos señalados como más importantes<sup>359,371,372</sup>.

Cambios en la percepción de la persona o del "yo":

La enfermedad hace aflorar en los pacientes un sentimiento de vulnerabilidad. Y relacionado con ello sobresa el problema de la dificultad para seguir manteniendo los roles familiares. El dolor, la astenia y cansancio, la falta de movilidad y las limitaciones físicas se combinan para interferir en el cumplimiento del papel de padres o abuelos para cuidar a los hijos y nietos.

Es un rasgo más acusado en los hombres, para los que desaparece la sensación satisfactoria de ser superhombres (un Superman capaz de todo), lo que supone un golpe grande a la masculinidad. La enfermedad afecta a la capacidad para poder ser el padre ideal que, dentro de los criterios socialmente establecidos, se espera de ellos. A todo ello se suma el hecho de que desembocan en una situación que cotidianamente les recuerda que están enfermos, con sentimientos de culpa e indignación por no poder hacer ciertas cosas, no poder mantener el trabajo o tener que permanecer en casa<sup>345,373</sup>.

Estudio  
descriptivo  
3  
Q+, Q++

**Trabajo:**

Los síntomas de la enfermedad, ya descritos anteriormente, como cansancio, invisibilidad, naturaleza fluctuante e impredecible, actúan como barreras que crean problemas o dificultan el trabajo de estos pacientes.

Se destacan dos aspectos importantes:

- Las condiciones del sitio de trabajo: dificultades para el desplazamiento, falta de adecuación en las instalaciones.
- Las dificultades de las relaciones interpersonales en el trabajo: falta de comprensión de la enfermedad por parte de los jefes y los compañeros. Se oculta el problema de salud o enfermedad a los jefes (reticencia) por temor a perder el trabajo, a la estigmatización, o a sufrir reacciones negativas de los compañeros, "como llevar una máscara, para ocultar la artritis, fingiendo que todo estaba bien".

Los pacientes entienden que el continuar trabajando les supone cambios emocionales importantes. Afloran sentimientos de culpa, de tristeza y de depresión por las pérdidas y limitaciones que causa la enfermedad. Pero prefieren trabajar, aunque tengan a cambio que renunciar a otras cosas importantes también para ellos.

También describen algunas soluciones que ayudarían o facilitarían la situación: mayor flexibilidad en el horario y condiciones del trabajo o modificaciones ergonómicas bien diseñadas y supervisadas por un terapeuta profesional)<sup>355</sup>.

**Relaciones sociales:**

La influencia que tiene la enfermedad en las relaciones sociales es notoria.

De forma negativa, los pacientes destacan la dificultad que perciben en sus amigos para entender la enfermedad, sobre todo si no hay signos visibles de ella. De ahí su sufrimiento porque poco a poco se enfrían las relaciones sociales con los amigos de siempre.

Como contrapartida, un aspecto positivo es la posibilidad de aparición de nuevas relaciones con otras personas que también padecen la enfermedad y por tanto la entienden<sup>345,347,374</sup>.

**Sexualidad:**

Este tipo de enfermedades tiene también repercusiones negativas en el ámbito sexual de los pacientes. El cansancio o astenia es el factor que más limita las relaciones sexuales, seguido de cerca por el dolor de las articulaciones y el dolor muscular. Además, se concede especial importancia a la influencia de los altos niveles de ansiedad y depresión con los que conviven<sup>356,357</sup>.

Los pacientes entienden que la función sexual es un componente importante de la calidad de vida y que existe una correlación negativa entre la presencia de problemas sexuales y una baja calidad o nivel de salud. Pero a la vez, el cansancio, el bajo nivel de energía, una mala salud mental, las limitaciones en los roles de la vida diaria debido a los problemas físicos o el bajo nivel de funcionalidad física, pueden ser una prueba de que una baja calidad de vida es otra de las razones para que haya problemas sexuales durante las relaciones sexuales<sup>375</sup>.

Relación con los profesionales sanitarios	
<p>La experiencia de los pacientes con los profesionales sanitarios es positiva, pero también expresan las necesidades que tienen en este ámbito. Esperan de los clínicos ser oídos, ser vistos, que los profesionales sean accesibles y que haya una confianza recíproca<sup>376</sup>.</p>	<p><b>Q+, Q++</b></p>
La perspectiva del cuidador	
<p>La convivencia de los familiares o cuidadores de personas con espondilitis o artritis psoriásica a veces puede incluir momentos difíciles. El papel de los cuidadores es transcendental porque le aportan al paciente apoyo físico y emocional. Sin embargo, como contrapartida los propios cuidadores y familiares tienen que incluir cambios importantes en sus actividades diarias y de ocio. Lo que conlleva ciertas repercusiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De índole psíquico: sobrecarga emocional, sentimiento de culpa, desánimo.</li> <li>• Problemas laborales debido al absentismo en el lugar de trabajo por tener que cuidar de su familiar.</li> <li>• Efectos en las relaciones y redes sociales: disminución de las actividades de tiempo libre y ocio.</li> </ul> <p>Los cuidadores entienden que la carga aumenta conforme el paciente se va haciendo más dependiente. También destacan la escasez de ayudas institucionales con las que cuentan<sup>342,377</sup>.</p>	<p><b>Q+, Q++</b></p>
Necesidad de información y educación del paciente	
<p>Las tres fuentes de información sobre la enfermedad que la mayoría de los pacientes utilizan son: primero internet, segundo la información escrita obtenida en los hospitales y tercero la información que ofrecen los profesionales clínicos que los atienden.</p> <p>Según el perfil de los pacientes, las mujeres son las que consultan más, mientras que las personas mayores están más satisfechas con la cantidad de información que reciben.</p> <p>Para los pacientes es importante tener información sobre su pronóstico. También que éste les sea mostrado de forma esperanzadora, pero realista. Y que sepan qué posibilidades hay de adaptarse a vivir con una enfermedad crónica<sup>145,345,346,378</sup>.</p> <p>Los pacientes también manifiestan necesidades educativas principalmente en aspectos como autoayuda, gestión de sus sentimientos y el proceso de la enfermedad<sup>379</sup>.</p>	<p><b>Estudio descriptivo 3</b></p> <p><b>Q+, Q++</b></p>
Comunicación	
<p>También es muy importante para los pacientes mejorar la calidad de la comunicación que mantienen con los profesionales. Aunque una gran mayoría de los pacientes y clínicos están satisfechos con la comunicación médico-paciente, algunos pacientes, a veces, interpretan que los clínicos pueden subestimar los efectos que la enfermedad tiene en ellos. La calidad de la comunicación podría mejorarse si los clínicos tienen en cuenta aquellos conceptos que reflejan las experiencias de vivir con una enfermedad crónica (Patient-Reported Outcome Measure, PROM); conceptos como el aislamiento, la depresión, la fatiga y las relaciones con los demás<sup>380-382</sup>.</p>	<p><b>Estudio descriptivo 3</b></p>

## Estudio cualitativo

Con el objetivo de indagar en las experiencias con la enfermedad en pacientes de nuestro mismo contexto cultural, se ha hecho una investigación cualitativa primaria, realizando un grupo de discusión y una entrevista en profundidad con pacientes de espondiloartritis axial y de artritis psoriásica. Con la información obtenida se realizó una interpretación de resultados que permitió identificar las cuestiones más relevantes para estos pacientes. Todo ello se utiliza para completar la información recogida con la revisión sistemática de la literatura.

Las conclusiones más importantes de la investigación cualitativa se sintetizan en la siguiente tabla:

Categorías	Análisis
Diagnóstico	<p><b>El calvario</b></p> <p>La identificación de la enfermedad se convierte para los pacientes en un auténtico calvario. Podría interpretarse como una fase de peregrinación entre profesionales y tratamientos con efectos calmantes. Empieza por el médico de familia, pasa por el fisioterapeuta, y en ocasiones por el traumatólogo, hasta que se encuentra el diagnóstico adecuado. Todo esto supone un gasto de energía física y mental para el paciente.</p> <p><i>"Vas al médico de familia y te lo achacan al dolor lumbar".</i></p> <p><i>"El médico de familia y el traumatólogo me dijeron que me había dado un golpe. Me dieron infiltraciones. Hicieron efecto por un tiempo solo me mandaron al cirujano, abrió y limpió un poco y dijo que si me quería cortar el dedo. Hasta que a alguien se le iluminó la bombilla y me envió al reumatólogo".</i></p> <p><i>"Yo tuve problemas desde pequeño, incluso en la mili tuve problemas de no poder llegar al ritmo que los demás llegaban, después de una revisión en un hospital militar me dijeron: márchate que lo que tú eres es un vago. Que si dolor por el nervio ciático, que si hernia discal, que si operar, que si no".</i></p> <p><b>Impacto y alivio</b></p> <p>Obtener el diagnóstico significa poder ponerle nombre a la enfermedad, lo que supone, también, un alivio enorme para los pacientes.</p> <p><i>"¡Por fin, ya sabes lo que tienes!... que te digan una cosa con nombre es muy importante. Ya sabes que habrá un tratamiento".</i></p> <p><i>"Yo no sabía lo que era la espondilitis anquilosante, me costó trabajo aprenderme hasta el nombre. Pero ahora me reconforta mucho poder ayudar a alguien contando mi experiencia".</i></p> <p>Más tarde, el asimilar que se tiene una enfermedad crónica y la dificultad de aceptarlo supondrá un gran impacto emocional en sus vidas.</p> <p><i>"Cuando te lo dicen no sabes hacer las preguntas pertinentes, te viene todo como una lluvia: ¿Esto ya es de por vida?".</i></p>



Categorías	Análisis
<b>Pronóstico</b>  <b>Seguimiento</b>	<p><b>Una compañera para toda la vida</b></p> <p>El eje de las preocupaciones de los pacientes se sitúa en la propia cronicidad de la enfermedad.</p> <p><i>"El susto que te llevas después del diagnóstico te deja perpleja. Luego cuando te van explicando que tienes una enfermedad degenerativa, que es para toda la vida te deja pensando. Lo primero que preguntas es: ¿pero yo puedo hacer algo, hay algo que yo pueda hacer, por evitarlo? Te dicen que no".</i></p> <p><i>"Es difícil asumir que vas a tener esa enfermedad para siempre".</i></p> <p><b>Incertidumbre</b></p> <p>Hay una demanda recurrente de los pacientes que está relacionada con el contenido y la forma de dar la información sobre la evolución o pronóstico de su enfermedad que reciben por parte de los profesionales. Los efectos de la escasez de tiempo para las consultas podrían paliarse con un aumento de la sensibilidad de los clínicos.</p> <p><i>"El médico tiene una consulta que dura como mucho 10 minutos. Te vas de allí con un montón de dudas, que tampoco sabes verbalizar. Las dudas te surgen cuando llegas a tu casa."</i></p> <p><i>"Sin quitar lo que es la enfermedad, que te lo tienen que contar, pero también te pueden decir que la evolución será de varias formas La actitud hace mucho incluso si te dicen que puedes acabar en una silla de ruedas".</i></p> <p><i>"No sabes si vas evolucionando bien o mal hasta que pasa bastante tiempo"</i></p>

Categorías	Análisis
<p>Manifestaciones clínicas, sintomatología</p>	<p><b>Vivir con el dolor y acostumbrarse a él</b></p> <p>Aunque la espondilitis y la artritis psoriásica tienen peculiaridades propias, algunos síntomas característicos son comunes para las dos enfermedades. El dolor se percibe como el síntoma principal en cuanto a influencia negativa en su calidad de vida.</p> <p><i>"Tenía dolores articulares, dolores de espalda, sobre todo, que me hacían pasar noches en vela. Hay veces que me duele el brazo, como si me arrancaran el brazo".</i></p> <p><i>"Con el fisio y con los calmantes del médico me aliviaba, pero no era suficiente".</i></p> <p><i>"Tengo varias cosas, pero lo de la espondilitis es lo más doloroso que he tenido. Es una enfermedad muy molesta, con mucho dolor".</i></p> <p><i>"Cuando me duele no quiero hablar con nadie, hasta que no se me pasa. Hasta mi mujer, cuando me ve con una cara un poco rara se va y me deja tranquilo. Prefiero estar solo, porque puedo hacer gestos raros o posturas que a mí me calman. Lo bueno que tengo es que me doy cuenta, me digo, me va a pasar esto".</i></p> <p>A la cronicidad de la enfermedad se suma la cronicidad del dolor, hasta el punto que los pacientes se acostumbran a él y les resulta difícil poder cuantificarlo.</p> <p><i>"El tener dolores diarios y constantes ¿cómo le dices a una persona cómo te encuentras?".</i></p> <p><i>"Te llegas a acostumbrar al dolor. Dolor vamos a tener siempre."</i></p> <p><i>"Uno se acostumbra al dolor. Yo mi dolor lo llevo todos los días puesto y ya me he acostumbrado a él. Te acostumbras tanto que es muy difícil valorarlo y cada vez aguantas más".</i></p> <p><b>Cansancio, eterno cansancio</b></p> <p>Otra consecuencia relacionada con la limitación física y que es importante para los pacientes es la que se refiere al cansancio general o astenia. Es un síntoma recurrente y continuo derivado del esfuerzo adicional que suponen todas las actividades diarias.</p> <p><i>"Desde siempre yo me he cansado mucho... Hay días que no puedo hacer nada, me encuentro cansadísimo, incluso la voz, se me va la voz, se me queda un hilo de voz".</i></p> <p><i>"¿Qué tal estás? Cansada. Es un cansancio continuo".</i></p>

Categorías	Análisis
Tratamiento	<p>En relación al tratamiento el hecho más destacado tiene que ver con los nuevos tratamientos farmacológicos. Hay dos posturas, la de los pacientes que dudan del papel y los resultados clínicos de estos fármacos y la de los que los defienden y prefieren a su anterior medicación.</p> <p><i>"Dentro del entorno de los pacientes que yo conozco debo de ser la que más se ha resistido a empezar con biológicos. Tenía cierto reparo. Mi entrada en el biológico fue porque mi médico me dijo que no tenía más remedio. Me daba pánico pincharme".</i></p> <p><i>"Yo presioné para que me pusieran los biológicos, porque pregunté y a todos les iba mejor."</i></p> <p>El proceso obligado para todos los pacientes de la valoración de los efectos secundarios marcará la posterior aceptación o no del tratamiento.</p> <p><i>"Vas conociendo los tratamientos, que son un poco alarmantes. Yo no hacía más que ver páginas de efectos secundarios, me decían no te los leas. Lo que pasa es que como tampoco hay muchas más opciones, piensas que estás en buenas manos".</i></p> <p>Un seguimiento más personalizado y continuado de las pautas de tratamiento facilitaría la adherencia a este tipo de fármacos.</p> <p><i>"Otra cosa es que a mí me dan el medicamento, pero ellos no se aseguran de si te lo tomas o no. No es un tratamiento fácil, de tomarme una pastillita y ya".</i></p>
Perfil genético	<p><b>La sombra de la herencia</b></p> <p>El miedo a que la enfermedad pueda ser hereditaria subyace en los pacientes que tienen hijos. Hay una especial sensibilidad sobre este aspecto que se acrecienta con la interpretación que hacen de cualquier síntoma o signo que aparezca en sus familiares directos.</p> <p><i>"Cuando mi hija empecé a ver que tenía problemas pues yo me lo fui tragando, y el médico decía no, es que no sé Y ahora veo a mi nieto y cuando dice que le duele algo pues "</i></p> <p><i>"Es una lotería, nunca sabes".</i></p> <p><i>"Yo me he ido relajando con mis hijos al tiempo que pasaban los años. Porque como yo empecé muy joven, pues cada año que pasaba y veía que no tenían síntomas mejor "</i></p> <p><i>"A mi hijo le dolía la zona lumbar y los talones y yo me asusté".</i></p>
Impacto en la vida diaria	<p><b>Transformación de las actividades</b></p> <p>La enfermedad conlleva un cambio importante en la vida diaria de los pacientes porque afecta la esfera laboral, la social y la emocional. Para muchos supone una ruptura traumática del ritmo cotidiano que antes de padecerla llevaban o tener que cambiar por completo de actividades.</p> <p><i>"Yo no he podido coger a mis nietos en brazos, prácticamente nunca. Parece una tontería, pero no lo es. Yo he ido con mi nieta y me dice: abuelo cógeme. No, no, no puedo".</i></p>

Categorías	Análisis
	<p><b>Problemas en el plano laboral</b></p> <p>Las limitaciones físicas disminuyen la capacidad funcional para trabajar. Los cambios dependen de la situación personal de cada paciente.</p> <p><i>"Cada vez me costaba más hacer ciertas posturas en el trabajo. Había cosas que yo no las veía normales, pero yo no lo relacionaba. Iba al médico porque tenía dolores y los golpes que me daba pensaba mira que estoy torpe. Me encontraba mucho más torpe, el agacharme lo llevaba mal."</i></p> <p><i>"El dejar el trabajo fue un trauma."</i></p> <p><i>"A mí siempre me ha gustado mi trabajo".</i></p> <p>Los puestos laborales que requieren mayor esfuerzo físico son los que llevan a solicitar antes la incapacidad laboral.</p> <p><i>"Afecta la edad (con 49 años la total y con 53 la absoluta). Es una edad muy joven para dejar de trabajar, no lo pasas muy bien. No quería la invalidez absoluta, sino la total, porque yo estaba en mi trabajo y me servía para no pensar en la enfermedad, aunque sea ir un rato a asesorar a mis compañeros, me ayuda mucho. Mi actividad me ayuda".</i></p> <p>Es difícil aceptar la posibilidad de tener que dejar de trabajar. Si esto ocurre finalmente, los pacientes tantean otras opciones que les permitan sentirse útiles profesionalmente.</p> <p><i>"Al dejar el trabajo me dije tengo que tomar una alternativa, cambiar mi vida, he tratado de amoldarme a la nueva vida y no lo llevo mal. Me gusta que me llamen y poder ayudar, aunque hay días que no puedo hacer nada, me encuentro fatal y no puedo hacer nada. La ventaja de no trabajar es que lo hago cuando puedo aunque sea ir un rato a asesorar a mis compañeros, me ayuda mucho. Mi actividad me ayuda".</i></p> <p><b>Obstáculos para las actividades lúdicas</b></p> <p>La enfermedad también hace que los pacientes tengan que renunciar a actividades de ocio con las que antes disfrutaban. Ello repercute negativamente en su estado de ánimo y se perciben como una pérdida más de calidad de vida.</p> <p><i>"Desde joven veía a mis hermanos y veía a otra gente que se cansaba menos que yo. Yo hacía un esfuerzo y me agotaba y ellos seguían. Eso a mí me traumatizaba de joven. Hacía mucho deporte, pero llega un momento en el que no puedes hacer deporte, porque no puedes. Ha sido un trauma que ahora no lo puedo hacer".</i></p> <p><b>Se resienten las relaciones personales o sociales</b></p> <p>Son enfermedades muy desconocidas entre el público en general. De ello deriva que la vivencia de los pacientes muestre que sus enfermedades no son ni bien entendidas, y en algunos casos ni bien aceptadas, por las personas que las rodean.</p> <p><i>"Cuando me levanto cansada, cuando me cuesta reaccionar pero luego te ven de aspecto y no te ven mal. En mi entorno saben que yo tengo artritis psoriásica porque yo lo digo, porque como no te ven mal. La enfermedad es una desconocida para mucha gente".</i></p> <p><i>"Llegaba a la fábrica encogido, te ponías allí, ibas engrasando y a las 10 de la mañana ya estabas bien. Me decían: anda que no tiene cuento. No se entiende".</i></p> <p><i>"La sensación de incomprendidos no se te va. Si te arreglas, dicen qué bien vas hoy y tú eres la que dices que estás mal."</i></p> <p><i>"Cuando encontré algo que realmente explicaba bien lo que era la enfermedad lo primero que hice fue llamar a mi familia y decirles: necesito que os leáis esto".</i></p>

Categorías	Análisis
	<p><b>Plano emocional</b></p> <p>Los problemas emocionales pueden convertirse en una merma importante de la enfermedad. Es fácil perder el control. Sin embargo, los pacientes encuentran recursos para afrontar las fases depresivas. Intentan que la enfermedad no se adueñe de sus vidas. El papel de la familia y su apoyo es fundamental para superar las crisis emotivas.</p> <p><i>"Cualquier cosa te afecta mucho. Mi padre murió hace poco de una enfermedad dura y lo he pasado mal, porque yo estoy impedido, yo no he podido ayudar a mi padre en lo que he querido porque mi enfermedad no me lo ha permitido".</i></p> <p><i>"Tengo bastantes bajones, tengo que admitirlo. Hay muchas noches que me levanto no he llegado a tener una depresión porque gracias a dios mi familia me apoya mucho. Me levanto por la noche, me pongo a llorar, se me pasa, me vuelvo a la cama y no se entera nadie La familia es un apoyo fundamental. Si me hubiera encontrado solo sí me hubiera deprimido. El carácter me va cambiando".</i></p> <p>También el fomentar las relaciones con otras personas que padecen la misma enfermedad e interesarse por sus experiencias puede servir de terapia emocional.</p> <p><i>"Fui a una asociación de pacientes, vi a otras personas que estaban en la misma situación".</i></p> <p><i>"Trato de animar a los demás y eso me anima a mí mismo".</i></p>
Afrontamiento	<p><b>Mantenerse activo</b></p> <p>La realización de algún tipo de ejercicio físico se convierte para muchos de los pacientes en una tabla de salvación. Para mejorar la sintomatología de la enfermedad los pacientes han encontrado que la práctica de ejercicio con regularidad puede aliviar sus síntomas y mejorar su funcionamiento y calidad de vida.</p> <p><i>"Me empiezan a dar calmantes, pero yo no puedo estar tomando calmantes toda la vida, entonces pregunto: ¿qué otra alternativa tengo? Hacer mucho ejercicio, Pilates, nadar. Hacer todo el ejercicio que pueda Con Pilates ahora lo raro es que me tenga que levantar por la noche, antes lo raro es que pudiera dormir. Con el ejercicio tengo menos dolores y me encuentro más flexible. Pero lo puedo hacer porque no tengo que trabajar".</i></p> <p><i>"Tienes que hacer algo, ocuparte en algo, porque si estás pensando en ello es cuando más abajo me voy".</i></p> <p><b>Adaptarse a las limitaciones</b></p> <p>Aunque las repercusiones físicas y emocionales son distintas en cada paciente, la mayoría desarrolla habilidades que les permiten afrontar adecuadamente la enfermedad y se adaptan a las limitaciones que ésta les impone en su vida diaria.</p> <p><i>"Al ser enfermedades que empiezan pronto aprendes a convivir con ello."</i></p> <p><i>"Te vas acostumbrando a las limitaciones. Yo sé que no puedo hacer ciertas cosas, pero me apaño para hacerlas de otra manera".</i></p> <p><i>"Sabes que no puedes hacer muchas cosas, pero vas supliendo las deficiencias (limitaciones), ponerte los zapatos, los calcetines, sentarte, ... haces la vida a tu estilo y eres vida normal ."</i></p>

Categorías	Análisis
	<p><b>Siempre actitud positiva</b></p> <p>Hay un mecanismo de afrontamiento que los pacientes desarrollan ante la enfermedad y que podría equipararse al instinto de supervivencia. Se trata de adoptar actitudes positivas para que su estado de salud no mine emocionalmente sus vidas. Pero también hay una demanda común ante la necesidad de apoyo psicológico que tienen para poder conseguirlo.</p> <p><i>"Saber encajar la enfermedad y saber vivir con ella."</i></p> <p><i>"No tengo ningún problema en hablar de mi enfermedad".</i></p> <p><i>"El carácter de cómo te tomes la enfermedad y tu actitud es súper importante. Una cosa que se pierde en esta enfermedad es el apoyo psicológico que tendrías que tener. Cuando te dicen a los 20 años que tienes una enfermedad que se va ir degenerando, tienes que tener una actitud positiva para asumir todo lo que te viene".</i></p> <p><i>"El gen de la espondilitis es un gen de buena cara, porque te hace superarte, poner buena cara "</i></p> <p><i>"Aunque el dolor vaya por dentro de cara al público trato de no transmitirle eso".</i></p>
Relación con los profesionales	<p><b>El buen trato</b></p> <p>En la relación médico-paciente hay varios aspectos a tener en cuenta. Aparece el concepto del "buen trato". Destaca el hecho de que la mayoría de los pacientes manifiestan que el trato recibido por parte de los especialistas reumatólogos ha sido excelente. Sin embargo, aparecen necesidades en cuanto a la bidireccionalidad de la comunicación con los clínicos: atención más personalizada y formación en el "saber del cuidado" para fomentar la confianza en los profesionales.</p> <p><i>"El trato no ha podido ser más exquisito".</i></p> <p><i>"Que los médicos te traten con tu nombre es importante. Atención más personalizada (por parte del especialista), como la del médico de cabecera".</i></p> <p><i>"Que alguien sepa tu nombre, te sonría".</i></p>

## 10. Recomendaciones de Investigación futura

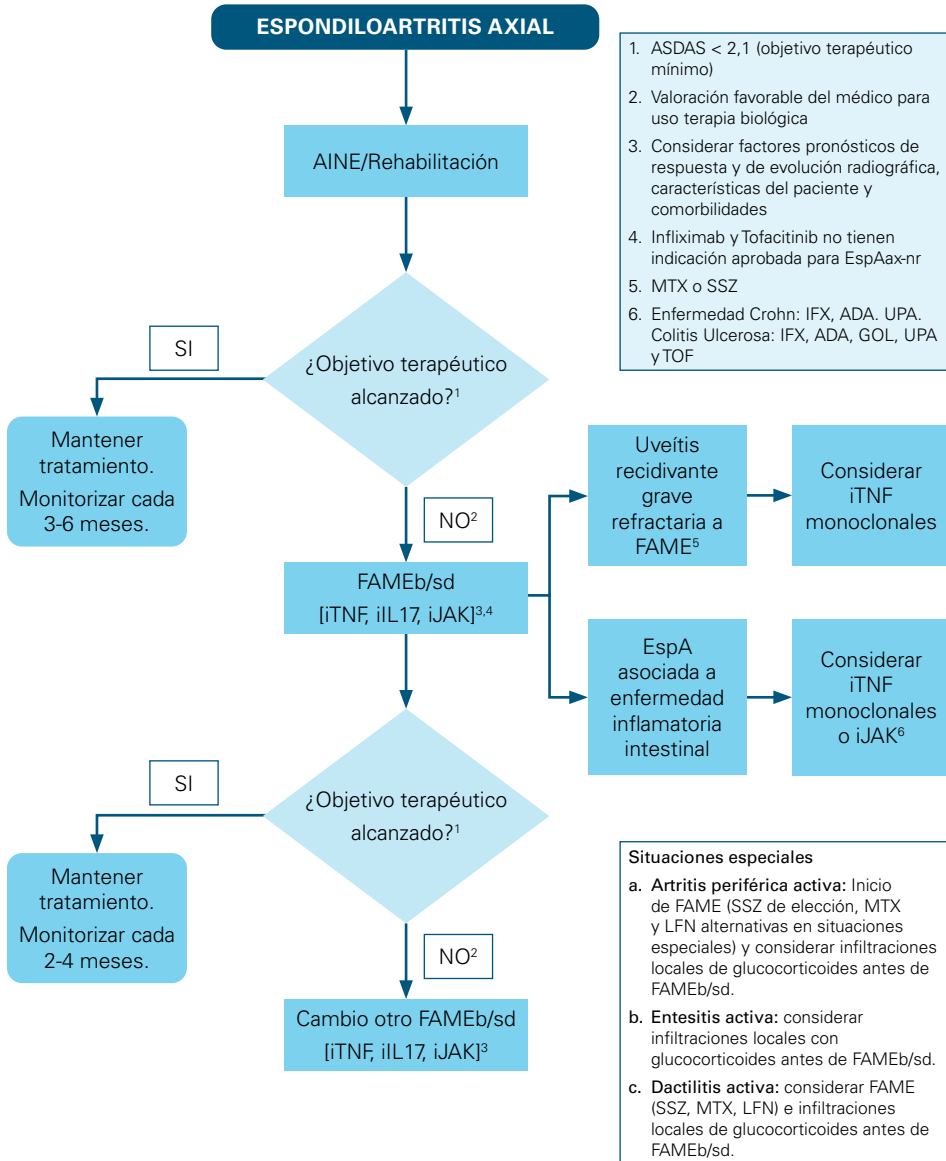
- Se necesitan estudios comparando la patogénesis de la artritis psoriásica axial frente a la espondiloartritis axial; desarrollar criterios de diferenciación y solapamiento entre EspAax y APs axial, así como la evaluación de la enfermedad vertebral en APs para definir las similitudes y diferencias con la de la EspAax.
- Se deberían desarrollar estudios de estrategia y coste-eficacia comparando biosimilares (FAME biológicos) con metotrexato como fármaco de primera elección.
- Es necesario desarrollar biomarcadores clínicos y biológicos para el diagnóstico en la etapa previa al desarrollo de APs, con el objetivo interceptar la enfermedad.
- Se necesita desarrollar criterios para el diagnóstico de APs de muy reciente inicio y el papel de la imagen.
- Se debería investigar sobre la relación del microbioma intestinal y cutáneo con el inicio de la enfermedad y su progresión.
- Se necesita aplicar técnicas multiómicas al estudio del tejido sinovial en APs, para identificar células y moléculas relevantes para el diagnóstico y tratamiento.
- Se debería estudiar los pacientes con espondiloartritis axial o artritis psoriásica para identificar aquellos pacientes en los que pueda disminuirse la dosis de fármaco o que puedan permanecer en remisión sin tratamiento, sin que se reactive la enfermedad.
- 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 específicos de APs y EspA.
- Las futuras investigaciones deben avanzar en el conocimiento del efecto del tratamiento farmacológico precoz en la capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida de pacientes con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica.
- Se debe investigar sobre el papel de los diferentes programas de ejercicio tanto en pacientes con espondiloartritis axial en fase de anquilosis, como en pacientes con escasa limitación de movilidad y mínima repercusión funcional.

- Se deben realizar estudios adicionales para evaluar la eficacia de los FAME, tanto los tradicionales como los de mecanismo de acción específico (apremilast), en las manifestaciones axial, entesitis, dactilitis y uveítis, en pacientes con APs.
- Se constata la necesidad de realizar estudios, bien diseñados y a largo plazo, sobre el manejo de pacientes con APs en consulta multidisciplinar reumatología-dermatología dentro de nuestro contexto.



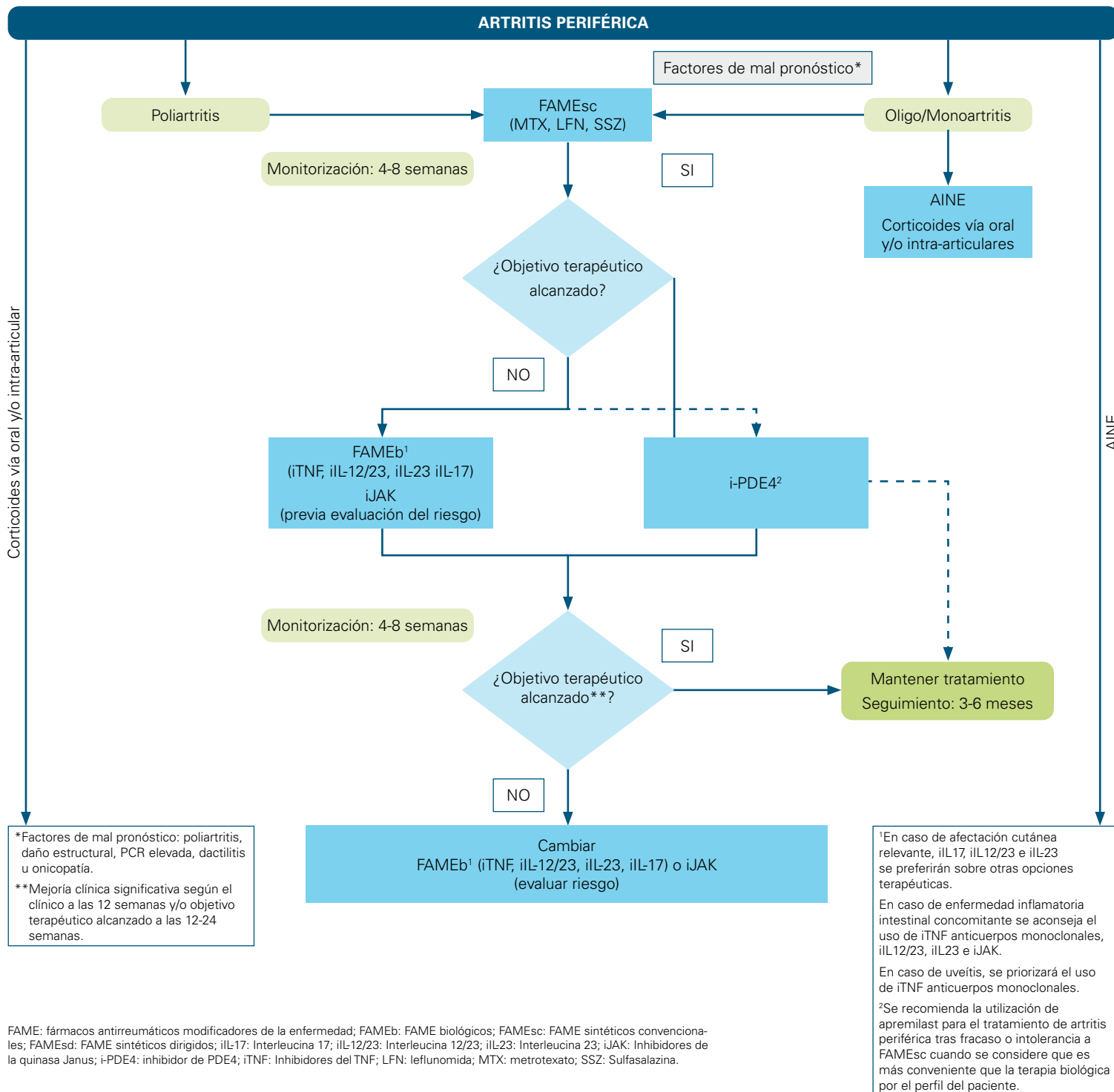
# 11. Estrategias terapéuticas

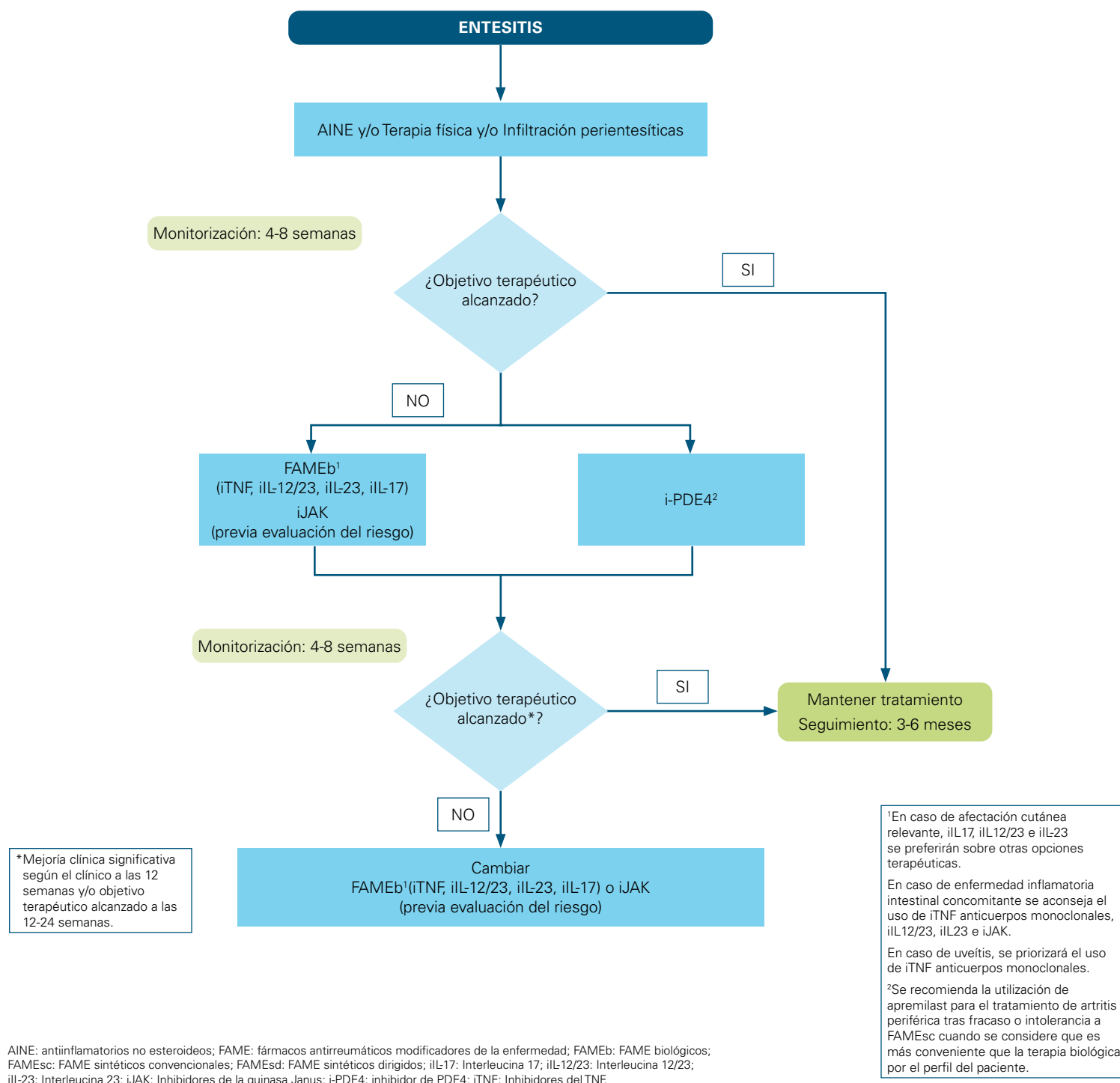
## Algoritmo de tratamiento de la espondiloartritis axial

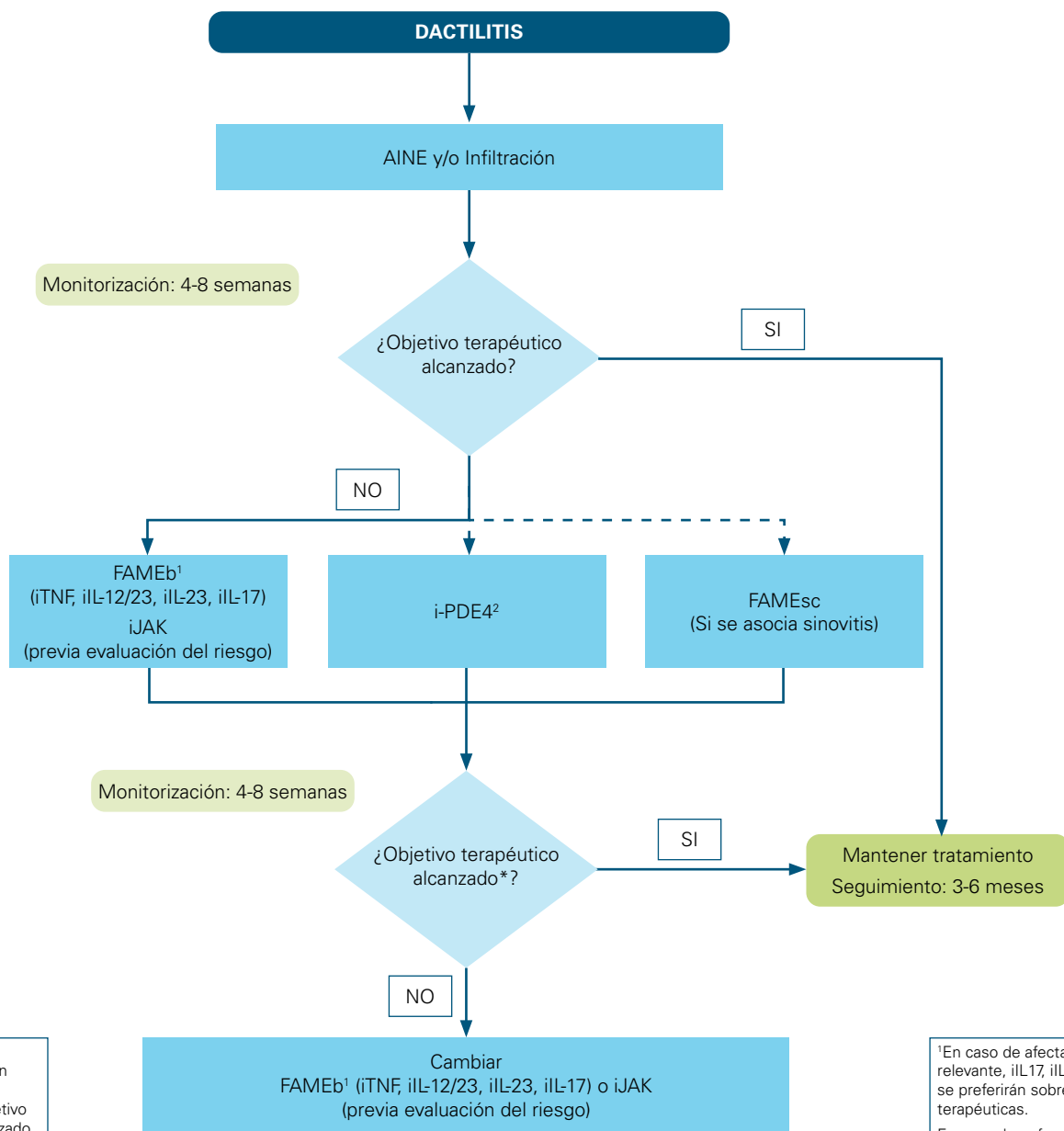


ADA: adalimumab; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ASDAS: ASAS-endorsed disease activity score; FAME: fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad; FAMEb: FAME biológicos; FAMEsc: FAME sintéticos convencionales; FAMEsd: FAME sintéticos dirigidos; GOL: golimumab; iIL-17: Interleucina 17; iIL12/23: Interleucina 12/23; iIL23: Interleucina 23; iJAK: Inhibidores de la quinasa Janus; IFX: infliximab; iTNF: Inhibidores del TNF; LFN: leflunomida; MTX: metrotexato; SSZ: Sulfasalazina; TOFA: tofacitinib; UPA: upadacitinib.

## Algoritmos de tratamiento de la artritis psoriásica



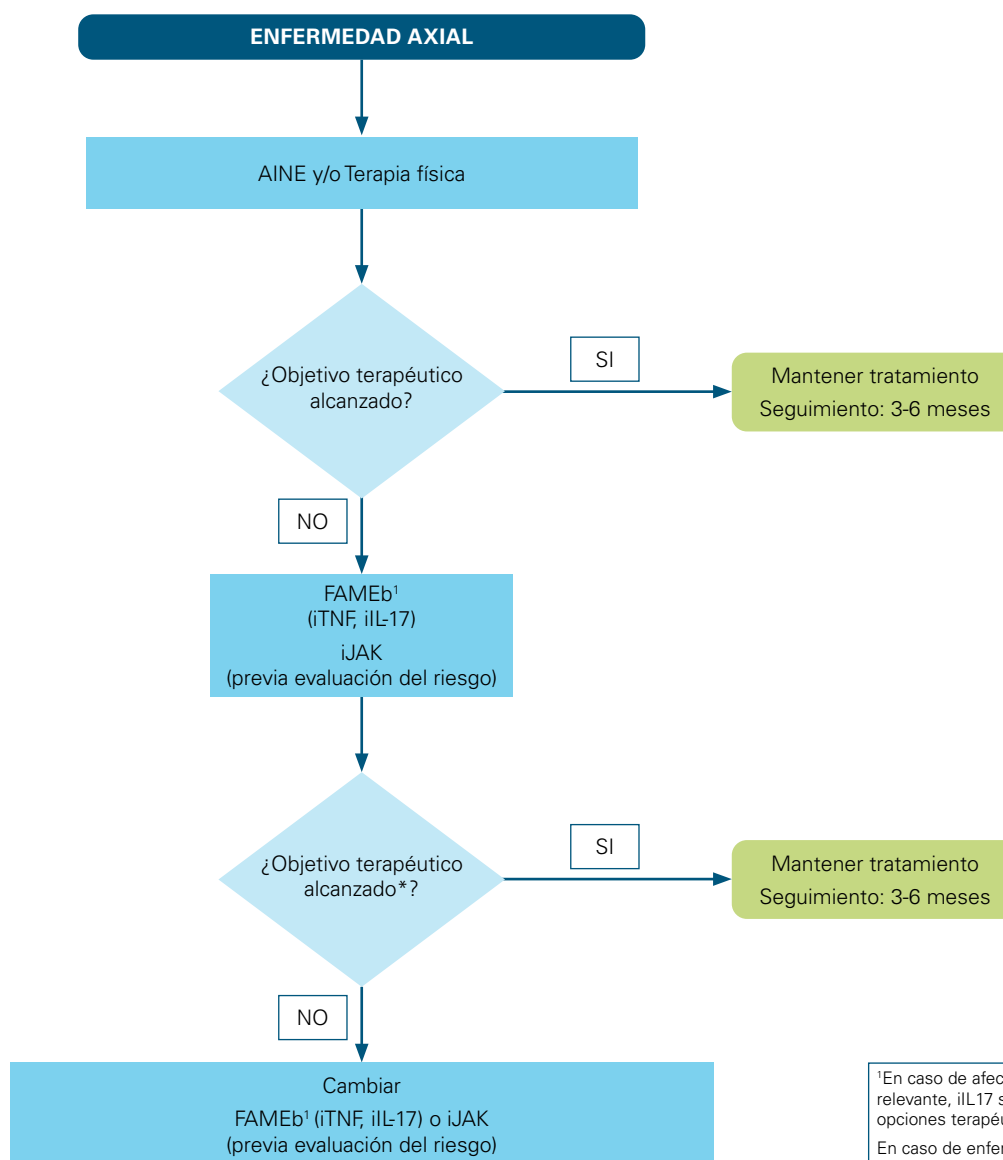




\*Mejoría clínica significativa según el clínico a las 12 semanas y/o objetivo terapéutico alcanzado a las 12-24 semanas.

<sup>1</sup>En caso de afectación cutánea relevante, iIL17, iIL12/23 e iIL23 se preferirán sobre otras opciones terapéuticas.  
En caso de enfermedad inflamatoria intestinal concomitante se aconseja el uso de iTNF anticuerpos monoclonales, iIL12/23, iIL23 e iJAK.  
En caso de uveítis, se priorizará el uso de iTNF anticuerpos monoclonales.  
<sup>2</sup>Se recomienda la utilización de apremilast para el tratamiento de artritis periférica tras fracaso o intolerancia a FAMEsc cuando se considere que es más conveniente que la terapia biológica por el perfil del paciente.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; FAMEb: FAME biológicos; FAMEsc: FAME sintéticos convencionales; FAMEsd: FAME sintéticos dirigidos; iIL-17: Interleucina 17; iIL12/23: Interleucina 12/23; iIL23: Interleucina 23; iJAK: Inhibidores de la quinasa Janus; i-PDE4: inhibidor de PDE4; iTNF: Inhibidores del TNF.



\*Mejoría clínica significativa según el clínico a las 12 semanas y/o objetivo terapéutico alcanzado a las 12-24 semanas.

<sup>1</sup>En caso de afectación cutánea relevante, iIL17 se preferirán sobre otras opciones terapéuticas.  
En caso de enfermedad inflamatoria intestinal concomitante se aconseja el uso de iTNF anticuerpos monoclonales e iJAK.  
En caso de uveítis, se priorizará el uso de iTNF anticuerpos monoclonales.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; FAMEb: FAME biológicos; FAMEsd: FAME sintéticos dirigidos; iIL-17: Interleucina 17; iJAK: Inhibidores de la quinasa Janus; iTNF: Inhibidores del TNF.

## 12. Anexos

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

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

#### Clasificación de la calidad de la evidencia en el sistema GRADE

Calidad	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si**
Alta ⊕⊕⊕⊕	ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Limitación en la calidad (diseño):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Importante (-1)</li> <li>– Muy importante (-2)</li> </ul> </li> <li>• <b>Inconsistencia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Importante (-1)</li> <li>– Muy importante (-2)</li> </ul> </li> <li>• <b>Evidencia directa:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Importante (-1)</li> <li>– Muy importante (-2)</li> </ul> </li> <li>• <b>Imprecisión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Importante (-1)</li> <li>– Muy importante (-2)</li> </ul> </li> <li>• <b>Alta probabilidad de sesgo de publicación: (-1)</b></li> </ul>	<b>Asociación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia científica de una fuerte asociación (RR&gt;2 o &lt;0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1)</li> <li>• Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR&gt;5 o &lt;0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2)</li> <li>• <b>Gradiente dosis-respuesta (+1)</b></li> <li>• <b>Consideración de los posibles factores de confusión:</b> Los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)</li> </ul>
Moderada ⊕⊕⊕⊖			
Baja ⊕⊕⊖⊖	–		
Muy baja ⊕⊖⊖⊖	Estudios observacionales  Otros tipos de diseño		

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

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

ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo;

#### Implicaciones de la fuerza de recomendación den el sistema GRADE

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

### Recomendaciones de buena práctica clínica (BPC)\*

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

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

### Adaptación de las recomendaciones con el método GRADE-ADOLPMENT

Adaptada	Recomendación ESPOGUÍA 2018 modificada a la clasificación GRADE
Nueva	Desarrollo de novo de la recomendación



## Anexo 2. Extracto de las Recomendaciones de la ESPOGUÍA 2018

### Tratamiento de la espondiloartritis axial (EspAax)

#### Intervención precoz

**Pregunta clínica:** En pacientes con espondiloartritis axial, ¿la intervención farmacológica precoz mejora la capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida?

Se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico, en pacientes con espondiloartritis axial, tan pronto se haya realizado el diagnóstico (**Recomendación de grado D**).

#### Terapias biológicas frente a FAME tradicionales

**Pregunta clínica:** En pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica, ¿cuál es la eficacia de las distintas terapias biológicas frente a placebo o FAME tradicionales? ¿Cuál es la eficacia relativa de las distintas terapias biológicas?

Se recomienda la utilización de terapia iTNF, como el tratamiento farmacológico de elección para los pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica activa\* refractarios a AINE (**Recomendación de grado A**).

\* Definida por signos objetivos de inflamación con elevación de la PCR y/o RMN.

No se recomienda la utilización de tocilizumab en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica refractarios a AINE y/o tratamiento con iTNF (**Recomendación de grado C**).

#### Respuesta al tratamiento

**Pregunta clínica:** En pacientes con espondiloartritis axial, ¿cuáles son los factores pronósticos de respuesta al tratamiento biológico?

Se recomienda tener en cuenta la valoración de factores predictivos de respuesta a la hora de indicar TB, pero en ningún caso es obligatorio para la instauración del tratamiento (**Recomendación de grado D**).

**Pregunta clínica:** En pacientes con espondiloartritis axial, ¿la intervención farmacológica con TB frena la progresión del daño estructural y la lesión radiográfica axial?

Se recomienda valorar los factores predictivos de progresión de daño estructural en la indicación de TB (**Recomendación de grado D**).

#### Fallo al tratamiento

**Pregunta clínica:** En pacientes con espondiloartritis axial que no han respondido a anti-TNF, ¿es eficaz la intervención con otro anti-TNF u otra terapia biológica?

Se recomienda que, después del fracaso a un primer anti-TNF, el paciente sea tratado con otro anti-TNF o anti-IL17A (**Recomendación de grado D**).

## Optimización del tratamiento

**Pregunta clínica:** En pacientes con espondiloartritis axial, ¿se puede suspender el tratamiento con inhibidores del TNF? ¿Se puede reducir el tratamiento con inhibidores del TNF?

En aquellos pacientes con espondiloartritis axial que alcancen el objetivo clínico no se recomienda suspender el tratamiento con terapia iTNF (**Recomendación de grado C**).

Se recomienda valorar la posibilidad de reducir la dosis del fármaco anti-TNF en los pacientes con EspAax que hayan alcanzado remisión o baja actividad de la enfermedad de forma mantenida (**Recomendación de grado D**).

Se recomienda que, ante un aumento de la actividad de la enfermedad, en aquellos pacientes en los que se ha reducido la dosis de anti-TNF, se considere el aumento de las dosis, volviendo a las dosis previas o a dosis estándar (**Recomendación de grado D**).

## Pronóstico visual

**Pregunta clínica:** En pacientes con espondilitis anquilosante, ¿la utilización de biológicos, en comparación con el empleo de la sulfasalazina, disminuye el número de recidivas de uveítis y mejora el pronóstico visual?

El grupo elaborador de la guía considera que, en pacientes con espondilitis anquilosante, los iTNF, especialmente los anticuerpos monoclonales, han resultado eficaces en la disminución del número de recidivas de uveítis y mejora del pronóstico visual, pero no puede establecerse su superioridad o inferioridad frente a la sulfasalazina basándose en la evidencia científica actual (**Recomendación de grado D**).

## Ejercicio

**Pregunta clínica:** En los pacientes con espondilitis anquilosante, ¿qué tipo de programa de ejercicio es más eficaz para mejorar los parámetros clínicos y funcionales?

A los pacientes adultos diagnosticados de espondilitis anquilosante se les recomienda realizar, como parte del tratamiento de su enfermedad, programas de ejercicios para mejorar los síntomas, la calidad de vida y la forma física relacionada con la salud (**Recomendación de grado B**).

La recomendación anterior se hace extensiva a los pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (**Recomendación de grado D**).

Los programas deben incluir ejercicios de tipo aeróbico y ser realizados preferentemente de forma supervisada en grupo (**Recomendación de grado B**).

## Hábito tabáquico

**Pregunta clínica:** En pacientes con espondiloartritis axial, ¿el tabaco empeora las manifestaciones clínicas (artritis, afectación axial, entesitis, daño estructural)?

Se recomienda instar a los pacientes fumadores con espondiloartritis axial para que abandonen el hábito tabáquico desde el momento del diagnóstico (**Recomendación de grado C**).

## Tratamiento de la artritis psoriásica (APs)

### Intervención precoz

**Pregunta clínica:** En pacientes con artritis psoriásica, ¿la intervención farmacológica precoz mejora la capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida?

Se recomienda una intervención farmacológica precoz con FAME sintéticos convencionales (FAME-c) en pacientes con artritis psoriásica, principalmente en aquéllos con factores de mal pronóstico basales, con la finalidad de mejorar los signos y los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida (**Recomendación de grado D**).

## Terapias biológicas en monoterapia

**Pregunta clínica:** En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia de las terapias biológicas en monoterapia, en su forma periférica, axial, entesitis, dactilitis, uveítis, piel y uñas?

Las terapias biológicas en monoterapia han demostrado mayor eficacia que los FAME o placebo en el tratamiento de los pacientes con artritis psoriásica en sus diferentes manifestaciones: periférica, axial, entesitis, dactilitis y uveítis (**Recomendación de grado D**).

Se recomienda el uso de terapia biológica en pacientes con APs periférica refractarios al menos a un FAME-c (**Grado de recomendación A**).

Se recomienda, en pacientes con formas predominantemente axiales de APs refractarias a AINE, el uso de terapia biológica (i-TNF o anti-IL17A) (**Recomendación de grado D**).

## FAME tradicionales

**Pregunta clínica:** En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia de los FAME en su forma periférica, axial, entesitis, dactilitis, uveítis, piel y uñas?

Se recomiendan los FAME tradicionales (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina) como tratamiento de primera línea de la artritis psoriásica periférica activa (**Recomendación de grado C**).

Entre ellos se considera el metotrexato como el de primera elección, por sus efectos sobre la artritis y la psoriasis (**Recomendación grado D**).

Estos fármacos no deberían ser utilizados para tratar síntomas de enfermedad axial. No existe evidencia que apoye su uso en entesitis. Existen dudas sobre su eficacia en dactilitis (**Recomendación de grado C**).

Se recomienda la utilización de apremilast para el tratamiento de artritis periférica, tras fracaso o intolerancia a FAME-c, cuando se considere que es más conveniente que la terapia biológica por el perfil del paciente (**Recomendación de grado C**).

Se recomienda en pacientes con APs y entesitis refractarios a AINE y tratamiento local, el uso de terapia biológica o FAME-e (apremilast) (**Recomendación de grado C**).

Se recomienda, en pacientes con APs y dactilitis refractaria a AINE y tratamiento local con infiltraciones de corticoides, el uso de terapia biológica o FAME- e (apremilast) (**Recomendación de grado C**).

## Metotrexato y Terapia Biológica

**Pregunta clínica:** En pacientes con artritis psoriásica, ¿es más eficaz el tratamiento combinado de MTX y TB que el tratamiento con TB en monoterapia?

Se recomienda la utilización de terapia biológica, tanto en monoterapia como en combinación con FAME-c, para todas las manifestaciones periféricas de la artritis psoriásica. La terapia combinada con metotrexato puede aumentar la supervivencia de los fármacos monoclonales i-TNF, sobre todo los quiméricos (**Recomendación de grado C**).

## Fallo al tratamiento

**Pregunta clínica:** En pacientes adultos con artritis psoriásica con afectación axial y/o periférica y fallo a un anti-TNF ¿es eficaz el tratamiento con una segunda terapia biológica?

Se recomienda, en pacientes con APs periférica y fallo a un i-TNF, cambiar a otra terapia biológica, ya sea otro i-TNF o un fármaco con otro mecanismo de acción, como i-IL12/23 o anti-IL17A o FAME-e (apremilast) (**Grado de recomendación B**).

## Morbilidad cardiovascular

**Pregunta clínica:** En pacientes con artritis psoriásica axial y/o periférica, el tratamiento con FAME o terapias biológicas, ¿reduce la morbilidad cardiovascular?

El perfil de riesgo cardiovascular se debe tener en cuenta tanto en la evaluación como en el manejo terapéutico de estos pacientes (**Grado de recomendación D**).

## Manejo multidisciplinar

**Pregunta clínica:** En pacientes con artritis psoriásica y psoriasis cutánea moderada-grave, ¿cuál es el beneficio, en términos de mejoría de control clínico y satisfacción del paciente, de un manejo multidisciplinar (consultas dermatología-reumatología) del paciente?

Se recomienda que dermatólogos y reumatólogos trabajen en estrecha colaboración, ya sea en la misma consulta o separados, para conseguir un control óptimo de la enfermedad psoriásica (**Recomendación de grado D**).

Siempre y cuando en el área sanitaria de referencia se oferte la modalidad de asistencia multidisciplinaria, cuya implantación es actualmente minoritaria, se recomienda este tipo de consulta (**Recomendación de grado D**).

## Tratamiento de la espondiloartritis axial y la artritis psoriásica

**Pregunta clínica:** En pacientes con espondiloartritis axial, ¿es beneficiosa la educación sanitaria impartida por la enfermera? En pacientes con artritis psoriásica y afectación periférica y/o axial, ¿es beneficiosa la educación sanitaria impartida por la enfermera?

Se recomienda la participación de enfermería clínica especializada, bien de forma presencial o telefónica, en las consultas de seguimiento de pacientes con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica ya que aumenta el grado de satisfacción de los mismos (**Recomendación de grado D**).

Los pacientes fumadores con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica, podrían beneficiarse de la utilización de programas de educación sobre cese tabáquico proporcionados por una enfermera, porque éstos pueden incrementar las tasas de abandono del hábito tabáquico (**Recomendación de grado D**).

Se recomienda la realización de talleres educativos impartidos por enfermería, previos al inicio de terapias subcutáneas, pues contribuyen a disminuir el temor de los pacientes hacia esta forma de aplicación de tratamiento (**Recomendación de grado D**).

Se recomienda la colaboración de enfermería para resolver las dudas y ayudar al paciente en la cumplimentación de los cuestionarios de autoevaluación; siempre que no se inflencie en las opiniones y preferencias del aquel (**Recomendación de grado D**).

Los pacientes con artritis psoriásica podrían beneficiarse de la ayuda de programas de educación, preferiblemente en forma grupal, impartidos por enfermería clínica especializada. Se favorecería así el automanejo del propio paciente y el aumento de la adherencia al tratamiento (**Recomendación de grado D**).

## Anexo 3. Extracto de Recomendaciones sobre uveítis refractarias (Documento de Recomendaciones SER sobre tratamiento de la uveítis)<sup>122</sup>

### Uveítis anteriores

**Recomendación 5:** En pacientes con uveítis anterior refractaria o recurrente, se recomienda el uso de adalimumab en aquellos pacientes en los que hayan fracasado las terapias convencionales. [Recomendación débil a favor].

**Recomendación 6:** En pacientes con uveítis anterior refractaria o recurrente también se podrían utilizar otros anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF como certolizumab, golimumab o infliximab. [Buena práctica clínica].

### Uveítis no anteriores

**Recomendación 10:** Para el tratamiento de los pacientes con uveítis NANIND graves o refractarias se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF $\alpha$ , especialmente adalimumab. [Recomendación fuerte a favor].

- Infliximab, golimumab, certolizumab, tocilizumab y rituximab pueden ser alternativas a adalimumab en caso de que se considere necesario. [Buena práctica clínica].
- Se sugiere, no utilizar etanercept para el tratamiento de las uveítis NANIND. [Buena práctica clínica].

**Recomendación 11:** El GE no recomienda el uso de secukinumab para el tratamiento de las uveítis NANIND. [Recomendación débil en contra].

### Edema macular uveítico

**Recomendación 17:** Se sugiere el uso de fármacos anti-VEGF intravítreos para el edema macular uveítico cuando exista una contraindicación para administrar corticoides. [Buena práctica clínica].

**Recomendación 18:** En pacientes con edema macular uveítico, se sugiere el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF $\alpha$ , y más en concreto adalimumab, en base a los buenos resultados que existen en práctica clínica. [Buena práctica clínica].

**Recomendación 19:** El grupo elaborador considera que la baja calidad de la evidencia disponible no permite hacer una recomendación sobre rituximab, sarilumab o fármacos citotóxicos en pacientes con edema macular uveítico. [Buena práctica clínica].

Si el edema macular uveítico es refractario:

- Se sugiere utilizar tocilizumab, o también considerar el uso de Interferón alfa dependiendo de la experiencia de manejo del fármaco dada la mayor presencia de eventos adversos y la dificultad de acceso al mismo. [Buena práctica clínica].

## Anexo 4. 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).

**Placebo:** una sustancia administrada al grupo control de un ensayo clínico, idealmente idéntica en apariencia y sabor al tratamiento experimental, de la que se cree que no tiene ningún efecto específico para aquella enfermedad. En el contexto de intervenciones no farmacológicas al placebo se denomina habitualmente como tratamiento simulado.

**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.

**Uveítis:** inflamación del interior del ojo, en su capa media o úvea, que se encarga de llevar el aporte sanguíneo a todo el globo ocular.

## Abreviaturas

ABA: Abatacept

ACR: American College of Rheumatology

ADA: Adalimumab

AE: Atención Especializada

AIJ: Artritis Idiopática Juvenil

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

AP: Atención Primaria

APs: Artritis psoriásica

AR: Artritis reumatoide

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society

ASAS PR: ASAS partial remission criteria

ASDAS: ASAS-endorsed disease activity score

ASQoL: ASAS-Quality of Life Instrument

AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad

AVD: Años Vividos con Discapacidad o mala salud

AVP: Años de Vida Perdidos

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index

BPC: Buena práctica clínica

BSA: Área de superficie corporal

BZK: Bimekizumab

CCAA: Comunidades autónomas

CEBM: Centre for Evidence-Based Medicine

CZP: Certolizumab pegol

DAPSA: Disease Activity in PSoriatic Arthritis

DAS: Disease activity score

EA: Espondilitis anquilosante

EASI-QoL: Evaluation of ankylosing spondylitis quality of life

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

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

EspA: Espondiloartritis

EspAax: Espondiloartritis axial

EspAax-r: Espondiloartritis axial radiográfica

EspAax-nr: Espondiloartritis axial no radiográfica

ESSG: European Spondyloarthropathy Study Group

ETN: Etanercept

EtD: Evidence to Decision

EULAR: European League Against Rheumatism

EVA: Escala analógica visual

FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

FAMEb: FAME biológicos

FAMEsd: FAME sintéticos dirigidos

FAMEsc: FAME sintéticos convencionales

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

FER: Fundación Española de Reumatología

GC: Glucocorticoides

GE: Grupo Elaborador de la Guía

GOL: Golimumab

GPC: Guía de Práctica Clínica

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation

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

GUS: Guselkumab

HAQ: Health Assessment Questionnaire

HAQ-S: Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies

HLA-B27: Antígeno leucocitario humano B27

IC: Intervalo de Confianza

IFX: Infliximab

IL-17: Interleucina 17

IL-12/23: Interleucina 12/23

IL-23: Interleucina 23

iJAK: Inhibidores de la quinasa Janus

IMC: Índice de masa corporal

INF: Infliximab

IP: Investigador principal

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

ISEL: Interpersonal Support Evaluation List

IXE: Ixekizumab

JAK: Janus kinasa

LDA: Low disease activity

LDI: Índice de dactilitis de Leeds

LFN: Leflunomida

LSQ: Cuestionario de Satisfacción de Leeds

MACE: Eventos adversos cardiovasculares mayores

MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, Índice de Maastricht para la Entesitis en la Espondilitis

MDA: Mínima actividad de la enfermedad

mSASS: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score

MTX: Metotrexato

NAD: Número de articulaciones dolorosas

NAI: Numero de articulaciones inflamadas

NRS: Numerical Rating Scale

OMS: Organización Mundial de la Salud

PASI: Severidad del área de Psoriasis

PBO: Placebo

PCR: Proteína C reactiva

PICO: Paciente/Intervención/Comparación/Outcome o Resultado

PRAC: Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia

PRO: Patient-reported Outcome

PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria

QoL: Quality of Life Instrument

RIS: Risankizumab

RMN: Resonancia magnética nuclear

RR: Riesgo relativo

SEC: Secukinumab

SER: Sociedad Española de Reumatología

SF-36: Short Form Health Survey

SPARCC: The SpondyloArthritis Research Consortium of Canada

SSZ: Sulfasalazina

TEV: Tromboembolismo venoso

TOFA:Tofacitinib

T2T: Tratamientos por objetivos

UI: Unidad de Investigación

UPA: Upadacitinib

UST: Ustekinumab

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

VSG: Velocidad de sedimentación globular

VGP: Valoración global del paciente

## Anexo 5. Orientación sobre los tipos de ejercicios que pueden realizar los pacientes con espondiloartritis axial

### Los ejercicios aeróbicos:

- Lo más recomendable es una actividad que permita la extensión de la espalda y que mantenga la movilidad en hombros y caderas para favorecer una buena postura.
- Ejercicios como caminar, pedalear en bicicleta estática, nadar y los ejercicios dentro del agua, van dirigidos a mejorar la forma física general.
- Deben realizarse, durante al menos 30 minutos, todos o la mayor parte de los días de la semana y con una intensidad moderada. Es decir, de modo que resulte posible hablar cómodamente, sin sentir fatiga, mientras se practica el ejercicio.
- Al caminar deben darse pasos largos para extender bien las caderas.
- El calzado será de suela flexible, antideslizante y con capacidad para amortiguar el impacto al caminar.
- No son recomendables, sobre todo en las fases avanzadas de la enfermedad, los deportes de contacto físico de alto impacto o violentos con riesgo de caídas.

### Los ejercicios de fortalecimiento progresivo:

- Son importantes para mantener la flexibilidad y la funcionalidad de la columna.
- Deben dirigirse sobre todo a los músculos que extienden la espalda así como a los abdominales, glúteos y cuádriceps.
- Hay que respirar correctamente al realizar el ejercicio, tomando aire antes de empezar y exhálándolo mientras se ejecuta, y descansar suficientemente entre las series (un par de minutos), para evitar la fatiga.

### Los ejercicios de estiramiento:

- Son beneficiosos, en los pacientes que los necesitan, para mantener o mejorar la movilidad articular cuando está limitada.
- Deben hacerse tres repeticiones de cada ejercicio manteniendo la posición alcanzada unos 30 segundos.

En aquellos pacientes con espondiloartritis axial, en los que existe una mayor rigidez y limitación de la movilidad de la columna, la rehabilitación con ejercicios físicos orientados a fortalecer la espalda, evitar la rigidez y mejorar la pérdida de movilidad, constituye un pilar muy importante de tratamiento junto con las terapias farmacológicas. Los ejercicios se pueden hacer en grupo (salas de rehabilitación, fisioterapia, gimnasios, piscinas, etc.) o en su propio domicilio.

En las personas más discapacitadas, también es conveniente movilizar todas las articulaciones al menos una o dos veces al día, con movimientos suaves. El paciente puede sentarse en una silla, moviendo en círculo o hacia atrás y delante los brazos, piernas y cuello, para mantener flexibles las articulaciones y evitar la atrofia muscular.

## Anexo 6. De la evidencia a la decisión (EtD)

### EtD Pregunta 1. Tratamiento de la espondiloartritis axial (EspAax). Tratamiento con FAME biológico o con inhibidores de JAK frente a placebo

**En pacientes con espondiloartritis axial, ¿cuál es la eficacia de los inhibidores de IL-17 y los inhibidores de JAK frente a placebo?**

Paciente: Pacientes adultos ( $\geq 18$  años) diagnosticados de EspAax

Intervención: Tratamientos farmacológicos con inhibidores de IL-17 (ixekizumab, secukinumab, bimekizumab, netakimab, brodalumab). Tratamiento con inhibidores de JAK (upadacitinib, tofacitinib, filgotinib, nilotinib).

Comparación: Placebo

Desenlaces/resultados (outcomes): Índices clínicos (BASDAI 50, BASFI, ASAS 20/40, ASDAS); daño estructural radiológico (mSASSS); marcadores de inflamación (RMN, PCR); eventos adversos y toxicidad al fármaco.

**a) ¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí

#### **Inhibidores de la interleucina 17**

##### Secukinumab vs. placebo

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

- **Juicio:** Grandes

#### **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado una RS que evaluó la eficacia y seguridad de secukinumab 150/300 mg frente a placebo en 5 estudios<sup>42</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:



Desenlaces	SECU	Placebo	NNT/ Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASAS20 (6 estudios)</b>					
MEASURE 3 (16 semanas) SECU 300/150 mg	SECU 300 mg 61%  SECU 150 mg 58%	37%	SECU 300 mg 4,2  SECU 150 mg 4,7	SECU 300 mg <b>RR 1,6</b> (1,2 a 2,3)  SECU 150 mg <b>RR 1,6</b> (1,1 a 2,2)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
MEASURE 4 (16 semanas) SECU 150 mg	59%	47%	8,0	<b>RR 1,3</b> (1,0 a 1,6)	
MEASURE 5 (16 semanas) SECU 150 mg	58%	37%	4,6	<b>RR 1,6</b> (1,3 a 2,0)	
PREVENT (16 semanas) SECU 150 mg	57%	46%	9,0	<b>RR 1,2</b> (1,0 a 1,5)	
<b>ASAS40 (6 estudios)</b>					
MEASURE 3 (16 semanas) SECU 300/150 mg	SECU 300 mg 42%  SECU 150 mg 41%	21%	SECU 300 mg 4,8  SECU 150 mg 5,1	SECU 300 mg <b>RR 2,0</b> (1,2 a 3,3)  SECU 150 mg <b>RR 1,9</b> (1,2 a 3,2)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
MEASURE 4 (16 semanas) SECU 150 mg	39%	28%	9,4	<b>RR 1,4</b> (1,0 a 2,0)	
MEASURE 5 (16 semanas) SECU 150 mg	44%	17%	3,7	<b>RR 2,6</b> (1,8 a 3,8)	
PREVENT (16 semanas) SECU 150 mg	40%	28%	8,3	<b>RR 1,4</b> (1,1 a 1,9)	

Desenlaces	SECU	Placebo	NNT/ Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>BASDAI50</b> (6 estudios)	$\Delta$ BASDAI (Cambio medio)		BASDAI50		
MEASURE 3 (16 semanas) SECU 300/150 mg	SECU 300 mg -2,7 (0,3)				⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE
	SECU 150 mg -2,3 (0,3)				
	PBO -1,5 (0,3)				
MEASURE 4 (16 semanas) SECU 150 mg	SECU 300 mg -2,39 (0,20)				
	PBO -1,86 (0,20)				
MEASURE 5 (16 semanas) SECU 150 mg	SECU 150 mg -2,79 (0,13)				
	PBO -1,50 (0,18)				
PREVENT (16 semanas) SECU 150 mg	SECU 150 mg -2,35 (0,20)		SECU 150 mg 37,3%		
	PBO -1,46 (0,21)		PBO 21,0%		
<b>BASFI</b> (1 estudio)	$\Delta$ BASFI (Cambio medio)				
PREVENT (16 semanas) SECU 150 mg	SECU 150 mg -1,64 (0,20)			⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE	
	PBO -1,01 (0,21)				
<b>ASDAS-ID</b> (2 estudios)	SECU 150 mg		PBO		
MEASURE 5 (16 semanas) SECU 150 mg	14,8		3,3		⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
PREVENT (16 semanas) SECU 150 mg	20,5		8,1		

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

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a que la aleatorización en algunos de los estudios no estuvo del todo clara.

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

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

La evidencia muestra que el balance está a favor del uso de secukinumab frente a placebo en reducir los principales índices clínicos; sin que se hayan informado efectos indeseables importantes.

[Ixekizumab vs. placebo](#)

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** La misma RS anterior evaluó la eficacia y seguridad de Ixekizumab frente a placebo en 3 estudios (n=960)<sup>42</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Ixekizumab	Placebo	NNT/ Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASAS20</b> (2 estudios)					
COAST-V (16 semanas) IXE 80 mg cada 2/4 semanas	IXE cada 2 semanas 69%	40%	IXE cada 2 semanas 3,5	IXE cada 2 semanas <b>RR 1,7</b> (1,3 a 2,3)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
	IXE cada 4 semanas 64%		IXE cada 4 semanas 4,2	IXE cada 4 semanas <b>RR 1,6</b> (1,2 a 2,2)	
COAST-W (16 semanas) IXE 80 mg 2/4 semanas	IXE cada 2 semanas 47%	30%	IXE cada 2 semanas 5,8	IXE cada 2 semanas <b>RR 1,6</b> (1,1 a 2,3)	
	IXE cada 4 semanas 48%		IXE cada 4 semanas 5,4	IXE cada 4 semanas <b>RR 1,6</b> (1,1 a 2,3)	

Desenlaces	Ixekizumab	Placebo	NNT/ Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASAS40</b> (3 estudios)					
COAST-V (16 semanas) IXE 80 mg 2/4 semanas	IXE cada 2 semanas 52%  IXE cada 4 semanas 48%	18%	IXE cada 2 semanas 3,0  IXE cada 4 semanas 3,4	IXE cada 2 semanas <b>RR 2,8</b> (1,7 a 4,6) IXE cada 4 semanas <b>RR 2,6</b> (1,6 a 4,3)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
COAST-W (16 semanas) IXE 80 mg 2/4 semanas	IXE cada 2 semanas 31%  IXE cada 4 semanas 25%	47%  13%	IXE cada 2 semanas 5,5  IXE cada 4 semanas 7,7	IXE cada 2 semanas <b>RR 2,4</b> (1,4 a 4,4) IXE cada 4 semanas <b>RR 2,0</b> (1,1 a 3,7)	
COAST-X (16 semanas) IXE 80 mg 2/4 semanas	IXE cada 2 semanas 40%  IXE cada 4 semanas 35%	19%	IXE cada 2 semanas 4,7  IXE cada 4 semanas 6,1	IXE cada 2 semanas <b>RR 2,1</b> (1,3 a 3,3) IXE cada 4 semanas <b>RR 1,9</b> (1,2 a 3,0)	
<b>BASDAI50</b> (3 estudios)	$\Delta$ BASDAI (Cambio medio)		BASDAI50		
COAST-V (16 semanas) IXE 80 mg 2/4 semanas	IXE cada 2 semanas -2,7 (0,22)		IXE cada 2 semanas 43		⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
	IXE cada 2 semanas -2,9 (0,22)		IXE cada 2 semanas		
	PBO -1,4 (0,22)		42 PBO 17		

Desenlaces	Ixekizumab	Placebo	NNT/ Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
COAST-W (16 semanas) IXE 80 mg 2/4 semanas	IXE cada 2 semanas -2, 1 (0,2)		IXE cada 2 semanas <b>23,5</b>		⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
	IXE cada 2 semanas -2,2 (0,2)		IXE cada 2 semanas 21,9		
	PBO -0,9 (0,2)		PBO 9,6		
COAST-X (16 semanas) IXE 80 mg 2/4 semanas	IXE cada 2 semanas -2,52 (0,22)		IXE cada 2 semanas 33,3		
	IXE cada 2 semanas -2,18 (0,22)		IXE cada 2 semanas 31,3		
	PBO -1,51 (0,22)		PBO 14,3		
<b>ASDAS-LDA</b> (3 estudios)	IXE cada 2 semanas %	IXE cada 4 semanas %		PBO %	
COAST-V (16 semanas) IXE 80 mg 2/4 semanas	42	43		13	⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
COAST-W (16 semanas) IXE 80 mg 2/4 semanas	16,3	17,5		4,8	
COAST-X (16 semanas) IXE 80 mg 2/4 semanas	32,4	27,7		12,4	
<b>ASDAS-ID</b> (2 estudios)	IXE cada 2 semanas %	IXE cada 4 semanas %		PBO %	
COAST-V (16 semanas) IXE 80 mg 2/4 semanas	11	16		16	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE

Desenlaces	Ixekizumab	Placebo	NNT/ Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
COAST-W (16 semanas) IXE 80 mg 2/4 semanas	5,1	3,5		1,1	
<b>ASDAMI</b> (2 estudios)	IXE cada 2 semanas %	IXE cada 4 semanas %		PBO %	
COAST-V (16 semanas) IXE 80 mg 2/4 semanas	22,9	29,6		4,7	⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
COAST-W (16 semanas) IXE 80 mg 2/4 semanas	21,4	15,8		4,3	
<b>ASDCII</b> (2 estudios)	IXE cada 2 semanas %	IXE cada 4 semanas %		PBO %	
COAST-V (16 semanas) IXE 80 mg 2/4 semanas	60,2	61,7		23,3	⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
COAST-W (16 semanas) IXE 80 mg 2/4 semanas	49,0	44,7		19,4	

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

**Explicaciones:**

Los tres estudios incluidos tienen un brazo de ixekizumab cada 4 semanas y otro cada 2 semanas. Para las comparaciones se ha utilizado la dosis de 80 mg/4 sem porque es la que se utiliza en la práctica clínica,

a. Calidad rebajada un nivel por imprecisión. Alta imprecisión (gran intervalo de confianza) por el bajo número de pacientes que alcanzan el desenlace. Se ha bajado la certeza por ello, aunque no se considera serio el riesgo de imprecisión porque ambos límites del intervalo de confianza están del mismo lado.

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

- **Juicio:** Alta

La calidad global de la evidencia fue considerada alta.

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

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

La evidencia muestra que el balance está a favor del uso de ixekizumab frente a placebo en reducir los principales índices clínicos; sin que se hayan informado efectos indeseables importantes.

*IL-17A y IL-17F*

*Bimekizumab vs. placebo*

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** La misma RS evaluó también la eficacia y seguridad de bimekizumab 160 mg. frente a placebo (n=303) en un estudio<sup>42</sup>. Además, se han identificado otros dos ECA (BE MOBILE 1/2) que incluyen pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica o con espondilitis anquilosante (n=840)<sup>52</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	BZK	Placebo	NNT/DM	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASAS20</b> (2 estudios)					
BE-AGILE (12 semanas) BKZ 160 mg cada 4 semanas	con EA 58%	con EA 28%	con EA 3,3	con EA <b>RR 2,1</b> (1,3 a 3,2)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
BE-MOBILE (16 semanas) BKZ 160 mg cada 4 semanas	con EspAax-nr  con EA	con EspAax-nr  con EA	con EspAax-nr  con EA		
<b>ASAS40</b> (2 estudios)					
BE-AGILE (12 semanas) BKZ 160 mg cada 4 semanas	con EA 47%	con EA 13%	con EA 3,0	con EA <b>RR 3,5</b> (1,7 a 7,0)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
BE-MOBILE (16 semanas) BKZ 160 mg cada 4 semanas	con EspAax-nr 61 (47,7)  con EA 99 (44,8)	con EspAax-nr 27 (21,4)  con EA 25 (22,5)	con EspAax-nr 27,0 (15,6 a 38,4)  con EA 21,8 (11,4 a 32,1)		

Desenlaces	BZK	Placebo	NNT/DM	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>BASDAI50</b> (1 estudio)					
BE-AGILE (12 semanas) BKZ 160 mg cada 4 semanas	60%	60%	267 más por mil (de 61 a 708 más)	<b>RR 3,29</b> (1,53 a 7,07)	⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
<b>ASDAS-MI</b> (2 estudios)	BZK %	PBO %	Diferencia media o % (IC 95%)		
BE-AGILE (12 semanas) BKZ 160 mg cada 4 semanas	con EA 25,9%	con EA 0,0%			⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
BE-MOBILE (16 semanas) BKZ 160 mg cada 4 semanas	con EspA-ax-nr 35 (27,3)  con EA 57 (25,8)	con EspA-ax-nr 9 (7,1)  con EA 6 (5,4)	con EspA-ax-nr 19,0 (10,7 a 27,2)  con EA 18,6 (10,9 a 26,3)		
<b>ASDAS-LDA</b> (1 estudio)	BKZ %		PBO %		
BE-AGILE (12 semanas) BKZ 160 mg cada 4 semanas	27,6		13,3		⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
<b>ASDAS-ID</b> (1 estudio)	BKZ %		PBO %		
BE-AGILE (12 semanas) BKZ 160 mg cada 4 semanas	10,3		0,0		⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; NNT: número necesario tratar; DM: diferencia de medias

**Explicaciones:**

- Para las comparaciones se ha usado la dosis de BMK 160 mg cada 4 semanas que es la que se ha establecido posteriormente para el tratamiento de las espondiloartritis.
- Se han agregado los resultados de dos estudios con tiempos de seguimiento distintos (12 y 16 semanas).



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

- **Juicio:** Alta

La calidad global de la evidencia fue considerada alta.

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

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

La evidencia muestra que el balance está a favor del uso de bimekizumab frente a placebo en reducir los principales índices clínicos; sin que se hayan informado efectos indeseables importantes.

*Brodalumab vs. placebo*

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

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:** La RS ya citada evaluó también la eficacia y seguridad de brodalumab 210 mg frente a placebo en un estudio (n=159)<sup>42</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Brodalumab	Placebo	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASAS20</b> (1 estudio)					
Wei 2021 (16 semanas) BRODA 210 mg	68%	42%	257 más por mil (de 82 a 495 más)	<b>RR 1,62</b> (1,20 a 2,18)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRITICA
<b>ASAS40</b> (1 estudio)					
Wei 2021 (16 semanas) BRODA 210 mg	44%	24%	197 más por mil (de 35 a 455 más)	<b>RR 1,82</b> (1,14 a 2,89)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRITICA
<b>ASDAS LDA</b> (1 estudio)					
Wei 2021 (16 semanas) BRODA 210 mg	29%	30%	3 menos por mil (de 112 menos a 176 más)	<b>RR 0,99</b> (0,60 a 1,63)	⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE

Desenlaces	Brodalumab	Placebo	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASDAS ID</b> (1 estudio)					
Wei 2021 (16 semanas) BRODA 210 mg	51%	32%	196 más por mil (de 32 a 444 más)	<b>RR 1,67</b> (1,11 a 2,53)	⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
<b>ASDAS MI</b> (1 estudio)					
Wei 2021 (16 semanas) BRODA 210 mg	16%	7%	87 más por mil (de 8 menos a 343 más)	<b>RR 2,37</b> (0,88 a 6,42)	⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
<b>ASDAS CII</b> (1 estudio)					
Wei 2021 (16 semanas) BRODA 210 mg	43%	29%	159 más por mil (de 7 a 400 más)	<b>RR 1,63</b> (1,03 a 2,58)	⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
<b>BASDAI50</b> (1 estudio)	<b>ΔBASDAI</b> (Cambio medio)				
Wei 2021 (16 semanas) BRODA 210 mg	BRO -2,9 (2,1)				⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
	PBO -2,4 (1,9)				
<b>BASFI</b> (1 estudio)	<b>ΔBASFI</b> (Cambio medio)				
Wei 2021 (16 semanas) BRODA 210 mg	BRO -1,1 (1,8)				⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
	PBO -0,7 (2,2)				

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

**Explicaciones:**

No se ha incluido el estudio de Kim TH, Kishimoto M, Wei JC, Jeong H, Nozaki A, Kobayashi S. Brodalumab, an anti-interleukin-17 receptor A monoclonal antibody, in axial spondyloarthritis: 68-week results from a phase 3 study. Rheumatol Oxf Engl. 2022;in press. doi: 10.1093/rheumatology/keac522. El motivo es que presenta el seguimiento a 68 semanas, pero los pacientes del brazo placebo están recibiendo brodalumab desde la semana 16 por lo que ya no se mantiene la comparación.

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

- **Juicio:** Alta

La calidad global de la evidencia fue considerada alta.

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

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

La evidencia identificada muestra que brodalumab presenta un balance positivo en reducir los principales índices frente a placebo. En cuanto a los efectos indeseables, no se observó ningún signo de alarma en los estudios.

[Netakimab vs. placebo](#)

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** La misma RS evaluó la eficacia y seguridad de netakimab 120 mg frente a placebo (n=316) en dos estudios<sup>42</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Netakimab	Placebo	NNT	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASAS20</b> (2 estudios)					
AILAS (16 semanas) NTK 120 mg/ 2 semanas	91%	43%	2,0	<b>RR 2,2</b> (1,3 a 3,7)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRITICA
ASTERA (16 semanas) NTK 120 mg/ 2 semanas	61%	3%	1,7	<b>RR 23,0</b> (7,5 a 70,9)	

Desenlaces	Netakimab	Placebo	NNT	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASAS40</b> (2 estudios)					
AILAS (16 semanas) NTK 120 mg/ 2 semanas	73%	14%	1,7	<b>RR 5,3</b> (1,8 a 15,7)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRITICA
ASTERA (16 semanas) NTK 120 mg/ 2 semanas	40%	3%	2,7	<b>RR 15,3</b> (4,9 a 47,9)	
<b>BASDAI50</b> (1 estudio)	ΔBASDAI (Cambio medio)				
ASTERA (16 semanas) NTK 120 mg/ 2 semanas	NTK -2,6				⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
	PBO 0,1 (NR)				
<b>BASFI</b> (1 estudio)	ΔBASFI (Cambio medio)				
ASTERA (16 semanas) NTK 120 mg/2 semanas	NTK -0,9				⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
	PBO 0,9				
<b>ASDAS</b> (2 estudios)	ΔASDAS (Cambio medio)				
AILAS (16 semanas) NTK 120 mg/ 2 semanas	NTK -1,91 (0,94)				⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
	PBO -0,48 (0,86)				
ASTERA (16 semanas) NTK 120 mg/ 2 semanas	NTK -1,6				⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
	PBO 0,3				

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

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

- **Juicio:** Alta

La calidad global de la evidencia fue considerada alta.

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

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

La evidencia muestra que el balance está a favor del uso de netakimab frente a placebo en reducir los principales índices clínicos; sin que se hayan informado efectos indeseables importantes.

**Inhibidores de JAK**

Tofacitinib vs. placebo

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado una RS que evaluó la eficacia y seguridad de tofacitinib 5 mg/12h frente a placebo en 2 estudios (n=476) 55. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	TOFA	Placebo	NNT/ Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASAS20</b> (2 estudios)					
van der Heijde 2017 (12 semanas) TOFA 5 mg/12 h	63%	40%	4,4	<b>RR 2,35</b> (1,25 a 4,41)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRITICA
Deodhar 2020 (16 semanas) TOFA 5 mg/12 h	56%	29%	3,7	<b>RR 3,10</b> (1,90 a 5,07))	

Desenlaces	TOFA	Placebo	NNT/ Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASAS40</b> (2 estudios)					
van der Heijde 2017 (12 semanas) TOFA 5 mg/12 h	46%	19%	3,8	<b>RR 2,35</b> (1,25 a 4,41)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRITICA
Deodhar 2020 (16 semanas) TOFA 5 mg/12 h	41%	12%	3,6	<b>RR 3,10</b> (1,90 a 5,07)	
<b>ASDAS&lt;2,1 (ASDAS-LDA+ID)</b> (2 estudios)					
van der Heijde 2017 (12 semanas) TOFA 5 mg/12 h	TOFA 54%		PBO 20%		⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
Deodhar 2020 (16 semanas) TOFA 5 mg/12 h	TOFA 39%		PBO 8%		
<b>ASDAS&lt;1,3 (ASDAS-ID)</b> (2 estudios)					
van der Heijde 2017 (12 semanas) TOFA 5 mg/12 h	TOFA 13%		PBO 8%		⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
Deodhar 2020 (16 semanas) TOFA 5 mg/12 h	TOFA 7%		PBO 0%		
<b>BASDAI50</b> (2 estudios)					
ΔBASDAI (Cambio medio)					
van der Heijde 2017 (12 semanas) TOFA 5 mg/12 h	TOFA -2,90		PBO -1,90		⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE

Desenlaces	TOFA	Placebo	NNT/ Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
Deodhar 2020 (16 semanas) TOFA 5 mg/12 h			TOFA -2,55 PBO -1,11		⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
<b>BASFI</b> (2 estudios)			ΔBASFI (Cambio medio)		
van der Heij- de2017 (12 semanas) TOFA 5 mg/12 h			TOFA -2,40 PBO -1,40		⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
Deodhar 2020 (16 semanas) TOFA 5 mg/12 h			TOFA -2,05 PBO -0,82		

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

**Explicaciones:**

Para las comparaciones se ha usado la dosis de tofacitinib 5 mg/12 h, la más usada en ensayos y práctica clínica.

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

- **Juicio:** Alta

La calidad global de la evidencia fue considerada alta.

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

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

La evidencia muestra que el balance está a favor del uso de tofacitinib frente a placebo en reducir los principales índices clínicos; sin que se hayan informado efectos indeseables importantes.

Upadacitinib vs. placebo

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** En la revisión anterior<sup>55</sup> se evaluó también la eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg frente a placebo en un estudio (n=189) (SELECT AXIS 1)<sup>56</sup>. Además, se ha identificado otro ECA (SELECT AXIS 2) que incluyó dos subestudios, uno con pacientes de espondiloartritis axial no radiográfica<sup>57</sup> y otro con espondilitis anquilosante<sup>58</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	UPA	Placebo	NNT/ Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASAS20</b> (3 estudios)					
van der Heijde 2019 (14 semanas) UPA 15 mg/d	52%	26%	4,0	<b>RR 2,02</b> (1,36 a 3,01)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRITICA
van der Heijde 2022 (14 semanas) UPA 15 mg/d	65,4%	38,3%	269 más por mil (de 151 menos a 413 más)	<b>RR 1,70</b> (1,39 a 2,07)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRITICA
Deodhar 2022 (14 semanas) UPA 15 mg/d	67%	44%			⊕⊕⊕⊕ ALTA CRITICA
<b>ASAS40</b> (3 estudios)					
van der Heijde 2019 (14 semanas) UPA 15 mg/d	52%	2%	3,8	<b>RR 2,02</b> (1,36 a 3,01)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRITICA
van der Heijde 2022 (14 semanas) UPA 15 mg/d	44,5%	18,2%	264 más por mil (de 140 menos a 435 más)	<b>RR 2,45</b> (1,77 a 3,39)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRITICA
Deodhar 2022 (14 semanas) UPA 15 mg/d	45%	23%			⊕⊕⊕⊕ ALTA CRITICA



Desenlaces	UPA	Placebo	NNT/ Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASDAS-LDA</b> (1 estudio)					
van der Heijde 2022 (14 semanas) UPA 15 mg/d	44,1%	10,1%	340 más por mil (de 185 menos a 579 más)	<b>RR 4,39</b> (2,84 a 6,76)	⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
<b>ASDAS-ID</b> (2 estudios)					
van der Heijde 2022 (14 semanas) UPA 15 mg/d	12,8%	1,9%	109 más por mil (de 26 menos a 340 más)	<b>RR 6,69</b> (2,38 a 18,78)	⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
van der Heijde 2019 (14 semanas) UPA 15 mg/d	<b>ASDAS &lt;2,1 %</b> UPA 49 PBO 11		<b>ASDAS &lt;1,3 %</b> UPA 16 PBO 0		⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
<b>BASDAI50</b> (2 estudios)					
van der Heijde 2022 (14 semanas) UPA 15 mg/d	43,1%	16,7%	264 más por mil (de 140 menos a 438 más)	<b>RR 2,58</b> (1,83 a 3,62)	⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
Deodhar 2022 (14 semanas) UPA 15 mg/d			UPA 42,3% PBO 22,1%		⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
<b>BASFI</b> (3 estudios)			%		
van der Heijde 2019 (14 semanas) UPA 15 mg/d			UPA -2,30 PBO -1,30		⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
van der Heijde 2022 (14 semanas) UPA 15 mg/d			UPA -2,3 PBO -1,3		⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
Deodhar 2022 (14 semanas) UPA 15 mg/d			UPA -2,61 PBO -1,47		⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

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

- **Juicio:** Alta

La calidad global de la evidencia fue considerada alta.

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

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

La evidencia muestra que el balance está a favor del uso de upadacitinib frente a placebo en reducir los principales índices clínicos; sin que se hayan informado efectos indeseables importantes.

*Filgotinib vs. Placebo*

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

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:** La RS de **Ortolan 2022** evaluó la eficacia y seguridad de filgotinib frente a placebo (n=116) en un estudio. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	FILGO	Placebo	NNT	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASAS20</b> (1 estudio)					
TORTUGA (12 semanas) FILGO 200 mg/d	76%	40%	2,8	<b>RR 1,91</b> (1,35 a 2,71)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRITICA
<b>ASAS40</b> (1 estudio)					
TORTUGA (12 semanas) FILGO 200 mg/d	38%	19%	5,3	<b>RR 2,00</b> (1,07 a 3,74)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRITICA
<b>BASDAI50</b> (1 estudio)	$\Delta$ BASDAI				
TORTUGA (12 semanas) FILGO 200 mg/d	FILGO 2,4		PBO 1,4		⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE

Desenlaces	FILGO	Placebo	NNT	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>BASFI</b> (1 estudio)	ΔBASFI (Cambio medio)				
TORTUGA (12 semanas) FILGO 200 mg/d	FILGO -2,40 PBO -1,30				⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

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

La evidencia identificada muestra que filgotinib presenta un balance positivo en reducir los principales índices frente a placebo. En cuanto a los efectos indeseables, no se observó ningún signo de alarma en los estudios.

*Nilotinib vs. placebo*

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

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:** La RS ya citada evaluó la eficacia y seguridad de nilotinib frente a placebo (n=17) en un estudio de prueba de concepto<sup>55</sup>. No se incluyeron el ASAS20 ni el ASAS40 como desenlaces. Los resultados fueron: cambio ASDAS: NIL -0,67 vs PBO 0,8; BASDAI50: NIL 0% vs PBO 22,2%. Los autores concluyen que nilotinib no es eficaz en el tratamiento de la espondiloartritis axial.

Desenlaces		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>BASDAI50</b> (1 estudio)	%	
Paramarta 2016 (16 semanas) NILO 400 mg	NILO 0 PBO 22,2	¿?

Desenlaces		Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
ASDAS (1 estudio)	%	
Paramarta 2016 (16 semanas)	NILO -0,67	¿?
NILO 400 mg	PBO -0,8	

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

### EtD Pregunta 3. Tratamiento de la espondiloartritis axial (EspAax). Factores pronósticos

**En pacientes con espondiloartritis axial, ¿cuáles son los factores pronósticos de respuesta al tratamiento con IL-17 e inhibidores de JAK?**

Paciente: Pacientes adultos ( $\geq 18$  años) diagnosticados de EspAax y tratamiento con inhibidores de IL-17 o de JAK.

Intervención: Factores pronósticos: edad, sexo, obesidad (IMC), duración de síntomas, tabaco, PCR, RNM (lesiones inflamatorias), respuesta previa a AINE, HLAB27

Comparación: si es necesaria

Desenlaces/resultados (outcomes): Índices clínicos (BASDAI, BASFI, ASAS 20/40, ASDAS); daño estructural radiológico (mSASSS); marcadores de inflamación (RMN)

**a) ¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí

#### Sexo

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

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado cinco estudios<sup>83-87</sup> que evaluaron la influencia del sexo como factor pronóstico de respuesta al tratamiento en un periodo entre 16 y 208 semanas. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Hombres	Mujeres	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASAS40</b> (1 estudio)					
Van der Horst-Bruinsma 2021 (16 semanas) IXE 80 mg	EspAax-r: 159 (39%) EspAax-nr: 50 (46%)	EspAax-r: 36 (16,7%) EspAax-nr: 46 (23,9%)	EspAax-r: 223 más por mil (de 16 a 664) EspAax-nr: 221 más por cada mil (de 14 a 596)	EspAax-r: <b>RR 2,34</b> (1,10 – 4,98) EspAax-nr: <b>RR 1,92</b> (1,06 – 3,49)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
Van der Horst-Bruinsma 2021 (52 semanas) IXE 80 mg	EspAax-r: 159 (44%) EspAax-nr: 50 (30%)	EspAax-r: 36 (33,3%) EspAax-nr: 46 (30,4%)	EspAax-r: 107 más por cada mil (de -65 a 388) EspAax-nr: 4 menos por cada mil (de -141 a 247)	EspAax-r: <b>RR 1,32</b> (0,81 – 2,16) EspAax-nr: <b>RR 0,99</b> (0,54 – 1,81)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>b</sup> CRÍTICA
<b>ASDA-LDA (&lt;2,1)</b> (2 estudios)					
Van der Horst-Bruinsma 2021 (16 semanas) IXE 80 mg	EspAax-r: 159 (30,8%) EspAax-nr: 49 (38,8%)	EspAax-r: 36 (16,7%) EspAax-nr: 45 (15,6%)	cada mil (de -24 a 497) EspAax-nr: 232 más por cada mil (de 25 a 679)	EspAax-r: <b>RR 1,85</b> (0,86 – 3,98) EspAax-nr: <b>RR 2,49</b> (1,16 – 5,36)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
Van der Horst-Bruinsma 2021 (52 semanas) IXE 80 mg	EspAax-nr: 49 (32,7%) <sup>9</sup>	EspAax-nr: 45 (26,7%)	EspAax-nr: 60 más por cada mil (de -93 a 346)	EspAax-nr: <b>RR 1,22</b> (0,65 – 2,30)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
Ramonda 2022 (52 semanas) SECU 150 mg	119 (47%)	130 (52,2%)		<u>Análisis multivariable:</u> ASDAS < 2,1 a los 6 m: Hombres <b>OR 1,678</b> (0,795 – 3,542); p=0,174	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>c</sup> CRÍTICA
<b>ASDAS-PCR</b> (2 estudios)					
Chimentí 2020 (basal) SECU 150 mg	82 (48,5%)	87 (51,5%)	Basal: Correlación positiva con sexo femenino (R <sup>2</sup> =0,34; p=0,06)		⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>c</sup> CRÍTICA

Desenlaces	Hombres	Mujeres	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
Ramonda 2022 (6,12 y 24 m) SECU 150 mg	119 (47%)	130 (52,2%)	Diferencias no significativas a los 6 y 12 meses. P=0,04 a los 24 meses <u>Valores absolutos</u> <u>ASDAS-PCR</u> <u>Hombres:</u> 6 m: 2,37 (1,7-3,2) 12 m: 2,0 (1,4-2,7) 24 m: 2,3 (1,6-3,0) <u>Valores absolutos</u> <u>ASDAS-PCR</u> <u>Mujeres:</u> 6 m: 2,8 (2,1-3,7) 12 m: 2,4 (1,9-3,5) 24 m: 2,3 (1,6-3,0)		⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>e</sup> CRÍTICA
<b>BASDAI</b> (3 estudios)					
Van der Horst-Bruinsma 2021 (16/52 semanas) IXE 80 mg			Mayores cambios (reducción) en hombres <b>HOMBRES</b> <u>Cambio medio sem 16</u> EspAax-r: -2,65 (0,16) EspAax-nr: -2,69 (0,30) <u>Cambio medio sem 52</u> EspAax-nr: -2,82 (0,33) <b>MUJERES</b> <u>Cambio medio sem 16</u> EspAax-r: -1,86 (0,34) EspAax-nr: -1,64 (0,32) <u>Cambio medio sem 52</u> EspAax-nr: -2,20 (0,34)		⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE

Desenlaces	Hombres	Mujeres	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
Chimenti 2020 (basal) SECU 150 mg	N=82 (48,5%)	N=87 (51,5%)	Basal: Correlación negativa con sexo masculino (R <sup>2</sup> =0,4; p=0,002)		⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>e</sup> IMPORTANTE
Ramonda 2022 (6,12 y 24 m) SECU 150 mg	N=119 (47%)	N=130 (52,2%)	Diferencias no significativas en ningún momento del seguimiento. <u>Valores absolutos</u> <u>BASDAI Hombres:</u> 6 m: 4,0 (2,6-5,5) 12 m: 3,0 (2,0-4,2) 24 m: 2,4 (1,2-3,5) <u>Valores absolutos</u> <u>BASDAI Mujeres:</u> 6 m: 5,0 (3,4-6,3) 12 m: 4,0 (2,8-5,6) 24 m: 3,0 (2,1-4,7)	<u>Análisis multivariable:</u> BASDAI < 4 a los 6 m: Hombres OR 2,151 (1,125 – 4,114); p=0,021	
<b>mSASSS (Cambio medio) (2 estudios)</b>					
Braun 2019 (Semana 208) SECU 75/150mg	SEC 150 (n=45) SEC 75 (n=43) SEC 75-1501 (n=20)	SEC 150 (n=26) SEC 75 (n=18) SEC 75-150 (n=3)	Mayores cambios en varones <b>HOMBRES</b> SEC 150: 1,5 (3,98) SEC 75: 2,3 (4,89) SEC 75-150: 1,8 (6,06) <b>MUJERES</b> SEC 150: 0,8 (3,8) SEC 77: 0,6 (2,17) SEC 75-150: 0,0 (0,0)		⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>e</sup> IMPORTANTE

Desenlaces	Hombres	Mujeres	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
Van der Heijde 2022 (2 años) IXE 80 mg	IXE/4s (n=99)  IXE/2s (n=89)  IXE total (n=188)	IXE/4s (n=16)  IXE/2s (n=26)  IXE total (n=42)	Mayor cambio (más progresión) en varones <b>HOMBRES</b> IXE/4s: 0,5 (2,2) IXE/2s: 0,3 (1,6) IXE total: 0,4 (1,9) <b>MUJERES</b> IXE/4s: -0,4 (0,9) IXE/2s: 0,1 (0,4) IXE total: -0,1 (0,7)		⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>b</sup> IMPORTANTE
<b>mSASSS: % no progresores) (1 estudio)</b>					
Van der Heijde 2022 (2 años) IXE 80 mg	<u>Cambio mSASSS</u> <u>≤2</u> IXE/4s (n=99): 86,9% IXE/2s (n=89): 87,6% IXE total (n=188): 87,2%	<u>Cambio mSASSS</u> <u>≤2</u> IXE/4s (n=16): 100% IXE/2s (n=26): 100% IXE total (n=42): 100%	<u>Cambio mSASSS</u> <u>≤2</u> IXE/4s: 131 menos por cada mil (de -195 a -62) IXE/2s: 124 menos por cada mil (de -189 a -52) IXE total: 128 menos por cada mil (de -174 a -79)  <u>Cambio mSASSS</u> <u>≤0</u> IXE/4s: 220 menos por cada mil (de -337 a -82) IXE/2s: 154 menos por cada mil (de -279 a -4) IXE total: 181 menos por cada mil (de -271 a -79)	<u>Cambio mSASSS</u> <u>≤2</u> IXE/4s: <b>RR</b> 0,87 (0,80 – 0,94) IXE/2s: <b>RR</b> 0,88 (0,81 – 0,95) IXE total: <b>RR</b> 0,87 (0,83 – 0,92)  <u>Cambio mSASSS</u> <u>≤0</u> IXE/4s: <b>RR</b> 0,76 (0,64 – 0,91) IXE/2s: <b>RR</b> 0,83 (0,68 – 1,00) IXE total: <b>RR</b> 0,81 (0,70 – 0,81)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>b</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PBO: placebo; RR: riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo confianza.

1. El subgrupo 75-150 cambió de dosis a la semana 156.

**Explicaciones:**

a. Calidad rebajada un nivel por imprecisión. IC95% amplio y además cruza el umbral del efecto clínicamente relevante

b. Certeza moderada porque es un estudio de extensión de calidad alta en donde, aunque ya no hay ciego por ser fase abierta, se mantienen los grupos de aleatorización.

c. Estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.



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

- **Juicio:** Moderada/baja

La calidad global de la evidencia se consideró moderada para las variables críticas (ASDAS, ASAS 20/40 y RMN) debido a la imprecisión o por tratarse de estudios de extensión. En las variables importantes la calidad fue considerada baja al tratarse de estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

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

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

Los resultados provenientes de la evidencia identificada muestran que el ser hombre podría favorecer en la respuesta al tratamiento en los índices clínicos ASAS40 y ASDAS-LDA en pacientes con EspAax-r y EspAax-nr. También habría una mayor progresión radiográfica en columna medida por mSASSS en hombres en comparación con las mujeres.

- **Consideraciones adicionales:** El sexo masculino se ha identificado en estudios previos como un factor predictor de progresión radiográfica, por lo que estos resultados confirmarían datos previos (Molto).

## Edad

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

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado dos estudios<sup>85,86</sup> que evaluaron la influencia de la edad como factor pronóstico de respuesta al tratamiento en un periodo entre 25 y 104 semanas. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Edad > 40 años	Edad < 40 años	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASDAS-PCR &lt; 2,1</b> (1 estudio)					
Ramonda 2022 (6 m) SECU 150 mg				<u>Análisis multivariable:</u> Edad al inicio de los síntomas: <b>OR</b> 0,98 (0,96 – 1,01); p=0,22	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>b</sup> CRÍTICA
<b>BASDAI &lt; 4</b> (1 estudio)					
Ramonda 2022 (6 m) SECU 150 mg				<u>Análisis multivariable:</u> Edad al inicio de los síntomas: <b>OR</b> 0,98 (0,96 – 1,00); p=0,07	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>b</sup> IMPORTANTE
<b>mSASSS (Cambio medio)</b> (1 estudios)					
Van der Heijde 2022 (2 años) IXE 80 mg	IXE/4s (n=70)	IXE/4s (n=45)	Mayor cambio (más progresión) en mayores de 40 años		⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE
	IXE/2s (n=73)	IXE/2s (n=43)	EDAD > 40 AÑOS IXE/4s: 0,5 (2,1) IXE/2s: 0,3 (1,7) IXE total: 0,4 (1,9)		
	IXE total (n=142)	IXE total (n=88)	EDAD < 40 AÑOS IXE/4s: -0,3 (2,1) IXE/2S: 0,1 (0,7) IXE total: -0,2 (1,6)		

Desenlaces	Edad > 40 años	Edad < 40 años	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>mSASSS: % no progresores) (1 estudio)</b>					
Van der Heijde 2022 (2 años) IXE 80 mg	<u>Cambio mSASSS</u> ≤2 IXE/4s (n=70): 85,7% IXE/2s (n=72): 87,5% IXE total (n=142): 86,6%	<u>Cambio mSASSS</u> ≤2 IXE/4s (n=45): 93,3% IXE/2s (n=43): 95,3% IXE total (n=88): 94,3%	<u>Cambio mSASSS</u> ≤2 IXE/4s: 76 menos por cada mil (de -176 a 36) IXE/2s: 78 menos por cada mil (de -169 a -23) IXE total: 77 menos por cada mil (de -146 a -2)	Cambio mSASSS <2 IXE/4s: <b>RR</b> 0,92 (0,81 – 1,04) IXE/2s: <b>RR</b> 0,92 (0,82 – 1,02) IXE total: <b>RR</b> 0,92 (0,85 – 1,00)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE
	<u>Cambio mSASSS</u> ≤0 IXE/4s (n=70): 70% IXE/2s (n=72): 68,1% IXE total (n=142): 69%	<u>Cambio mSASSS</u> ≤0 IXE/4s (n=45): 82,2% IXE/2s (n=43): 90,7% IXE total (n=88): 86,4%	<u>Cambio mSASSS</u> ≤0 IXE/4s: 122 menos por cada mil (de -252 a -37) IXE/2s: 226 menos por cada mil (de -341 a -88) IXE total: 173 menos por cada mil (de -262 a -71)	Cambio mSASSS ≤0 IXE/4s: <b>RR</b> 0,85 (0,69 – 1,04) IXE/2s: <b>RR</b> 0,75 (0,62 – 0,90) IXE total: <b>RR</b> 0,80 (0,70 – 0,92)	

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PBO: placebo; RR: riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo confianza.

**Explicaciones:**

- a. Se considera evidencia moderada porque procede de estudio de extensión de calidad alta en donde, aunque ya no hay ciego por ser fase abierta, se mantienen los grupos de aleatorización.
- b. Estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

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

- **Juicio:** Moderada/baja

La calidad de la evidencia se consideró entre moderada y baja al tratarse de estudios de extensión de calidad alta donde, aunque ya no hay ciego por ser fase abierta, se mantienen los grupos de aleatorización o por ser estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

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

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

Los resultados provenientes de la evidencia identificada muestran que la edad podría no tener una influencia clara sobre la respuesta terapéutica. Sin embargo, los datos sugerirían una mayor progresión radiográfica medida por mSASSS en pacientes de más de 40 años.

- **Consideraciones adicionales:** Hay que tener en cuenta que la edad en este caso se refiere a la edad en el momento de la inclusión en el estudio, y no la edad de comienzo de los síntomas. Según la literatura un inicio temprano de la enfermedad (alrededor de los 20 años) puede ser un factor pronóstico de gravedad de la enfermedad. Sin embargo, en este caso lo que se analiza es la edad en el momento de la inclusión del estudio.

**Tabaco**

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

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado cuatro estudios<sup>83,85-87</sup> que evaluaron la influencia del tabaco como factor pronóstico de respuesta al tratamiento en un periodo entre 52 y 208 semanas. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Fumador	No fumador	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASDAS-PCR (1 estudio)</b>					
Chimenti 2020 (6 meses) SECU 150 mg	33 (19,5%)	136 (80,5%)	Reducción a los 6 m: Correlación positiva con ser fumador (R <sup>2</sup> =0,42; p=0,03)		⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ASDAS-PCR &lt; 2,1 (1 estudio)</b>					
Ramonda 2022 (6 meses) SECU 150 mg	85 (34,1%)	164 (65,9%)		Análisis multivariable: <b>OR</b> 0,91 (0,44 – 1,89); p=0,800	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a</sup> CRÍTICA

Desenlaces	Fumador	No fumador	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>BASDAI &lt; 4</b> (1 estudio)					
Ramonda 2022 (6 meses) SECU 150 mg	85 (34,1%)	164 (65,9%)		Análisis multivariable: <b>OR</b> 1,31 (0,69 – 2,47); p=0,411	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a</sup> IMPORTANTE
<b>mSASSS (Cambio medio)</b> (2 estudios)					
Braun 2019 (semana 208) SECU 75/150mg	SEC 150 (n=21)  SEC 75 (n=24)  SEC 75-150 (n=8)	SEC 150 (n=50)  SEC 75 (n=37)  SEC 75-150 (n=15)	Mayores cambios en fumadores  <b>FUMADOR</b> SEC 150: 0,9 (1,94) SEC 75: 2,0 (4,32) SEC 75-150: 3,8 (6,86)  <b>NO FUMADOR</b> SEC 150: 1,4 (4,49) SEC 75: 1,6 (4,38) SEC 75-150: 0,4 (4,78)		⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a</sup> IMPORTANTE
Van der Heijde 2022 (2 años) IXE 80 mg				<b>OR</b> 2,89 (1,05–7,95); p=0,04	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PBO: placebo; RR: riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo confianza.

**Explicaciones:**

a. Estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

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

- **Juicio:** Baja

La calidad global de la evidencia fue considerada baja por tratarse de estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

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

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

Los resultados provenientes de la evidencia identificada, no muestran una clara asociación entre el ser fumador y la tasa de respuesta al fármaco. Sin embargo, el hecho de ser un paciente fumador podría favorecer la progresión radiográfica a nivel de la columna vertebral medido por mSASSS.

- **Consideraciones adicionales:** Numerosos estudios observacionales han demostrado que el tabaquismo es un factor predictor de progresión radiográfica en columna en pacientes con espondiloartritis axial, por lo que estos resultados confirmarían datos previos.

**PCR**

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

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado cuatro estudios<sup>83,85,86,89</sup> que evaluaron la influencia de la PCR como factor pronóstico de respuesta al tratamiento en un periodo entre 96 y 208 semanas. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Fumador	No fumador	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASDAS-PCR (1 estudio)</b>					
Chimenti 2020 (6 meses) SECU 150 mg	33 (19,5%)	136 (80,5%)	Reducción a los 6 m: Correlación positiva con ser fumador (R <sup>2</sup> =0,42; p=0,03)		⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ASDAS-PCR &lt; 2,1 (1 estudio)</b>					
Ramonda 2022 (6 meses) SECU 150 mg	85 (34,1%)	164 (65,9%)		Análisis multivariable: OR 0,910 (0,44 – 1,89); p=0,800	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>BASDAI &lt; 4 (1 estudio)</b>					
Ramonda 2022 (6 meses) SECU 150 mg	85 (34,1%)	164 (65,9%)		Análisis multivariable: <b>OR</b> 1,306 (0,69 – 2,47); p=0,411	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a</sup> IMPORTANTE

Desenlaces	Fumador	No fumador	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>mSASSS (Cambio medio) (2 estudios)</b>					
Braun 2019 (semana 208) SECU 75/150mg	SEC 150 (n=21)	SEC 150 (n=50)	Mayores cambios en fumadores		⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a</sup> IMPORTANTE
	SEC 75 (n=24)	SEC 75 (n=37)	<b>FUMADOR</b> SEC 150: 0,9 (1,94) SEC 75: 2,0 (4,32) SEC 75-150: 3,8 (6,86) <b>NO FUMADOR</b> SEC 150: 1,4 (4,49) SEC 75: 1,6 (4,38) SEC 75-150: 0,4 (4,78)		
Van der Heijde 2022 (2 años) IXE 80 mg	SEC 75-150 (n=8)	SEC 75-150 (n=15)		<b>OR</b> 2,89 (1,05 a 7,95); p=0,04	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PBO: placebo; RR: riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo confianza.

**Explicaciones:**

a. Estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

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

- **Juicio:** Moderada/baja

La calidad de la evidencia se consideró entre moderada y baja al tratarse de estudios de extensión de calidad alta donde, aunque ya no hay ciego por ser fase abierta, se mantienen los grupos de aleatorización o por ser estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

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

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

Los resultados provenientes de la evidencia identificada, no muestran una clara asociación entre el ser fumador y la tasa de respuesta al fármaco. Sin embargo, el

hecho de ser un paciente fumador podría favorecer la progresión radiográfica a nivel de la columna vertebral medido por mSASSS.

## HLA-B27

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

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado dos estudios<sup>85,86</sup> que evaluaron la influencia del HLA-B27 como factor pronóstico de respuesta al tratamiento en un periodo de 104-108 semanas. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	HLA-B27 +	HLA-B27 -	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASDAS-PCR &lt; 2,1 a los 6 meses</b> (1 estudio)					
Ramonda 2022	102 (40,9%)	147 (59,1%)		<u>Análisis multivariable:</u> <b>OR</b> 0,908 (0,44 – 1,87); p=0,792	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>BASDAI &lt; 4 a los 6 meses</b> (1 estudio)					
Ramonda 2022 SECU 150 mg	102 (40,9%)	147 (59,1%)		<u>Análisis multivariable:</u> <b>OR</b> 0,983 (0,51 – 1,88); p=0,958	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a</sup> IMPORTANTE
<b>mSASSS (Cambio medio)</b> (1 estudio)					
Van der Heijde 2022 (2 años)	IXE/4s (n=101)  IXE/2s (n=100)	IXE/4s (n=14)  IXE/2s (n=15)	Mayor cambio (más progresión) en HLA-B27+  <b>HLA-B27 +</b> IXE/4s: 0,5 (2,2) IXE/2s: 0,3 (1,5) IXE total: 0,4 (1,9)		⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE
Van der Heijde 2022 (2 años)	IXE total (n=201)	IXE total (n=29)	<b>HLA-B27-</b> IXE/4s: -0,1 (0,6) IXE/2s: -0,03 (0,5) IXE total: -0,04 (0,5)		⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE



Desenlaces	HLA-B27 +	HLA-B27 -	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>mSASSS: % no progresores) (1 estudio)</b>					
Van der Heijde 2022 (2 años)	Cambio mSASSS <2 IXE/4s (n=101): 87,1% IXE/2s (n=100): 89% IXE total (n=201): 88,1%	Cambio mSASSS <2 IXE/4s (n=14): 100% IXE/2s (n=15): 100% IXE total (n=29): 100%	Cambio mSASSS <2 IXE/4s: 129 menos por cada mil (de -192 a -61) IXE/2s: 110 menos por cada mil (de -169 a -47) IXE total: 119 menos por cada mil (de -163 a -73)	Cambio mSASSS <2 IXE/4s: <b>RR</b> 0,87 (0,81 – 0,94) IXE/2s: <b>RR</b> 0,89 (0,83 – 0,95) IXE total: <b>RR</b> 0,88 (0,84 – 0,93)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE
	Cambio mSASSS ≤0 IXE/4s (n=101): 73,3% IXE/2s (n=100): 74% IXE total (n=201): 73,6%	Cambio mSASSS ≤0 IXE/4s (n=14): 85,7% IXE/2s (n=115): 93,3% IXE total (n=29): 89,7%	Cambio mSASSS ≤0 IXE/4s: 124 menos por cada mil (de -283 a 78) IXE/2s: 193 menos por cada mil (de -314 a -49) IXE total: 173 menos por cada mil (de -262 a -71)	Cambio mSASSS ≤0 IXE/4s: <b>RR</b> 0,85 (0,67 – 1,09) IXE/2s: <b>RR</b> 0,79 (0,66 – 0,95) IXE total: <b>RR</b> 0,82 (0,71 – 0,95)	

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PBO: placebo; RR: riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo confianza.

**Explicaciones:**

- a. Certeza moderada porque es un estudio de extensión de calidad alta en donde, aunque ya no hay ciego por ser fase abierta, se mantienen los grupos de aleatorización.
- b. Estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

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

- **Juicio:** Moderada/baja

La calidad de la evidencia se consideró entre moderada y baja al tratarse de estudios de extensión de calidad alta donde, aunque ya no hay ciego por ser fase abierta, se mantienen los grupos de aleatorización o por ser estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

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

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

Los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que la presencia del HLA-B27 no se asocia a la respuesta terapéutica. Sin embargo, aquellos pacientes HLAB27 positivos podrían tener una mayor probabilidad de progresión radiográfica.

**Inflamación en la RMN**

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

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado dos estudios<sup>85,86</sup> que evaluaron la influencia de la inflamación en la RMN como factor pronóstico de respuesta al tratamiento en un periodo entre 52 y 104 semanas. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Inflamación RM	No Inflamación RM	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASDAS-PCR &lt; 2,1 a los 6 meses</b> (1 estudio)					
Ramonda 2022 SECU 150 mg				<u>Análisis multivariable:</u> <b>OR</b> 2,375 (0,44 – 12,75); p=0,313	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>b</sup> CRÍTICA
<b>BASDAI &lt; 4 a los 6 meses</b> (1 estudio)					
Ramonda 2022 SECU 150 mg				<u>Análisis multivariable:</u> <b>OR</b> 0,314 (0,08 – 1,23); p=0,096	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>b</sup> IMPORTANTE

Desenlaces	Inflamación RM	No Inflamación RM	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>mSASSS (Cambio medio) (1 estudio)</b>					
Van der Heijde 2022 (2 años)	<p><b>SPARCC columna &gt;2 sem 52</b> IXE/4s (n=21) IXE/2s (n=20) IXE total (n=41)</p> <p><b>SPARCC columna &gt;2 sem 16</b> IXE/4s (n=35) IXE/2s (n=40) IXE total (n=75)</p>	<p><b>SPARCC columna &lt;2 sem 52</b> IXE/4s (n=34) IXE/2s (n=34) IXE total (n=68)</p> <p><b>SPARCC columna &lt;2 sem 16</b> IXE/4s (n=51) IXE/2s (n=49) IXE total (n=100)</p>	<p>Mayor cambio (más progresión) en los que tenían más inflamación en la RM tanto en la semana 16 como 52</p> <p><b>SEMANA 52</b></p> <p><b>SPARCC columna &gt;2</b> IXE/4s: 1,0 (3,8) IXE/2s: 0,5 (1,3) IXE total: 0,8 (2,8)</p> <p><b>SPARCC columna &lt;2</b> IXE/4s: -0,1 (1,5) IXE/2s: 0,04 (0,8) IXE total: -0,02 (1,2)</p> <p><b>SEMANA 16</b></p> <p><b>SPARCC columna &gt;2</b> IXE/4s: 0,7 (2,6) IXE/2s: 0,1 (1,9) IXE total: 0,4 (2,2)</p> <p><b>SPARCC columna &lt;2</b> IXE/4s: 0,1 (2,0) IXE/2s: 0,2 (1,1) IXE total: -0,2 (1,6)</p>		<p>⊕⊕⊕⊖ MODERADA<sup>a</sup> IMPORTANTE</p>

Desenlaces	Inflamación RM	No Inflamación RM	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>mSASSS: % no progresores) (1 estudio)</b>					
Van der Heijde 2022 (2 años)	<p><b>SPARCC columna &gt;2 sem 52</b></p> <p><u>Cambio mSASSS</u></p> <p><math>\leq 2</math></p> <p>IXE/4s (n=21): 85,7%</p> <p>IXE/2s (n=20): 80%</p> <p>IXE total (n=41): 82,9%</p> <p><u>Cambio mSASSS</u></p> <p><math>\leq 0</math></p> <p>IXE/4s (n=21): 61,9%</p> <p>IXE/2s (n=20): 65%</p> <p>IXE total (n=41): 63,4%</p>	<p><b>SPARCC columna &lt;2 sem 52</b></p> <p><u>Cambio mSASSS</u></p> <p><math>\leq 2</math></p> <p>IXE/4s (n=34): 97,1%</p> <p>IXE/2s (n=34): 94,1%</p> <p>IXE total (n=68): 95,6%</p> <p><u>Cambio mSASSS</u></p> <p><math>\leq 0</math></p> <p>IXE/4s (n=34): 91,2%</p> <p>IXE/2s (n=34): 86,4%</p> <p>IXE total (n=68): 86,8%</p>	<p><b>Según SPARCC sem 52</b></p> <p><u>Cambio mSASSS</u></p> <p><math>\leq 2</math></p> <p>IXE/4s: 113 menos por cada mil (de -258 a 60)</p> <p>IXE/2s: 141 menos por cada mil (de -309 a 70)</p> <p>IXE total: 127 menos por cada mil (de -241 a 6)</p> <p><u>Cambio mSASSS</u></p> <p><math>\leq 0</math></p> <p>IXE/4s: 293 menos por cada mil (de -476 a -32)</p> <p>IXE/2s: 174 menos por cada mil (de -369 a 106)</p> <p>IXE total: 234 menos por cada mil (de -374 a -53)</p>	<p><b>Según SPARCC sem 52</b></p> <p><u>Cambio mSASSS</u></p> <p><math>\leq 2</math></p> <p>IXE/4s: <b>RR</b> 0,88 (0,73 – 1,06)</p> <p>IXE/2s: <b>RR</b> 0,85 (0,67 – 1,07)</p> <p>IXE total: <b>RR</b> 0,87 (0,75 – 1,01)</p> <p><u>Cambio mSASSS</u></p> <p><math>\leq 0</math></p> <p>IXE/4s: <b>RR</b> 0,68 (0,48 – 0,96)</p> <p>IXE/2s: <b>RR</b> 0,79 (0,55 – 1,13)</p> <p>IXE total: <b>RR</b> 0,73 (0,57 – 0,94)</p>	<p>⊕⊕⊕⊖</p> <p>MODERADA<sup>b</sup></p> <p>IMPORTANTE</p>
	<p><b>SPARCC columna &gt;2 sem 16</b></p> <p><u>Cambio mSASSS</u></p> <p><math>\leq 2</math></p> <p>IXE/4s (n=35): 82,9%</p> <p>IXE/2s (n=40): 90%</p> <p>IXE total (n=75): 86,7%</p> <p><u>Cambio mSASSS</u></p> <p><math>\leq 0</math></p> <p>IXE/4s (n=35): 68,6%</p> <p>IXE/2s (n=40): 75%</p> <p>IXE total (n=75): 72%</p>	<p><b>SPARCC columna &lt;2 sem 16</b></p> <p><u>Cambio mSASSS</u></p> <p><math>\leq 2</math></p> <p>IXE/4s (n=51): 96,1%</p> <p>IXE/2s (n=49): 91,8%</p> <p>IXE total (n=100): 94%</p> <p><u>Cambio mSASSS</u></p> <p><math>\leq 0</math></p> <p>IXE/4s (n=51): 86,3%</p> <p>IXE/2s (n=49): 81,6%</p> <p>IXE total (n=100): 84%</p>	<p><b>Según SPARCC sem 16</b></p> <p><u>Cambio mSASSS</u></p> <p><math>\leq 2</math></p> <p>IXE/4s: 132 menos por cada mil (de -255 a 12)</p> <p>IXE/2s: 18 menos por cada mil (de -130 a 109)</p> <p>IXE total: 73 menos por cada mil (de -157 a 19)</p> <p><u>Cambio mSASSS</u></p> <p><math>\leq 0</math></p> <p>IXE/4s: 177 menos por cada mil (de -328 a 17)</p> <p>IXE/2s: 66 más por cada mil (de -216 a 121)</p> <p>IXE total: 120 menos por cada mil (de -230 a 9)</p>	<p><b>Según SPARCC sem 16</b></p> <p><u>Cambio mSASSS</u></p> <p><math>\leq 2</math></p> <p>IXE/4s: <b>RR</b> 0,86 (0,73 – 1,01)</p> <p>IXE/2s: <b>RR</b> 0,98 (0,86 – 1,12)</p> <p>IXE total: <b>RR</b> 0,92 (0,83 – 1,02)</p> <p><u>Cambio mSASSS</u></p> <p><math>\leq 0</math></p> <p>IXE/4s: <b>RR</b> 0,79 (0,62 – 1,02)</p> <p>IXE/2s: <b>RR</b> 0,92 (0,74 – 1,15)</p> <p>IXE total: <b>RR</b> 0,86 (0,73 – 1,01)</p>	

Desenlaces	Inflamación RM	No Inflamación RM	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
------------	----------------	-------------------	--------------------------	--------------------------	---

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PBO: placebo; RR: riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo confianza.

**Explicaciones:**

- a. Certeza moderada porque es un estudio de extensión de calidad alta en donde, aunque ya no hay ciego por ser fase abierta, se mantienen los grupos de aleatorización.
- b. Estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

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

- **Juicio:** Moderada/baja

La calidad de la evidencia se consideró entre moderada y baja al tratarse de estudios de extensión de calidad alta donde, aunque ya no hay ciego por ser fase abierta, se mantienen los grupos de aleatorización o por ser estudios con muestras muy pequeñas y amplios intervalos de confianza en los resultados.

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

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

Los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que la inflamación en la RMN no se asocia a la respuesta clínica. Sin embargo, sí se asociaría a una mayor probabilidad de progresión radiográfica a nivel de la columna vertebral medida por mSASSS.

**EtD Pregunta 5. Tratamiento de la espondiloartritis axial (EspAax). Optimización del tratamiento**

**En pacientes con espondiloartritis axial, ¿se puede suspender o reducir el tratamiento con los FAME biológicos?**

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de EspAax

Intervención: Interrupción del tratamiento; disminución de dosis; aumento intervalo entre las dosis.

Tratamientos farmacológicos con inhibidores del TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab) y con inhibidores de IL-17 (ixekizumab, secukinumab, bimekizumab,

Comparación: Administración habitual del mismo fármaco.

Desenlaces/resultados (outcomes): Índices clínicos (pacientes que se mantienen en remisión o baja actividad con BASDAI<4; ASDASPCR de remisión o baja actividad <2,1; PCR). Porcentaje de rebotes de la enfermedad (BASDAI; ASDAS)

**a) ¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí.

**Interrupción o suspensión del tratamiento**

*Población en remisión sostenida durante más de 6 meses*

*Suspensión del tratamiento (placebo) vs. adalimumab*

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado un ECA<sup>113</sup> que evaluó la suspensión del tratamiento, durante 10 meses de seguimiento, en 305 pacientes con EspAax-nr que mantuvieron inactividad de la enfermedad (ASDAS < 1,3) durante al menos 6 meses antes de la inclusión. Se comparó placebo (suspensión del tratamiento con adalimumab) frente a mantener la dosis indicada en ficha técnica de adalimumab (40mg cada 14 días). En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Suspensión (placebo)	Intervalo habitual (ADA)	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Remisión sin brotes</b> (10 meses) (1 estudio)	72/153 (47,1%)	107/152 (70,4%)	<b>236 menos por 1000</b> (de 350 menos a 116 menos)	<b>RR 0,66</b> (0,55 a 0,81)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Enfermedad inactiva (10 meses)</b> (1 estudio)	51/153 (33,3%)	87/152 (57,2%)	<b>241 menos por 1000</b> (de 337 menos a 131 menos)	<b>RR 0,58</b> (0,45 a 0,76)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
<b>Brote (10 meses)</b> (1 estudio)	81/153 (52,9%)	45/152 (29,6%)	<b>233 más por 1000</b> (de 117 más a 347 más)	<b>RR 1,79</b> (1,34 a 2,38)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
<b>Brote parcial (10 meses)</b> (1 estudio)	98/153 (64,1%)	62/152 (40,8%)	<b>232 más por 1000</b> (de 121 más a 331 más)	RR 1,57 (1,25 a 1,97)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

a. Bajado un nivel de calidad por imprecisión. El intervalo cruza el umbral establecido de relevancia clínica de 0,80.

*Población en remisión sostenida durante menos de 6 meses*

*Suspensión del tratamiento (placebo) vs. FAMEb*

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado tres ECA<sup>114-116</sup> que evaluaron la suspensión del tratamiento (con certolizumab pegol, ixekizumab y golimumab respectivamente) en el mantenimiento de la remisión en pacientes con EspAax que presentaban remisión sostenida y fueron seguidos durante un período de 10 a 12 meses. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Suspensión (placebo)	Intervalo habitual (CTZ, GOL, Ixekizumab)	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Remisión sin brotes</b> (10-12 meses) (3 estudios)	71/219 (32,4%)	185/221 (83,7%)	<b>486 menos por 1000</b> (de 678 menos a 293 menos)	<b>RR 0,41</b> (0,23 a 0,72)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICO
<b>Baja actividad</b> (10-12 meses) (2 estudios)	44/157 (28,0%)	131/158 (82,9%)	<b>531 menos por 1000</b> (de 705 menos a 116 menos)	<b>RR 0,36</b> (0,15 a 0,86)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a,c</sup> CRÍTICO
<b>Enfermedad inactiva</b> (10-12 meses) (3 estudios)	65/219 (29,7%)	158/221 (71,5%)	<b>429 menos por 1000</b> (de 548 menos a 274 menos)	<b>RR 0,40</b> (0,18 a 0,88)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a,c</sup> CRÍTICO
<b>Remisión sin empeoramiento en el ASDAS</b> (10-12 meses) (1 estudio)	16/53 (30,2%)	40/54 (74,1%)	<b>437 menos por 1000</b> (de 548 menos a 274 menos)	<b>RR 0,41</b> (0,26 a 0,63)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a,b,d</sup> CRÍTICO
<b>Brote</b> (12 meses) (1 estudio)	38/62 (61,3%)	10/62 (16,1%)	<b>461 más por 1000</b> (de 181 más a 976 más)	<b>RR 3,86</b> (2,12 a 7,05)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a,b,d</sup> CRÍTICO

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

	Remisión sin brote	Baja actividad	Enfermedad inactiva
vs. certolizumab	RR 0,24 (IC 95% 0,16 a 0,36)	RR 0,23 (IC 95% 0,15 a 0,34)	RR 0,19 (IC 95% 0,11 a 0,31)
Vs. golimumab	RR 0,40 (IC 95% 0,28 a 0,58)		RR 0,72 (IC 9% 0,57 a 0,89).
vs. ixekizumab	RR 0,66 (IC 95% 0,50 a 0,86)	RR 0,56 (IC 95% 0,40 a 0,77)	RR 0,46 (IC 95% 0,27 a 0,78)

**Explicaciones:**

- a. Generación de la secuencia de aleatorización no clara.
- b. Tamaño muestral baja con una potencia estadística insuficiente
- c. Se decidió no bajar un nivel más la calidad por imprecisión debido a la magnitud del efecto observado.
- d. Se ha considerado que la magnitud del efecto era suficiente para aumentar un nivel la calidad.

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

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada; en algunos casos se bajó por no estar clara la generación de la secuencia de aleatorización o por el bajo tamaño muestral; en otros la magnitud del efecto observado fue suficiente para aumentar la calidad.

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

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

Los resultados provenientes de la evidencia identificada muestran que la suspensión del tratamiento con los FAMEb podría perjudicar el mantenimiento de la remisión sin brotes y de la enfermedad inactiva en los pacientes con EspAax, independientemente del tiempo que lleven en remisión o baja actividad. También habría un mayor riesgo de presentar brotes en estos grupos de pacientes.

**Aumento del intervalo de administración del fármaco**

*Población en remisión sostenida durante más de 6 meses*

*Anti-TNF con aumento del intervalo de administración vs. inhibidores del TNF administrado a intervalo habitual*

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

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado tres ECA<sup>117-119</sup> que evaluaron el aumento del intervalo de administración de fármacos inhibidores



del TNF con la dosis estándar, en un seguimiento de 6 a 12 meses. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Aumento intervalo administración	Intervalo habitual	Diferencia de riesgo (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Remisión sin brote (BASDAI)</b> (12 meses) (1 estudio)	-/55*	-/58*	<b>RD -5,5</b> (-21% a 10%)	<b>NA</b>	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE
<b>Enfermedad inactiva (ASDAS)</b> (12 meses) (1 estudio)	-/55*	-/58*	<b>RD -8%</b> (-10% a 26%)	<b>NA</b>	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICO
<b>Enfermedad inactiva (BASDAI)</b> (12 meses) (1 estudio)	-/55*	-/58*	<b>RD -6%</b> (-21% a 10%)	<b>NA</b>	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE
<b>Baja actividad (ASDAS)</b> (6-12 meses) (2 estudios)	37/59 (62,7%)	27/39 (69,2%)	<b>RD -6,5%</b> (-25,5 a 12,5%)	<b>RR 0,89</b> (0,66 a 1,18)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICO
<b>Baja actividad (BASDAI)</b> (6-12 meses) (2 estudios)	-/55*	-/58*	<b>RD -3%</b> (-17 a 12%)	<b>NA</b>	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE
<b>Brote (ASDAS)</b> (12 meses) (1 estudio)	-/55*	-/58*	<b>RD -6%</b> (-25% a 13%)	<b>NA</b>	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICO

RR: riesgo relativo; RD: diferencia de riesgos; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

\*Los autores no proporcionan valores absolutos de este desenlace.

a. Riesgo de notificación selectiva no clara.

b. Tamaño muestral baja con una potencia estadística insuficiente.

*Población en remisión sostenida durante menos de 6 meses*

*FAMEb con aumento del intervalo de administración vs. FAMEb administración a intervalo habitual*

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

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado tres ECA<sup>114-116</sup> que evaluaron la eficacia del aumento del intervalo de administración en la conservación de la remisión en pacientes con espondiloartritis axial. El seguimiento fue de 10 a 12 meses. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Aumento intervalo administración	Intervalo habitual (CTZ, GOL, Ixekizumab*)	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Remisión sin brotes</b> (10-12 meses) (3 estudios)	166/216 (76,9%)	185/221 (83,7%)	<b>59 menos por 1000</b> (de 134 menos a 17 más)	<b>RR 0,93</b> (0,85 a 1,02)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICO
<b>Baja actividad</b> (10-12 meses) (2 estudios)	117/153 (28,1%)	131/158 (35,4%)	<b>50 menos por 1000</b> (de 158 menos a 75 más)	<b>RR 0,94</b> (0,81 a 1,09)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICO
<b>Enfermedad inactiva</b> (10-12 meses) (3 estudios)	140/216 (64,8%)	158/221 (71,5%)	<b>50 más por 1000</b> (de 172 menos a 100 más)	<b>RR 0,93</b> (0,76 a 1,14)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICO
<b>Remisión sin empeoramiento en el ASDAS</b> (10 meses) (1 estudio)	35/48 (72,9%)	40/54 (74,1%)	<b>15 menos por 1000</b> (de 163 menos a 178 más)	<b>RR 0,98</b> (0,78 a 1,24)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICO
<b>Brote</b> (12 meses) (1 estudio)	15/63 (23,8%)	10/63 (15,9%)	<b>79 más por 1000</b> (de 43 menos a 330 más)	<b>RR 1,50</b> (0,73 a 3,08)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICO

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

	Remisión sin brote	Baja actividad	Enfermedad inactiva
vs. certolizumab	RR 0,94 (IC 95% 0,83 a 1,08)	RR 0,88 (IC 95% 0,76 a 1,01).	RR 0,77 (IC 95% 0,62 a 0,94)
Vs. golimumab	RR 0,81 (IC 95% 0,66 a 0,99)		RR 0,88 (IC 95% 0,76 a 1,01).
vs. ixekizumab	RR 1,00 (IC 95% 0,84 a 1,19)	RR 1,02 (IC 95% 0,85 a 1,22)	RR 1,13 (IC 95% 0,80 a 1,58)

**Explicaciones:**

a. Generación de la secuencia de aleatorización no clara.

b. Tamaño muestral baja con una potencia estadística insuficiente

El estudio COAST-Y (Landewe 2021) incluye 3 brazos, uno de suspensión, uno de ixekizumab cada 2 semanas y otro cada 4 semanas. Pero es que finalmente la dosis que se ha comercializado para EspAax es cada 4 semanas.

*Población en remisión en el momento de inclusión*

*Etanercept con aumento del intervalo de administración vs. etanercept a administración a intervalo habitual*

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

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado un ECA<sup>120</sup> que evaluó la remisión entre los pacientes en tratamiento con etanercept con aumento de intervalo de administración y etanercept a administración a intervalo habitual durante 24 meses. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Aumento intervalo administración	Intervalo habitual (ETA)	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Remisión (BASDAI)</b> (24 meses) (1 estudio)	19/22 (86,4%)	19/21 (90,5%)	<b>45 menos por 1000</b> (de 208 menos a 163 más)	<b>RR 0,95</b> (0,77 a 1,18)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE
<b>Brote (BASDAI)</b> (24 meses) (1 estudio)	3/22 (13,6%)	2/21 (9,5%)	<b>41 más por 1000</b> (de 70 menos a 641 más)	<b>RR 1,43</b> (0,27 a 7,73)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

- a. Sin información sobre la generación de la secuencia de aleatorización. Riesgo de sesgo en medidas de desenlace y notificación selectiva de resultados no claro.
- b. Tamaño muestral baja con una potencia estadística insuficiente.

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

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada baja, en los estudios de remisión sostenida durante más de 6 meses o remisión en el momento de inclusión, debido bien a no estar claro el posible riesgo de notificación selectiva, la falta de información sobre la generación de la secuencia de aleatorización o el bajo tamaño muestral y por tanto una potencia estadística insuficiente en algunos de ellos. Para los estudios que presentaban remisión sostenida durante menos de 6 meses, la calidad de la evidencia fue considerada moderada en la mayoría de las variables de desenlace; pero en algunos casos se consideró baja debido a no estar clara la generación de la secuencia de aleatorización o por el bajo tamaño muestral.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que el aumento del intervalo de administración de los FAMEb en los pacientes con EspAax en remisión o baja actividad de enfermedad mantenida en el tiempo, es una estrategia comparable a la dosis estándar, no apareciendo diferencias significativas entre ambas estrategias de tratamiento.

**EtD Pregunta 14. Tratamiento de la artritis psoriásica (APs). Tratamiento de las manifestaciones musculoesqueléticas**

**En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia de los Inhibidores de IL-23 e IL-17 y los fármacos sintéticos de diana específica (inhibidores de JAK y apremilast), en su forma periférica, axial, entesitis y dactilitis?**

Paciente: Pacientes adultos ( $\geq 18$  años) diagnosticados de APs

Intervención: Tratamientos farmacológicos con inhibidores de IL-17 (ixekizumab, secukinumab, bimekizumab, brodalumab) e IL-23 (risankizumab, guselkumab, til-drakizumab). Tratamiento con inhibidores de JAK (upadacitinib, tofacitinib, filgotinib, deucravacitinib) y apremilast.

Comparación: Placebo

Desenlaces/resultados (outcomes): Síntomas periférico (ACR20/50/70, DAPSA, MDA); daño estructural radiológico (mSASSS); Síntomas axiales (BASDAI, ASAS 20/40 5/6, ASDAS); entesitis (resolución, % pacientes que han remitido, LEI índice de Leeds); dactilitis (resolución % pacientes que han remitido), y eventos adversos y toxicidad al fármaco.

**a) ¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí

*Inhibidores de la interleucina 17*

IL-17A vs. placebo

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

- **Juicio:** Grandes

- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado 11 estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de los IL-17A ixekizumab, secukinumab o brodalumab<sup>188-199</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace del grupo de fármacos:

Desenlaces	IL-17	placebo	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ACR20</b> (12-24 semanas) (11 estudios)	1763/3382 (52%)	361/1634 (22%)	<b>303 más por 1000</b> (de 254 más a 353 más)	<b>RR 2,37</b> (2,15 a 2,60)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR50</b> (12-24 semanas) (10 estudios)	976/3073 (32%)	118/1475 (8%)	<b>236 más por 1000</b> (de 184 más a 298 más)	<b>RR 3,95</b> (3,30 a 4,73)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR70</b> (12-24 semanas) (7 estudios)	454/1759 (26%)	18/806 (2%)	<b>220 más por 1000</b> (de 77 más a 571 más)	<b>RR 10,85</b> (4,43 a 26,56)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución entesitis (LEI=0)</b> (16-24 semanas) (9 estudios)	915/2041 (45%)	274/974 (28%)	<b>217 más por 1000</b> (de 98 más a 374 más)	<b>RR 1,77</b> (1,35 a 2,33)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (16-24 semanas) (8 estudios)	667/1340 (50%)	156/601 (26%)	<b>293 más por 1000</b> (de 125 más a 532 más)	<b>RR 2,13</b> (1,48 a 3,05)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

a. Se ha disminuido un nivel por riesgo de sesgo dado que en varios de los ensayos clínicos no está claro si hicieron una ocultación de la asignación y en dos de ellos no se describe la generación de la secuencia de aleatorización.

[Ixekizumab vs. placebo](#)

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado dos ECA (estudios SPIRIT-P1<sup>188</sup> y SPIRIT-P2<sup>189</sup>) que evaluaron la eficacia y seguridad de ixekizumab 80 mg cada 2 semanas (Q2W) o cada 4 semanas (Q4W), frente a placebo; con un total de 780 pacientes y una duración de 24 semanas. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Ixekizumab	Placebo	Efecto relativo (95% IC)
<b>ACR20</b> (24 semanas) (2 estudios)	55%	25%	<b>RR 2,21</b> (1,71 a 2,86)
<b>ACR50</b> (24 semanas) (2 estudios)	38%	10%22%	<b>RR 4,13</b> (1,81 a 9,46)
<b>ACR70</b> (24 semanas) (2 estudios)	22%	3%	<b>RR 9,29</b> (1,44 a 60,06)
<b>mTSS*</b> (24 semanas) (1 estudio)	Diferencia en el índice: **SPIRIT-P1: <b>-0,42</b> (IC 95% -0,66; -0,19) para IXEQ2W frente a placebo <b>-0,33</b> (IC 95% -0,57; -0,09) para IXEQ4W frente a placebo		
<b>Resolución entesitis (LEI=0)</b> (24 semanas) (2 estudios)	IXEQ4W (39%) IXEQ2W (35%) placebo (21%)		
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (24 semanas) (2 estudios)	IXEQ4W (78%) IXEQ2W (65%) placebo (24%)		

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

\*El porcentaje de pacientes sin progresión del daño articular (cambio desde el estado basal en mTSS  $\leq 0,5$ ) desde la aleatorización hasta la semana 24 fue 94,8% en la rama IXEQ2W ( $p < 0,001$ ); 89,0% en la rama IXEQ4W ( $p = 0,026$ ) y 77,4% en la rama placebo (SPIRIT-P1)

\*\*SPIRIT-P2: no incluyó mTSS

### Secukinumab vs. placebo

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado nueve ECA (FUTURE<sup>190</sup>, 2<sup>191</sup>, 3<sup>192</sup>, 4<sup>193</sup> y 5<sup>194</sup>, MAXIMISE<sup>195</sup>, ACHILLES<sup>196</sup>, ULTIMATE<sup>197</sup> y CHOICE<sup>198</sup>) que evaluaron la eficacia y seguridad de secukinumab (75/150/300 mg) frente a placebo con un total de 3880 pacientes. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	SECU	placebo	Efecto relativo (95% IC)
ACR20 (12-24 semanas) (8 estudios)	52%	21%	RR 2,44 (2,18 a 2,74)
<b>ACR50</b> (12-24 semanas) (7 estudios)	31%	8%	<b>RR 4,16</b> (3,33 a 5,20)
<b>ACR70</b> (12-24 semanas) (4 estudios)	33%	1%	<b>RR 21,25</b> (7,19 a 62,84)
<b>ASAS20</b> (12 semanas) (1 estudio)	SEC300 63% SEC150 66%	Placebo 31%	SEC300 vs. placebo <b>OR 3,8</b> IC95% (2,4 a 6,1) SEC150 vs. Placebo <b>OR 4,4</b> IC95% (2,7 a 7,0)
<b>ASAS40</b> (12 semanas) (1 estudio)	SEC300 44% SEC150 40%	Placebo 12%	SEC300 vs. placebo <b>OR 5,6</b> IC95% (3,2 a 9,8) SEC150 vs. placebo <b>OR 4,7</b> IC95% (2,7 a 8,3)
<b>BASDAI50</b> (12 semanas) (1 estudio)	SEC300 37% SEC150 33%	Placebo 10%	SEC300 vs. placebo <b>OR 5,6</b> IC95% (3,0 a 10,2) SEC150 vs. placebo <b>OR 4,5</b> IC95% (2,4 a 8,3)
<b>mTSS</b> (24 semanas) (2 estudios)	FUTURE 1: media de cambio con respecto al basal (SEC 150 y SEC 75) de <b>0,08</b> frente a <b>0,57</b> con placebo (p<0,05) FUTURE 5: SEC300cc (0,08); SEC300nc (0,17); SEC150nc (-0,09), placebo (0,50)		
<b>Resolución entesitis (LEI=0)</b> (24 semanas) (7 estudios)	47%	30%	<b>RR 1,83</b> (1,28 a 2,63)
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (24 semanas) (6 estudios)	48%	26%	<b>RR 2,09</b> (1,30 a 3,36)

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

Brodalumab vs. placebo

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado dos ECA (estudios AMVISION 1/2)<sup>199</sup> que evaluaron la eficacia y seguridad de brodalumab (140/210 mg) frente a placebo durante 24 semanas con un total de 962 pacientes. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Brodalumab	placebo	Efecto relativo (95% IC)
<b>ACR20</b> (16 semanas) (2 estudios)	51%	23%	<b>RR 2,19</b> (1,70 a 2,81)
<b>ACR50</b> (16 semanas) (2 estudios)	28%	8%	<b>RR 3,57</b> (2,24 a 5,70)
<b>ACR70</b> (16 semanas) (2 estudios)	13%	3%	<b>RR 3,78</b> (1,84 a 7,77)
<b>DAPSA</b> (24 semanas) (2 estudios)	Diferencia media respecto al basal: BRO210 <b>-22,46</b> BRO140 <b>-19,53</b> placebo <b>-10,12</b> (p<0,001).		
<b>Resolución entesitis (LEI=0)</b> (16 semanas) (2 estudios)	16 semanas: BRO140 (42%) BRO210 (39%) placebo (24%) 24 semanas: BRO210 (44%) BRO140 (42 %) placebo (23%)		<b>RR 1,56</b> (1,16 a 2,09)
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (16 semanas) (2 estudios)	16 semanas: BRO210 (51%) BRO140 (41%) placebo (24%) 24 semanas: BRO210 (60%) BRO140 (43%) placebo (20%)		<b>RR 1,85</b> (1,33 a 2,57)

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado



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

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a que en varios de los ensayos clínicos no estaba claro si se hizo una ocultación de la asignación y si hubo un cegamiento de la variable de resultado.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que los inhibidores de IL-17A presentan diferencias significativas frente a placebo tanto en reducir los síntomas periféricos y el daño estructural como en la resolución de la entesitis y dactilitis, así como del dominio axial, con un perfil de seguridad de riesgo bajo.

*IL-17A e IL-17F*

*Bimekizumab vs. placebo*

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

- **Juicio:** Grandes

**Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado dos ECA (estudios BE OPTIMAL<sup>200</sup>; estudio BE COMPLETE<sup>201</sup>) que evaluaron la eficacia y seguridad de bimekizumab (160 mg) frente a placebo durante 24 semanas en 1112 pacientes. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Bimekizumab	placebo	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ACR20</b> (2 estudios)				
BE OPTIMAL (16 semanas) BIME 160 mg	62%	24%	<b>RR 2,61</b> (2,09 a 3,25)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
BE COMPLETE (16 semanas) BIME 160 mg	67%	16%	<b>RR 4,25</b> (2,84 a 6,34)	
<b>ACR50</b> (2 estudios)				

Desenlaces	Bimekizumab	placebo	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ACR20</b> (2 estudios)				
BE OPTIMAL (16 semanas) BIME 160 mg	44%	10%	<b>RR 4,40</b> (3,05 a 6,35)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
BE COMPLETE (16 semanas) BIME 160 mg	43%	7%	<b>RR 6,42</b> (3,37 a 12,24)	
<b>ACR70</b> (2 estudios)				
BE OPTIMAL (16 semanas) BIME 160 mg	24%	4%	<b>RR 5,70</b> (3,20 a 10,17)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
BE COMPLETE (16 semanas) BIME 160 mg	27%	1%	<b>RR 35,37</b> (4,97 a 251,78)	
<b>vdHmTSS</b> (1 estudio)				
<b>BE OPTIMAL</b> (16 semanas) BIME 160 mg	0,01	0,36		⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
<b>Resolución entesitis</b>				
BE OPTIMAL BE COMPLETE (2 estudios agregados) (16 semanas)	50%	35%	<b>RR 1,43</b> (1,07 a 1,90)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
<b>Resolución dactilitis</b>				
BE OPTIMAL BE COMPLETE (2 estudios agregados) (16 semanas)	76%	51%	<b>RR 1,48</b> (1,09 a 2,00)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

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

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada alta.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que bimekizumab presenta diferencias significativas frente a placebo tanto en reducir los síntomas periféricos y el daño estructural como en la resolución de la entesitis y dactilitis, con un perfil de seguridad similar al de otras moléculas inhibidores de IL-17.

*Inhibidores de la interleucina 23*

*IL-23 vs. placebo*

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado 5 estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de IL-23 como risankizumab o guselkumab<sup>203-207</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace del grupo de fármacos:

Desenlaces	IL-23	placebo	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ACR20</b> (24 semanas) 5 estudios	933/1644 (57%)	347/1168 (30%)	<b>273 más por 1000</b> (de 208 más a 348 más)	<b>RR 1,92</b> (1,70 a 2,17)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICO
<b>ACR50</b> (24 semanas) 5 estudios	501/1644 (31%)	125/1168 (11%)	<b>195 más por 1000</b> (de 146 más a 256 más)	<b>RR 2,82</b> (2,36 a 3,39)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICO
<b>ACR70</b> (24 semanas) 5 estudios	235/1644 (14%)	54/1168 (5%)	<b>94 más por 1000</b> (de 59 más a 142 más)	<b>RR 3,04</b> (2,27 a 4,07)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICO

Desenlaces	IL-23	placebo	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Resolución entesitis (LEI=0)</b> (24 semanas) 5 estudios	615/1451 (42%)	312/1096 (29%)	<b>134 más por 1000</b> (de 88 más a 182 más)	<b>RR 1,47</b> (1,31 a 1,64)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICO
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (24 semanas) 5 estudios	439/1180 (37%)	229/945 (24%)	<b>85 más por 1000</b> (de 44 más a 128 más)	<b>RR 1,35</b> (1,18 a 1,53)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICO

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

**Explicaciones:**

a. Se ha disminuido un nivel por riesgo de sesgo dado que en varios de los ensayos clínicos no está claro si hicieron una ocultación de la asignación y si hubo un cegamiento de la variable de resultado.

Risankizumab vs. placebo

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado dos ECA (estudios KEEPsAKE-1/2)<sup>203,204</sup> que evaluaron la eficacia y seguridad de risankizumab 150 mg frente a placebo con un total de 1408 pacientes y una duración de 24 semanas. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Risankizumab	placebo	Efecto relativo (95% IC)
<b>ACR20</b> (24 semanas) (2 estudios)	55%	31%	<b>RR 1,77</b> (1,56 a 2,01)
<b>ACR50</b> (24 semanas) (2 estudios)	31%	11%	<b>RR 2,96</b> (2,33 a 3,77)
<b>ACR70</b> (24 semanas) (2 estudios)	15%	5%	<b>RR 2,70</b> (1,75 a 4,16)
<b>DAPSA</b> (24 semanas)	*		
<b>mTSS</b> (24 semanas)	KEEPsAKE-1: la diferencia en el índice no fue estadísticamente significativa en la comparación frente a placebo (-0,09 (IC 95% -0,4; 0,2); p=0,50)		

Desenlaces	Risankizumab	placebo	Efecto relativo (95% IC)
<b>Resolución entesitis (LEI=0)</b> (2 estudios)	39%	29%	<b>RR 1,35</b> (1,17 a 1,57)
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (2 estudios)	22%	18%	<b>RR 1,22</b> (0,99 a 1,50)

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

\* Consultar resultados en el informe de la RS

### Guselkumab vs. placebo

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado tres ECA (estudios DISCOVER-1/2205, 206 y estudio COSMOS207) que evaluaron la eficacia y seguridad de guselkumab 100 mg frente a placebo con un total de 1408 pacientes, durante 24 semanas. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Guselkumab	placebo	Efecto relativo (95% IC)
<b>ACR20</b> (24 semanas) (3 estudios)	58%	27%	<b>RR 2,10</b> (1,77 a 2,50)
<b>ACR50</b> (24 semanas) (3 estudios)	30%	11%	<b>RR 2,86</b> (1,92 a 4,27)
<b>ACR70</b> (24 semanas) (3 estudios)	14%	4%	<b>RR 3,61</b> (2,24 a 5,82)
<b>Resolución entesitis (LEI=0)</b> (24 semanas) (3 estudios)	45%	27%	<b>RR 1,65</b> (1,38 a 1,98)
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (24 semanas) (3 estudios)	60%	41%	<b>RR 1,43</b> (1,22 a 1,69)

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

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

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a que en varios de los ensayos clínicos no estaba claro si se hizo una ocultación de la asignación o no se describió la generación de la secuencia de aleatorización.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia confirma la eficacia de los inhibidores de IL-23 en los dominios de artritis, entesitis y dactilitis, así como un enlentecimiento del daño estructural, aunque en algunos subgrupos no se llegaron a alcanzar diferencias significativas. Los efectos adversos fueron en su mayoría leves, mostrando un perfil de beneficio y seguridad favorables.

*Inhibidores de JAK*

*JAK vs. placebo*

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado 4 estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de los inhibidores de JAK como tofacitinib o upadacitinib<sup>208-211</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace del grupo de fármacos:

Desenlaces	Jaki	placebo	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad <sup>b</sup> e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ACR20</b> (12 semanas) 4 estudios	1138/1755 (65%)	270/871 (31%)	<b>332 más por 1000</b> (de 254 más a 422 más)	<b>RR 2,07</b> (1,82 a 2,36)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR50</b> (12 semanas) 4 estudios	677/1755 (39%)	95/871 (11%)	<b>277 más por 1000</b> (de 125 más a 526 más)	<b>RR 3,54</b> (2,15 a 5,82)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA

Desenlaces	Jaki	placebo	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ACR70</b> (12 semanas) 4 estudios	302/1755 (17%)	29/871 (3%)	<b>128 más por 1000</b> (de 22 más a 432 más)	<b>RR 4,83</b> (1,67 a 13,97)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución en-tesitis (LEI=0)</b> (12 semanas) 4 estudios	540/1135 (48%)	141/543 (26%)	<b>208 más por 1000</b> (de 140 más a 286 más)	<b>RR 1,80</b> (1,54 a 2,10)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (12 semanas) 4 estudios	407/634 (64%)	110/311 (35%)	<b>294 más por 1000</b> (de 198 más a 403 más)	<b>RR 1,83</b> (1,56 a 2,14)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

a. Se ha disminuido un nivel en la dimensión de riesgo de sesgo porque no está clara la generación aleatoria de la secuencia ni la ocultación de la asignación y hay riesgo alto de resultados incompletos.

*Tofacitinib vs. placebo*

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado dos ECA (estudio OPAL-BEYOND<sup>208</sup> y estudio OPAL- BROADEN<sup>209</sup>) que evaluaron la eficacia y seguridad de tofacitinib 5 mg o 10 mg frente a placebo con un total de 817 pacientes. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	TOFA	Placebo	Efecto relativo (95% IC)
<b>ACR20</b> (12 semanas) (2 estudios)	51%	28%	<b>RR 1,82</b> (1,46 a 2,27)
<b>ACR50</b> (12 semanas) (2 estudios)	31%	12%	<b>RR 2,57</b> (1,45 a 4,55)
<b>ACR70</b> (12 semanas) (2 estudios)	16%	8%	<b>RR 2,09</b> (1,03 a 4,21)

Desenlaces	TOFA	Placebo	Efecto relativo (95% IC)
<b>BASDAI</b>	*5 mg (37%) *10 mg (29%)	15,8%	
<b>Resolución entesitis (LEI=0)</b> (12 semanas) (2 estudios)	36%	22%	<b>RR 1,68</b> (1,21 a 2,34)
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (12 semanas) (2 estudios)	49%	31%	<b>RR 1,61</b> (1,20 a 2,16)

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

### Upadacitinib vs. placebo

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado dos ECA (estudio SELECT PsA-1<sup>210</sup> y estudio SELECT PsA-2<sup>211</sup>) que evaluaron la eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg/30 mg frente placebo, con un total de 2347 pacientes. La duración de ambos estudios fue de 56 semanas, las primeras 24 controladas con placebo. A partir de la semana 24, en ambos estudios, los pacientes en la rama de placebo se volvieron a aleatorizar a una de las ramas de tratamiento. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	UPA	placebo	Efecto relativo (95% IC)
<b>ACR20</b> (12 a 24 semanas) (2 estudios)	70%	32%	<b>RR 2,21</b> (1,82 a 2,65)
<b>ACR50</b> (12 a 24 semanas) (2 estudios)	41%	10%	<b>RR 4,72</b> (2,21 a 10,09)
<b>ACR70</b> (12 a 24 semanas) (2 estudios)	18%	2%	<b>RR 10,5</b> (4,68 a 21,98)



Desenlaces	UPA	placebo	Efecto relativo (95% IC)
<b>mTSS</b> (12 a 24 semanas)	diferencia en el índice: * SELECT PsA-1: UPA15 frente a placebo (- <b>0,29</b> ; IC 95% -0,44 a -0,14; p<0,001 UPA30 frente a placebo (- <b>0,21</b> ; IC 95% -0,36 a -0,06; p=0,007).		
<b>Resolución entesitis (LEI=0)</b> (12 a 24 semanas) (2 estudios)	52%	28%	<b>RR 1,88</b> (1,47 a 2,41)
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (12 a 24 semanas) (2 estudios)	74%	38%	<b>RR 1,92</b> (1,59 a 2,32)

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

\* SELECT PsA-2 no incluyó mTSS

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

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a que en varios de los ensayos clínicos no estaba claro la generación aleatoria de la secuencia ni la ocultación de la asignación y había riesgo alto de resultados incompletos.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia confirma la eficacia de los inhibidores de JAK en los dominios de artritis, entesitis y dactilitis, así como un enlentecimiento del daño estructural; y aunque el perfil de seguridad no difiere de otros fármacos como las terapias biológicas inhibidores del TNF o anti-IL17, resultados recientes han limitado el uso de estos fármacos a determinados contextos (estudio ORAL SURVEILLANCE<sup>212</sup>).

## Apremilast

### Apremilast vs. placebo

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado cinco ECA (estudio ACTIVE<sup>214</sup> y estudios PALACE 1<sup>215</sup>, 2<sup>216</sup>, 3<sup>217</sup>, 4<sup>218</sup>) que evaluaron la eficacia de apremilast (20/30 mg) frente a placebo con un total de 2240 pacientes. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Apremilast	placebo	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ACR20</b> (16-24 semanas) 5 estudios	445/1446 (31%)	130/778 (17%)	<b>RR 1,87</b> (1,57 a 2,23)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR50</b> (16-24 semanas) 5 estudios	203/1446 (14%)	42/778 (5%)	<b>RR 2,58</b> (1,79 a 3,71)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR70</b> (16-24 semanas) 5 estudios	69/1446 (5%)	8/778 (1%)	<b>RR 3,74</b> (1,64 a 8,52)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución entesitis (LEI=0)</b> (16-24 semanas) 5 estudios	158/491 (32%)	53/263 (20%)	<b>RR 1,63</b> (1,24 a 2,14)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (16-24 semanas) 5 estudios	130/295 (44%)	55/156 (35%)	<b>RR 1,25</b> (0,98 a 1,60)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

#### Explicaciones:

a. Se ha disminuido un nivel en la dimensión de riesgo de sesgo porque no está clara la generación aleatoria de la secuencia ni la ocultación de la asignación en algunos de los ensayos.

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

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a que en varios de los ensayos clínicos no estaba claro si se hizo una ocultación de la asignación o no se describió la generación de la secuencia de aleatorización.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia confirma la eficacia de apremilast en los dominios de artritis, entesitis y dactilitis, aunque su efecto es moderado, especialmente en los desenlaces más estrictos, como la respuesta ACR70. No se ha conseguido demostrar que apremilast frene el daño estructural. Los efectos adversos fueron en su mayoría leves, mostrando un perfil de beneficio y seguridad favorables.

**EtD Pregunta 12. Tratamiento de la artritis psoriásica (APs).  
Tratamiento con FAME biológico o dirigido frente a inhibidor del TNF**

**En pacientes con APs, ¿cuál es la eficacia, efectividad y seguridad de los inhibidores IL-17, IL-23, IL-12/23 o de los inhibidores JAK frente a los inhibidores del TNF?**

Paciente: Pacientes adultos ( $\geq 18$  años) diagnosticados de APs

Intervención: Tratamientos farmacológicos con inhibidores de IL-17 (ixekizumab, secukinumab, bimekizumab, brodalumab) e IL-23 o IL-12/23 (risankizumab, guselkumab, tildrakizumab, ustekinumab). Tratamiento con inhibidores de JAK (upadacitinib, tofacitinib, deucravacitinib).

Comparación: Tratamientos farmacológicos con inhibidores del TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab).

Desenlaces/resultados (outcomes): Síntomas periférico (ACR20/50/70, DAPSA, MDA); daño estructural radiológico (mSASSS); Síntomas axiales (BASDAI, ASAS 20/40 5/6, ASDAS); entesitis (resolución, % pacientes que han remitido, LEI índice de Leeds); dactilitis (resolución % pacientes que han remitido), y eventos adversos y toxicidad al fármaco.

**a) ¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí

## Inhibidores de la interleucina 17

### Secukinumab vs. adalimumab

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

- **Juicio:** Despreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado un ECA (estudio EXCEED<sup>222</sup>) que evaluó la eficacia y seguridad de secukinumab 300 mg. frente a adalimumab 40 mg. con un total de 853 pacientes (49% de mujeres; edad media 49±12,4 años). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	SECU	ADA	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ACR20</b> (52 semanas)	285/426 (67%)	265/427 (62%)	48 más por mil (de 15 menos a 118 más)	<b>RR</b> 1,08 (0,98 a 1,19)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR50</b> (52 semanas)	209/426 (49%)	192/427 (45%)	41 más por mil (de 24 menos a 116 más)	<b>RR</b> 1,09 (0,95 a 1,26)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR70</b> (52 semanas)	141/426 (33%)	124/427 (29%)	39 más por mil (de 26 menos a 113 más)	<b>RR</b> 1,09 (0,94 a 1,25)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>DAPSA remisión</b> (52 semanas)	106,5/426 (25%)	103/427 (24%)	10 más por mil (de 43 menos a 77 más)	<b>RR</b> 1,04 (0,82 a 1,32)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución entesitis (LEI=0)</b> (52 semanas)	143/234 (61%)	143/264 (54%)	128 más por mil (de 16 menos a 169 más)	<b>RR</b> 1,13 (0,97 a 1,31)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (52 semanas)	97,5/130 (75%)	96/137 (70%)	53 más por mil (de 50 menos a 173 más)	<b>RR</b> 1,08 (0,93 a 1,25)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

#### Explicaciones:

a. Calidad rebajada un nivel por imprecisión. IC95% que cruza la línea del no efecto.

*Ixekizumab vs. adalimumab*

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

- **Juicio:** Despreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado un estudio fase IIIb/IV, multicéntrico, aleatorizado, abierto (SPIRIT-H2H)<sup>226,227</sup> que evaluó la eficacia y seguridad de Ixekizumab frente a adalimumab con un total de 566 pacientes (44,8% de mujeres). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Ixekizumab	ADA	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ACR20</b> (24 semanas)	195/283 (68,9%)	204/283 (72,1%)	44 menos por mil (de 101 menos a 46 más)	<b>RR</b> 0,96 (0,86 a 1,06)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>ACR20</b> (52 semanas)	197/283 (69,6%)	195/283 (68,9%)	7 más por mil (de 65 menos a 88 más)	<b>RR</b> 1,01 (0,91 a 1,13)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>ACR50</b> (24 semanas)	143/283 (50,5%)	132/283 (46,6%)	39 más por mil (de 40 menos a 132 más)	<b>RR</b> 1,08 (0,91 a 1,28)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>ACR50</b> (52 semanas)	141/283 (49,8%)	141/283 (49,8%)	0 (de 76 menos a 90 más)	<b>RR</b> 1,00 (0,85 a 1,18)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>ACR70</b> (24 semanas)	90/283 (31,8%)	73/283 (25,8%)	60 más por mil (de 13 menos a 155 más)	<b>RR</b> 1,23 (0,95 a 1,60)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>ACR70</b> (52 semanas)	100/283 (35,3%)	97/283 (34,3%)	11 más por mil (de 61 menos a 100 más)	<b>RR</b> 1,03 (0,82 a 1,29)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>DAPSA remisión</b> (24 semanas)	75/283 (26,5%)	51/283 (18%)	85 más por mil (de 13 más a 183 más)	<b>RR</b> 1,47 (1,07 a 2,02)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>DAPSA remisión</b> (52 semanas)	85/283 (30%)	80/283 (28,3%)	18 más por mil (de 50 menos a 106 más)	<b>RR</b> 1,06 (0,82 a 1,37)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA

Desenlaces	Ixekizumab	ADA	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>DAPSA baja actividad o remisión</b> (24 semanas)	174/283 (61,5%)	171/283 (60,4%)	11 más por mil (de 65 menos a 97 más)	<b>RR</b> 1,02 (0,89 a 1,16)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE
<b>DAPSA baja actividad o remisión</b> (52 semanas)	174/283 (61,5%)	166/283 (58,7%)	28 más por mil (de 49 menos a 117 más)	<b>RR</b> 1,05 (0,92 a 1,20)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE
<b>PASDAS remisión (24 semanas)</b>	82/283 (29,0%)	55/283 (19,4%)	95 más por mil (de 21 más a 197 más)	<b>RR</b> 1,49 (1,11 a 2,01)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,c</sup> CRÍTICA
<b>PASDAS baja actividad (24 semanas)</b>	164/283 (58%)	147/283 (51,9%)	60 más por mil (de 21 menos a 154 más)	<b>RR</b> 1,12 (0,96 a 1,30)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE
<b>Resolución entesitis (LEI=0) (24 semanas)</b>	95/159 (59,7%)	81/147 (55,1%)	46 más por mil (de 59 menos a 174 más)	<b>RR</b> 1,08 (0,89 a 1,32)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE
<b>Resolución entesitis (LEI=0) (52 semanas)</b>	98/283 (61,6%)	84/283 (57,1%)	49 más por mil (de 25 menos a 144 más)	<b>RR</b> 1,17 (0,92 a 1,48)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>Resolución entesitis (SPARCC=0) (24 semanas)</b>	107/189 (56,6%)	77/171 (45%)	116 más por mil (de 10 más a 246 más)	<b>RR</b> 1,26 (1,02 a 1,55)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,c</sup> IMPORTANTE
<b>Resolución entesitis (SPARCC=0) (52 semanas)</b>	107/283 (56,6%)	83/283 (48,5%)	85 más por mil (de 6 más a 185 más)	<b>RR</b> 1,29 (1,02 a 1,63)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,c</sup> IMPORTANTE
<b>Resolución dactilitis (LDI=0) (24 semanas)</b>	37/42 (88,1%)	54/58 (93,1%)	54 menos por mil (de 159 menos a 74 más)	<b>RR</b> 0,95 (0,83 a 1,08)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>Resolución dactilitis (LDI=0) (52 semanas)</b>	35/283 (83,3%)	47/283 (81,0%)	42 más por mil (de 84 menos a 19 más)	<b>RR</b> 0,74 (0,50 a 1,12)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; MACE: eventos cardiovasculares mayores, IBD: enfermedad inflamatoria intestinal.

**Explicaciones:**

- a. Los pacientes sabían qué tratamiento estaban recibiendo. Es posible que hayan informado a los investigadores, mientras les estaban evaluando
- b. Calidad rebajada un nivel por imprecisión. IC95% que cruza la línea del no efecto
- c. Calidad rebajada un nivel por imprecisión. IC95% que cruza el umbral del efecto clínicamente relevante

Bimekizumab vs. adalimumab

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

- **Juicio:** Despreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado un ECA (BE OPTIMAL<sup>200</sup>) que evaluó la eficacia y seguridad de bimekizumab 160 mg. frente a adalimumab 40 mg. o placebo con un total de 852 pacientes (53% de mujeres; edad media 48,7 ± 12,3 años; duración media de la enfermedad 5,9±7). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Bimekizumab	ADA	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ACR20</b> (16 semanas)	268/431 (62%)	96/140 (69%)	64 más por mil (de 142 menos a 25 más)	<b>RR</b> 0,91 (0,79 a 1,04)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR20</b> (24 semanas)	282/431 (65%)	99/140 (71%)	53 menos por mil (de 131 menos a 36 más)	<b>RR</b> 0,93 (0,82 a 1,05)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR50</b> (16 semanas)	189/431 (44%)	64/140 (46%)	19 menos por mil (de 102 menos a 84 más)	<b>RR</b> 0,96 (0,78 a 1,18)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR50</b> (24 semanas)	196/431 (45%)	66/140 (47%)	85 menos por mil (de 156 menos a 2,5 más)	<b>RR</b> 0,82 (0,67 a 1,01)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR70</b> (16 semanas)	105/431 (24%)	39/140 (28%)	35 menos por mil (de 101 menos a 55 más)	<b>RR</b> 0,87 (0,64 a 1,20)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR70</b> (24 semanas)	126/431 (29%)	42/140 (30%)	8 menos por mil (de 82 menos a 92 más)	<b>RR</b> 0,97 (0,73 a 1,31)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución entesitis (LEI=0) (16 semanas)</b>	124/249 (50%)	18/36 (50%)	115 menos por mil (de 229 menos a 46 más)	<b>RR</b> 0,77 (0,54 a 1,09)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución dactilitis (LDI=0) (16 semanas)</b>	68/90 (76%)	9/11 (82%)	63 menos por mil (de 160 menos a 204 más)	<b>RR</b> 0,92 (0,68 a 1,25)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; MACE: eventos cardiovasculares mayores, IBD: enfermedad inflamatoria intestinal.

**Explicaciones:**

a. Calidad rebajada un nivel por imprecisión. IC95% que cruza la línea del no efecto.

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

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a moderada debido a la imprecisión ya que el IC95% cruza la línea del no efecto.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que los inhibidores del IL-17, exceptuando el mejor comportamiento frente al dominio cutáneo, presentan desenlaces similares frente a adalimumab en cuanto a eficacia/efectividad y seguridad.

### Inhibidores de la interleucina 23 o interleucina 12/23

#### Ustekinumab vs. Inhibidores del TNF

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

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado un ECA (estudio ECLIPSA<sup>228</sup>) que evaluó la eficacia y seguridad de ustekinumab frente a inhibidores del TNF en el tratamiento de la entesitis con un total de 47 pacientes (23 con UST y 24 con inhibidores del TNF) y una duración de 24 semanas. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Efecto del ustekinumab (medianas y rangos intercuartílicos)	Efecto del Anti-TNF (medianas y rangos intercuartílicos)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>DAPSA remisión</b>	<u>12 semanas</u> De 20,6 (13,4) basal a 4,7 (9,4) p<0,001	<u>12 semanas</u> De 23,6 (14,5) basal a 11,4 (10,6); p<0,001	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE
	<u>24 semanas</u> De 20,6 (13,4) basal a 3,61 (4,54); p<0,001	<u>24 semanas</u> De 23,6 (14,5) basal a 6,88 (6,22); p<0,001	



Desenlaces	Efecto del ustekinumab (medianas y rangos intercuartílicos)	Efecto del Anti-TNF (medianas y rangos intercuartílicos)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>BASDAI</b>	12 semanas De 3,45 (2,55) basal a 0,65 (1, 03); p<0,001	12 semanas De 3,20 (1,6) basal a 1,50 (0,9); p<0,001	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE
	24 semanas De 3,45 (2,55) basal a 0,4 (0,75); p<0,001	24 semanas De 3,20 (1,6) basal a 1,1 (1,55); p<0,001	
<b>Resolución en- tesitis (LEI=0)</b>	24 semanas Con UST se alcanzó en el 78% Con Anti-TNF en el 50% (p=0,074)		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>Resolución entesitis (SPARCC=0)</b>	24 semanas Con UST se alcanzó en el 74% Con Anti-TNF en el 42% (p=0,018)		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b>	12 semanas De 0 (4) basal a 0 (0); p<0,043	12 semanas De 0 (12) basal a 0 (0); p<0,028	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
	24 semanas De 0 (4) basal a 0 (0); p<0,043	24 semanas De 0 (12) basal a 0 (0); p<0,028	

**Explicaciones:**

a. No hay ningún tipo de cegamiento, número pequeño de pacientes, diseño del estudio, etc.

b. Calidad rebajada un nivel por imprecisión. IC95% que cruza la línea del no efecto.

*Guselkumab vs. inhibidores del TNF*

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

- **Juicio:** Despreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado un metaanálisis en red<sup>230</sup> que comparó guselkumab con otras terapias biológicas utilizadas para APs en cuanto a la seguridad y eficacia articular y cutánea. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Guselkumab	Anti-TNF	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ACR20</b>					
1 ECA <b>ADEPT</b> (GUSE vs. ADA 40 mg, 12 semanas)	GUS 59%	ADA 57%	NI	<b>RR</b> 1,05 (0,85 a 1,27)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a</sup> CRÍTICA
1 ECA (GUSE vs. ETA 25 mg 24 semanas)	GUS 59%	ETA 59%	NI	<b>RR</b> 0,98 (0,73 a 1,36)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a</sup> CRÍTICA
1 ECA <b>GO-REVEAL</b> (GUSE vs. GOL 50 mg, 14 semanas)	GUS 59%	GOL 48%	NI	<b>RR</b> 0,88 (0,64 a 1,22)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
1 ECA <b>RAPID-PSA</b> (GUSE vs. CZP 200 y 400 mg, 12 semanas)	GUS 59%	CZP 400 mg 51,9% CZP 200 mg 58%	NI	CZP 400 mg <b>RR</b> 1,11 (0,84 a 1,48)  CZP 200 mg <b>RR</b> 0,99 (0,77 a 1,30)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
1 ECA <b>IMPACT-2</b> (GUSE vs. IFX 5 mg/Kg, 14 semanas)	GUS 59%	IFX 58%	NI	<b>RR</b> 0,82 (0, 61 a 1,11)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>vdH-S score</b>					
1 ECA <b>ADEPT</b> (GUSE vs. ADA 40 mg, 12 semanas)	GUS	ADA	NI	<b>MD</b> -0,04 (-0,58 a 0,50) <b>n=NS</b>	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a</sup> CRÍTICA
1 ECA (GUSE vs. ETA 25 mg 24 semanas)	GUS	ETA	NI	<b>MD</b> 0,13 (-0,43 a 0,69)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a</sup> CRÍTICA
1 ECA GO-REVEAL (GUSE vs. GOL 50 mg, 14 semanas)	GUS	GOL	NI	<b>MD</b> 0,00 (-0,58 a 0,56)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA

Desenlaces	Guselkumab	Anti-TNF	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
1 ECA RAPID-PSA (GUSE vs. CZP 200 y 400 mg, 12 semanas)	GUS	CZP	NI	CZP 400 mg <b>MD</b> -0,26 (-0,79 a 0,27)  CZP 200 mg <b>MD</b> -0,15 (-0,68 a 0,37)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
1 ECA IMPACT-2 (GUSE vs. IFX 5 mg/Kg, 14 semanas)	GUS	IFX	NI	<b>MD</b> 1,09 (0,23 a 1,96)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR20</b>					

RR: riesgo relativo; MD: diferencia de medias; Q8W: cada 8 semanas; vdH-S Score: van der Heijde-Sharp Score; AEs: acontecimientos adversos; NI: no informado.

No hay estudios head to head de guselkumab vs. inhibidores del TNF. Al ser un metaanálisis en red se comparó de forma indirecta la eficacia de guselkumab y los inhibidores del TNF vs. placebo.

**Explicaciones:**

a. Calidad rebajada: pacientes incluidos con distinta duración del tratamiento, heterogeneidad de los estudios incluidos (aunque no hay pruebas estadísticas que la evalúen); se incluyen algunos estudios en los que no hay cegamiento claro, no está claro el método utilizado para evaluar los datos perdidos en varios de los estudios incluidos, diferente duración de los estudios, etc.

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

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja para ustekinumab debido, en algunos estudios a la imprecisión, ya que el IC95% cruza la línea del no efecto o al no existir ningún tipo de cegamiento o tener un tamaño pequeño o el diseño en otros estudios. Para guselkumab la calidad se ha considerado entre moderada y baja debido a la heterogeneidad de los estudios en cuanto a pacientes incluidos, duración del tratamiento, cegamiento no claro, o diferente duración de los estudios.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que los inhibidores de la interleucina 23 o interleucina 12/23, salvo el mejor comportamiento en el do-

minio cutáneo no presentan diferencias significativas frente a los inhibidores del TNF en cuanto a eficacia/efectividad y seguridad.

## Inhibidores de JAK

### Tofacitinib vs. adalimumab

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

- **Juicio:** Despreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado un ECA (OPAL Broaden<sup>232</sup>) que evaluó la eficacia y seguridad de tofacitinib 5 mg. o 10 mg. frente a adalimumab 40 mg. con un total de 422 pacientes (373 completaron el ensayo). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	TOFA	ADA	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ACR20</b> (3 meses)	*5 mg. 54/107 (50,5%)  *10 mg. 63/104 (60,6%)	55/106 (51,9%)	*5 mg. 14 más por mil (de 130 menos a 137 más)  *10 mg. 87 menos por mil (de 42 menos a 251 más)	*5 mg. <b>RR</b> 0,97 (0,75 a 1,26)  *10 mg. <b>RR</b> 1,17 (0,92 a 1,48)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR20</b> (12 meses)	*5 mg. 73/107 (68,2%)  *10 mg. 63/104 (60,6%)	64/106 (60,4%)	*5 mg. 78 menos por mil (de 45 menos a 230 más)  *10 mg. 2 menos por mil (de 116 menos a 150 más)	*5 mg. <b>RR</b> 1,13 (0,92 a 1,38)  *10 mg. <b>RR</b> 1 (0,81 a 1,25)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR50</b> (3 meses)	*5 mg. 30/107 (28%)  *10 mg. 42/104 (40,4%)	35/106 (33%)	*5 mg. 50 más por mil (de 143 menos a 91 más)  *10 mg. 74 menos por mil (de 47 menos a 247 más)	*5 mg. <b>RR</b> 0,85 (0,57 a 1,28)  *10 mg. <b>RR</b> 1,22 (0,86 a 1,75)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR50</b> (12 meses)	*5 mg. 48/107 (44,8%)  *10 mg. 50/104 (48%)	43/106 (40,6%)	*5 mg. 43 menos por mil (de 77 menos a 207 más)  *10 mg. 75 menos por mil (de 51 menos a 246 más)	*5 mg. <b>RR</b> 1,11 (0,81 a 1,51)  *10 mg. <b>RR</b> 1,19 (0,87 a 1,61)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA

Desenlaces	TOFA	ADA	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ACR70</b> (3 meses)	*5 mg. 35/107 (32,7%)  *10 mg. 15/104 (15,4%)	32/106 (30,2%)	5 mg. 25 menos por mil (de 81 menos a 184 más)  *10 mg. 158 más por mil (de 218 menos a 51 menos)	*5 mg. <b>RR</b> 1,08 (0,73 a 1,61)  *10 mg. <b>RR</b> 0,48 (0,28 a 0,83)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR70</b> (12 meses)	*5 mg. 25/107 (23,4%)  *10 mg. 32/104 (30,8%)	32/106 (30,2%)	*5 mg. 68 más por mil (de 152 menos a 64 más)  *10 mg. 15 menos por mil (de 88 menos a 172 más)	*5 mg. <b>RR</b> 0,77 (0,49 a 1,21)  *10 mg. <b>RR</b> 1,05 (0,70 a 1,59)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (12 meses)	*5 mg. 94/107 (87,8%)	93/106 (87,7%)	*5 mg. 1 menos por mil (de 82 menos a 93 más)	*5 mg. <b>RR</b> 1 (0,91 a 1,11)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>vdHm S</b> (12 meses)	*5 mg. 94/107 (87,8%)  *10 mg. 94/104 (90,4%)	93/106 (87,7%)	*5 mg. 1 menos por mil (de 82 menos a 93 más)  *10 mg. 26 menos por mil (de 55 menos a 116 más)	*5 mg. <b>RR</b> 1 (0,91 a 1,11)  *10 mg. <b>RR</b> 1,03 (0,94 a 1,13)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo.

**Explicaciones:**

a. Calidad rebajada un nivel por imprecisión. IC95% que cruza la línea del no efecto

### Upadacitinib vs. adalimumab

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

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado un ECA<sup>210</sup> y su posterior actualización (estudio SELECT-PsA<sup>233</sup>), que evaluó la eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg./30 mg. frente a adalimumab 40 mg. o placebo, con un total de 1705 pacientes aleatorizados. El 90,8% de los pacientes completaron la semana 24 mientras que el 25,4% interrumpió el fármaco del estudio en la semana 104. Las razones más frecuentes para la interrupción

fueron acontecimientos adversos, la falta de eficacia y la retirada del paciente. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	UPA	ADA	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ACR20</b> (12 semanas)	*15 mg. 302/429 (70,4%)  *30 mg. 332/423 (78,7%)	278/429 (65%)	*15 mg. 41 menos por 1000 (de 32 menos a 94 más)  *30 mg. 137 menos por 1000 (de 72 más a 207 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,04 (0,95-1,14)  *30 mg. <b>RR</b> 1,21 (1,11-1,32)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR20</b> (24 semanas)	*15 mg. 327/429 (76,3%)  *30 mg. 332/423 (78,5%)	307/429 (71,6%)	*15 mg. 47 menos por 1000 (de 11 menos a 109 más)  *30 mg. 69 menos por 1000 (de 10 más a 132 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,07 (0,98-1,15)  *30 mg. <b>RR</b> 1,10 (1,01-1,19)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR20</b> (56 semanas)	*15 mg. 319/429 (74,4%)  *30 mg. 315/423 (74,50%)	292/429 (68,1%)	*15mg. 63 menos por 1000 (de 2 más a 129 más)  *30 mg. 64 menos por 1000 (de 2 más a 130 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,09 (1-1,19)  *30 mg. <b>RR</b> 1,09 (1-1,19)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
<b>ACR20</b> (104 semanas)	*15 mg 296/429 (69%)  *30 mg. 294/423 (69,5%)	272/429 (63,4%)	*15mg. 56 menos por 1000 (de 7 menos a 125 más)  *30 mg. 61 menos por 1000 (de 2 menos a m130 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,09 (0,99-1,20)  *30 mg. <b>RR</b> 1,10 (1-1,21)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR50</b> (12 semanas)	*15 mg. 160/429 (37,5%)  *30 mg. 219 /423 (51,8%)	160/429 (37,5%)	*15 mg 0 (de 59 menos a 70 más)  *30 mg. 145 menos por 1000 (de 71 más a 230 más)	*15 mg <b>RR</b> 1 (0,84-1,19)  *30 mg. <b>RR</b> 1,39 (1,19-1,62)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA

Desenlaces	UPA	ADA	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ACR50</b> (24 semanas)	*15 mg. 224/429 (52,2%)  *30 mg. 255 /423 (60,5%)	190/429 (44,3%)	*15 mg 79 menos por 1000 (de 11 más a 157 más)  *30 mg. 160 menos por 1000 (de 85 más a 244 más)	*15 mg <b>RR</b> 1,18 (1,03-1,36)  *30 mg. <b>RR</b> 1,36 (1,19-1,55)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR50</b> (56 semanas)	*15 mg. 256/429 (59,7%)  *30 mg. 261 /423 (61,9%)	218/429 (51%)	* 15 mg. 89 menos por 1000 (de 20 más a 165 más)  *30 mg. 109 menos por 1000 (de 39 más a 187 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,17 (1,04-1,33)  *30 mg. <b>RR</b> 1,21 (1,08-1,37)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR50</b> (104 semanas)	*15 mg. 289 /429 (53,6%)  *30 mg. 250 /423 (59,3%)	230/429 (47,1%)	*15mg. 138 menos por 1000 (de 67 más a 215 más)  *30 mg. 55 menos por 1000 (de 11 menos a 129 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,26 (1,13-1,40)  *30 mg. <b>RR</b> 1,10 (0,98-1,24)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR70</b> (12 semanas)	*15 mg. 67/429 (15,6%)  *30 mg. 107/423 (25,30%)	59/429 (13,8%)	*15 mg. 19 menos por 1000 (de 24 menos a 78 más)  *30 mg. 115 menos por 1000 (de 52 más a 199 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,14 (0,82-1,57)  *30 mg. <b>RR</b> 1,84 (1,38-2,45)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR70</b> (24 semanas)	*15 mg. 121/429 (28,4%)  *30 mg. 153/423 (36,4%)	97/429 (22,6%)	*15 mg. 56 menos por 1000 (de 2 menos a 129 más)  *30 mg. 136 menos por 1000 (de 65 más a 222 más)	*15 mg <b>RR</b> 1,25 (0,99-1,57)  *30 mg. <b>RR</b> 1,60 (1,29-1,99)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA

Desenlaces	UPA	ADA	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ACR70</b> (56 semanas)	*15 mg. 174/429 (40,6%)  *30 mg. 184/423 (43,7%)	133/429 (31,2%)	*15 mg. 96 menos por 1000 (de 28 más a 176 más)  *30 mg. 125 menos por 1000 (de 53 más a 209 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,31 (1,09-1,57)  *30 mg. <b>RR</b> 1,40 (1,7-1,68)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>ACR70</b> (104 semanas)	*15 mg. 163/429 (38%)  *30 mg. 184/423 (43,5%)	126/429 (29,4%)	*15 mg. 86 menos por 1000 (de 20 más a 165 más)  *30 mg. 141 menos por 1000 (de 68 más a 228 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,29 (1,07-1,56)  *30 mg. <b>RR</b> 1,48 (1,23-1,78)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución entesitis (LEI=0)</b> (12 semanas)	*15 mg 127/270 (47,4%)  *30 mg. 138/268 (51,5%)	124/265 (46,8%)	*15 mg. 2 menos por 1000 (de 75 menos a 95 más)  *30 mg. 47 menos por 1000 (de 34 menos a 144 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,01 (0,84-1,20)  *30 mg. <b>RR</b> 1,10 (0,93-1,31)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución entesitis (LEI=0)</b> (24 semanas)	*15 mg. 145/270 (53,7%)  *30 mg. 100/268 (57,5%)	125/265 (47,2%)	*15 mg. 65 menos por 1000 (de 18 menos a 164 más)  *30 mg. 181 menos por 1000 (de 90 más a 284 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,14 (0,96-1,35)  *30 mg. <b>RR</b> 1,34 (1,17-1,53)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución entesitis (LEI=0)</b> (56 semanas)	*15 mg. 160/270 (59,3%)  *30 mg. 155/268 (57,8%)	143/265 (54%)	*15 mg. 53 menos por 1000 (de 28 menos a 148 más)  *30 mg. 39 menos por 1000 (de 42 menos a 133 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,10 (0,95-1,27)  *30 mg. <b>RR</b> 1,07 (0,92-1,25)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución entesitis (LEI=0)</b> (104 semanas)	*15mg. 144/270 (53,3%)  *30 mg. 139/268 (52,2%)	130/265 (49,1%)	*15 mg. 43 menos por 1000 (de 38 menos a 138 más)  *30 mg. 28 menos por 1000 (de 52 menos a 123 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,09 (0,92-1,28)  *30 mg. <b>RR</b> 1,06 (0,89-1,25)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA



Desenlaces	UPA	ADA	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (12 semanas)	*15 mg. 100/136 (73,5%)  *30 mg. 101/127 (79,5%)	95/127 (71,7%)	*15 mg 19 menos por mil (de 82 menos a 36 más)  *30 mg. 47 menos por mil (de 52 menos a 161 más)	*15 mg RR 1,03 (0,88-1,19)  *30 mg. <b>RR</b> 1,06 (0,93-1,22)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (24 semanas)	*15 mg. 104/136 (76,5%)  *30 mg. 101/127 (79,5%)	94/127 (74%)	*15 mg. 25 menos por mil (de 74 menos a 138 más)  *30 mg. 55 menos por mil (de 45 menos a 170 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,03 (0,90-1,19)  *30 mg. <b>RR</b> 1,07 (0,94-1,23)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (56 semanas)	*15 mg. 102/136 (75%)  *30 mg. 95/127 (74,8%)	94/127 (74%)	*15 mg. 10 menos por mil (de 89 menos a 123 más)  *30 mg. 8 menos por mil (de 92 menos a 123 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,01 (0,88-1,17)  *30 mg. <b>RR</b> 1,01 (0,87-1,17)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>Resolución dactilitis (LDI=0)</b> (104 semanas)	*15 mg. 95/136 (69,9%)  *30 mg. 91/127 (71,7%)	92/127 (72,4%)	*15 mg. 26 más por mil (de 125 menos a 90 más)  *30 mg. 8 menos por mil (de 109 menos a 110 más)	*15 mg. <b>RR</b> 0,96 (0,83-1,12)  *30 mg. <b>RR</b> 0,99 (0,85-1,15)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>No progresión radiográfica (mTSS ≤0)</b> (24 semanas)	*15 mg. 313/322 (97,2%)  *30 mg. 316/325 (97,20%)	308/320 (96,3%)	*15 mg. 1 menos por mil (de 55 menos a 63 más)  *30 mg. 10 menos por mil (de 17 menos a 37 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,00 (0,92-1,09)  *30 mg. <b>RR</b> 1,01 (0,98-1,04)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>No progresión radiográfica (mTSS ≤0)</b> (56 semanas)	*15 mg. 309/320 (96,60%)  *30 mg. 308/316 (97,50%)	283/301 (94%)	*15 mg. 51 menos por mil (de 10 menos a 118 más)  *30 mg. 34 menos por mil (de 2 más a 67 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,08 (0,98-1,18)  *30 mg. <b>RR</b> 1,04 (1-1,07)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA

Desenlaces	UPA	ADA	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>No progresión radiográfica (mTSS ≤0)</b> (104 semanas)	*15 mg. 312/324 (96,30%) *30 mg. 311/322 (96,60%)	300/320 (93,80%)	*15 mg. 18 menos por mil (de 40 menos a 81 más) *30 mg. 28 menos por mil (de 4 menos a 62 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,03 (0,94-1,2) *30 mg. <b>RR</b> 1,03 (0,99-1,07)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA
<b>No progresión radiográfica (mTSS ≤0,5)</b> (24 semanas)	*15 mg. 317/322 (98,4%) *30 mg. 318/325 (98,40%)	314/320 (98,1%)	*15 mg. 3 menos por mil (de 59 menos a 57 más) *30 mg. 3 más por mil (de 24 menos a 19 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1 (0,92-1,02) *30 mg. <b>RR</b> 1 (0,98-1,02)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE
<b>No progresión radiográfica (mTSS ≤0,5)</b> (56 semanas)	*15 mg. 313/320 (97,80%) *30 mg. 311/316 (98,40%)	287/301 (95,30%)	*15 mg. 51 menos por mil (de 9 menos a 117 más) *30 mg. 31 menos por mil (de 2 más a 59 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,08 (0,99-1,17) *30 mg. <b>RR</b> 1,03 (1-1,06)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE
<b>No progresión radiográfica (mTSS ≤0,5)</b> (104 semanas)	*15 mg. 316/324 (97,50%) *30 mg. 316/322 (98,10%)	305/320 (95,30%)	*15 mg. 16 menos por mil (de 42 menos a 78 más) *30 mg. 28 menos por mil (de 0,5 más a 56 más)	*15 mg. <b>RR</b> 1,02 (0,94-1,11) *30 mg. <b>RR</b> 1,03 (1-1,06)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo.

**Explicaciones:**

a. Calidad rebajada un nivel por imprecisión. IC95% que cruza la línea del no efecto.

b. Calidad rebajada un nivel por imprecisión. IC95% que cruza el umbral del efecto clínicamente relevante.

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

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a moderada debido a la imprecisión ya que el IC95% cruza la línea del no efecto o el umbral del efecto clínicamente relevante.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que tanto tofacitinib como upadacitinib no presentan diferencias significativas frente a adalimumab en los desenlaces musculoesqueléticos; pero el perfil de seguridad global parece más favorable a inhibidores del TNF.

**EtD Pregunta 6. Tratamiento de la Espondiloartritis axial (EspAax).  
Tratamiento de las manifestaciones extramusculoesqueléticas**

**En pacientes con espondiloartritis axial, ¿cuál es la eficacia de los FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos, en las manifestaciones extramusculoesqueléticas (uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal)?**

Paciente: Pacientes adultos ( $\geq 18$  años) diagnosticados de EspAax.

Intervención: Tratamientos farmacológicos con inhibidores del TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab); inhibidores de IL-17 (ixekizumab, secukinumab, bimekizumab, brodalumab); IL-23 (risankizumab, guselkumab, tildrakizumab); IL-12/23 (ustequinumab), abatacept. Tratamiento con inhibidores de JAK (upadacitinib, tofacitinib, baricitinib, filgotinib, deucravacitinib) y apremilast.

Comparación: Placebo u otra terapia con FAME biológicos o sintéticos de diana específica

Desenlaces/resultados (outcomes): Uveítis (resolución: % pacientes que han remitido, reducción de la celularidad en cámara anterior, reducción en la tasa de recidivas, mejoría en la agudeza visual); Psoriasis (PASI90 a las 12-16 y 48-52 semanas, PASI100 a las 12-16 y 48-52 semanas, PASI  $\leq 3$  a las 12-16 semanas y a las 48-52 semanas, Resolución por BSA-área superficie corporal, PASI 75 a las 12-16 y 48-52 semanas, DLQI 0/1, IGA 0/1); Enfermedad inflamatoria intestinal (remisión clínica: % pacientes en remisión clínica, Enfermedad de Crohn: remisión clínica semana 12-16 y 52, Colitis ulcerosa: remisión clínica semana 12-16 y 52).

a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí

**Fame biológicos**

FAMEb vs. placebo

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

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado una RS<sup>126</sup> que evaluó los efectos de varios FAMEb frente a otras terapias en el riesgo de recidiva de EII, en 22 estudios (n=5740). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	FAMEb	Placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Cociente tasas de incidencia (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal (adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept, infliximab, secukinumab, ixekizumab y bimekizumab.</b>					
(6-28 semanas) (22 estudios)	5,6*/3845	3,4*/1895	2,2 por 1000 pacientes por año (de 4,1 menos a 8,5 más)	<b>1,6</b> (0,3 a 7,9)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

\* Tasa de incidencia de nuevos casos de EII por 1000 pacientes-año.

a. Alto riesgo de sesgo por probable no inclusión de otros estudios.

b. Heterogeneidad de los resultados y la metodología.

*Inhibidores del TNF*

Anti-TNF vs. placebo

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

- **Juicio:** Inapreciables

**Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	inhibidores del TNF	placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal:</b> número de brotes en pacientes con EII conocida (adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept, infliximab).					
(mediana de 16 semanas) (21 estudios)	2/2559 (0,08%)	0/1697 (0,0%)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	<b>OR* 1,04</b> (0,09 a 11,40)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal:</b> número de nuevos brotes en pacientes con EII no conocida (adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept, infliximab).					
(mediana de 16 semanas) (21 estudios)	4/2559 (0,2%)	3/1697 (0,2%)	0 menos por 1000 (de 1 menos a 8 más)	<b>OR* 1,22</b> (0,27 a 5,48)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

**Explicaciones:**

a. Alto riesgo de sesgo por probable no inclusión de otros estudios.

b. Heterogeneidad entre los estudios y la metodología. El grupo de pacientes con espondiloartritis está integrado por espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y espondiloartritis periférica.

Se ha identificado una RS<sup>125</sup> que comparó los eventos de EII, nuevos y brotes, en pacientes con espondiloartritis tratados con inhibidores del TNF controlados con placebo (n=4256) en 21 estudios. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

*Inhibidores del TNF monoclonales vs. placebo*

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

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado una RS<sup>121</sup> que comparó la incidencia de uveítis anterior (UA) en pacientes con EspAax (radiográfica y no radiográfica) tratados con inhibidores del TNF frente a un comparador (placebo u otro tratamiento activo) (n=4598), en 17 estudios. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Anti-TNF monoclonal	Placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Uveítis anterior</b> (adalimumab, certolizumab, golimumab, infliximab).					
(media del periodo controlado, 22,7 semanas [DE 18,5]; mediana de 16 semanas [rango: 6–104]); (17 estudios)	10/2101 (0,5%)	31/2497 (1,2%)	8 más por 1000 (de 10 menos a 2 menos)	<b>RR 0,39</b> (0,19 a 0,79)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

a. Alto riesgo de sesgo por probable no inclusión de otros estudios.

*Etanercept*

*Etanercept vs. placebo*

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

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Hay una RS<sup>126</sup> que evaluó los efectos de etanercept frente a placebo en el dominio de reducción de recidivas de EII (n=2751), en 8 estudios. Otra RS<sup>121</sup> evaluó la incidencia de la uveítis anterior (n=3196), en 17 estudios. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Etanercept	placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Cociente tasas de incidencia (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b>					
(6 a 28 semanas) (8 estudios)	8,1*/856	3,4*/1895	4,7 por 1000 pacientes por año (de 7,5 menos a 16,9 más)	<b>2,4</b> (0,3 a 16,8)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA

Desenlaces	Etanercept	placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Cociente tasas de incidencia (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Uveítis anterior</b>					
(media del periodo controlado, 22,7 semanas [DE 18,5]; mediana de 16 semanas [rango: 6–104]); (10 estudios)	5/699 (0,7%)	31/2497 (1,2%)	12 menos por 1000 (de 10 menos a 6 más)	<b>RR 0,58</b> (0,23 a 1,48)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

**Explicaciones:**

\* Tasa de incidencia de nuevos casos de EII por 1000 pacientes-año.

a. Alto riesgo de sesgo por probable no inclusión de otros estudios.

b. Heterogeneidad entre los estudios y la metodología.

*Etanercept vs. inhibidores TNF monoclonales*

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

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** La RS anterior también comparó etanercept frente a los inhibidores del TNF monoclonales para evaluar la reducción de recidivas de EII (n=1961) en 7 estudios<sup>121</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Etanercept	iTNF monoclonal	Efecto absoluto (95% IC)	Cociente tasas de incidencia (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b>					
(12 a 28 semanas) (7 estudios)	8,1*/856	2,4*/1105	5,8 por 1000 pacientes por año (de 6,4 menos a 18,0 más)	<b>3,5</b> (0,3 a 38,2)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

**Explicaciones:**

\* Tasa de incidencia de nuevos casos de EII por 1000 pacientes-año.

a. Alto riesgo de sesgo por probable no inclusión de otros estudios.

b. Heterogeneidad entre los estudios y la metodología.

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

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a la heterogeneidad existente entre los estudios incluidos y su metodología o al riesgo probable de sesgo por no inclusión de otros estudios o bien a la indireccionalidad que presentan al incluir tanto pacientes con espondilitis anquilosante como con EspAax-nr y espondiloartritis periférica.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el tratamiento con los inhibidores del TNF es seguro y de utilidad en el manejo de una manifestación extramusculoesquelética como es la uveítis y la EII. Mención especial precisa etanercept que presenta resultados discordantes. Etanercept no ha demostrado eficacia en comparación con inhibidores del TNF monoclonales, no induciendo brotes de estas cuando se comparan con placebo, pero no impidiendo la aparición de episodios relacionados cuando se comparan con los Ac monoclonales inhibidores del TNF.

*Inhibidores de la interleucina 17*

*IL-17 vs. placebo*

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

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Una RS<sup>125</sup> evaluó el riesgo de recidiva de la EII en pacientes con EspA tratados con inhibidores de IL-17A (secukinumab e ixekizumab) comparado con placebo (n=1762), en 7 estudios. Otra RS<sup>121</sup> evaluó la incidencia de la uveítis anterior en estos mismos fármacos (n=4241), en 8 estudios. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	IL-17A	Placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal:</b> número de brotes en pacientes con EII conocida (secukinumab, ixekizumab)					
(mediana de 16 semanas) (7 estudios)	5/1177 (0,4%)	1/585 (0,2%)	2 más por 1000 (de 1 menos a 18 más)	<b>OR* 2,12</b> (0,39 a 11,60)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA



Desenlaces	IL-17A	Placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal:</b> número de nuevos brotes en pacientes con EII no conocida (secukinumab, ixekizumab)					
(mediana de 16 semanas) (7 estudios)	6/1177 (0,51%)	0/585 (0,0%)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	<b>OR* 2,38</b> (0,49 a 11,40)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>Uveítis anterior</b> (secukinumab, ixekizumab)					
(media del periodo controlado, 22,7 semanas [DE 18,5]; mediana de 16 semanas [rango: 6–104]) (8 estudios)	23/1744 (1,3%)	31/2497 (1,2%)	4 más por 1000 (de 7 menos a 34 más)	<b>OR 1,345</b> (0,465 a 3,886)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

**Explicaciones:**

a. Alto riesgo de sesgo por probable no inclusión de otros estudios.

b. Heterogeneidad entre los estudios y la metodología. El grupo de pacientes con espondiloartritis está integrado por espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y espondiloartritis periférica.

[Brodalumab vs. placebo](#)

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

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado un ECA multicéntrico<sup>123</sup> que evaluó la eficacia y seguridad de brodalumab subcutáneo 210 mg comparado con placebo (n=159) en pacientes con EspAax activa (radiográfica y no radiográfica). Recogieron el número de pacientes que presentaron uveítis y EII (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Brodalumab	Placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b>					
(16 semanas) (1 estudio)	0/80 (0,0%)	0/79 (0,0%)	-	-	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA

Desenlaces	Brodalumab	Placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Uveítis anterior</b>					
(16 semanas) (1 estudio)	0/80 (0,0%)	0/79 (0,0%)	-	-	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

**Explicaciones:**

\* Tasa de incidencia de nuevos casos de EI por 1000 pacientes-año.

a. Alto riesgo de sesgo porque esta medida de resultado no fue el objetivo primario del ECA, se recoge como posibles eventos adversos.

b. Pocos pacientes incluidos y corta duración del tratamiento controlado doble ciego para la detección de eventos adversos.

[Bimekizumab vs. placebo](#)

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

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado un estudio multicéntrico<sup>52</sup> que evaluó la eficacia y seguridad de bimekizumab subcutáneo 160 mg comparado con placebo (n=586) en pacientes con EspAax activa (radiográfica y no radiográfica). Recogieron el número de pacientes que presentaron uveítis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Bimekizumab	Placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Enfermedad de Crohn</b>					
(16 semanas) (2 estudios)	1/349 (0,3%)	0/237 (0,0%)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	<b>RR* 2,04</b> (0,08 a 4,87)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>Colitis ulcerosa</b>					
(16 semanas) (2 estudios)	1/349 (0,3%)	1/237 (0,4%)	1 menos por 1000 (de 4 menos a 41 más)	<b>RR 0,68</b> (0,04 a 10,80)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA

Desenlaces	Bimekizumab	Placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Uveítis</b>					
(16 semanas) (2 estudios)	2/349 (0,6%)	11/237 (4,6%)	41 menos por 1000 (de 45 menos a 21 menos)	<b>RR 0,12</b> (0,03 a 0,55)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

**Explicaciones:**

\* calculado por los revisores.

a. Alto riesgo de sesgo porque esta medida de resultado no fue el objetivo primario del ECA, se recoge como posibles eventos adversos.

b. Corta duración del tratamiento controlado doble ciego para la detección de eventos adversos.

*Inhibidores de IL-17A vs. inhibidores del TNF monoclonales*

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

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Hay una RS<sup>126</sup> que evaluó los efectos de los IL-17A frente a los inhibidores del TNF monoclonales en el dominio de reducción de recidivas de EII (n=2989), en 7 estudios. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	IL-17A	inhibidores del TNF monoclonal	Efecto absoluto (95% IC)	Cociente tasas de incidencia (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b>					
(12-28 semanas) (7 estudios)	7,0*/1884	2,4*/1105	4,7 por 1000 pacientes por año (de 3,6 menos a 13,0 más)	<b>3,0</b> (0,3 a 26,7)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

\* Tasa de incidencia de nuevos casos de EII por 1000 pacientes-año.

a. Alto riesgo de sesgo por probable no inclusión de otros estudios.

b. Heterogeneidad de los resultados y la metodología.

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

- **Juicio:** Moderada/baja

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada en el caso de la RS debido a la heterogeneidad existente entre los estudios incluidos y su metodología y también a la indireccionalidad que presentan al incluir tanto pacientes con espondilitis anquilosante como con EspAax-nr y espondiloartritis periférica. En el caso de los ECA la calidad se ha considerado baja debido bien al posible riesgo de sesgo al considerar que las variables de resultado no eran el objetivo primario de los estudios, sino que se recogían como posibles eventos adversos, o bien los pocos pacientes incluidos o la corta duración para la detección de eventos adversos.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el tratamiento con los inhibidores de IL-17 presentan discordancia con respecto a la aparición de uveítis o de EII, aunque las diferencias con respecto a placebo son inapreciables, los datos globales y derivados de datos de vida real demuestran mayor eficacia y seguridad de los inhibidores del TNF monoclonales con respecto a la EII. Los datos publicados con respecto a bimekizumab y brodalumab, derivados de sus pivotaes, demuestran tasas similares a placebo en cuanto a la aparición de episodios de uveítis anterior.

## *Fármacos sintéticos de diana específica*

### *Inhibidores de JAK*

#### *Upadacitinib vs. placebo*

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

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado dos ECA realizados en paralelo que evaluaron la eficacia y la seguridad de upadacitinib 15 mg una vez al día frente a placebo en pacientes con respuesta inadecuada a FAMEb. Se trata del estudio SELECT-AXIS 2<sup>5758</sup> (n=313 y n=421). Se comunicaron datos sobre el número de pacientes que presentaron uveítis, EII y psoriasis a las 14 semanas y 30 días de la última dosis de medicación. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Upadacitinib	placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes con EspAax no radiográfica</b>					
(14 semanas + 30 días) (1 estudio)	0/156 (0,0%)	0/157 (0,0%)	-	-	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes con espondilitis anquilosante</b>					
(14 semanas + 30 días) (1 estudio)	0/211 (0,0%)	1/209 (0,5%)	3 menos por 1000 (de 5 menos a 34 más)	<b>RR* 0,33</b> (0,01 a 8,06)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>Uveítis en pacientes con EspAax no radiográfica</b>					
(14 semanas + 30 días) (1 estudio)	1/156 (0,6%)	0/157 (0,0%)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	<b>RR* 3,02</b> (0,12 a 73,55)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>Uveítis en pacientes con espondilitis anquilosante</b>					
(14 semanas + 30 días) (1 estudio)	1/211 (0,5%)	3/209 (1,4%)	10 menos por 1000 (de 14 menos a 31 más)	<b>RR* 0,33</b> (0,03 a 3,15)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE
<b>Psoriasis en pacientes con EspAax no radiográfica</b>					
(14 semanas + 30 días) (1 estudio)	0/156 (0,0%)	0/157 (0,0%)	-	-	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE
<b>Psoriasis en pacientes con espondilitis anquilosante</b>					
(14 semanas + 30 días) (1 estudio)	1/211 (0,5%)	0/209 (0,0%)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	<b>RR* 2,97</b> (0,12 a 72,54)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

**Explicaciones:**

a. Alto riesgo de sesgo porque esta medida de resultado no fue el objetivo primario del ECA, se recoge como posibles eventos adversos.

b. Pocos pacientes y corta duración del tratamiento controlado doble ciego para la detección de eventos adversos.

Tofacitinib vs. placebo

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

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado un estudio multicéntrico<sup>54</sup> que evaluó la eficacia y seguridad de tofacitinib frente a placebo (n=269). Recogieron el número de pacientes que presentaron uveítis, EII y psoriasis. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Tofacitinib	Placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b> en pacientes con espondilitis anquilosante					
(16 semanas) (1 estudio)	0/133 (0,0%)	0/136 (0,0%)	-	-	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>Uveítis</b> en pacientes con espondilitis anquilosante					
(16 semanas) (1 estudio)	1/133 (0,8%)	3/136 (2,2%)	15 menos por 1000 (de 21 menos a 49 más)	<b>RR 0,34</b> (0,04 a 3,24)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>Psoriasis</b> en pacientes con espondilitis anquilosante					
(16 semanas) (1 estudio)	0/133 (0,0%)	1/136 (0,7%)	5 menos por 1000 (de 7 menos a 54 más)	<b>RR* 0,34</b> (0,01 a 8,29)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

**Explicaciones:**

- Alto riesgo de sesgo porque esta medida de resultado no fue el objetivo primario del ECA, se recoge como posibles eventos adversos.
- Pocos pacientes y corta duración del tratamiento controlado doble ciego para la detección de eventos adversos.

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

- **Juicio:** Baja

La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido al posible riesgo de sesgo al considerar que las variables de resultado no eran el objetivo primario de los estudios, sino que se recogían como posibles eventos adversos; o los pocos pacientes incluidos y la corta duración para la detección de eventos adversos.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el tratamiento con los inhibidores de JAK ofrece unos beneficios discretos con respecto a otras moléculas por lo que respecta a la uveítis. También es seguro en cuanto a la aparición de manifestaciones con respecto a la EII, particularmente upadacitinib y tofacitinib estando ambos aprobados en varias indicaciones (upadacitinib en Colitis ulcerosa y Crohn y tofacitinib en Colitis ulcerosa). Las diferencias con respecto a placebo son inapreciables en cuanto al riesgo de aparición de psoriasis. Estos datos son importantes y congruentes con la práctica clínica, datos de vida real y ensayos clínicos, donde estos fármacos han demostrado eficacia en psoriasis (datos más discretos que con FAMEb, sin indicación por ficha técnica actualmente).

**EtD Pregunta 14. Tratamiento de la artritis psoriásica (APs). Tratamiento de las manifestaciones extramusculares**

**En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia de los FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos, en las manifestaciones extramusculares (uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal)?**

Paciente: Pacientes adultos ( $\geq 18$  años) diagnosticados de APs

Intervención: Tratamientos farmacológicos con inhibidores del TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab); inhibidores de IL-17 (ixekizumab, secukinumab, bimekizumab, brodalumab); IL-23 (risankizumab, guselkumab, tildrakizumab); IL-12/23 (ustequinumab), abatacept. Tratamiento con inhibidores de JAK (upadacitinib, tofacitinib, baricitinib, filgotinib, deucravacitinib) y apremilast.

Comparación: Placebo u otra terapia con FAME biológicos o sintéticos de diana específica.

Desenlaces/resultados (outcomes): Uveítis (resolución: % pacientes que han remitido, reducción de la celularidad en cámara anterior, reducción en la tasa de recidivas, mejoría en la agudeza visual); Psoriasis (PASI90 a las 12-16 y 48-52 semanas, PASI100 a las 12-16 y 48-52 semanas, PASI  $\leq 3$  a las 12-16 semanas y a las 48-52 semanas, Resolución por BSA-área superficie corporal, PASI 75 a las 12-16 y 48-52 semanas, DLQI 0/1, IGA 0/1); Enfermedad inflamatoria intestinal (remisión clínica: % pacientes en

remisión clínica, Enfermedad de Crohn: remisión clínica semana 12-16 y 52, Colitis ulcerosa: remisión clínica semana 12-16 y 52).

**a) ¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí

**FAME biológicos**

FAMEb vs. placebo

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado una RS<sup>257</sup> que evaluó los efectos de varios FAMEb (adalimumab, certolizumab, golimumab, ustekinumab, secukinumab e ixekizumab) en el dominio de calidad de vida con psoriasis (DLQI) de los pacientes con APs (n=3132) en 8 estudios. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	FAMEb	Placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>DLQI (adalimumab, certolizumab, golimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab)</b>					
(12-24 semanas) (8 estudios)	1569	1563	<b>Diferencia de medias 4,36 menos</b> (5,76 menos a 2,96 menos)		⊕⊕⊖⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

- a. Heterogeneidad de los resultados no explicada.

*Inhibidores del TNF*

Inhibidores del TNF vs. placebo

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado dos RS<sup>256,257</sup> que evaluaron los efectos de varios inhibidores del TNF en afectación cutánea, bien en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75 (n=1542) en 9 estudios; o bien en el dominio de psoriasis y DLQI (n=1126). También se ha identificado otra RS<sup>125</sup> que



evaluó el riesgo de brote de enfermedad inflamatoria intestinal (n=3684). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	inhibidores del TNF	Placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Respuesta PASI 75</b> (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab)					
(12-24 semanas) (9 estudios)	413/801 (51,6%)	59/741 (8,0%)	499 más por 1000 (de 244 más a 954 más)	<b>RR 7,27</b> (4,07 a 12,98)	⊕⊕⊖⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE
<b>DLQI</b> (adalimumab, certolizumab, golimumab)					
(12-24 semanas) (4 estudios)	565	561	<b>Diferencia de medias 3,38 menos</b> (5,53 menos a 1,23 menos)		⊕⊕⊖⊖ MODERADA <sup>a</sup> NO IMPORTANTE
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal: número de brotes en pacientes con EII conocida</b> (adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept, infliximab).					
(mediana de 16 semanas)	0/2242 (0,0%)	0/1442 (0,0%)	-	-	⊕⊕⊖⊖ MODERADA <sup>b</sup> CRÍTICA
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal: número de nuevos brotes en pacientes con EII no conocida</b> (adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept, infliximab).					
(mediana de 16 semanas)	0/2242 (0,0%)	0/1442 (0,0%)	-	-	⊕⊕⊖⊖ MODERADA <sup>b</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PASI: psoriasis area and severity index; PASI 75: Mejoría del 75% del PASI

**Explicaciones:**

- a. Heterogeneidad de los resultados no explicada.
- b. Heterogeneidad entre los estudios y la metodología. El grupo de pacientes con espondiloartritis está integrado por espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y espondiloartritis periférica.

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

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a la heterogeneidad no explicada existente en los resultados y también a la indireccionalidad que presentan al incluir tanto pacientes con espondilitis anquilosante como con EspAax-nr y espondiloartritis periférica.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el tratamiento con los inhibidores del TNF mejoran la psoriasis y la calidad de vida asociada a la misma y no se asocia con la presencia de EII ni aumenta el número de brotes en pacientes con EII y APs.

*Inhibidores de la interleucina 17*

*IL-17 vs. placebo*

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Una de las RS citadas evaluó también los efectos de varios IL-17A en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75 (n=329) durante 12-24 semanas<sup>256</sup>. Otra RS<sup>257</sup> evaluó los efectos de estos mismos fármacos en el dominio del DLQI (n=1377) en el mismo periodo de tratamiento. Y la tercera RS<sup>25</sup> evaluó el riesgo de brote de enfermedad inflamatoria intestinal con una mediana de seguimiento de 16 semanas (n=2076). En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace del grupo de fármacos:

Desenlaces	IL-17A	Placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Respuesta PASI 75 (secukinumab, ixekizumab)</b>					
(12-24 semanas) (2 estudios)	145/231 (62,8%)	11/98 (11,2%)	440 más por 1000 (de 28 más a 1000 más)	<b>RR 4,92</b> (1,25 a 19,32)	⊕⊕⊖⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE
<b>DLQI (secukinumab, ixekizumab)</b>					
(12-24 semanas) (2 estudios)	687	690	<b>Diferencia de medias 4,79 menos</b> (6,81 menos a 2,77 menos)		⊕⊕⊖⊖ MODERADA <sup>a</sup> NO IMPORTANTE
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal: número de brotes en pacientes con EII conocida (secukinumab, ixekizumab).</b>					
(mediana de 16 semanas) (7 estudios)	1/2076 (0,05%)	0/984 (0,0%)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	<b>OR* 0,47</b> (0,03 a 8,96)	⊕⊕⊖⊖ MODERADA <sup>b</sup> CRÍTICA

Desenlaces	IL-17A	Placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal:</b> número de nuevos brotes en pacientes con EII no conocida (secukinumab, ixekizumab).					
(mediana de 16 semanas) (7 estudios)	5,5/2076,5 (0,24%)	0,5/984,5 (0,0%)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	<b>OR* 5,21</b> (0,29 a 94,5)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>b</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PASI: psoriasis area and severity index; PASI 75: Mejoría del 75% del PASI

**Explicaciones:**

a. Heterogeneidad de los resultados no explicada.

b. Heterogeneidad entre los estudios y la metodología. El grupo de pacientes con espondiloartritis está integrado por espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y espondiloartritis periférica.

[IL-17 vs. placebo y/o adalimumab](#)

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

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado una RS<sup>263</sup> que evaluó los efectos de varios IL-17 (secukinumab, ixekizumab, bimekizumab y brodalumab) frente a placebo y/o adalimumab en el dominio de riesgo de presentar enfermedad inflamatoria intestinal de los pacientes con APs (n=3346) en 5 estudios. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	IL-17	Control <sup>1</sup>	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>EII (secukinumab, ixekizumab, bimekizumab y brodalumab)</b>					
(12-52 semanas) (5 estudios)	7/2024 (0,3%)	0/1322 (0,0%)	<b>0 menos por 1000</b> (de 0 menos a 0 menos)	<b>RR 9,77</b> (0,56 a 176,8)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

1. No se especifica si el control es placebo y/o adalimumab.

a. Alto riesgo de sesgo por probable no inclusión de otros estudios.

IL-17A vs. inhibidores del TNF (adalimumab)

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Una RS<sup>256</sup> evaluó el efecto de los IL-17A frente a adalimumab, en pacientes con  $\geq 3\%$  de afectación basal de la superficie corporal en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75 (n=766) o respuesta PASI 100 (n=1183) en 3 y 2 estudios, respectivamente. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	IL-17A	Adalimumab	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Respuesta PASI 75 (secukinumab, ixekizumab)</b>					
(12-24 semanas) (2 estudios)	323/415 (77,8%)	218/351 (62,1%)	186 más por 1000 (de 106 más a 267 más)	<b>RR 1,30</b> (1,17 a 1,43)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE
<b>Respuesta PASI 100</b>					
(12-24 semanas) (3 estudios)	307/630 (48,7%)	164/553 (29,7%)	211 más por 1000 (de 139 más a 294 más)	<b>RR 1,71</b> (1,47 a 1,99)	⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PASI: psoriasis area and severity index; PASI 75: Mejoría del 75% del PASI

**Explicaciones:**

- a. Los intervalos de confianza entre los estudios no se superponen o son diferentes.

IL-17A/17F (bimekizumab) vs. placebo

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado una RS<sup>258</sup> que evaluó el efecto de bimekizumab, en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75/100 de los pacientes con APs (n=703) en 3 estudios. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Bimekizumab	Placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Respuesta PASI 75</b>					
(media 14,67 semanas) (3 estudios)	351/447 (78,5%)	29/256 (11,3%)	676 más por 1000 (de 444 más a 1000 más)	<b>RR 6,97</b> (4,92 a 9,87)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE
<b>Respuesta PASI 100</b>					
(media 14,67 semanas) (3 estudios)	229/447 (51,2%)	9/256 (3,5%)	465 más por 1000 (de 227 más a 916 más)	<b>RR 14,22</b> (7,47 a 27,06)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PASI: psoriasis area and severity index; PASI 75: Mejoría del 75% del PASI

**Explicaciones:**

a. Riesgo de sesgo por probable no inclusión de otros estudios y exclusivamente estudios en lengua inglesa.

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

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a la heterogeneidad no explicada existente en los resultados, o porque los intervalos de confianza entre los estudios no se superponen o son diferentes, o al posible riesgo de sesgo por probable no inclusión de otros estudios y exclusivamente estudios en lengua inglesa en otros.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el tratamiento con los inhibidores de IL-17 mejoran la psoriasis y la calidad de vida asociada a la misma y no incrementan la aparición de EII en pacientes con en los pacientes con APs.

*Inhibidores de la interleucina 12/23*

*IL-12/23 (ustekinumab) vs. placebo*

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Una RS<sup>256</sup> evaluó el efecto de ustekinumab frente a placebo en pacientes con  $\geq 3\%$  de afectación basal de la superficie corporal en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75 (n=546). Otra RS<sup>257</sup> evaluó la respuesta DLQI (n=943). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	ustekinumab	Placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Respuesta PASI 75</b>					
(rango 12-24 semanas) (2 estudios)	222/370 (60,0%)	19/176 (10,8%)	492 más por 1000 (de 282 más a 818 más)	<b>RR 5,56</b> (3,61 a 8,58)	⊕⊕⊕⊖ ALTA IMPORTANTE
<b>DLQI</b>					
(12-24 semanas) (2 estudios)	471	472	<b>Diferencia de medias 5,39 menos</b> (6,15 menos a 4,63 menos)		⊕⊕⊕⊖ ALTA IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PASI: psoriasis area and severity index; PASI 75: Mejoría del 75% del PASI

*IL-12/23 (ustekinumab) vs. inhibidores del TNF (adalimumab)*

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Una RS<sup>256</sup> evaluó el efecto de ustekinumab frente a adalimumab en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 100 (n=47). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	ustekinumab	adalimumab	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Respuesta PASI 100</b>					
(24 semanas) (1 estudio)	14/23 (60,9%)	7/24 (29,2%)	318 más por 1000 (de 9 más a 939 más)	<b>RR 2,09</b> (1,03 a 4,22)	⊕⊕⊕⊕ BAJA <sup>a</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PASI: psoriasis area and severity index; PASI 75: Mejoría del 75% del PASI

**Explicaciones:**

a. El intervalo de confianza es amplio. El tamaño muestral es pequeño.

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

- **Juicio:** Alta

La calidad global de la evidencia fue considerada alta, cuando se comparó ustekinumab frente a placebo. Sin embargo, al compararlo frente a adalimumab la calidad se consideró baja debido al pequeño tamaño muestral y la amplitud del intervalo de confianza.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el tratamiento con inhibidores de IL-12/23 mejora la psoriasis en pacientes con APs.

*Inhibidores de la interleucina 23*

*IL-23 vs. placebo*

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado una RS<sup>259</sup> que evaluó los efectos de varios IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) frente a placebo en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 90 (n=2826). En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace del grupo de fármacos:

Desenlaces	IL-23	placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Respuesta PASI 901</b>					
(24 semanas) (6 estudios)	661/1491 (44,3%)	94/1335 (7,0%)	360 más por 1000 (de 281 más a 457 más)	<b>RR 6,11</b> (4,99 a 7,49)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> CRÍTICA

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PASI: psoriasis area and severity index; PASI 75: Mejoría del 75% del PASI

**Explicaciones:**

1. La variable crítica es PASI 90 a las 12-16 y 48-52 semanas, no a las 24 semanas.
- a. Riesgo de sesgo por probable no inclusión de otros estudios.

[IL-23 vs. FAMEb o FAMEsd](#)

**Consideraciones derivadas de otras revisiones identificadas:**

Hay una RS<sup>231</sup> que comparó las respuestas PASI 90 (PASI 75/100) en pacientes con APs tratados con guselkumab 100 mg (cada 8 semanas y cada 4 semanas), en 23 ECA, y fueron mejores que la mayoría de los fármacos, incluidos todos los inhibidores del TNF e inhibidores de JAK, UST 45 mg, APR y ABA. Ambas dosis de GUS fueron comparables a las de RZK y la mayoría de los inhibidores de IL-17A para PASI 90, pero las estimaciones puntuales favorecieron sistemáticamente a GUS. Las conclusiones para GUS siguieron siendo las mismas para el PASI 75 y 100.

Hay un MA<sup>383</sup> que comparó, en 6 ECA, guselkumab, secukinumab y placebo observando una mayor probabilidad de alcanzar la respuesta PASI 75 con GUS 100 mg mensual, seguido de GUS 100 mg bimensual, SEC 300 mg, SEC 150 mg y placebo.

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

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido al riesgo de sesgo por probable no inclusión de otros estudios.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el tratamiento con los IL-23 mejoran la psoriasis en pacientes con APs



## Abatacept

### Abatacept vs. placebo

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

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:** Una RS<sup>256</sup> evaluó el efecto de abatacept frente a placebo en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75 (n=47). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Abatacept	Placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Respuesta PASI 75</b>					
(24 semanas) (1 estudio)	15/84 (17,9%)	8/81 (9,9%)	80 más por 1000 (de 19 menos a 299 más)	<b>RR 1,81</b> (0,81 a 4,03)	⊕⊖⊖⊖ BAJA <sup>a</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PASI: psoriasis area and severity index; PASI 75: Mejoría del 75% del PASI

**Explicaciones:**

a. El intervalo de confianza cruza el 1.

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

- **Juicio:** Baja

La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido a bajarse un nivel por ser un estudio con un tamaño relativamente pequeño y por el intervalo de confianza amplio que cruza los umbrales de significación clínica y estadística.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el tratamiento con abatacept no tiene efecto sobre la psoriasis en pacientes con APs.

## Fármacos sintéticos de diana específica

### Inhibidores de JAK

#### JAK vs. placebo

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

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se ha identificado una RS<sup>262</sup> que evaluó los efectos de varios inhibidores de JAK (tofacitinib y upadacitinib) frente a placebo en pacientes con  $\geq 3\%$  de afectación basal de la superficie corporal en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75 (n=3161). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	iJAK	placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Respuesta PASI 75 (tofacitinib, upadacitinib)</b>					
(16 semanas) (4 estudio)	525/998 (52,6%)	180/1020 (17,6%)	346 más por 1000 (de 275 más a 427 más)	<b>RR 2,96</b> (2,56 a 3,42)	⊕⊕⊕⊖ ALTA IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PASI: psoriasis area and severity index; PASI 75: Mejoría del 75% del PASI

#### Tofacitinib vs. placebo

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

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:** Una RS<sup>256</sup> evaluó el efecto de tofacitinib frente a placebo en pacientes con  $\geq 3\%$  de afectación basal de la superficie corporal en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75 (n=234). También la RS de **Harkins 2023** evaluó esta respuesta con dosis de TOFA de 5 mg dos veces al día (n=330). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Tofacitinib	placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Respuesta PASI 75 (tofacitinib)</b>					
(12 semanas) (2 estudios)	66/152 (43,4%)	12/82 (14,6%)	288 más por 1000 (de 104 más a 609 más)	<b>RR 2,97</b> (1,71 a 5,16)	⊕⊕⊖⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE
5mg dos veces día (16 semanas) (2 estudios)	52/162 (30,1%)	24/168 (14,3%)	166 más por 1000 (de 20 más a 439 más)	<b>RR 2,16</b> (1,14 a 4,07)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>b</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PASI: psoriasis area and severity index; PASI 75: Mejoría del 75% del PASI

**Explicaciones:**

a. Amplio intervalo de confianza.

b. Heterogeneidad moderada entre los estudios ( $I^2=51\%$ ).

*Tofacitinib vs. inhibidores del TNF (adalimumab)*

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

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** La misma RS<sup>256</sup> anterior también evaluó el efecto de tofacitinib frente a adalimumab en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75 (n=229). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Tofacitinib	adalimumab	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Respuesta PASI 75 (tofacitinib)</b>					
(12 semanas) (1 estudio)	66/152 (43,4%)	30/77 (39,0%)	43 más por 1000 (de 78 menos a 218 más)	<b>RR 1,11</b> (0,80 a 1,56)	⊕⊕⊖⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PASI: psoriasis area and severity index; PASI 75: Mejoría del 75% del PASI

**Explicaciones:**

a. Intervalo de confianza contiene el 1. No hay diferencia entre los grupos

Upadacitinib vs. placebo

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

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:** Una RS<sup>262</sup> evaluó el efecto de upadacitinib frente a placebo en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75 (n=686). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Upadacitinib	placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Respuesta PASI 75 (tofacitinib)</b>					
(16 semanas) (1 estudio)	202/344 (58,7%)	66/342 (19,3%)	392 más por 1000 (de 270 más a 546 más)	<b>RR 3,03</b> (2,40 a 3,83)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PASI: psoriasis area and severity index; PASI 75: Mejoría del 75% del PASI

**Explicaciones:**

a. Evidencia procedente de un solo estudio.

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

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada debido a la amplitud del intervalo de confianza, o a la heterogeneidad moderada entre algunos los estudios o a la no significación estadística al incluir el intervalo de confianza el valor nulo.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el tratamiento con los inhibidores de JAK puede ser útil para el tratamiento de la psoriasis con APs.

Apremilast

Apremilast vs. placebo

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

- **Juicio:** Pequeños

- **Evidencia procedente de la investigación:** Una RS<sup>256</sup> evaluó el efecto de apremilast frente a placebo en el dominio de psoriasis y respuesta PASI 75 (n=306). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Apremilast	placebo	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Respuesta PASI 75</b>					
(24 semanas) (1 estudio)	46/213 (21,6%)	10/93 (10,8%)	109 más por 1000 (de 6 más a 302 más)	<b>RR 2,01</b> (1,06 a 3,81)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PASI: psoriasis area and severity index; PASI 75: Mejoría del 75% del PASI

**Explicaciones:**

a. Se baja un nivel por imprecisión. El intervalo cruza la línea de efecto clínicamente no relevante. Ver riesgo de sesgo de este estudio

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

- **Juicio:** Baja

La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido a la existencia de imprecisión por tratarse de un solo estudio y porque el intervalo de confianza cruza la línea de efecto clínicamente no relevante.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el tratamiento con apremilast puede ser útil en el tratamiento de la psoriasis en pacientes con APs.

**EtD Pregunta 8. Tratamiento de la espondiloartritis axial (EspAax). Hábito tabáquico/obesidad**

**En pacientes con espondiloartritis axial, ¿el tabaco y la obesidad empeora la actividad de la enfermedad, la progresión radiográfica y la respuesta al tratamiento?**

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de EspAax.

Intervención (factores pronósticos): Fumador activo; Exfumador; Sobrepeso (overweight- IMC 25-29,9); Obesidad (IMC ≥ 30).

Comparación: No fumador; Normopeso.

Desenlaces/resultados (outcomes): Manifestaciones clínicas (Artritis: nº de articulaciones inflamadas y dolorosas; Afectación axial: ASAS40, ASDAS, BASDAI, BASFI, BASMI, Entesitis nº de entesis); Daño estructural radiológico: Axial (sindesmofitos) modified Stoke AS spine score (mSASSS), Periférico Sharp/van der Heijde method); Respuesta al tratamiento (Supervivencia del fármaco).

**a) ¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí

**Tabaquismo**

No fumadores vs. exfumadores

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

- **Juicio:** Pequeños/moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado tres estudios observacionales que evaluaron la influencia del tabaco en EspAax<sup>147-149</sup>. Se comparó ser no fumador frente a ser exfumador (n=272; n=421; n=401). En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	No Fumador	Ex fumador	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASDAS (2 estudios)</b>					
Cohorte SPACE (Exarchou 2022) AINE, FAMEsc, FAMEb	H 89 M 105	H 36 M 42	<b>ASDAS- PCR a 1 año (referencia no fumadores):</b> - <b>Todos: <math>\beta</math> 0,18</b> (IC 95% -0,03 a 0,39) - <b>Hombres: <math>\beta</math> 0,01</b> (IC 95% -0,30 a 0,31) - <b>Mujeres: <math>\beta</math> 0,38</b> (IC 95% 0,09 a 0,67); <b>p &lt; 0,05</b>		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a</sup> CRÍTICA

Desenlaces	No Fumador	Ex fumador	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
Zhao 2020 Anti-TNF	234	187	<p><b>ASDAS basal</b></p> <p>No fumadores 2,9 (2,4 a 3,4)</p> <p>Exfumadores 3,0 (2,4 a 3,5)</p> <p>p=0,042</p> <p><b>Reducción ASDAS a los:</b></p> <p>- <b>3m: <math>\beta</math> -0,07</b> (IC 95% -0,47 a 0,32);</p> <p>- <b>6m: <math>\beta</math> 0,02</b> (IC 95% -0,10 a 0,13);</p>		⊕⊕⊕⊕ BAJA CRÍTICA
<b>BASDAI (2 estudios)</b>					
Cohorte SPACE (Exarchou 2022) AINE, FAMEsc, FAMEb	H 89 M 105	H 36 M 42	<p><b>BASDAI Q2</b> (dolor axial)</p> <p>- <b>Hombres: <math>\beta</math> -0,40</b> (IC 95% -1,24 a 0,43)</p> <p>- <b>Mujeres: <math>\beta</math> 0,19</b> (IC 95% -0,65 a 1,02)</p> <p><b>BASDAI Q6</b> (duración de rigidez matutina)</p> <p>- <b>Hombres: <math>\beta</math> 0,06</b> (IC 95% -0,83 a 0,95)</p> <p>- <b>Mujeres: <math>\beta</math> 1,09</b> (IC 95% 0,16 a 2,02)</p> <p><b>P &lt;0,05</b></p>		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA* IMPORTANTE
Zhao 2020 Anti-TNF	234	187	<p><b>BASDAI basal</b></p> <p><b>No fumadores 6,4</b> (5,1 a 7,4)</p> <p><b>Exfumadores 6,8</b> (5,5 a 8,1)</p> <p><b>p=0,004</b></p> <p><b>BASDAI a los:</b></p> <p>- <b>3m: <math>\beta</math> -0,58</b> (IC 95% -1,41 a 0,25)</p> <p>- <b>6m: <math>\beta</math> 0,07</b> (IC 95% -0,11 a 0,24)</p>		⊕⊕⊕⊕ BAJA IMPORTANTE

Desenlaces	No Fumador	Ex fumador	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>BASFI (1 estudio)</b>					
Zhao 2020 Anti-TNF	234	187	<b>BASFI media basal</b> <b>No fumadores 6,0</b> (4,1 a 7,7) <b>Exfumadores 6,7</b> (5,0 a 8,3) <b>p&lt;0,001</b>  <b>BASFI a los:</b> <b>- 3m:</b> $\beta$ -0,59 (-1,40 a 0,22) <b>- 6m:</b> 0,03 (-0,18 a 0,23)		⊕⊕⊕⊖ BAJA IMPORTANTE
<b>Supervivencia fármaco inhibidores del TNF (1 estudio)</b>					
Registro BSRBR-AS Zhao 2019 Anti-TNF	224	177		<b>HR</b> <b>- Todas las causas</b> 0,68 (IC 95% 0,45 a 1,04) <b>- Infecciones</b> 1,03 (IC 95% 0,55 a 1,96) <b>- Otros eventos adversos</b> 1,02 (IC 95% 0,50 a 2,07) <b>- Ineficacia</b> 0,73 (0,39 a 1,37)	⊕⊕⊕⊖ BAJA IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

El coeficiente  $\beta$  se interpreta al igual que se hace con una diferencia de medias. Es decir, muestra la diferencia del valor medio extraído del modelo

a. Pequeño tamaño muestral y falta de información del periodo de seguimiento o del tiempo de cese del hábito tabáquico.

*No fumadores vs. fumadores*

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

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado tres RS<sup>150-152</sup> y 4 estudios observacionales<sup>147-149,153</sup> que evaluaron la influencia del tabaco en EspAax, comparando ser no fumador frente a fumador. En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:



Desenlaces	No Fumador	Fumador	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASDAS (3 estudios)</b>					
Wendling, 2017 (RS Wiecezorek, 2021)	NI	NI		Remisión por ASDAS <1,3 - <b>Basal: OR=0,22</b> (0,08-0,56) - <b>A los 2 años: OR=0,34</b> (0,13-0,87)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a</sup> CRÍTICA
Cohorte SPACE (Exarchou 2022) AINE, FAMEsc, FAMEb	H 89 M 105	H 35 M 17	<b>ASDAS- PCR a 1 año</b> (referencia no fumadores): - <b>Todos: <math>\beta</math> 0,24</b> (IC 95% -0,03 a 0,50) - <b>Hombres: <math>\beta</math> 0,15</b> (IC 95% -0,22 a 0,52) - <b>Mujeres: <math>\beta</math> 0,28</b> (IC 95% -0,12 a 0,67)		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a</sup> CRÍTICA
Zhao 2020 Anti-TNF	234	206	<b>ASDAS Basal</b> <b>No fumadores</b> 2,9 (IC 95% 2,4 a 3,4) <b>Fumadores</b> 3,0 (IC 95% 2,6 a 3,6); p=0,042  <b>ASDAS a los:</b> - <b>3m: <math>\beta</math> -0,01</b> (IC 95% -0,42 a 0,40); - <b>6m: <math>\beta</math> 0,10</b> (IC 95% 0,002 a 0,20) <b>p &lt; 0,05</b>		⊕⊕⊕⊕ BAJA CRÍTICA

Desenlaces	No Fumador	Fumador	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>BASDAI</b>					
Chen 2013 Fallahi 2013 Reed 2008 Kaan 2005 Mattey 2011 Zhang 2015 Sakellariou 2015 Chung 2012	40	35	<b>BASDAI (DE)</b> <b>No fumadores:</b> 3,84 (2,11) <b>Fumadores:</b> 4,30 (1,91) (p=0,283)	<b>OR:</b> 2,905 (IC 95% 0,922 a 9,155); p=0,069	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a</sup> IMPORTANTE
	113	47	<b>β</b> =0,05 (IC 95% 0-0,094; p=0,05)		
	104	22	<b>β</b> =1,39 (IC 95% 0,52-2,26; <b>p=0,002</b> )		
	24	24	BASDAI (media) fumadores 33,87±11,71 vs. no fumadores 19,54±10,95 <b>P=0,000</b>	<b>OR:</b> 1,83 (IC 95% 1,13–2,98) p=0,015	
	308	127	- No fumadores: 4,0 (2,0–6,0) - Fumadores: 5,0 (3,0–7,0) p=0,10	<b>OR</b> =1,62 (IC 95% 1,03-2,55; p=0,04)	
	185	56	<b>β</b> =14,75 IC 95% 7,0, 22,49; <b>p &lt;0,001</b>		
	50	56	- <b>No fumadores:</b> 3,2 ± 1,5 - <b>Fumadores:</b> 4,8 ± 2,3 <b>p&lt;0,001</b> <b>β=0,35; p&lt;0,001</b>		
RS Villaverde-García, 2016 (8 estudios)	174	123	- <b>No fumadores:</b> 4,3±2,1 - <b>Fumadores:</b> 4,6±1,9 - p=0,06 - <b>β 0,50</b> , (IC 95% 0,17-0,83; <b>p=0,003</b> )		
Wendling, 2017  (RS Wieczorek, 2021) (1 estudio)	NI	NI		Remisión por BASDAI < 3,6 - <b>Basal:</b> <b>OR</b> =0,39 (0,16-0,95) - <b>A los 2 años:</b> <b>OR</b> =0,31 (0,15-0,63)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a</sup> IMPORTANTE

Desenlaces	No Fumador	Fumador	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
Cohorte SPACE (Exarchou 2022) AINE, FAMEsc, FAMEb	H 89 M 105	H 35 M 17	<p><b>BASDAI 02</b> (dolor axial)</p> <p>- <b>Hombres:</b> <math>\beta</math> 0,58 (IC 95% (-0,43 a 1,59))</p> <p>- <b>Mujeres:</b> <math>\beta</math> 1,36 (IC 95% (0,19 a 2,53))</p> <p><b>P &lt;0,05</b></p> <p><b>BASDAI 03</b> (síntomas articulares periféricos)</p> <p>- <b>Hombres:</b> <math>\beta</math> -0,47 (IC 95% -1,49 a 0,55)</p> <p>- <b>Mujeres:</b> <math>\beta</math> 0,86 (IC 95% -0,40 a 2,12)</p> <p><b>BASDAI 06</b> (duración de rigidez matutina)</p> <p>- <b>Hombres:</b> <math>\beta</math> 0,58 (IC 95% (-0,50 a 1,65))</p> <p>- <b>Mujeres:</b> <math>\beta</math> 1,22 (IC 95% -0,07 a 2,50)</p>		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a</sup> IMPORTANTE
Zhao 2020 Anti-TNF	234	187	<p><b>BASDAI basal</b></p> <p><b>No fumador:</b> 6,4 (5,1 a 7,4)</p> <p><b>Fumador:</b> 7,2 (5,9 a 7,9)</p> <p><b>p=0,004</b></p> <p><b>BASDAI</b></p> <p>- <b>3m:</b> <math>\beta</math> -0,38 (-1,12 a 0,36)</p> <p>- <b>6m:</b> <math>\beta</math> 0,04 (-0,13 a 0,22)</p>		⊕⊕⊕⊕ BAJA CRÍTICA

Desenlaces	No Fumador	Fumador	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>BASFI</b>					
Chen 2013 Reed 2008 Kaan 2005 Matthey 2011 Zhang 2015 Sakellariou 2015 Chung 2012  RS Villaverde-García, 2016 (7 estudios)	40	35	Media (DE) - <b>No fumador:</b> 2,05 (2,16) - <b>Fumador:</b> 2,54 (2,30) $p=0,240$	BASFI ( $\geq 1,5$ vs. $< 1,5$ ) <b>OR</b> 1,661 (IC 95% 0,622 a 4,431); $p=0,311$	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a</sup> IMPORTANTE
	104	22	$\beta=1,02$ (IC 95% -0,12-2,15) $p=0,08$		
	24	24	BASFI media +DE - <b>Fumadores:</b> 40,04±18,55 - <b>No fumadores:</b> 22,75±16,40 $p=0,002$		
	308	127	- <b>No fumadores:</b> <b>4,0</b> (2,0–6,0) - <b>Fumadores:</b> <b>5,0</b> (3,0–8,0) $p < 0,0001$	<b>OR 1,39</b> (1,15–1,68) <b>p=0,0007</b>	
	191	120	Regresión multivariable: 0,618 (0,0108–1,22) $p=0,02$		
	50	56	- <b>No fumadores:</b> 4,2 ± 2,3 - <b>Fumadores:</b> 5,3 ± 2,8 $p=0,059$ $\beta=0,06$ $p=0,307$		
	174	123	- <b>No fumadores:</b> 2,8±2,3 - <b>Fumadores:</b> 3,4±2,2 <b>p=0,001</b> $\beta=0,38$ (IC 95% 0,07 a 0,69); $p=0,02$		
Zhao 2020 Anti-TNF	234	162	<b>BASFI media basal</b> <b>No fumadores:</b> <b>6,0</b> (4,1 a 7,7) <b>Fumadores:</b> <b>7,1</b> (5,5 a 8,5) <b>p&lt;0,001</b>  <b>BASFI a los:</b> - <b>3m:</b> $\beta$ 0,21 (-0,61 a 1,03) - <b>6m:</b> $\beta$ 0,02 (-0,19 a 0,23)		⊕⊕⊕⊕ BAJA IMPORTANTE

Desenlaces	No Fumador	Fumador	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>mSASSS</b>					
Sakellariou 2015 Chung 2012 Ramiro 2015  RS Villaverde-García, 2016 (3 estudios)	49	48	<p>Incremento de mSASSS a los 2 años por cada unidad incrementada de ASDAS (IC 95%).</p> <p>- <b>Todos:</b> fumadores 1,94 (1,00 a 2,87) vs. no fumadores 0,35 (0,04 a 0,65); <b>p&lt;0,001</b></p> <p>- <b>Hombres:</b> fumadores 2,15 (1,01 a 3,30) vs. no fumadores 0,44 (0,02 a 0,86); <b>p&lt;0,001</b></p> <p>- <b>Mujeres:</b> fumadoras 0,47 (-0,12 a 1,06) vs. no fumadoras 0,16 (-0,13 a 0,44); <b>p&lt;0,001</b></p>		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a</sup> CRÍTICA
	50	56	<b>β 0,25; p=0,001</b>		
	174	123	<b>β 0,54 (0,05 a 1,03); p=0,03</b>	<p><b>Inflamación en SI:</b> OR 1,57, p=0,02</p> <p><b>Inflamación de espalda:</b> OR 2,33, p&lt;0,001)</p> <p><b>Lesiones estructurales en SI:</b> OR 1,54, p=0,03)</p> <p><b>Lesiones estructurales en espalda:</b> OR 2,02, p=0,01)</p>	
Deminger 2018 Poddubnyy, 2012 RS Wieczorek, 2021 (2 estudios)	149	17	<p><b>Progresión de ≥ 2 unidades mSASSS a los 5 años:</b></p> <p>- <b>Todos:</b> OR=1,44 (0,50 a 4,14), p=0,50</p> <p>- <b>Hombres:</b> OR=3,33 (0,74 a 15,00), p=0,12</p> <p>- <b>Mujeres:</b> OR=0,48 (0,06 a 4,18), p=0,51</p>		⊕⊕⊕⊕ BAJA CRÍTICA
	147	63	<p><b>Progresión de ≥ 2 unidades mSASSS a los 2 años:</b></p> <p>OR=2,75 (1,25 a 6,05), p=0,012</p>		

Desenlaces	No Fumador	Fumador	Efecto absoluto (95% IC)	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
Sakellariou 2015, 13 Chung 2012 Ramiro 2015 RS Akar, 2017 (3 estudios)	556	643	<b>Progresión de <math>\geq 2</math> unidades mSASSS a los 2 años:</b> OR=2,75 (1,25 a 6,05), p=0,012	Resultado del metaanálisis: <b>Presencia de sindesmositos: OR: 2,02</b> con 95% IC (1,51–2,70). Heterogeneidad entre estudios: I <sup>2</sup> =23,0%, p=0,25	⊕⊕⊖⊖ BAJA CRÍTICA
Nikiphorou, 2020.	244	162	<b>Inflamación en columna por RMN: <math>\beta=1,69</math></b> [IC 95% 0,45 a 2,93]]; P < 0,05 <b>Daño estructural en SI por RMN: <math>\beta=0,57</math></b> (IC 95% 0,18 a 0,96)]; P < 0,05 <b>mSASSS score: <math>\beta=0,26</math></b> (IC 95% -0,35 a 0,86)		⊕⊕⊖⊖ BAJA CRÍTICA
<b>Supervivencia fármaco inhibidores del TNF</b>					
Registro BSR-BR-AS Zhao 2019 Anti-TNF	224	197		<b>HR</b> - <b>Todas las causas</b> 0,79 (IC 95% 0,53 a 1,20) - <b>Infecciones</b> 0,79 (IC 95% 0,40 a 1,54) - <b>Otros eventos adversos</b> 0,86 (IC 95% 0,41 a 1,78) - <b>Ineficacia</b> 1,44 (IC 95% 0,86 a 2,41)	⊕⊕⊖⊖ BAJA IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

El coeficiente  $\beta$  se interpreta al igual que se hace con una diferencia de medias. Es decir, muestra la diferencia del valor medio extraído del modelo

a. Pequeño tamaño muestral y falta de información del periodo de seguimiento o del tiempo de cese del hábito tabáquico.

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

- **Juicio:** Baja/muy baja

La calidad global de la evidencia fue considerada de baja a muy baja tanto para las variables críticas como para las importantes, debido a su condición de estudios observacionales y también al pequeño tamaño muestral, la falta de información sobre el periodo de seguimiento o del tiempo de cese del hábito tabáquico.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el tabaquismo podría aumentar la actividad de la enfermedad y la progresión radiográfica del daño estructural, así como disminuir la respuesta al tratamiento.

**Categoría de peso (índice de masa corporal IMC)**

Sobrepeso vs. normopeso

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

- **Juicio:** Pequeños/moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado dos RS<sup>154,155</sup> y un estudio observacional<sup>156</sup> que evaluaron la influencia del sobrepeso frente al normopeso en EspAax. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Sobrepeso	Normopeso	Efecto absoluto	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASAS 40</b>					
Micheroli 2017 inhibidores del TNF (12 meses)	NI	NI		<b>OR 0,62</b> (IC 95% 0,24 a 1,14)	⊕⊕⊖⊖ BAJA CRÍTICA
RS Gialouri 2023 (1 estudio)					

Desenlaces	Sobrepeso	Normopeso	Efecto absoluto	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASDAS**</b>					
Lidong 2021 inhibidores del TNF (1 estudio)	NI	NI	<b>ASDAS basal: *</b> <b><math>\beta</math> 0,14</b> (IC 95% -0,03 a 0,30; p=0,106)  <b><math>\Delta</math> ASDAS:</b> <b>- 3m: <math>\beta</math> 0,39</b> (IC 95% 0,02 a 0,76; p=0,04) <b>- 6m: <math>\beta</math> 0,52</b> (IC 95% 0,13 a 0,91; p=0,01) <b>- 9m: <math>\beta</math> 0,58</b> (IC 95% 0,07 a 1,09; p=0,026) <b>- 12m: <math>\beta</math> 0,38</b> (IC 95% -0,07 a 0,93; p=0,077)		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
<b>BASDAI</b>					
Al-Osami 2018 Lee 2017 Maas 2016 Micheroli 2017 Ottaviani 2012 Rosas 2017 RS Ortolan 2021 (6 estudios***)	578	748	<b>Diferencia de medias -0,09</b> (IC 95% -0,33 a 0,15) P=ns		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,c</sup> IMPORTANTE



Desenlaces	Sobrepeso	Normopeso	Efecto absoluto	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
Lidong 2021 inhibidores del TNF (1 estudio)	- 3m: 64 - 6m: 51 - 9m: 37 - 12m: 43	- 3m: 117 - 6m: 82 - 9m: 49 - 12m: 71	<b>BASDAI basal:</b> <b>β 0,10</b> (IC 95% -0,17 a 0,37; p=0,485)  <b>Δ BASDAI:</b> <b>- 3m: β 0,58</b> (IC 95% 0,13 a 1,02; p=0,011) <b>- 6m: β 0,69</b> (IC 95% 0,14 a 1,23; p=0,014) <b>- 9m: β 0,76</b> (IC 95% 0,07 a 1,45; p=0,031) <b>- 12m: β 1,20</b> (IC 95% 0,24 a 1,76; p=0,028)		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,c</sup> IMPORTANTE
<b>BASFI</b>					
Lidong 2021 inhibidores del TNF (1 estudio)	NI	NI	<b>β -0,05</b> (IC 95% -0,31 a 0,22; p=0,728)		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE
<b>Supervivencia del fármaco</b>					
Micheroli 2017 inhibidores del TNF (12 meses)  RS Gialouri 2023 (1 estudio)	NI	NI		<b>HR 0,98</b> (IC 95% 0,79 a 1,38; p=0,92)	⊕⊕⊕⊕ BAJA IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

\*El coeficiente β se interpreta al igual que se hace con una diferencia de medias. Es decir, muestra la diferencia del valor medio extraído del modelo.

\*\*No se especifica cómo se calcula el ASDAS, si con PCR o VSG.

\*\*\* los estudios incluidos en la RS no ajustan por factores de confusión.

a. Puntuación obtenida mediante la Escala de Newcastle Ottawa de 6 puntos (alto riesgo de sesgo).

b. Población asiática, con categorías de IMC diferentes: IMC bajo (<18,5); IMC normal (18,5-24); sobrepeso (IMC 24- 28); y obesidad (IMC >28).

c. Evaluación del riesgo de sesgo de la RS mediante herramienta ROBIS con resultado poco claro. Incluyen estudios con gran heterogeneidad clínica, analizando de forma conjunta aquellos de diseño transversal y observacionales, sin que realicen la mayoría de los estudios ajuste de resultados por posibles factores de confusión.

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

- **Juicio:** Baja

La calidad global de la evidencia fue considerada de baja a muy baja tanto para las variables críticas como para las importantes, al considerarse su condición de estudios observacionales y debido a los variables riesgos de sesgo, categorías de IMC diferentes al tratarse de población asiática, la inclusión de estudios con gran heterogeneidad clínica, o el análisis conjunto de estudios de diseño transversal y observacional, y la falta de ajuste de resultados por posibles factores de confusión.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el sobrepeso podría aumentar la actividad de la enfermedad, así como disminuir la respuesta al tratamiento.

Obesidad vs. normopeso

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

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:** Los mismos estudios de la comparación anterior<sup>154-156</sup> evaluaron la influencia de la obesidad frente al normopeso en EspAax. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Obesidad	Normopeso	Efecto absoluto	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASAS 40</b>					
Micheroli 2017 inhibidores del TNF (12 meses)	NI	NI		<b>OR 0,27</b> (IC 95% 0,09 a 0,70)	⊕⊕⊖⊖ BAJA CRÍTICA
RS Gialouri 2023 (1 estudio)					

Desenlaces	Obesidad	Normopeso	Efecto absoluto	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASDAS</b>					
Lidong 2021 inhibidores del TNF (1 estudio)	NI	NI	<b>ASDAS basal:</b> <b>*<math>\beta</math> 0,36</b> (IC 95% 0,15 a 0,57; $p=0,001$ ) <b><math>\Delta</math> ASDAS:</b> - 3m: <b><math>\beta</math> 0,56</b> (IC 95% 0,06 a 1,07; $p=0,029$ ) - 6m: <b><math>\beta</math> 0,79</b> (IC 95% 0,29 a 1,28; $p=0,002$ ) - 9m: <b><math>\beta</math> 0,63</b> (IC 95% 0,003 a 1,33; $p=0,048$ ) - 12m: <b><math>\beta</math> 0,69</b> (IC 95% 0,05 a 1,32; $p=0,034$ )		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup> CRÍTICA
Rosas 2017 inhibidores del TNF (12 meses)  RS Gialouri 2023 (1 estudio)	NI	NI	<b>ASDAS-VSG media (DE):</b> Obesos 2,58 (0,79) Normopeso 1,9 (0,83) $p=0,03$		
<b>BASDAI</b>					
Al-Osami 2018 Lee 2017 Maas 2016 Micheroli 2017 Ottaviani 2012 Rosas 2017 RS Ortolan 2021 (6 estudios)	335	748	<b>Diferencia de medias</b> <b>-0,78</b> (IC 95% -1,07 a -0,48) $p<0,05$		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,d</sup> IMPORTANTE

Desenlaces	Obesidad	Normopeso	Efecto absoluto	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
Lidong 2021 inhibidores del TNF (1 estudio)	- 3m: 25 - 6m: 24 - 9m: 14 - 12m: 22	- 3m: 117 - 6m: 82 - 9m: 49 - 12m: 71	<b>BASDAI basal:</b> <b><math>\beta</math> 0,63</b> (IC 95% 0,26 a 1,01; $p=0,001$ )  <b><math>\Delta</math> BASDAI:</b> <b>- 3m: <math>\beta</math> 0,80</b> (IC 95% 0,16 a 1,43; $p=0,014$ ) <b>- 6m: <math>\beta</math> 0,92</b> (IC 95% 0,21 a 1,62; $p=0,011$ ) <b>- 9m: <math>\beta</math> 1,21</b> (IC 95% 0,18 a 2,24; $p=0,021$ ) <b>- 12m: <math>\beta</math> 1,30</b> (IC 95% 0,14 a 2,05; $p=0,019$ )		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,c</sup> IMPORTANTE
<b>BASFI</b>					
Lidong 2021 inhibidores del TNF (1 estudio)	NI	NI	<b><math>\beta</math> 0,59</b> (IC 95% 0,22 a 0,96; $p=0,002$ )		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,c</sup> IMPORTANTE
<b>Supervivencia del fármaco</b>					
Micheroli 2017 inhibidores del TNF (12 meses)  RS Gialouri 2023 (1 estudio)	NI	NI		<b>HR 1,01</b> (IC 95% 0,63 a 1,65; $p=0,95$ )	⊕⊕⊕⊕ BAJA IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

\*El coeficiente  $\beta$  se interpreta al igual que se hace con una diferencia de medias. Es decir, muestra la diferencia del valor medio extraído del modelo.

Estudios observacionales

- a. Puntuación obtenida mediante la Escala de Newcastle Ottawa de 6 puntos (alto riesgo de sesgo).
- b. Evaluación de la calidad mediante la Escala Newcastle Ottawa 2010 realizada por los autores de la RS con resultado de riesgo de sesgo intermedio.
- c. Población asiática, con categorías de IMC diferentes: IMC bajo (<18,5); IMC normal (18,5-24); sobrepeso (IMC 24- 28); y obesidad (IMC >28).
- d. Evaluación del riesgo de sesgo de la RS mediante herramienta ROBIS con resultado poco claro. Incluyen estudios con gran heterogeneidad clínica, analizando de forma conjunta aquellos de diseño transversal y observacionales, sin que realicen la mayoría de los estudios ajuste de resultados por posibles factores de confusión.

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

- **Juicio:** Baja/muy baja

La calidad global de la evidencia fue considerada de baja a muy baja tanto para las variables críticas como para las importantes, debido a su condición de estudios observacionales y a los variables riesgos de sesgo, categorías de IMC diferentes al tratarse de población asiática, la inclusión de estudios con gran heterogeneidad clínica, o el análisis conjunto de estudios de diseño transversal y observacional, y la falta de ajuste de resultados por posibles factores de confusión.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que la obesidad podría aumentar la actividad de la enfermedad, así como disminuir la respuesta al tratamiento.

[Sobrepeso/obesidad vs. normopeso](#)

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

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:** Dos RS<sup>154,155</sup> y otro estudio observacional identificado<sup>158</sup> evaluaron la influencia del sobrepeso y obesidad frente al normopeso en EspAax. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Sobrepeso/ Obesidad	Normopeso	Efecto absoluto	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASDAS</b>					
Hernández-Breijo 2019 Maas 2016 Micheroli 2017 Rosas 2017 Rubio-Vargas 2016  RS Ortolan 2021 (5 estudios)	758	732	<b>Diferencia de medias -0,19</b> (IC 95% -0,29 a -0,09) P<0,05		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a</sup> CRÍTICA

Desenlaces	Sobrepeso/ Obesidad	Normopeso	Efecto absoluto	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>BASDAI</b>					
Hernández-Breijo 2019 Maas 2016 Micheroli 2017 Rosas 2017 Rubio-Vargas 2016 Al-Osami 2018 Durcan 2012 Lee 2017 O'Shea 2015 Ottaviani 2012  RS Ortolan 2021 (10 estudios)	1280	1224	<b>Diferencia de medias</b> <b>-0,39</b> (IC 95% -0,56 a -0,21) P<0,05		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a</sup> IMPORTANTE
<b>mSASSS</b>					
Hernández-Breijo 2019 RS Ortolan 2021 (1 estudio)	18	12		<b>OR 0,57</b> (IC 95% 0,11 a 3,04; p=0,51)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>b</sup> CRÍTICA
<b>Supervivencia del fármaco</b>					
Micheroli 2017 inhibidores del TNF (12 meses)  RS Ortolan 2021 (1 estudio)	NI	NI		<b>OR 4,35</b> (IC 95% 1,01 a 18,69; p=0,048)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>c,d</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

\*El coeficiente  $\beta$  se interpreta al igual que se hace con una diferencia de medias. Es decir, muestra la diferencia del valor medio extraído del modelo.

Estudios observacionales

a. Evaluación del riesgo de sesgo de la RS mediante herramienta ROBIS con resultado poco claro. Incluyen estudios con gran heterogeneidad clínica, analizando de forma conjunta aquellos de diseño transversal y observacionales, sin que realicen la mayoría de los estudios ajuste de resultados por posibles factores de confusión.

b. El intervalo de confianza es amplio e incluye la no significación estadística.

c. Evaluación de la calidad mediante la Escala Newcastle Ottawa 2010 realizada por los autores de la RS con resultado de riesgo de sesgo intermedio.

d. El intervalo de confianza es muy amplio.

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

- **Juicio:** Muy baja

La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja tanto para las variables críticas como para las importantes, debido a su condición de estudios observacionales y a los variables riesgos de sesgo, la inclusión de estudios con gran heterogeneidad clínica, o el análisis conjunto de estudios de diseño transversal y observacional y la falta de ajuste de resultados por posibles factores de confusión o por la imprecisión asociada al IC que cruzó la línea de no efecto.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el sobrepeso y la obesidad podrían aumentar la actividad de la enfermedad, así como disminuir la respuesta al tratamiento.

*Obesidad vs. no obesidad*

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

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:** Una RS<sup>154</sup> evaluó la influencia de la obesidad frente a la no obesidad en EspAax. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Sobrepeso	Normopeso	Efecto absoluto	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASAS 40</b>					
Micheroli 2017 inhibidores del TNF (12 meses)  RS Gialouri 2023 (1 estudio)	NI	NI	<b>%ASAS40:</b> - Normopeso: 44% - Sobrepeso: 40% - Obesidad: 29%  <b>p=0,02</b>		⊕⊕⊖⊖ BAJA CRÍTICA

Desenlaces	Sobrepeso	Normopeso	Efecto absoluto	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>ASDAS</b>					
Micheroli 2017 Rosas 2017  RS Gialouri 2023 (2 estudios)	NI	NI	<b>Mejoría ASDAS <math>\geq 1,1</math>:</b> - Normopeso: 59% - Sobrepeso: 46% - Obesidad: 37% <b>p=0,003</b> <b>ASDAS &lt;1,3:</b> - Normopeso: 29% - Sobrepeso: 15% - Obesidad: 10% <b>p=0,001</b>	<b>ASDAS <math>\leq 2,1</math>:</b> <b>OR 4,64</b> (IC 95% 1,02 a 24,13; p=0,02)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup> CRÍTICA
<b>BASDAI</b>					
Micheroli 2017 Rosas 2017  RS Gialouri 2023 (2 estudios)	NI	NI	<b>%BASDAI50:</b> - Normopeso: 48% - Sobrepeso: 40% - Obesidad: 33% <b>p=0,006</b>	<b>BASDAI <math>\leq 4</math>:</b> <b>OR 3,5</b> (IC 95% 0,84 a 17,19; p=0,05)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup> IMPORTANTE



Desenlaces	Sobrepeso	Normopeso	Efecto absoluto	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Supervivencia del fármaco</b>					
Anti-TNF Rosas 2017  RS Gialouri 2023 (1 estudio)	NI	NI	<b>Duración del tratamiento años media (DE)</b> - Obesos: 1,01 (0,79) - No obesos: 1,85 (1,65) <b>p=0,08</b>		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a</sup> IMPORTANTE
IL-17 Armagan 2022  RS Gialouri 2023 (1 estudio)	NI	NI	<b>Tasa de interrupción %</b> <b>29% obesos vs. 50% no obesos</b> <b>p=0,013</b>	<b>Riesgo de interrupción</b> <b>HR 0,45</b> <b>(IC 95% 0,27 a 0,90;</b> <b>p=0,008)</b>	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>d</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

- a. La evaluación de la calidad del estudio de Rosas et. mediante la Escala Newcastle Ottawa 2010 realizada por los autores de la RS tiene como resultado un riesgo de sesgo intermedio.
- b. Existen diferencias entre los resultados de los distintos estudios.
- c. En uno de los estudios, el tamaño muestral es pequeño y los intervalos de confianza son muy amplios.
- d. Evaluación de la calidad mediante la Escala Newcastle Ottawa 2010 realizada por los autores de la RS con resultado de riesgo de sesgo intermedio.

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

- **Juicio:** Baja/muy baja

La calidad global de la evidencia fue considerada de baja a muy baja tanto para las variables críticas como para las importantes, debido a su condición de estudios observacionales y a los variables riesgos de sesgo, la inclusión de estudios con gran heterogeneidad clínica, o el análisis conjunto de estudios de diseño transversal y observacional o por la imprecisión asociada al IC que cruzó la línea de no efecto.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que la obesidad podría aumentar la actividad de la enfermedad, así como disminuir la respuesta al tratamiento.

## EtD Pregunta 15. Tratamiento de la artritis psoriásica (APs). Hábito tabáquico/obesidad

En pacientes con artritis psoriásica o espondiloartritis axial, ¿el tabaco y la obesidad empeora la actividad de la enfermedad, la progresión radiográfica y la respuesta al tratamiento?

Paciente: Pacientes adultos ( $\geq 18$  años) diagnosticados de APs.

Intervención (factores pronósticos): Fumador activo; Exfumador; Sobrepeso (overweight- IMC 25-29,9); Obesidad (IMC  $\geq 30$ ).

Comparación: No fumador; Normopeso.

Desenlaces/resultados (outcomes): Manifestaciones clínicas (Artritis: n° de articulaciones inflamadas y dolorosas; Afectación axial: ASAS40, ASDAS, BASDAI, BASFI, BASMI, Entesitis n° de entesis); Daño estructural radiológico: Axial (sindesmofitos) modified Stoke AS spine score (mSASSS), Periférico Sharp/van der Heijde method); Respuesta al tratamiento (Supervivencia del fármaco).

### a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí

### Tabaquismo

Fumadores vs. no fumadores

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

- **Juicio:** Pequeños/inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado tres estudios que evaluaron la influencia del tabaco en APs. Se comparó secukinumab frente a placebo<sup>264</sup> (n=1465); o se recogieron datos de pacientes en tratamiento con inhibidores del TNF<sup>265</sup> (n=102), o en tratamiento con diferentes biológicos<sup>266</sup> (inhibidores del TNF, anti-IL17/IL-23; n=2301). En la siguiente tabla se resumen los resultados globales por desenlace:

Desenlaces	Fumadores	No fumadores	Efecto absoluto/ diferencias	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Índice SvH</b>					
Secukinumab (1 estudio)	FUTURE 1 n=104 FUTURE 5 n=176 (19,1%)	FUTURE 1 n=435 FUTURE 5 n=750 (80,9%)	Progresión anual  <b>-0,03</b> (IC 95% -0,37 a 0,31)		⊕⊕⊖⊖ BAJA CRÍTICA
Anti-TNF (1 estudio)	33 (32,4%)	69 (67,6%)		Adherencia al tratamiento: Fumadores: <b>Mediana años 6,4</b> <b>HR 1,35</b> (IC95% 0,96 a 1,93; p=0,08)  Según fármaco: A los <b>5 años</b>  - infliximab 67,2% - etanercept 30,8% - adalimumab 71,2%	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA <sup>a,b</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

a. Pequeño tamaño muestral y periodo de seguimiento corto.

b. IC95% que cruza la línea del no efecto.

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

- **Juicio:** Baja/moderada

La calidad global de la evidencia fue considerada baja para las variables críticas, al considerarse su condición de estudios observacionales y muy baja para las importantes, debido también al pequeño tamaño muestral y periodo de seguimiento corto de los estudios y a la imprecisión asociada al IC que cruza la línea de no efecto.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el tabaquismo podría aumentar el daño estructural radiológico en las personas fumadoras frente a las no fumadoras. También habría un mayor riesgo de perjudicar la respuesta al tratamiento (supervivencia del fármaco/ o discontinuación del tratamiento).

**Categoría de peso (índice de masa corporal IMC)**

Sobrepeso vs. normopeso

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

- **Juicio:** Pequeños/inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado tres estudios que evaluaron la influencia del sobrepeso frente al normopeso en APs. Se evaluó la supervivencia de adalimumab a los 9 años de seguimiento<sup>268</sup> (n=199); o la de varios FAMEb/sd (inhibidores del TNF en el 91% de los casos) a los 12 meses<sup>269</sup> (n=774), o el impacto del IMC basal en la respuesta a abatacept subcutáneo con un seguimiento de 24 semanas<sup>270</sup> (n=422). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Sobrepeso	Normopeso	Efecto absoluto	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>NAT y NAD</b>					
Anti-TNF (12 meses) (1 estudio)	285	306	<b>NAT</b> media (DE) Sobrepeso: 5,78 (7,17) Normopeso: 4,7 (5,31) p=0,05  <b>NAD</b> media (DE) Sobrepeso: 9,18 (10,36) Normopeso: 8,2 (9,23) p=0,25		⊕⊕⊖⊖ BAJA CRÍTICA

Desenlaces	Sobrepeso	Normopeso	Efecto absoluto	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Índice SvH</b>					
Abatacept (24 semanas) (1 estudio)	ABA: 75  PBO: 55	ABA: 29  PBO: 34		Con ABA: <b>OR 1,15</b> (IC 95% 0,5 a 2,68) p=0,739  Con PBO: <b>OR 1,22</b> (IC 95% 0,5 a 2,9) p=0,660	⊕⊕⊖⊖ BAJA CRÍTICA
<b>Supervivencia del fármaco</b>					
Adalimumab (9 años) (1 estudio)	-	-		Discontinuación fármaco <b>OR 0,91</b> (IC 95% 0,5-1,68) p=0,773	⊕⊕⊖⊖ BAJA IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

Estudios observacionales

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

- **Juicio:** Baja

La calidad global de la evidencia fue considerada baja al considerarse su condición de estudios observacionales.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el sobrepeso podría aumentar el NAT/NAD y el daño estructural radiológico en las personas con sobrepeso frente a las de normopeso. También habría un mayor riesgo de perjudicar la respuesta al tratamiento (discontinuación del tratamiento).

Obesidad vs. normopeso

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

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado cinco estudios que evaluaron el efecto de la obesidad frente al normopeso en APs. Tres ya se han referenciado anteriormente<sup>268-270</sup>. Los otros dos evaluaron la supervivencia de ustekinumab tras 12 meses de tratamiento<sup>271</sup> (n=160) o la supervivencia de varios FAMEb a los 5 años<sup>266</sup> (n=2301). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Obesidad	Normopeso	Efecto absoluto	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>NAT y NAD</b>					
Anti-TNF (12 meses) (1 estudio)	183	306	<b>NAT media (DE)</b> Obesidad: 4,88 (5,34) Normopeso: 4,7 (5,31) p=0,73  <b>NAD media (DE):</b> Obesidad: 8,72 (9,80) Normopeso: 8,2 (9,23) p=0,58		⊕⊕⊕⊖ BAJA CRÍTICA
<b>Índice SvH</b>					
Abatacept (24 semanas) (1 estudio)	ABA: 101 PBO: 112	ABA: 29 PBO: 34		Con ABA: <b>OR 0,87</b> (IC 95% 0,38 a 1,96); p=0,728  Con PBO: <b>OR 1,17</b> (IC 95% 0,54 a 2,56); p=0,694	⊕⊕⊕⊖ BAJA CRÍTICA

Desenlaces	Obesidad	Normopeso	Efecto absoluto	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>Supervivencia del fármaco</b>					
Adalimumab (9 años) (1 estudio)	-	-		Discontinua- ción fármaco <b>OR 0,53</b> (IC 95% 0,22 a 1,23) p=0,136	⊕⊕⊕⊖ BAJA IMPORTANTE
Ustekinumab (12 meses) (1 estudio)	-	-	La obesidad a nivel basal no se asoció al riesgo de interrupción de ustekinumab tras 12 meses de seguimiento.		⊕⊕⊕⊖ MUY BAJA <sup>a</sup> IMPORTANTE
Varios FAMEb (5 años) (1 estudio)	-	-		Supervivencia a los 5 años: <b>HR 1,126</b> (IC 95% 0,99 a 1,28) p>0,05	⊕⊕⊕⊖ BAJA IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

Estudios observacionales

a. Evaluación de la calidad mediante la Escala Newcastle Ottawa 2010 realizada por los autores de la RS con resultado de riesgo de sesgo intermedio.

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

- **Juicio:** Baja/muy baja

La calidad global de la evidencia fue considerada baja para las variables críticas, al considerarse su condición de estudios observacionales y muy baja para algunas de las importantes, según la evaluación de la calidad realizada por los autores de la RS que los incluyen.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que la obesidad podría aumentar el NAT/NAD en las personas con obesidad frente a las de normopeso. La evidencia no es concluyente en cuanto a si también se aumentaría el daño

estructural radiológico o habría un mayor riesgo de perjudicar la respuesta al tratamiento (discontinuación/supervivencia del fármaco).

Obesidad vs. no obesidad

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

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han identificado dos estudios que evaluaron el efecto de la obesidad frente a la no obesidad en APs. Se recogieron datos de pacientes en tratamiento con inhibidores del TNF durante 3-6 meses<sup>272</sup> (n=1271) o en tratamiento con ustekinumab tras 12 meses de seguimiento<sup>273</sup> (n=58). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Obesidad	Normopeso	Efecto absoluto	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e importancia del desenlace (GRADE)
<b>NAT y NAD</b>					
Anti-TNF (3-6 meses) (1 estudio)	-	-	No hay diferencias significativas en cuanto al cambio en el recuento de NAD entre basal y 3 o 6 meses de seguimiento en pacientes que inician un primer inhibidor del TNF.		⊕⊕⊖⊖ BAJA CRÍTICA
<b>Supervivencia del fármaco</b>					
Anti-TNF (3-6 meses) (1 estudio)	-	-		<b>HR 1,64</b> (IC 95% 1,32 a 2,03)	⊕⊕⊖⊖ BAJA IMPORTANTE
Ustekinumab (12 meses) (1 estudio)	-	-	La obesidad a nivel basal se asoció a una mayor tasa de interrupción de ustekinumab tras 12 meses de seguimiento (63,6% vs. 13,9%, p=0,0001).		⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA <sup>a</sup> IMPORTANTE

RR: riesgo relativo; ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Explicaciones:**

Estudios observacionales

a. Evaluación de la calidad mediante la Escala Newcastle Ottawa 2010 realizada por los autores de la RS con resultado de riesgo de sesgo intermedio.

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

- **Juicio:** Baja/muy baja

La calidad global de la evidencia fue considerada baja para las variables críticas, al considerarse su condición de estudios observacionales y muy baja para algunas de



las importantes, según la evaluación de la calidad realizada por los autores de la RS que los incluyen.

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

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

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que la obesidad podría aumentar el riesgo de perjudicar la respuesta al tratamiento (supervivencia del fármaco) en las personas obesas frente a las no obesas. La evidencia no es concluyente en cuanto a si se aumentaría también el NAT/NAD.

## Anexo 7. Metodología utilizada para calcular la Carga de enfermedad

### 1. Objeto de estudio

Las patologías a estudiar se han definido según los siguientes códigos de la CIE-10<sup>384</sup>:

- **M45** espondilitis anquilosante (espondiloartritis axial)
- **L405** artritis psoriásica

El código L405, que en principio se engloba dentro del capítulo XII de la CIE-10, consagrado a las enfermedades de la piel, recoge realmente los siguientes códigos correspondientes al capítulo XIII, que engloba las enfermedades osteomioarticulares:

- M070\* Artropatía psoriásica interfalángica distal (L405+)
- M071\* Artritis mutilante (L405+)
- M072\* Espondilitis psoriásica (L405+)
- M073\* Otras artropatías psoriásicas (L405+)
- M090\* Artritis juvenil en la psoriasis (L405+)

Según las reglas de codificación de la CIE-10, estas rúbricas con asterisco deben presentarse siempre asociadas a un código con el símbolo (+), que es el que se utiliza para las estadísticas de mortalidad y morbilidad.

Este es el criterio que se ha seguido para seleccionar los casos en todas las fuentes consultadas para la realización de la presente estimación de carga de enfermedad. El ámbito demográfico es la población residente en España, y el año de referencia el 2019, correspondiente a la última edición disponible del estudio mundial de carga de enfermedad. No es posible trazar una evolución temporal de la carga de enfermedad de la EspAax y la APs, al no estar disponibles mediciones periódicas y continuadas de prevalencias de ambas patologías.

## 2. Procedimiento de estimación y fuentes de información

### 2.A. Años de vida perdidos (AVP)

Los Años de Vida Perdidos (AVP) son el indicador del componente de mortalidad de la carga de enfermedad. Mide los años no vividos como consecuencia de la muerte prematura por cada causa de enfermedad o lesión. Los AVP son el resultado del producto del número de fallecimientos por una causa, sexo y edad, multiplicado por lo que se pierde con cada muerte, definido por una tabla de mortalidad de referencia.

$$AVP_{x,j} = D_{x,j} \times e_x^{std}$$

donde

$AVP_{x,j}$  son los años de vida perdidos de la edad  $x$  y la causa  $j$

$D_{x,j}$  son las defunciones de la edad  $x$  y la causa  $j$

$e_x^{std}$  es la esperanza de vida a la edad  $x$  de la tabla estándar de referencia

El número de fallecimientos por EspAax y APs se ha obtenido de la estadística oficial de defunciones por causa de muerte publicada por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Dado que se trata de enfermedades con muy pocas defunciones, y con el fin de estabilizar los cálculos y reducir la variabilidad propia de las medidas con bajo número de observaciones, se ha calculado la distribución promedio de los cinco últimos años de defunciones (2017-2021, cuyo año central es 2019, que es el año de referencia de nuestra estimación).

Como tabla de mortalidad de referencia para el cálculo de los AVP (número de años perdidos por muerte) se ha tomado la utilizada en el GBD2019<sup>385</sup>.

### 2.B. Años vividos con discapacidad y mala salud (AVD)

Los Años vividos con discapacidad y mala salud (AVD) son el indicador del componente de efectos no mortales (discapacidad, morbilidad, mala salud) de la carga de enfermedad de una población. Mide los años vividos en un estado de salud distinto a la salud óptima como consecuencia del padecimiento de una enfermedad o lesión. La estimación de los AVD es más compleja que la de los AVP. Requiere sintetizar en una escala que va de 0 (perfecta salud) a 1 (peor estado de salud posible) el nivel de impacto de cada enfermedad. Para cada una de ellas, además, suelen proponerse distintos valores para cada estadio o fase en función de su gravedad o severidad. En su expresión más sintética, los AVD son el resultado del producto del número de personas prevalentes por una causa de enfermedad, sexo y edad,

multiplicado por el grado de pérdida (factor de discapacidad entre 0 y 1) respecto a la salud óptima (0 pérdida) con que se vive cada año de vida.

$$AVD_{xj} = P_{xj} \times dw_{js}$$

donde

$AVD_{xj}$  son los años vividos con discapacidad o mala salud en la edad x por la causa j

$P_{xj}$  son las personas prevalentes de la edad x y la causa j

$dw_{js}$  es el factor de discapacidad (disability weight) para la causa j y el nivel de gravedad s

La información de los factores de discapacidad (DW) para la EspAax y la APs se ha tomado del GBD2019<sup>41</sup>. En el GBD2019 no existen estimaciones específicas de DW para la EspAax y la APs. Asumiendo el grado de desviación respecto de la medida real que esto puede suponer, se han utilizado los DW estimados para el grupo conjunto de "otras enfermedades musculoesqueléticas". El GBD2019 asigna siete niveles de severidad a las consecuencias no mortales de este grupo de causas:

Nivel de severidad	Factor de discapacidad	Proporción de personas afectadas
0-Asintomático	0	28%
1-Leve localizado(1)	0,023	22%
2-Leve localizado(2)	0,028	20%
3-Moderado localizado	0,115	10%
4-Severo localizado	0,163	6%
3-Moderado generalizado	0,312	7%
4-Severo generalizado	0,572	7%

En el GBD2019 existen estimaciones de DW para la psoriasis. Sin embargo, se considera que estos factores de discapacidad son utilizables para aquellos tipos de psoriasis susceptibles de remisión, lo que no es actualmente aplicable a la artritis psoriásica. Por esta razón, a efectos de la estimación de la carga de enfermedad se conceptualiza la APs como una enfermedad reumatológica antes que como una enfermedad de la piel, y por ello se utilizan para ella también los DW del grupo de otras enfermedades osteomioarticulares.

Como medida de prevalencia se han tomado los valores publicados para la población española en la literatura más reciente disponible<sup>7,8,19,386-394</sup>. Esto valores, tanto expresados en términos de número de personas como en forma de proporción sobre

la población, presentan algunas diferencias entre sí según la publicación incluso teniendo como base el mismo estudio o encuesta. Todas ellas se encuentran dentro de los rangos establecidos para la población mundial según distintos estudios<sup>395-401</sup>.

Las prevalencias de EspAax varían entre 0,26 y 0,54 por ciento de la población adulta (20 y más años de edad). Las prevalencias de APs varían entre 0,54 y 0,75 por ciento, también en población adulta. En este último caso se hace distinción entre hombres (0,54) y mujeres (0,95). En ambas patologías se han tomado los valores más altos de prevalencias disponibles, considerando que todavía actualmente hay un cierto grado de retraso diagnóstico que hace que personas realmente afectadas por estas enfermedades no consten como tales.

No ha sido posible encontrar prevalencias específicas por edad y sexo de EspAax y APs para la población española. Esto es imprescindible para llevar a cabo la estimación de la carga de enfermedad (cálculo de los AVD). Por esta razón, la estructura relativa por edad y sexo para toda España por estas enfermedades observada en el Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD), tanto de hospitalizaciones como de consultas ambulatorias especializadas (promedio del quinquenio 2017-2021), se ha aplicado a las medidas de prevalencia total, con el objetivo de obtener una distribución por edad y sexo de las mismas.

Siguiendo el procedimiento señalado anteriormente, se han aplicado los factores de discapacidad por grado de severidad a la proporción correspondiente de personas prevalentes por sexo y edad de cada enfermedad. El resultado se ha agregado en un valor único (AVD) para cada sexo y grupo de edad.

## **2.C. Años de vida ajustados por discapacidad y mala salud (AVAD)**

Los Años de vida ajustados por discapacidad y mala salud (AVAD) son el indicador final que mide la carga de enfermedad en una población. Aúnan los efectos mortal y no mortal de las distintas enfermedades y lesiones. Son el agregado de los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) y los años vividos en un estado distinto a la salud óptima (AVD).

$$AVAD=AVP + AVD$$

La ausencia de series temporales continuadas de prevalencias de EspAax y APs imposibilita la estimación de la evolución temporal de la carga de enfermedad por ambas enfermedades

## Anexo 8. Declaración de intereses

Juan D. Cañete Crespillo ha recibido financiación de Abbvie, Janssen y UCB para la asistencia a cursos/congresos y honorarios de Nordic en concepto de ponencias, y honorarios de IMIDomics en concepto de consultorías para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Petra Díaz del Campo Fontecha ha declarado ausencia de intereses en relación con esta Guía de Práctica Clínica.

David Díaz Valle ha recibido financiación de Esteve Pharmaceutica, Tedec Meiji y Thea Laboratories para la asistencia a cursos/congresos y honorarios de Abbvie, Bausch & Lomb, Esteve, Santen y UCB en concepto de ponencias.

Agnès Fernández Clotet ha recibido financiación de Abbvie, Dr. Falk, Ferring, Janssen, Pfizer y Takeda para la asistencia a cursos/congresos y honorarios de Janssen y Pfizer en concepto de ponencias.

Amparo López Esteban ha declarado ausencia de intereses en relación con esta Guía de Práctica Clínica.

Clementina López Medina ha recibido financiación de Abbvie, Lilly, MSD, Novartis y UCB para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, Janssen, Lilly, Novartis y UCB en concepto de ponencias; financiación de Janssen para programas educativos o cursos; honorarios de Abbvie, Lilly, Novartis y UCB en concepto de consultorías para compañías farmacéuticas u otras tecnologías y ayuda económica de Abbvie, Lilly, Novartis y UCB para la financiación de una investigación.

Antonio Manfredi Díaz ha declarado ausencia de intereses en relación con esta Guía de Práctica Clínica.

Ana Isabel Martín Mancheño ha declarado ausencia de intereses en relación con esta Guía de Práctica Clínica.

Carlos Montilla Morales ha recibido financiación de Abbvie, Lilly, MSD y Pfizer para la asistencia a cursos/congresos.

Mireia Moreno Martínez-Losa ha recibido financiación de Abbvie, Amgen, Janssen, Novartis, Pfizer y UCB para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, Amgen, Lilly, Novartis, Pfizer y UCB en concepto de ponencias; financiación de Abbvie, Novartis y UCB para programas educativos o cursos y honorarios de Abbvie, Janssen y Novartis, en concepto de consultorías para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Manuel José Moreno Ramos ha recibido financiación de Abbvie, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer y UCB para la asistencia a cursos/congresos, en concepto de

ponencias, para programas educativos o cursos, en concepto de consultorías para compañías farmacéuticas u otras tecnologías y para programas educativos o cursos para la unidad.

Victoria Navarro Compán ha recibido financiación de Abbvie, ASAS, BMS, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, SER y UCB para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, ASAS, BMS, Fresenius Kabi, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, SER y UCB en concepto de ponencias; financiación de Abbvie, ASAS, BMS, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, SER y UCB para programas educativos o cursos; financiación de Abbvie, Novartis y Pfizer por participar en una investigación; honorarios de Abbvie, Alfasigma, Galapagos, Lilly, Moonlake, MSD, Novartis, Pfizer y UCB en concepto de consultorías para compañías farmacéuticas u otras tecnologías; ayuda económica de Novartis y Pfizer para la financiación de una investigación y financiación de Abbvie, BMS, Galapagos, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche y UCB, para programas educativos o cursos para la unidad.

Julio Ramirez García ha recibido financiación de Abbvie, Janssen, Galápagos, Lilly, Novartis Sanofi y UCB para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, Amgen, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer y SER en concepto de ponencias; financiación de Novartis y Pfizer por participar en una investigación; honorarios de Abbvie, Janssen, Novartis y UCB en concepto de consultorías para compañías farmacéuticas u otras tecnologías; ayuda económica de Novartis y Pfizer para la financiación de una investigación y financiación de Abbvie, Janssen y Novartis, para programas educativos o cursos para la unidad.

Josep Riera Monroig ha recibido financiación de Abbvie, Almirall, Johnson&Johnson, Lilly, Novartis y UCB para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, Almirall, Amgen, Johnson&Johnson, LeoPharma, Lilly, Novartis y UCB en concepto de ponencias; financiación de Abbvie, Almirall y Johnson&Johnson por participar en una investigación; honorarios de Abbvie, Almirall, Johnson&Johnson, LeoPharma, Lilly y Novartis en concepto de consultorías para compañías farmacéuticas u otras tecnologías, y financiación de Johnson&Johnson, Lilly y Novartis para programas educativos o cursos para la unidad.

## Bibliografía

1. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
3. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:iil-44.
4. Sociedad Española de Reumatología. ESPOGUÍA: guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. [[monografía en internet]]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2009 [updated [20 septiembre 2013]].
5. Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo.* 2012;64(2):66-70.
6. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de sanidad. Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 [Febrero 2018]. Disponible en: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2023/01/manual\\_elaboracion\\_gpc\\_man\\_0.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2023/01/manual_elaboracion_gpc_man_0.pdf).
7. Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. [[monografía en internet]]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2015. Disponible en [https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/GPC\\_-Tratamiento\\_EspAax\\_APs\\_DEF.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/GPC_-Tratamiento_EspAax_APs_DEF.pdf).
8. Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Actualización. Sociedad Española de Reumatología, Madrid. 2017. Disponible en [https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ESPOGUÍA-actualizaci%C3%B3n-2017\\_DEF\\_web.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ESPOGUÍA-actualizaci%C3%B3n-2017_DEF_web.pdf).
9. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj.* 2004;328(7454):1490.
10. Centro Oxford de Medicina basada en la evidencia CEBM (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>).
11. Klugar M, Kantorová L, Pokorná A, Líčeník R, Dušek L, Schünemann HJ, et al. Visual transformation for guidelines presentation of the strength of recommendations and the certainty of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2022;143:178-85.
12. Sabalet T, Blasco JA, Gracia FJ, Engelhard R. The use of GRADE terminology to express the strength of recommendations and quality of Evidence for adoption or adaptation of recommendations for updating Clinical Practice Guidelines. Poster session presented at Making Health Choice Transparent, Equitable and Efficient. 20 Guidelines In-



- ternational Network Conference; 2022 September 21-24; Toronto (Canada). In Abstract Book Guidelines International Network Conference. P 53.
13. Akkoc N, Khan MA. Ankylosing Spondylitis and the Spondyloarthropathies. In: Weissman R, Heijden vd, eds, editor. *Epidemiology of Ankylosing Spondylitis and related Spondyloarthropathies*: Philadelphia Mosby Elsevier; 2006. p. 117-31.
  14. Muñoz-Fernández S, de Miguel E, Cobo-Ibáñez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MA, et al. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):498-503.
  15. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):441-76.
  16. Collantes E, Veroz R, Escudero A, Muñoz E, Muñoz MC, Ciscal A, et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. *Joint Bone Spine*. 2000;67(6):516-20.
  17. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(4):650-7.
  18. Grupo de Trabajo del Proyecto EPISER2016. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España. Estudio EPISER2016. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2018.
  19. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15(2):90-6.
  20. Fernández Sueiro JL, Juanola Roura X, Cañete Crespillo Jde D, Torre Alonso JC, García de Vicuña R, Queiro Silva R, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis]. *Reumatol Clin*. 2011;7(3):179-88.
  21. Juanola Roura X, Zarco Montejó P, Sanz Sanz J, Muñoz Fernández S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF, et al. [Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in spondyloarthritis except for psoriatic arthritis]. *Reumatol Clin*. 2011;7(2):113-23.
  22. Estrategia en enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/abordajeCronicidad/docs/Estrategia\\_en\\_enfermedades\\_reumaticas\\_Accesible.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/abordajeCronicidad/docs/Estrategia_en_enfermedades_reumaticas_Accesible.pdf).
  23. van der Linden S; van der Heijde D. Classification of spondyloarthropathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt M, Weissman MH, editors. *Reumatology*: Edinburgh: Mosby (Elsevier); 2003. p. 1149-51.
  24. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90.
  25. Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28):S6-10.
  26. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):65-73.

27. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Landewé RB. Comorbidities in patients with spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(3):523-38.
28. Mercieca C, van der Horst-Bruinsma IE, Borg AA. Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(8):434.
29. Cauli A, Mathieu A. Psoriatic arthritis: genetics and pathogenesis. *Reumatismo.* 2012;64(2):71-8.
30. Gladman DD, Farewell VT. HLA studies in psoriatic arthritis: current situation and future needs. *J Rheumatol.* 2003;30(1):4-6.
31. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):233-9.
32. Eder L, Zisman D, Barzilai M, Laor A, Rahat M, Rozenbaum M, et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol.* 2008;35(5):877-82.
33. Tam LS, Shang Q, Li EK, Tomlinson B, Chu TT, Li M, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1322-31.
34. Jones SM, Harris CP, Lloyd J, Stirling CA, Reckless JP, McHugh NJ. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(11):904-9.
35. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls—the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(5):718-23.
36. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298(7):321-8.
37. Murray CJL, Lopez A. *The Global Burden of Disease.* Harvard University Press-World Health Organization, 1996.
38. Pereira J, Cañón J, 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.
39. 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.
40. Murray CJL, Lopez AD. Measuring global health: motivation and evolution of the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2017;390(10100):1460-4.
41. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204-22.
42. Webers C, Ortolan A, Sepriano A, Falzon L, Baraliakos X, Landewé RBM, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):130-41.

43. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):285.
44. Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, Supronik J, Martin R, Talloczy Z, et al. Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):447-62.
45. Huang F, Sun F, Wan WG, Wu LJ, Dong LL, Zhang X, et al. Secukinumab provided significant and sustained improvement in the signs and symptoms of ankylosing spondylitis: results from the 52-week, Phase III China-centric study, MEASURE 5. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(21):2521-31.
46. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, Hall S, Kameda H, Kivitz AJ, et al. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(1):110-20.
47. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19-34.
48. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10163):2441-51.
49. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespessailles E, Rahman P, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):599-611.
50. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim TH, Maksymowych WP, Østergaard M, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10217):53-64.
51. van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A, Baraliakos X, Poddubnyy D, Kivitz A, et al. Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):595-604.
52. van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X, Brown MA, Dobashi H, Dougados M, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(4):515-26.
53. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1340-7.
54. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004-13.

55. Ortolan A, Webers C, Sepriano A, Falzon L, Baraliakos X, Landewé RB, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological interventions: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):142-52.
56. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;394(10214):2108-17.
57. van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, Deodhar A, Inman RD, Kameda H, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(11):1515-23.
58. Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, Maksymowych WP, van der Heijde D, Kim TH, et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10349):369-79.
59. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis results after up to 8 years of infliximab treatment. *Arthritis and Rheumatism.* 2011;63(10).
60. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1388-98.
61. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):93-102.
62. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1455-61.
63. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(8):2091-102.
64. Baraliakos X, Borah B, Braun J, Baeten D, Laurent D, Sieper J, et al. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):408-12.
65. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RG. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol.* 2010;37(8):1728-34.
66. Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester G, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory

- lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):590-6.
67. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, et al. Prevention of new osteitis on magnetic resonance imaging in patients with early axial spondyloarthritis during 3 years of continuous treatment with etanercept: data of the ESTHER trial. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(2):257-61.
  68. van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3063-70.
  69. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1324-31.
  70. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewé R, Maksymowych WP, Kupper H, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R127.
  71. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, Listing J, Appelboom T, Brandt J, et al. Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(10):1819-25.
  72. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):710-5.
  73. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2645-54.
  74. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1070-7.
  75. Haroon N, Shen H, Carty A, et al. Continuance of non-steroidal anti-inflammatory drugs may reduce radiographic progression in ankylosing spondylitis patients on biological therapy. *Arthritis Rheum* 2011;63:1303.
  76. Capelusnik D, Benavent D, van der Heijde D, Landewé R, Poddubnyy D, van Tubergen A, et al. Treating spondyloarthritis early: does it matter? Results from a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(4):1398-409.
  77. van der Heijde D, Deodhar A, Maksymowych WP, Sieper J, Van den Bosch F, Kim TH, et al. Upadacitinib in active ankylosing spondylitis: results of the 2-year, double-blind, placebo-controlled SELECT-AXIS 1 study and open-label extension. *RMD Open.* 2022;8(2).
  78. Baraliakos X, Østergaard M, Poddubnyy D, van der Heijde D, Deodhar A, Machado PM, et al. Effect of Secukinumab Versus Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients With Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results From a Head-to-Head Randomized Phase IIIb Study. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(8):1278-87.
  79. Sieper J, Rudwaleit M, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Myasoutova L, Park SH, et al. Partial remission in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis.

- tis in treatment with infliximab plus naproxen or naproxen alone: associations between partial remission and baseline disease characteristics. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(11):1946-53.
80. Poddubnyy D, Listing J, Sieper J. Brief Report: Course of Active Inflammatory and Fatty Lesions in Patients With Early Axial Spondyloarthritis Treated With Infliximab Plus Naproxen as Compared to Naproxen Alone: Results From the Infliximab As First Line Therapy in Patients with Early Active Axial Spondyloarthritis Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(8):1899-903.
  81. Tu L, Zhao M, Wang X, Kong Q, Chen Z, Wei Q, et al. Etanercept/celecoxib on improving MRI inflammation of active ankylosing spondylitis: A multicenter, open-label, randomized clinical trial. *Front Immunol*. 2022;13:967658.
  82. Proft F, Torgutalp M, Muche B, Rios Rodriguez V, Listing J, Protopopov M, et al. Comparison of the effect of treatment with NSAIDs added to anti-TNF therapy versus anti-TNF therapy alone on the progression of structural damage in the spine over 2 years in patients with radiographic axial spondyloarthritis from the randomised-controlled CONSUL trial. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(5):599-607.
  83. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):859-68.
  84. van der Horst-Bruinsma IE, de Vlam K, Walsh JA, Bolce R, Hunter T, Sandoval D, et al. Baseline Characteristics and Treatment Response to Ixekizumab Categorized by Sex in Radiographic and Non-radiographic Axial Spondylarthritis Through 52 Weeks: Data from Three Phase III Randomised Controlled Trials. *Adv Ther*. 2022;39(6):2806-19.
  85. van der Heijde D, Østergaard M, Reveille JD, Baraliakos X, Kronbergs A, Sandoval DM, et al. Spinal Radiographic Progression and Predictors of Progression in Patients With Radiographic Axial Spondyloarthritis Receiving Ixekizumab Over 2 Years. *J Rheumatol*. 2022;49(3):265-73.
  86. Ramonda R, Lorenzin M, Sole Chimenti M, D'Angelo S, Marchesoni A, Salvarani C, et al. Effectiveness and safety of secukinumab in axial spondyloarthritis: a 24-month prospective, multicenter real-life study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720x221090310.
  87. Chimenti MS, Fonti GL, Conigliaro P, Sunzini F, Scrivo R, Navarini L, et al. One-year effectiveness, retention rate, and safety of secukinumab in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a real-life multicenter study. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(7):813-21.
  88. Molto A, López-Medina C, Sepriano A, Ramiro S, de Hooge M, van Lunteren M, et al. Sacroiliac radiographic progression over 10 years in axSpA: data from the DESIR inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(7):858-64.
  89. Braun J, Deodhar A, Landewé R, Baraliakos X, Miceli-Richard C, Sieper J, et al. Impact of baseline C-reactive protein levels on the response to secukinumab in ankylosing spondylitis: 3-year pooled data from two phase III studies. *RMD Open*. 2018;4(2):e000749.
  90. Dadoun S, Geri G, Paternotte S, Dougados M, Gossec L. Switching between tumour necrosis factor blockers in spondyloarthritis: a retrospective monocentre study of 222 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(6):1010-3.
  91. Glinthorg B, Østergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after swit-

- ching tumour necrosis factor inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1149-55.
92. Gulyas K, Bodnar N, Nagy Z, Szamosi S, Horvath A, Vancsa A, et al. Real-life experience with switching TNF- inhibitors in ankylosing spondylitis. *Eur J Health Econ.* 2014;15 Suppl 1:S93-100.
  93. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):157-63.
  94. Pavelka K, Fojtíková M, Hejduk K. Efficacy of the first and subsequent courses of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis - Results from the Czech National Register ATTRA. *Reumatologia.* 2012;50(4):294-306.
  95. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R117.
  96. Braun J, Sieper J, Aelion J, Emery P, Deodhar A, Porter B, et al. Secukinumab improves multiple parameters of disease activity in subjects with active ankylosing spondylitis through 52 weeks of subcutaneous therapy: Data from the phase 3 measure 2 study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74:1147.
  97. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1290-7.
  98. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3):343-50.
  99. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Giulio Favalli E, et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):183-92.
  100. Micheroli R, Tellenbach C, Scherer A, Bürki K, Niederman K, Nissen MJ, et al. Effectiveness of secukinumab versus an alternative TNF inhibitor in patients with axial spondyloarthritis previously exposed to TNF inhibitors in the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1203-9.
  101. Baraliakos X, van der Heijde D, Sieper J, Inman RD, Kameda H, Li Y, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with ankylosing spondylitis refractory to biologic therapy: 1-year results from the open-label extension of a phase III study. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):172.
  102. Min HK, Kim HR, Lee SH, Hong YS, Kim MY, Park SH, et al. Retention rate and effectiveness of secukinumab vs TNF inhibitor in ankylosing spondylitis patients with prior TNF inhibitor exposure. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(12):5743-52.
  103. Poddubnyy D, Pournara E, Zielińska A, Baranauskaite A, Jiménez AM, Sadhu S, et al. Rapid improvement in spinal pain in patients with axial spondyloarthritis treated with secukinumab: primary results from a randomized controlled phase-IIIB trial. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720x211051471.

104. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, Maksymowych WP, Tseluyko V, Nadashkevich O, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2378-87.
105. Kiltz U, Baraliakos X, Brandt-Juergens J, Wagner U, Lieb S, Sieder C, et al. POS0910 Evaluation Of The Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Sparing Effect Of Secukinumab In Patients With Ankylosing Spondylitis: Results Of The Multicenter, Randomised, Double-Blind, Phase Iv Astrum-Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(Suppl 1):714-5.
106. Gratacós J, Díaz Del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018;14(6):320-33.
107. Chaudhary H, Bittar M, Daoud A, Magrey M. Dose Tapering and Discontinuation of Biologic DMARDs in Axial Spondyloarthritis: A Narrative Review (2023 SPARTAN Annual Meeting Proceedings). *Curr Rheumatol Rep*. 2024;26(5):155-63.
108. Zhang T, Zhu J, He D, Chen X, Wang H, Zhang Y, et al. Disease activity guided stepwise tapering or discontinuation of rhTNFR:Fc, an etanercept biosimilar, in patients with ankylosing spondylitis: a prospective, randomized, open-label, multicentric study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720x20929441.
109. Yates M, Hamilton LE, Elender F, Dean L, Doll H, MacGregor AJ, et al. Is Etanercept 25 mg Once Weekly as Effective as 50 mg at Maintaining Response in Patients with Ankylosing Spondylitis? A Randomized Control Trial. *J Rheumatol*. 2015;42(7):1177-85.
110. Vinson D, Molet-Benhamou L, Degboé Y, den Broeder A, Ibrahim F, Pontes C, et al. Impact of tapering targeted therapies (bDMARDs or JAKis) on the risk of serious infections and adverse events of special interest in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: a systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):97.
111. Wetterslev M, Georgiadis S, Sørensen IJ, Pedersen SJ, Christiansen SN, Hetland ML, et al. Tapering of TNF inhibitors in axial spondyloarthritis in routine care - 2-year clinical and MRI outcomes and predictors of successful tapering. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(6):2398-412.
112. Moreno M, Gratacós J, Torrente-Segarra V, Sanmarti R, Morlà R, Pontes C, et al. Withdrawal of infliximab therapy in ankylosing spondylitis in persistent clinical remission, results from the REMINEA study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):88.
113. Landewé R, Sieper J, Mease P, Inman RD, Lambert RG, Deodhar A, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet*. 2018;392(10142):134-44.
114. Landewé RB, van der Heijde D, Dougados M, Baraliakos X, Van den Bosch FE, Gaffney K, et al. Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):920-8.
115. Landewé RB, Gensler LS, Poddubnyy D, Rahman P, Hojnik M, Li X, et al. Continuing versus withdrawing ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis who



- achieved remission: efficacy and safety results from a placebo-controlled, randomised withdrawal study (COAST-Y). *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):1022-30.
116. Weinstein CLJ, Sliwinska-Stanczyk P, Hála T, Stanislav M, Tzontcheva A, Yao R, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: a withdrawal and retreatment study (GO-BACK). *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(11):3601-9.
  117. Gratacós J, Pontes C, Juanola X, Sanz J, Torres F, Avendaño C, et al. Non-inferiority of dose reduction versus standard dosing of TNF-inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):11.
  118. Michielsens CA, den Broeder N, van den Hoogen FH, Mahler EA, Teerenstra S, van der Heijde D, et al. Treat-to-target dose reduction and withdrawal strategy of TNF inhibitors in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a randomised controlled non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(10):1392-9.
  119. Ruwaard J, MJ LA, Kneepkens EL, Kriekaert C, Nurmohamed MT, Hooijberg F, et al. Interval prolongation of etanercept in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a randomized controlled trial. *Scand J Rheumatol.* 2023;52(2):129-36.
  120. Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics.* 2013;7:1-6.
  121. Roche D, Badard M, Boyer L, Lafforgue P, Pham T. Incidence of anterior uveitis in patients with axial spondyloarthritis treated with anti-TNF or anti-IL17A: a systematic review, a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):192.
  122. Beltrán Catalán E, Brito García N, Pato Cour E, Muñoz Fernández S, Gómez Gómez A, Díaz Valle D, et al. SER recommendations for the treatment of uveitis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2023;19(9):465-77.
  123. Wei JC, Kim TH, Kishimoto M, Ogusu N, Jeong H, Kobayashi S. Efficacy and safety of brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: 16-week results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):1014-21.
  124. Poddubnyy D, Parikh B, Elewaut D, Navarro-Compán V, Siebert S, Paley M, et al. OP0061 Development Of Extra-Musculoskeletal Manifestations In Upadacitinib-Treated Patients With Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2023;82(Suppl 1):40-1.
  125. Truong SL, Chin J, Liew DFL, Zahir SF, Ryan EG, Rubel D, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Inflammatory Bowel Disease Adverse Events with Anti-Interleukin 17A Agents and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatic Disease and Skin Psoriasis. *Rheumatol Ther.* 2021;8(4):1603-16.
  126. Macfarlane GJ, Biallas R, Dean LE, Jones GT, Goodson NJ, Rotariu O. Inflammatory Bowel Disease Risk in Patients With Axial Spondyloarthritis Treated With Biologic Agents Determined Using the BSRBR-AS and a MetaAnalysis. *J Rheumatol.* 2023;50(2):175-84.
  127. Laskowski ER, Lexell J. Exercise and sports for health promotion, disease, and disability. *Physical Medicine & Rehabilitation*

2012;4(11):795-6.

128. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896-904.
129. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2009;41(7):1510-30.
130. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(1):Cd002822.
131. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatology international*. 2014;34(7):887-902.
132. Giannotti E, Trainito S, Arioli G, Rucco V, Masiero S. Effects of physical therapy for the management of patients with ankylosing spondylitis in the biological era. *Clinical Rheumatology*. 2014;33(9):1217-30.
133. Boudjani R, Challal S, Semerano L, Sigaux J. Impact of different types of exercise programs on ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2023;45(24):3989-4000.
134. Pécourneau V, Degboé Y, Barnetche T, Cantagrel A, Constantin A, Ruysse-Witrand A. Effectiveness of Exercise Programs in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99(2):383-9.e1.
135. Harpham C, Harpham QK, Barker AR. The effect of exercise training programs with aerobic components on C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and self-assessed disease activity in people with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(6):635-49.
136. Verhoeven F, Guillot X, Prati C, Mougin F, Tordi N, Demougeot C, et al. Aerobic exercise for axial spondyloarthritis - its effects on disease activity and function as compared to standard physiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(2):234-41.
137. Regnaud JP, Davergne T, Palazzo C, Roren A, Rannou F, Boutron I, et al. Exercise programmes for ankylosing spondylitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;10(10):Cd011321.
138. Gonzalez-Medina G, Perez-Cabezas V, Marin-Paz AJ, Galán-Mercant A, Ruiz-Molinero C, Jimenez-Rejano JJ. Effectiveness of Global Postural Reeducation in Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(9).
139. Liang H, Xu L, Tian X, Wang S, Liu X, Dai Y, et al. The comparative efficacy of supervised- versus home-based exercise programs in patients with ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(8):e19229.
140. Gravaldi LP, Bonetti F, Lezzerini S, De Maio F. Effectiveness of Physiotherapy in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(1).
141. Liang Z, Fu C, Zhang Q, Xiong F, Peng L, Chen L, et al. Effects of water therapy on disease activity, functional capacity, spinal mobility and severity of pain in patients

- with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil.* 2021;43(7):895-902.
142. Chang WD, Tsou Y-A, Lee KC-L. Comparison between specific exercises and physical therapy for managing patients with ankylosing spondylitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. 2016;9:17028-39.
  143. Saracoglu I, Kurt G, Okur EO, Afsar E, Seyyar GK, Calik BB, et al. The effectiveness of specific exercise types on cardiopulmonary functions in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review. *Rheumatology international.* 2017;37(3):409-21.
  144. Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Archives of internal medicine.* 2000;160(19):2969-75.
  145. Cooksey R, Brophy S, Husain MJ, Irvine E, Davies H, Siebert S. The information needs of people living with ankylosing spondylitis: a questionnaire survey. *BMC musculoskeletal disorders.* 2012;13:243.
  146. Passalent LA, Soever LJ, O'Shea FD, Inman RD. Exercise in ankylosing spondylitis: discrepancies between recommendations and reality. *J Rheumatol.* 2010;37(4):835-41.
  147. Exarchou S, Turesson C, Lindström U, Ramonda R, Landewé RB, Dagfinrud H, et al. Lifestyle Factors and Disease Activity Over Time in Early Axial Spondyloarthritis: The SPondyloArthritis Caught Early (SPACE) Cohort. *J Rheumatol.* 2022;49(4):365-72.
  148. Zhao SS, Yoshida K, Jones GT, Hughes DM, Tedeschi SK, Lyu H, et al. Impact of Smoking in Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Axial Spondyloarthritis: Methodologic Considerations for Longitudinal Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(4):591-9.
  149. Zhao SS, Yoshida K, Jones GT, Hughes DM, Duffield SJ, Tedeschi SK, et al. Smoking status and cause-specific discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):177.
  150. Villaverde-García V, Cobo-Ibáñez T, Candelas-Rodríguez G, Seoane-Mato D, Campo-Fon-techa PDD, Guerra M, et al. The effect of smoking on clinical and structural damage in patients with axial spondyloarthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(5):569-83.
  151. Wiczorek M, Gwinnutt JM, Ransay-Colle M, Balanescu A, Bischoff-Ferrari H, Boonen A, et al. Smoking, alcohol consumption and disease-specific outcomes in rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic reviews informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open.* 2022;8(1).
  152. Akar S, Kaplan YC, Ecemiş S, Keskin-Arslan E, Gercik Ö, Gücenmez S, et al. The role of smoking in the development and progression of structural damage in axial SpA patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Rheumatol.* 2019;6(4):184-92.
  153. Nikiphorou E, Ramiro S, Sepriano A, Ruysen-Witrand A, Landewé RBM, van der Heijde D. Do Smoking and Socioeconomic Factors Influence Imaging Outcomes in Axial Spondyloarthritis? Five-Year Data From the DESIR Cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(11):1855-62.
  154. Gialouri CG, Pappa M, Evangelatos G, Nikiphorou E, Fragoulis GE. Effect of body mass index on treatment response of biologic/targeted-synthetic DMARDs in patients with

- rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or axial spondyloarthritis. A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2023;22(7):103357.
155. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Ramonda R. Do Obesity and Overweight Influence Disease Activity Measures in Axial Spondyloarthritis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(12):1815-25.
156. Hu L, Ji X, Wang Y, Man S, Liu X, Wang L, et al. Underweight and obesity are strong predictors of clinical outcomes in patients with ankylosing spondylitis: data from the Smart-phone SpondyloArthritis Management System. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720x211030792.
157. Krieckaert CL, van Tubergen A, Gehin JE, Hernández-Breijo B, Le Mélédo G, Balsa A, et al. EULAR points to consider for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):65-73.
158. Pedersen SJ, Weber U, Said-Nahal R, Sørensen IJ, Loft AG, Kollerup G, et al. Structural progression rate decreases over time on serial radiography and magnetic resonance imaging of sacroiliac joints and spine in a five-year follow-up study of patients with ankylosing spondylitis treated with tumour necrosis factor inhibitor. *Scand J Rheumatol.* 2019;48(3):185-97.
159. Helliwell P, Coates L, Chandran V, Gladman D, de Wit M, FitzGerald O, et al. Qualifying unmet needs and improving standards of care in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(12):1759-66.
160. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(6):778-83.
161. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2152-4.
162. Kirkham B, de Vlam K, Li W, Boggs R, Mallbris L, Nab HW, et al. Early treatment of psoriatic arthritis is associated with improved patient-reported outcomes: findings from the etanercept PRESTA trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(1):11-9.
163. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *Bmj.* 2010;340:c147.
164. Scarpa R, Peluso R, Atteno M, Manguso F, Spano A, Iervolino S, et al. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate. *Clin Rheumatol.* 2008;27(7):823-6.
165. Scarpa R, Atteno M, Lubrano E, Provenzano G, D'Angelo S, Spadaro A, et al. The effectiveness and safety of TNF-alpha blockers in the treatment of early psoriatic arthritis: an Italian multicentre longitudinal observational pilot study. *Clin Rheumatol.* 2011;30(8):1063-7.
166. Theander E, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Telemán A, Geijer M, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):407-13.

167. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1045-50.
168. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015.
169. van Mens LJJ, de Jong HM, Fluri I, Nurmohamed MT, van de Sande MGH, Kok M, et al. Achieving remission in psoriatic arthritis by early initiation of TNF inhibition: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of golimumab plus methotrexate versus placebo plus methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(5):610-6.
170. Vieira-Sousa E, Alves P, Rodrigues AM, Teixeira F, Tavares-Costa J, Bernardo A, et al. GO-DACT: a phase 3b randomised, double-blind, placebo-controlled trial of Golimumab plus methotrexate (MTX) versus placebo plus MTX in improving DACTylitis in MTX-naive patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(4):490-8.
171. Helliwell PS, Coates LC, Chew NS, Lettieri G, Moverley AR, Freeston JE, et al. Comparing Psoriatic Arthritis Low-field Magnetic Resonance Imaging, Ultrasound, and Clinical Outcomes: Data from the TICOPA Trial. *J Rheumatol.* 2020;47(9):1338-43.
172. Snoeck Henkemans SVJ, de Jong PHP, Luime JJ, Kok MR, Tchetverikov I, Korswagen LA, et al. Window of opportunity in psoriatic arthritis: the earlier the better? *RMD Open.* 2024;10(1).
173. Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliwell PS, et al. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2014;41(11):2277-85.
174. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* [Internet]. 2012; 51(8):[1368-77 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1093/rheumatology/kes084>
175. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol.* 2008;35(3):469-71.
176. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Stolfa J, Sipek-Dolnicar A, Thaci D, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(3):464-70.
177. Asaduzzaman ATM, Sikder A, Mahmud M, Paul H, Islam MN. Efficacy and safety of leflunomide in psoriatic arthritis. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists.* 2014;24:51-6.
178. Asiri A, Thavaneswaran A, Kalman-Lamb G, Chandran V, Gladman DD. The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(5):728-31.
179. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):319-26.

180. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L, et al. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1112-24.
181. Mulder MLM, Vriezekolk JE, van Hal TW, Nieboer LM, den Broeder N, de Jong E, et al. Comparing methotrexate monotherapy with methotrexate plus leflunomide combination therapy in psoriatic arthritis (COMPLETE-PsA): a double-blind, placebo-controlled, randomised, trial. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(4):e252-e61.
182. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(8):465-79.
183. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957-70.
184. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(12):1460-8.
185. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(5):582-90.
186. Gladman DD, Mease PJ, Bird P, Soriano ER, Chakravarty SD, Shawi M, et al. Efficacy and safety of guselkumab in biologic-naïve patients with active axial psoriatic arthritis: study protocol for STAR, a phase 4, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Trials.* 2022;23(1):743.
187. McGonagle D, Watad A, Sharif K, Bridgwood C. Why Inhibition of IL-23 Lacked Efficacy in Ankylosing Spondylitis. *Front Immunol.* 2021;12:614255.
188. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):79-87.
189. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2317-27.
190. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1329-39.
191. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1137-46.
192. Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT, Blanco R, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis.

- tis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):47.
193. Kivitz AJ, Nash P, Tahir H, Everding A, Mann H, Kaszuba A, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab 150 mg with or Without Loading Regimen in Psoriatic Arthritis: Results from the FUTURE 4 Study. *Rheumatol Ther.* 2019;6(3):393-407.
  194. Mease P, van der Heijde D, Landewé R, Mpofu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):890-7.
  195. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Blanco R, D'Angelo S, et al. P184 Secukinumab provides sustained improvements in clinical and imaging outcomes in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the MAXIMISE trial. *Rheumatology.* 2021;60(Supplement\_1).
  196. Behrens F, Sewerin P, de Miguel E, Patel Y, Batalov A, Dokoupilova E, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with spondyloarthritis and enthesitis at the Achilles tendon: results from a phase 3b trial. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(7):2856-66.
  197. D'Agostino MA, Schett G, López-Rdz A, enolt L, Fazekas K, Burgos-Vargas R, et al. Response to secukinumab on synovitis using Power Doppler ultrasound in psoriatic arthritis: 12-week results from a phase III study, ULTIMATE. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(5):1867-76.
  198. Nguyen T, Churchill M, Levin R, Valenzuela G, Merola JF, Ogdie A, et al. Secukinumab in United States Biologic-Naïve Patients With Psoriatic Arthritis: Results From the Randomized, Placebo-Controlled CHOICE Study. *J Rheumatol.* 2022;49(8):894-902.
  199. Mease PJ, Helliwell PS, Hjuler KF, Raymond K, McInnes I. Brodalumab in psoriatic arthritis: results from the randomised phase III AMVISION-1 and AMVISION-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):185-93.
  200. McInnes IB, Asahina A, Coates LC, Landewé R, Merola JF, Ritchlin CT, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naïve to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet.* 2023;401(10370):25-37.
  201. Merola JF, Landewé R, McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Tanaka Y, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet.* 2023;401(10370):38-48.
  202. Ritchlin CT, Coates LC, McInnes IB, Mease PJ, Merola JF, Tanaka Y, et al. Bimekizumab treatment in biologic DMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis: 52-week efficacy and safety results from the phase III, randomised, placebo-controlled, active reference BE OPTIMAL study. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(11):1404-14.
  203. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, McCasland L, White D, Lu W, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPsAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(2):225-31.
  204. Östör A, Van den Bosch F, Papp K, Asnal C, Blanco R, Aelion J, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPsAKE 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):351-8.

205. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1115-25.
206. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1126-36.
207. Coates LC, Gossec L, Theander E, Bergmans P, Neuhold M, Karyekar CS, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: results through one year of a phase IIIb, randomised, controlled study (COSMOS). *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):359-69.
208. Gladman D, Rigby W, Azevedo VE, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1525-36.
209. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537-50.
210. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1227-39.
211. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Van den Bosch F, Tsuji S, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):312-20.
212. Ytterberg SR, Bhatt DL, Connell CA. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. Reply. *N Engl J Med*. 2022;386(18):1768.
213. EMA. European Medicines Agency. 2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>.
214. Nash P, Ohson K, Walsh J, Delev N, Nguyen D, Teng L, et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):690-8.
215. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1020-6.
216. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, Lioté F, Díaz-González F, Van den Bosch F, et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1724-34.
217. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1065-73.



218. Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, Bird P, Nguyen D, Paris M, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naïve psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(7):1253-63.
219. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-12.
220. Queiro R, Loredo M, Braña I, Pardo E, Alonso S, Alperi M. Managing psoriatic arthritis in different clinical scenarios. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(12):1469-84.
221. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, Bertheussen H, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(6):706-19.
222. Mcinnes I, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Nash P, et al. OP0227 Secukinumab Versus Adalimumab Head-To-Head Comparison In Biologic-Naïve Patients With Active Psoriatic Arthritis Through 52-Weeks (Exceed): A Randomised, Double-Blind, Phase-3b Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(Suppl 1):142-3.
223. Kaeley GS, Schett G, Conaghan PG, McGonagle D, Behrens F, Goupille P, et al. Enthesitis in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab or adalimumab: a post hoc analysis of the EXCEED study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(1):41-9.
224. Strand V, McInnes I, Mease P, Nash P, Thom H, Kalyvas C, et al. Matching-adjusted indirect comparison: secukinumab versus infliximab in biologic-naïve patients with psoriatic arthritis. *J Comp Eff Res*. 2019;8(7):497-510.
225. Mease P, Choy E, Nash P, Kalyvas C, Hunger M, Pricop L, et al. Comparative effectiveness of secukinumab and etanercept in biologic-naïve patients with psoriatic arthritis assessed by matching-adjusted indirect comparison. *Eur J Rheumatol*. 2019;6(3):113-21.
226. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):123-31.
227. Smolen, J., et al., A head-to-head comparison of ixekizumab and adalimumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: efficacy and safety outcomes from a randomized, open-label, blinded assessor study through 52 weeks. *Arthritis & rheumatology*, 2019. 71: p. 5266-5269.
228. Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, Finzel S, Kampylafka E, Kleyer A, et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):632-7.
229. Smolen JS, Siebert S, Korotaeva TV, Selmi C, Bergmans P, Gremese E, et al. Effectiveness of IL-12/23 inhibition (ustekinumab) versus tumour necrosis factor inhibition in psoriatic arthritis: observational PsABio study results. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(11):1419-28.
230. Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Eaton K, Peterson S, Schubert A, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2109-21.

231. Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Rajalingam R, Peterson S, Hassan F, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: updates to a systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):1417-25.
232. Mease PJ, Hall S, Fitzgerald O, Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. OP0216 Efficacy and safety of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, or adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (CSDMARDS): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial 2017. 141.3-2 p.
233. McInnes IB, Kato K, Magrey M, Merola JF, Kishimoto M, Haaland D, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Psoriatic Arthritis: 2-Year Results from the Phase 3 SELECT-PsA 1 Study. *Rheumatol Ther*. 2023;10(1):275-92.
234. Lopez-Ferrer A, Laiz-Alonso A. Psoriatic arthritis: an update. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2014;105(10):913-22.
235. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, Papp KA, Klekotka P, Creamer K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):649-57.
236. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):702-9.
237. Behrens F, Canete JD, Olivieri I, van Kuijk AW, McHugh N, Combe B. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(5):915-26.
238. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg AS, Rodevand E, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):132-7.
239. Glinborg B, Ostergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):382-90.
240. Kristensen LE, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):364-9.
241. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, et al. Golumumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2504-17.
242. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Van Der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golumumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: Results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(9):1689-94.

243. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Gladman DD, Van Der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: Results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(11):1777-85.
244. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780-9.
245. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):990-9.
246. Koehm M, Rossmanith T, Foldenauer AC, Herrmann E, Brandt-Jürgens J, Burmester GR, et al. Methotrexate plus ustekinumab versus ustekinumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis (MUST): a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(1):e14-e23.
247. Coates LC, Mease P, Kronbergs A, Helt C, Sandoval D, Park SY, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs: SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2 3-year results. *Clin Rheumatol*. 2022;41(10):3035-47.
248. Nash P, Mease PJ, Fleishaker D, Wu J, Coates LC, Behrens F, et al. Tofacitinib as monotherapy following methotrexate withdrawal in patients with psoriatic arthritis previously treated with open-label tofacitinib plus methotrexate: a randomised, placebo-controlled substudy of OPAL Balance. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(1):e28-e39.
249. Nash P, Richette P, Gossec L, Marchesoni A, Ritchlin C, Kato K, et al. Upadacitinib as monotherapy and in combination with non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs for psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(8):3257-68.
250. Strand V, Lehman T, Ahmad HA, Johnsen A, Balachandar S, Mease PJ. Abatacept without Methotrexate in Patients with Active Psoriatic Arthritis: A Post Hoc Analysis of a Phase III, Randomized Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70 (suppl 9). .
251. Mease P, Gottlieb A, Heijde D, Fitzgerald O, Johnsen A, Nys M, et al. AB0763 Safety Of Abatacept Treatment Over 2 Years In A Phase Iii Active Psoriatic Arthritis Randomized Trial (Astraea)2019. 1849-50 p.
252. Gottlieb A, Mease P, McInnes I, Mpofu S. Secukinumab inhibits radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of phase 3 FUTURE 1 study stratified by concomitant methotrexate use. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(5):AB271.
253. Gottlieb AB, McInnes I, Mease P, Mpofu S. Secukinumab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of phase 3 FUTURE 2 study stratified by concomitant methotrexate use. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(5):AB270.

254. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, Joos R, Rodrigues JF, Vessey AR, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(10):3156-67.
255. Smolen JS, Mease P, Tahir H, Schulze-Koops H, de la Torre I, Li L, et al. Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1310-9.
256. Tucker L, Allen A, Chandler D, Ciurtin C, Dick A, Foulkes A, et al. The 2022 British Society for Rheumatology guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(9):e255-e66.
257. Lu Y, Dai Z, Lu Y, Chang F. Effects of bDMARDs on quality of life in patients with psoriatic arthritis: meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(4):e058497.
258. Mahmoud AM. Meta-analysis and GRADE assessment of randomized controlled trials on the efficacy and safety of bimekizumab in psoriatic arthritis patients. *Curr Med Res Opin*. 2023;39(7):1031-43.
259. Huang X, Shentu H, He Y, Lai H, Xu C, Chen M, et al. Efficacy and safety of IL-23 inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Immunol Res*. 2023;71(4):505-15.
260. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2022;5(5):Cd011535.
261. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5-32.
262. Harkins P, Burke E, Swales C, Silman A, Conway R. Are Janus kinase inhibitors safe and effective in treating the key clinical domains of psoriatic arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(1):31-42.
263. Gao Q, Zhao YX, Wang XJ, Shi J, Wang HM. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for patients with psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(7):2958-70.
264. Luttringer O, Fox T, Pricop L, Gaillez C, Karcher H, Wiecek W, et al. Secukinumab's effect on structural damage progression in psoriatic arthritis: longitudinal mixture modelling of FUTURE-1 and FUTURE-5. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(5):931-7.
265. Soubrier M, Pereira B, Frayssac T, Abdi D, Couderc M, Daron C, et al. Psoriatic arthritis treated by anti-TNFs: a monocentric trial of 102 cases in Auvergne, France. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(6):1059-64.
266. Haddad A, Gazitt T, Feldhamer I, Feld J, Cohen AD, Lavi I, et al. Treatment persistence of biologics among patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):44.
267. Gwinnutt JM, Wieczorek M, Balanescu A, Bischoff-Ferrari HA, Boonen A, Cavalli G, et al. 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):48-56.

268. Chiricozzi A, Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L, Chimenti S, Saraceno R. Real-life 9-year experience with adalimumab in psoriasis and psoriatic arthritis: results of a single-centre, retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):304-11.
269. Vallejo-Yagüe E, Burkard T, Micheroli R, Burden AM. Minimal disease activity and remission in patients with psoriatic arthritis with elevated body mass index: an observational cohort study in the Swiss Clinical Quality Management cohort. *BMJ Open.* 2022;12(9):e061474.
270. McInnes IB, Ferraccioli G, D'Agostino MA, Le Bars M, Banerjee S, Ahmad HA, et al. Body mass index and treatment response to subcutaneous abatacept in patients with psoriatic arthritis: a post hoc analysis of a phase III trial. *RMD Open.* 2019;5(1):e000934.
271. Iannone F, Santo L, Bucci R, Semeraro A, Carlino G, Paoletti F, et al. Drug survival and effectiveness of ustekinumab in patients with psoriatic arthritis. Real-life data from the biologic Apulian registry (BIOPURE). *Clin Rheumatol.* 2018;37(3):667-75.
272. Højgaard P, Glinborg B, Kristensen LE, Gudbjornsson B, Love TJ, Dreyer L. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(12):2191-9.
273. Almirall M, Rodriguez J, Mateo L, Carrascosa JM, Notario J, Gallardo F. Treatment with ustekinumab in a Spanish cohort of patients with psoriasis and psoriatic arthritis in daily clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2017;36(2):439-43.
274. Alonso Ruiz A, Vidal Fuentes J, Tornero Molina J, Carbonell Abello J, Lazaro P, Mercado D, et al. [Asistencia quality standards in rheumatology]. *Reumatol Clin.* 2007;3(5):218-25.
275. 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.
276. Koksvik HS, Hagen KB, Rodevand E, Mowinckel P, Kvien TK, Zangi HA. Patient satisfaction with nursing consultations in a rheumatology outpatient clinic: A 21-month randomised controlled trial in patients with inflammatory arthritides. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2013; 72(6):[836-43 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acr.12193>
277. Naranjo A, Bilbao A, Erasquin C, Ojeda S, Francisco FM, Rua-Figueroa I, et al. Results of a specific smoking cessation program for patients with arthritis in a rheumatology clinic. *Rheumatology international.* 2014;34(1):93-9.
278. Garcia-Diaz S, Girabent-Farres M, Roig-Vilaseca D, Reina D, Cerda D, Gonzalez M, et al. [Preference for etanercept pen versus syringe in patients with chronic arthritis. Nurse education workshop]. *Enfermeria clinica.* 2013;23(4):164-9.
279. Grønning K, Rannestad T, Skomsvoll JF, Rygg LØ, Steinsbekk A. Long-term effects of a nurse-led group and individual patient education programme for patients with chronic inflammatory polyarthritis - a randomised controlled trial. *Journal of Clinical Nursing.* 2014;23(7/8):1005-17.
280. Homer D, Nightingale P, Jobanputra P. Providing patients with information about disease-modifying anti-rheumatic drugs: Individually or in groups? A pilot randomized controlled trial comparing adherence and satisfaction. *Musculoskeletal Care.* 2009;7(2):78-92.

281. Hennell S, Spark E, Wood B, George E. An evaluation of nurse-led rheumatology telephone clinics. *Musculoskeletal Care*. 2005;3(4):233-40.
282. Rudd RE, Blanch DC, Gall V, Chibnik LB, Wright EA, Reichmann W, et al. A randomized controlled trial of an intervention to reduce low literacy barriers in inflammatory arthritis management. *Patient education and counseling*. 2009;75(3):334-9.
283. Molto A, Gossec L, Poiraudreau S, Claudepierre P, Soubrier M, Fayet F, et al. Evaluation of the impact of a nurse-led program of patient self-assessment and self-management in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre, randomized, controlled trial (COMEDSPA). *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):888-95.
284. Molto A, Gossec L, Poiraudreau S, Claudepierre P, Soubrier M, Fayet F, et al. Evaluation of the impact of a nurse-led program of systematic screening of comorbidities in patients with axial spondyloarthritis: The results of the COMEDSPA prospective, controlled, one year randomized trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):701-8.
285. Melis MR, El Aoufy K, Bambi S, Bruni C, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Nursing interventions for patients with rheumatic and musculoskeletal diseases on biological therapies: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2023;42(6):1521-35.
286. Fayet F, Fan A, Rodere M, Savel C, Pereira B, Soubrier M. Adherence to Subcutaneous Anti-TNF Treatment in Chronic Inflammatory Rheumatism and Therapeutic Patient Education. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:363-9.
287. Bennett SE, Zangi HA, Larsson I, Beauvais C, Boström C, Domján A, et al. Assessing acceptability and identifying barriers and facilitators to implementation of the EULAR recommendations for patient education in inflammatory arthritis: a mixed-methods study with rheumatology professionals in 23 European and Asian countries. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(10):1348-57.
288. de la Torre J, Escandón Peláez S, Fernández Ogando E, García Alonso J, Lozano Mateos M, Perez Ayuso P. Documento de consenso sobre el manejo, administración y monitorización a pacientes en tratamiento con Infliximab®. *Metas de Enfermería*. 2007; 10: 50-5.
289. Katchamart W, Bombardier C. Systematic monitoring of disease activity using an outcome measure improves outcomes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(7):1411-5.
290. Schipper LG, van Hulst LT, Grol R, van Riel PL, Hulscher ME, Fransen J. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2154-64.
291. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-7.
292. 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.
293. Larsson I, Arvidsson S, Bergman S, Arvidsson B. Patients' perceptions of drug information given by a rheumatology nurse: a phenomenographic study. *Musculoskeletal Care*. 2010;8(1):36-45.

294. Almodovar R, Fernandez Nebro A, Gracia Perez LA, Román Ivorra JA, Rodríguez Cros JR, del Pino Montes J, et al. AB1165 Effectiveness of Nursing Consultations in Rheumatology: Results from the Score Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(Suppl 2):1292.
295. Zabotti A, De Marco G, Gossec L, Baraliakos X, Aletaha D, Iagnocco A, et al. EULAR points to consider for the definition of clinical and imaging features suspicious for progression from psoriasis to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(9):1162-70.
296. Gisondi P, Bellinato F, Maurelli M, Geat D, Zabotti A, McGonagle D, et al. Reducing the Risk of Developing Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis. *Psoriasis (Auckl)*. 2022;12:213-20.
297. Savage L, Goodfield M, Horton L, Watad A, Hensor E, Emery P, et al. Regression of Peripheral Subclinical Enthesopathy in Therapy-Naive Patients Treated With Ustekinumab for Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis: A Fifty-Two-Week, Prospective, Open-Label Feasibility Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):626-31.
298. Kampylafka E, Simon D, d'Oliveira I, Linz C, Lerchen V, Englbrecht M, et al. Disease interception with interleukin-17 inhibition in high-risk psoriasis patients with subclinical joint inflammation-data from the prospective IVEPSA study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):178.
299. Gisondi P, Bellinato F, Targher G, Idolazzi L, Girolomoni G. Biological disease-modifying antirheumatic drugs may mitigate the risk of psoriatic arthritis in patients with chronic plaque psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):68-73.
300. Acosta Felquer ML, LoGiudice L, Galimberti ML, Rosa J, Mazzuocolo L, Soriano ER. Treating the skin with biologics in patients with psoriasis decreases the incidence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):74-9.
301. Solmaz D, Ehlebracht A, Karsh J, Bakirci S, McGonagle D, Aydin SZ. Evidence that systemic therapies for psoriasis may reduce psoriatic arthritis occurrence. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):257-61.
302. Rosenthal YS, Schwartz N, Sagy I, Pavlovsky L. Incidence of Psoriatic Arthritis Among Patients Receiving Biologic Treatments for Psoriasis: A Nested Case-Control Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(2):237-43.
303. Meer E, Merola JF, Fitzsimmons R, Love TJ, Wang S, Shin D, et al. Does biologic therapy impact the development of PsA among patients with psoriasis? *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):80-6.
304. Singla S, Putman M, Liew J, Gordon K. Association between biological immunotherapy for psoriasis and time to incident inflammatory arthritis: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(4):e200-e7.
305. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78.
306. Kwok TSH, Sutton M, Pereira D, Cook RJ, Chandran V, Haroon N, et al. Isolated axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1678-84.
307. Feld J, Ye JY, Chandran V, Inman RD, Haroon N, Cook R, et al. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1340-6.

308. Proft F, Schally J, Brandt HC, Brandt-Juergens J, Rüdiger Burmester G, Haibel H, et al. Validation of the ASDAS with a quick quantitative CRP assay (ASDAS-Q) in patients with axial SpA: a prospective multicentre cross-sectional study. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720x221085951.
309. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):115.
310. Chandran V. Psoriatic spondylitis or ankylosing spondylitis with psoriasis: same or different? *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(4):329-34.
311. Michelena X, López-Medina C, Erra A, Juanola X, Font-Ugalde P, Collantes E, et al. Characterising the axial phenotype of psoriatic arthritis: a study comparing axial psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis with psoriasis from the REGISPONSER registry. *RMD Open.* 2022;8(2).
312. Gladman DD. Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: is it different from other inflammatory joint diseases? *Ann Rheum Dis.* 2006;65 Suppl 3(Suppl 3):iii22-4.
313. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):701-7.
314. Braun J, Coates LC. Axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: mostly overlapping or substantially different diseases? *RMD Open.* 2023;9(2).
315. Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM, Blanco FJ, Blanco R, Castrejón I, et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1170-3.
316. Pablos JL, Galindo M, Carmona L, Lledó A, Retuerto M, Blanco R, et al. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(12):1544-9.
317. Mena-Vázquez N, Manrique Arijia S, Rojas-Giménez M, Raya- Ivarez E, Velloso-Feijóo ML, López-Medina C, et al. Hospitalization and mortality from COVID-19 of patients with rheumatic inflammatory diseases in Andalusia. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2022;18(7):422-8.
318. Rosenbaum JT, Weisman MH, Hamilton H, Shafer C, Aslanyan E, Howard RA, et al. The Interplay Between COVID-19 and Spondyloarthritis or Its Treatment. *J Rheumatol.* 2022;49(2):225-9.
319. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):859-66.
320. Saadoun D, Vieira M, Vautier M, Baraliakos X, Andreica I, da Silva JAP, et al. SARS-CoV-2 outbreak in immune-mediated inflammatory diseases: the Euro-COVIMID multicentre cross-sectional study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(7):e481-e8.
321. Montero F, Martínez-Barrio J, Serrano-Benavente B, González T, Rivera J, Molina Collada J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in autoimmune and inflammatory



- conditions: clinical characteristics of poor outcomes. *Rheumatology international*. 2020;40(10):1593-8.
322. Haberman RH, Castillo R, Chen A, Yan D, Ramirez D, Sekar V, et al. COVID-19 in Patients With Inflammatory Arthritis: A Prospective Study on the Effects of Comorbidities and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):1981-9.
  323. Andreica I, Blazquez-Navarro A, Sokolar J, Anft M, Kiltz U, Pfaender S, et al. Different humoral but similar cellular responses of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases under disease-modifying antirheumatic drugs after COVID-19 vaccination. *RMD Open*. 2022;8(2).
  324. Venerito V, Stefanizzi P, Martinelli A, Fornaro M, Galeone MG, Tafuri S, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody decay after vaccination and immunogenicity of the booster dose of the BNT162b2 mRNA vaccine in patients with psoriatic arthritis on TNF inhibitors. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(1):166-9.
  325. Bjørlykke KH, Ørbo HS, Tveter AT, Jyssum I, Sexton J, Tran TT, et al. Four SARS-CoV-2 vaccine doses or hybrid immunity in patients on immunosuppressive therapies: a Norwegian cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(1):e36-e46.
  326. Christensen IE, Jyssum I, Tveter AT, Sexton J, Tran TT, Mjaaland S, et al. The persistence of anti-Spike antibodies following two SARS-CoV-2 vaccine doses in patients on immunosuppressive therapy compared to healthy controls-a prospective cohort study. *BMC Med*. 2022;20(1):378.
  327. C GSS, M SRS, Sampaio-Barros PD, J CBM, C GS, Gonçalves CR, et al. Interaction of TNFi and conventional synthetic DMARD in SARS-CoV-2 vaccine response in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2023;90(1):105464.
  328. Smetanova J, Milota T, Rataj M, Hurnakova J, Zelena H, Sediva A, et al. Immunogenicity and safety of the booster BNT162b2 vaccine in patients with axial spondyloarthritis treated with biological disease-modifying drugs. *Front Immunol*. 2022;13:1010808.
  329. Widdifield J, Kwong JC, Chen S, Eder L, Benchimol EI, Kaplan GG, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection and severe outcomes among individuals with immune-mediated inflammatory diseases tested between March 1 and Nov 22, 2021, in Ontario, Canada: a population-based analysis. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(6):e430-e40.
  330. Syversen SW, Jyssum I, Tveter AT, Tran TT, Sexton J, Provan SA, et al. Immunogenicity and Safety of Standard and Third-Dose SARS-CoV-2 Vaccination in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(8):1321-32.
  331. Rider LG, Parks CG, Wilkerson J, Schiffenbauer AI, Kwok RK, Noroozi Farhadi P, et al. Baseline factors associated with self-reported disease flares following COVID-19 vaccination among adults with systemic rheumatic disease: results from the COVID-19 global rheumatology alliance vaccine survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(Si2):-Si143-si50.
  332. Spinelli FR, Favalli EG, Garufi C, Cornalba M, Colafrancesco S, Conti F, et al. Low frequency of disease flare in patients with rheumatic musculoskeletal diseases who received SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):21.
  333. Álvaro-Gracia JM, Sanchez-Piedra C, Culqui D, Rosello R, Garcia-Dorta A, Campos C, et al. Effects of COVID-19 vaccination on disease activity in patients with rheumatoid ar-

- thrititis and psoriatic arthritis on targeted therapy in the COVIDSER study. *RMD Open*. 2023;9(1).
334. Garrido-Cumbrera M, Marzo-Ortega H, Christen L, Correa-Fernández J, Sanz-Gómez S, Navarro-Compán V. Exploring the role of rheumatic and musculoskeletal disease patient organisations during the COVID-19 pandemic: results from the REUMAVID study (phase 1). *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(5):1062-3.
  335. Garrido-Cumbrera M, Marzo-Ortega H, Christen L, Plazuelo-Ramos P, Webb D, Jacklin C, et al. Assessment of impact of the COVID-19 pandemic from the perspective of patients with rheumatic and musculoskeletal diseases in Europe: results from the REUMAVID study (phase 1). *RMD Open*. 2021;7(1).
  336. Garrido-Cumbrera M. PCOVID13 - Evaluación del impacto de la pandemia covid-19 en pacientes con enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas en españa. *Resultados del estudio reumavid*. *Reumatol Clin*. 2020;16:500.
  337. Gottlieb AB, Wells AF, Merola JF. Telemedicine and psoriatic arthritis: best practices and considerations for dermatologists and rheumatologists. *Clin Rheumatol*. 2022;41(5):1271-83.
  338. Piga M, Floris A, Congia M, Chessa E, Cangemi I, Cauli A. Telemedicine in rheumatology: high specificity and sensitivity of follow-up virtual video consultations during COVID-19 pandemic. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021;61.
  339. Jethwa H, Brooke M, Parkinson A, Dures E, Gullick NJ. Patients' perspectives of telemedicine appointments for psoriatic arthritis during the COVID-19 pandemic: results of a patient-driven pilot survey. *BMC Rheumatol*. 2022;6(1):13.
  340. Chevillard M, Belloli L, Ughi N, Adinolfi A, Casu C, Di Cicco M, et al. Use of telemedicine during the COVID-19 pandemic in patients with inflammatory arthritis: a retrospective study on feasibility and impact on patient-reported outcomes in a real-life setting. *Rheumatology international*. 2021;41(7):1253-61.
  341. Horrell LN, Hayes S, Herbert LB, MacTurk K, Lawhon L, Valle CG, et al. Telemedicine Use and Health-Related Concerns of Patients With Chronic Conditions During COVID-19: Survey of Members of Online Health Communities. *J Med Internet Res*. 2021;23(2):e23795.
  342. 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.
  343. Backman CL, Smith Ldel F, Smith S, Montie PL, Suto M. Experiences of mothers living with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(3):381-8.
  344. Betteridge N, Boehncke WH, Bundy C, Gossec L, Gratacos J, Augustin M. Promoting patient-centred care in psoriatic arthritis: a multidisciplinary European perspective on improving the patient experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015.
  345. Madsen M, Jensen KV, Esbensen BA. Men's experiences of living with ankylosing spondylitis: a qualitative study. *Musculoskeletal Care*. 2015;13(1):31-41.
  346. Martindale J, Goodacre L. The journey to diagnosis in AS/axial SpA: the impact of delay. *Musculoskeletal Care*. 2014;12(4):221-31.

347. Pelaez-Ballestas I, Perez-Taylor R, Aceves-Avila JF, Burgos-Vargas R. 'Not-belonging': illness narratives of Mexican patients with ankylosing spondylitis. *Medical anthropology*. 2013;32(5):487-500.
348. Dube CE, Lapane KL, Ferrucci KA, Beccia AL, Khan SK, Yi E, et al. Personal Experiences with Diagnostic Delay Among Axial Spondyloarthritis Patients: A Qualitative Study. *Rheumatol Ther*. 2021;8(2):1015-30.
349. Dures E, Bowen C, Brooke M, Lord J, Tillett W, McHugh N, et al. Diagnosis and initial management in psoriatic arthritis: a qualitative study with patients. *Rheumatology advances in practice*. 2019;3(2):rkz022.
350. Primholdt N, Primdahl J, Hendricks O. A Difficult Diagnosis: A Qualitative Study of the Daily Lives of Young Men Diagnosed with Ankylosing Spondylitis. *Musculoskeletal Care*. 2017;15(2):140-9.
351. Pelaez-Ballestas I, Romero-Mendoza M, Burgos-Vargas R. If three of my brothers have ankylosing spondylitis, why does the doctor say it is not necessarily hereditary? The meaning of risk in multiplex case families with ankylosing spondylitis. *Chronic illness*. 2015.
352. Peláez-Ballestas I, Romero-Mendoza M, Burgos-Vargas R. If three of my brothers have ankylosing spondylitis, why does the doctor say it is not necessarily hereditary? The meaning of risk in multiplex case families with ankylosing spondylitis. *Chronic illness*. 2016;12(1):58-70.
353. Davies H, Brophy S, Dennis M, Cooksey R, Irvine E, Siebert S. Patient perspectives of managing fatigue in Ankylosing Spondylitis, and views on potential interventions: a qualitative study. *BMC musculoskeletal disorders*. 2013;14:163.
354. Eilertsen G, Ormstad H, Kirkeveld M, Mengshoel AM, Soderberg S, Olsson M. Similarities and differences in the experience of fatigue among people living with fibromyalgia, multiple sclerosis, ankylosing spondylitis and stroke. *J Clin Nurs*. 2015;24(13-14):2023-34.
355. 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.
356. Mortada M, Abdul-Sattar A, Gossec L. Fatigue in Egyptian patients with rheumatic diseases: a qualitative study. *Health and quality of life outcomes*. 2015;13:134.
357. Naegeli AN, Flood E, Tucker J, Devlen J, Edson-Heredia E. The patient experience with fatigue and content validity of a measure to assess fatigue severity: qualitative research in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Health and quality of life outcomes*. 2013;11:192.
358. Stamm T, Hieblinger R, Bostrom C, Mihai C, Birrell F, Thorstensson C, et al. Similar problem in the activities of daily living but different experience: a qualitative analysis in six rheumatic conditions and eight European countries. *Musculoskeletal Care*. 2014;12(1):22-33.
359. Uttjek M, Nygren L, Stenberg B, Dufaker M. Marked by visibility of psoriasis in everyday life. *Qualitative health research*. 2007;17(3):364-72.

360. Globe D, Bayliss MS, Harrison DJ. The impact of itch symptoms in psoriasis: results from physician interviews and patient focus groups. *Health and quality of life outcomes*. 2009;7:62.
361. 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.
362. 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.
363. Zimba O, Guła Z, Strach M, Korkosz M. Living with axial spondyloarthritis: a cross-sectional survey of patient knowledge and perceptions. *Rheumatology international*. 2024;44(8):1543-52.
364. Rai SK, Howren A, Wilcox ES, Townsend AF, Marra CA, Aviña-Zubieta JA, et al. Exploring strategies to support medication adherence in patients with inflammatory arthritis: a patient-oriented qualitative study using an interactive focus group activity. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:2015-25.
365. Mengshoel AM. Living with a fluctuating illness of ankylosing spondylitis: a qualitative study. *Arthritis Rheum*. 2008;59(10):1439-44.
366. Ogdie A, Michaud K, Nowak M, Bruce R, Cantor S, Hintzen C, et al. Patient's experience of psoriatic arthritis: a conceptual model based on qualitative interviews. *RMD Open*. 2020;6(3).
367. Moverley AR, Vinall-Collier KA, Helliwell PS. It's not just the joints, it's the whole thing: qualitative analysis of patients' experience of flare in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1448-53.
368. Gossec L, Walsh JA, Michaud K, Peterson S, Holdsworth EA, Karyekar CS, et al. Women With Psoriatic Arthritis Experience Higher Disease Burden Than Men: Findings From a Real-World Survey in the United States and Europe. *J Rheumatol*. 2023;50(2):192-6.
369. Chisholm A, Pearce CJ, Chinoy H, Warren RB, Bundy C. Distress, misperceptions, poor coping and suicidal ideation in psoriatic arthritis: a qualitative study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(6):1047-52.
370. Sumpton D, Kelly A, Tunnicliffe DJ, Craig JC, Hassett G, Chessman D, et al. Patients' Perspectives and Experience of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Thematic Synthesis of Qualitative Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(5):711-22.
371. Gronning K, Lomundal B, Koksvik HS, Steinsbekk A. Coping with arthritis is experienced as a dynamic balancing process. A qualitative study. *Clin Rheumatol*. 2011;30(11):1425-32.
372. Pearson NA, Tutton E, Martindale J, Strickland G, Thompson J, Packham JC, et al. Qualitative interview study exploring the patient experience of living with axial spondyloarthritis and fatigue: difficult, demanding and draining. *BMJ Open*. 2022;12(2):e053958.

373. Barlow JH, Cullen LA, Foster NE, Harrison K, Wade M. Does arthritis influence perceived ability to fulfill a parenting role? Perceptions of mothers, fathers and grandparents. *Patient education and counseling*. 1999;37(2):141-51.
374. Garrido-Cumbrera M, Chacón-García J, Navarro-Compán V, Gratacós J, Sanz-Gómez S, Collantes-Estevez E. Does Belonging to a Patient Association Is of Help for Patients with Axial Spondyloarthritis? Results from the Atlas Survey. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(6):22.
375. Cakar E, Dincer U, Kiralp MZ, Taskaynatan MA, Yasar E, Bayman EO, et al. Sexual problems in male ankylosing spondylitis patients: relationship with functionality, disease activity, quality of life, and emotional status. *Clin Rheumatol*. 2007;26(10):1607-13.
376. 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 education and counseling*. 2004;52(2):169-74.
377. Raybone K, Family H, Sengupta R, Jordan A. (Un)Spoken realities of living with axial spondyloarthritis: a qualitative study focused on couple experiences. *BMJ Open*. 2019;9(7):e025261.
378. Bech B, Lykkegaard JJ, Lundbak T, Schrøder HM, Birkeland LM, Schlyter ML, et al. Patient-Initiated Follow-Up (PIFU) as reorganized support for increased patient involvement - focus group discussions among patients' with inflammatory arthritis. *BMC Rheumatol*. 2020;4:44.
379. Haglund E, Bremander A, Bergman S, Larsson I. Educational needs in patients with spondyloarthritis in Sweden - a mixed-methods study. *BMC musculoskeletal disorders*. 2017;18(1):335.
380. Chakravarty SD, Abell J, Leone-Perkins M, Orbai AM. A Novel Qualitative Study Assessing Patient-Reported Outcome Measures Among People Living with Psoriatic Arthritis or Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther*. 2021;8(1):609-20.
381. Coates LC, Azevedo VF, Cappelleri JC, Moser J, Eder L, Richette P, et al. Exploring the Quality of Communication Between Patients with Psoriatic Arthritis and Physicians: Results of a Global Online Survey. *Rheumatol Ther*. 2021;8(4):1741-58.
382. Sacristán JA, Dilla T, Díaz-Cerezo S, Gabás-Rivera C, Aceituno S, Lizán L. Patient-physician discrepancy in the perception of immune-mediated inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. A qualitative systematic review of the literature. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234705.
383. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of Janus kinase inhibitors for the treatment of active psoriatic arthritis: a network meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2023;82(5):408-16.
384. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Décima revisión. Volumen I. Lista tabular. Washington, 2018.
385. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Reference Life Table. Seattle, United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2021. Disponible en: [<https://doi.org/10.6069/1D4Y-YQ37>].

386. Romero Pérez A, Queiro R, Seoane-Mato D, Graell E, Chamizo E, Chaves Chaparro L, et al. Higher prevalence of psoriatic arthritis in the adult population in Spain? A population-based cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234556.
387. Quilis N, Sivera F, Seoane-Mato D, Antón-Pagés F, Añez G, Medina F, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in Spain: EPISER2016 Study. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(3):210-3.
388. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Díaz-González F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain. *episer 2016 study Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:535-536. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.6463>.
389. Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, Andreu JL, Cervera R, Adán A, Marsal S, Escobar C, Hinojosa J, Palau J, Arraiza A, Casado P, Codesido M, Pascual C, Saldaña R, Gil Á. La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España [Prevalence of ten Immune-mediated inflammatory diseases (IMID) in Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. 2019 Mar 25;93:e201903013.
390. Loza E, Plazuelo P, Ceade. Necesidades, impacto y perspectiva actual de los pacientes con espondiloartritis incluyendo la artritis psoriásica *Reumatol Clin*. 19 (2023) 273-278 (-Mayo 2023) DOI:10.1016/j.reuma.2022.08.005.
391. Casals-Sánchez JL, García De Yébenes Prous MJ, Descalzo Gallego M, Barrio Olmos JM, Carmona Ortells L, Hernández García C. Characteristics of patients with spondyloarthritis followed in rheumatology units in Spain. *emAR II study*. *Reumatol Clin*. 2012;8(3):107-13.
392. Atlas de espondiloartritis axial en España 2017. Radiografía de la enfermedad, Madrid 2017.
393. CEADE. Impacto y abordaje de las espondiloartritis en España. Encuesta Nacional 2021. Informe de resultados.
394. Cañete JD, Collantes E, Fernández Sueiro JL, Juanola X. Espondiloartropatías. Dossier de prensa. Sociedad Española de Reumatología, s.d.
395. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1320-31.
396. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.*, 41 (2015), pp. 545-568 [<http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2015.07.001>].
397. Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl*. 2006;78:4-11.
398. Sewerin P, Brinks R, Schneider M, Haase I, Vordenbäumen S. Prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):286-7.
399. Boehncke WH, Menter A. Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(5):377-88.
400. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic Arthritis and Burden of Disease: Patient Perspectives from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPPP) Survey. *Rheumatol Ther*. 2016;3(1):91-102.
401. Ministerio de Sanidad. Portal Estadístico. Área de Inteligencia de Gestión. Consulta Interactiva del Sistema Nacional de Salud. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/S/rae-cmbd>.





[https://www.ser.es/wp-content/  
uploads/2024/12/  
Guía-completa-GPC\\_ESPOGUIA.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2024/12/Guía-completa-GPC_ESPOGUIA.pdf)