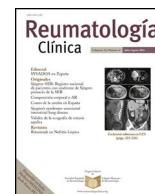




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

Recomendaciones SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con FAME biológicos o sintéticos dirigidos en pacientes con artritis reumatoide



Alejandro Balsa^{a,1}, Petra Díaz del Campo Fontecha^{b,*,1}, Lucía Silva Fernández^{c,1}, José Valencia Martín^{d,1}, Virginia Nistal Martínez^{e,1}, Fernando León Vázquez^{f,1}, M. Vanesa Hernández Hernández^{g,1}, Héctor Corominas^{h,1}, Rafael Cáliz Cáliz^{i,1}, José María Aguado García^{j,1}, Gloria Candelas Rodríguez^{k,2}, Nora Ibarгойen Roteta^{l,2}, Arturo Martí Carvajal^{m,2}, M. Nieves Plana Farras^{n,2}, Janet Puñal Riobóo^{o,2}, Hye Sang Park^{p,2}, Yolanda Triñanes Pego^{o,2} y Virginia Villaverde García^{q,2}

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

^c Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^d Unidad de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^e Paciente, Madrid, España

^f Medicina de Familia, Centro de Salud San Juan de la Cruz, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

^g Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de la Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

^h Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau & Hospital Dos de Maig, Barcelona, España

ⁱ Sección de Reumatología, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

^j Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre. CIBERINFEC, ISCIII. Departamento de Medicina, UCM, Madrid, España

^k Servicio de Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^l Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba). BIOEF, Barakaldo, Bizkaia, España

^m Cátedra Rectoral de Medicina basada en la Evidencia, Universidad de Carabobo, Venezuela. Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito, Ecuador

ⁿ Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

^o Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^p Servicio de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^q Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de mayo de 2023

Aceptado el 6 de julio de 2023

On-line el 6 de octubre de 2023

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Biológicos

Inhibidores de las JAK

RESUMEN

Objetivo: Elaborar recomendaciones basadas en la evidencia disponible y el consenso de expertos, para la gestión del riesgo del tratamiento biológico y los inhibidores de las JAK en pacientes con artritis reumatoide.

Métodos: Se identificaron preguntas clínicas de investigación relevantes para el objetivo del documento. Estas preguntas fueron reformuladas en formato PICO (paciente, intervención, comparación, *outcome* o desenlace) por un panel de expertos, seleccionados en base a su experiencia en el área. Se realizó una revisión sistemática de la evidencia, graduándose de acuerdo a los criterios GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*). A continuación, se formularon las recomendaciones específicas.

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; anti-HBc, anticuerpo frente al antígeno del core del VHB; anti-HBs, anticuerpo específico dirigido contra el antígeno de superficie del VHB; anti-TNF, inhibidores del TNF o inhibidores del factor de necrosis tumoral; AR, artritis reumatoide; ECA, ensayo clínico aleatorizado; EMA, European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos); EP, embolia pulmonar; ETE, enfermedad tromboembólica; EtD, *evidence to decision*; EULAR, *European League Against Rheumatism*; FAME, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; FAMEsc, FAME sintéticos convencionales; FAMEb, FAME biológicos; FAMEsd, FAME sintéticos dirigidos; FDA, *Food and Drug Administration*; GE, grupo elaborador; GRADE, *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; HR, hazard ratio; HZ, herpes zoster; IC, intervalo de confianza; IP, investigador principal; LES, lupus eritematoso sistémico; MACE, eventos adversos cardiovasculares mayores; OR, odds ratio; PICO, Paciente/Intervención/Comparación/Outcome o Resultado; PRAC, Comité Europeo de Farmacovigilancia; RS, revisión sistemática; SER, Sociedad Española de Reumatología; SIR, tasa de incidencia estandarizada; TB, terapia biológica; TEV, tromboembolismo venoso; TVP, trombosis venosa profunda; UI, unidad de investigación; VHB, virus de la hepatitis B; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; VPH, virus del papiloma humano.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: petra.diaz@ser.es (P. Díaz del Campo Fontecha).

¹ Grupo elaborador de las recomendaciones.

² Grupo de revisores de la evidencia.

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2023.07.001>

1699-258X/© 2023 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Infecciones
Herpes zoster
Hepatitis B
Cáncer de piel no melanoma
Cáncer hematológico
Virus del papiloma humano

Resultados: Se propusieron por el panel de expertos 6 preguntas PICO en base a su relevancia clínica y a la existencia de información reciente referentes al riesgo de aparición de infecciones graves, el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B, el riesgo de reactivación del virus varicela-zoster, el riesgo de aparición de cáncer de piel (melanoma y no melanoma) o hematológico, el riesgo de aparición de enfermedad tromboembólica y el riesgo de progresión del virus del papiloma humano. Se formularon un total de 29 recomendaciones, estructuradas por pregunta, basadas en la evidencia encontrada y el consenso de los expertos.

Conclusiones: Se presentan las recomendaciones SER sobre la gestión del riesgo del tratamiento con terapias biológicas e inhibidores de las JAK en la artritis reumatoide.

© 2023 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Biologics
JAK inhibitors
Infections
Herpes zoster
Hepatitis B
Non-melanoma skin cancer
Hematologic cancer
Human papillomavirus

Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biological treatment and JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis

A B S T R A C T

Objective: To present recommendations based on the available evidence and the consensus of experts, for risk management of biological treatment and JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis.

Methods: Clinical research questions relevant to the purpose of the document were identified. These questions were reformulated in PICO format (patient, intervention, comparison, outcome) by a panel of experts, selected based on their experience in the area. A systematic review of the evidence was carried out, grading according to the GRADE criteria (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation). Specific recommendations were then formulated.

Results: Six PICO questions were proposed by the panel of experts based on their clinical relevance and the existence of recent information regarding the risk of occurrence of serious infections, the risk of reactivation of the hepatitis B virus, the risk of reactivation of the virus varicella-zoster, the risk of appearance of skin (melanoma and non-melanoma) or hematological cancer, the risk of appearance of thromboembolic disease and the risk of progression of the human papilloma virus.

A total of 29 recommendations were formulated, structured by question, based on the evidence found and the consensus of the experts.

Conclusions: The SER recommendations on risk management of treatment with biologic therapies and JAK inhibitors in rheumatoid arthritis are presented.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide (AR) son la desaparición de los signos y síntomas de la enfermedad, la prevención del daño articular, la normalización de la función física y de la calidad de vida, y la prevención de aparición de las comorbilidades y las consecuencias asociadas. Alcanzar estos objetivos es cada vez más frecuente gracias, entre otras cosas, a que se dispone de un número importante de opciones de tratamiento y a las estrategias de tratamiento, que incluyen el inicio del tratamiento precoz, el uso racional de los fármacos disponibles y el tratamiento hacia el objetivo, o *treat to target*¹.

Los tratamientos aprobados para la AR incluyen fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos convencionales (FAMEsc), FAME biológicos (FAMEb) y FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd)². Cada uno de estos grupos incluye fármacos con diversos modos de acción. Los FAMEb incluyen los fármacos dirigidos contra el TNF (inhibidores del TNF), como son los anticuerpos monoclonales, infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab, la proteína de fusión etanercept, los inhibidores del receptor de la IL-6 (IL-6Ri) como el tocilizumab y el sarilumab, el abatacept, que es un inhibidor de la coestimulación, y el rituximab, que es un fármaco anti células B. Los inhibidores de la JAK (JAKi) son, hasta el momento, los únicos FAMEsd aprobados para tratar la AR, y en Europa son cuatro: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib. A pesar de que su mecanismo de acción no

es exactamente el mismo, estos fármacos han mostrado una notable superposición en eficacia y, en muchos aspectos, de seguridad. Aunque cada grupo farmacológico tiene un perfil de eficacia y de seguridad característico, algunos aspectos de la seguridad pueden diferir y, por lo tanto, influir en las decisiones de tratamiento en la práctica clínica³.

La seguridad es un componente clave del programa de desarrollo de nuevos fármacos. Sin embargo, los ensayos clínicos están diseñados sobre todo para evaluar la eficacia. Su seguimiento por un tiempo limitado y la inclusión de un número no muy elevado de pacientes, y en general con una enfermedad con pocos factores de riesgo y comorbilidades, limitan su capacidad para estudiar la seguridad de manera precisa. Estos problemas, entre otros, llevaron al desarrollo de registros de tratamientos que tanta información han proporcionado a la reumatología⁴. Con muy poca frecuencia se han diseñado ensayos clínicos cuyo objetivo principal es la valoración de la seguridad, y en su mayoría se han realizado a petición de agencias reguladoras ante la posibilidad o los indicios de desarrollo de eventos potencialmente graves, y que proporcionan información sobre aspectos específicos de seguridad de ciertos medicamentos con el nivel más alto de evidencia^{5,6}. En ausencia de ensayos clínicos diseñados para evaluar la seguridad, los estudios observacionales derivados de los datos de práctica clínica en los que los medicamentos se comparan directamente en pacientes no seleccionados durante un período de tiempo prolongado, se han utilizado para estudiar de una manera más precisa la seguridad a largo plazo de los tratamientos.

El objetivo del presente documento es el de elaborar recomendaciones, que sean útiles a los reumatólogos y a otros especialistas, sobre la gestión del riesgo de los tratamientos utilizados en la AR. Estas recomendaciones servirán para minimizar el riesgo derivado de la prescripción de los tratamientos y se basan en la revisión sistemática de la literatura con el objeto de actualizar la evidencia sobre la seguridad de los FAMEsc, FAMEb y FAMEsd.

Preguntas clínicas de investigación

Estas recomendaciones abordan seis cuestiones clínicas:

1. En pacientes con AR, ¿cuál es el riesgo de aparición de infecciones graves de los tratamientos con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos?
2. En pacientes con AR, ¿cuál es el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B de los tratamientos con FAME biológicos o sintéticos dirigidos?
3. En pacientes con AR, ¿cuál es el riesgo de reactivación del virus varicela-zoster de los tratamientos con FAME biológicos o sintéticos dirigidos?
4. En pacientes con AR, ¿cuál es el riesgo de aparición de cáncer de piel (melanoma y no melanoma) o hematológico de los tratamientos con FAME biológicos o sintéticos dirigidos?
5. En pacientes con AR, ¿cuál es el riesgo de aparición de enfermedad tromboembólica de los tratamientos con FAME biológicos o sintéticos dirigidos?
6. En pacientes con AR, ¿cuál es el riesgo de progresión del virus del papiloma humano (VPH) de los tratamientos con FAME biológicos o sintéticos dirigidos?

Métodos

Se ha utilizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica y técnicas de consenso que recogen el acuerdo de expertos en base a su experiencia clínica y la evidencia científica. El proceso ha sido el siguiente:

Creación del grupo de trabajo. Se constituyó un grupo de trabajo interdisciplinar formado por cinco reumatólogos miembros de la SER, un médico de familia, un infectólogo, un preventivista y una paciente. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos se realizó, respectivamente, por uno de los reumatólogos, como investigador principal (IP), y una especialista en metodología de la Unidad de Investigación de la SER. El conjunto formó el grupo elaborador de las recomendaciones (GE).

Identificación de las áreas claves. El GE participó para estructurar el documento y establecer los contenidos y los aspectos clave, identificando las preguntas clínicas de investigación con más impacto sobre la gestión del riesgo de los tratamientos. Las preguntas se reformularon en formato PICO (Paciente, Intervención, Comparación, Outcome [o resultado]).

Búsqueda bibliográfica. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: Pubmed (MEDLINE), EMBASE (Elsevier) y Cochrane Library (Wiley Online). Las búsquedas se cerraron con fechas de septiembre de 2021. Se completó el proceso con una búsqueda manual de referencias y pósteres y resúmenes de congresos que consideraron de interés los revisores y expertos. De esta forma se han incluido estudios que han sido publicados en 2022, fecha posterior a la de la búsqueda inicial realizada, y que podían aportar datos relevantes que podían derivar en recomendaciones nuevas o cambiar el sentido de la recomendación.

Análisis y síntesis de la evidencia científica. Se realizaron revisiones sistemáticas de la evidencia científica disponible. La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assess-*

ment, Development, and Evaluation (GRADE)⁷. Teniendo en cuenta componentes como: diseño de los estudios, riesgo de sesgo, inconsistencia, direccionalidad, imprecisión y probabilidad de sesgo de publicación, la calidad de la evidencia para cada desenlace crítico 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).

Formulación de recomendaciones. Finalizada la lectura crítica, el GE procedió a la formulación de recomendaciones específicas basadas en la evidencia científica. Esta formulación se ha basado en la «evaluación formal» o «juicio razonado», resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas. Se han tenido en cuenta la calidad o la certeza de la evidencia científica identificada, los valores y las preferencias de los pacientes, el balance entre efectos deseables e indeseables de las intervenciones y aspectos como la equidad, la aceptabilidad y la factibilidad de la implementación de las mismas, siguiendo la metodología GRADE. Se utilizaron marcos de trabajo que asisten en el proceso de pasar de la evidencia a las recomendaciones (*Evidence to Decision* [EtD]). Al finalizar este proceso, se determinó la fuerza (débil o fuerte) y la dirección (a favor o en contra) de las recomendaciones, con diferentes implicaciones para los diferentes usuarios de las mismas (tabla 1).

Además, 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).

Revisión externa. El borrador final del documento fue enviado a profesionales seleccionados por su conocimiento sobre AR, para realizar una revisión externa independiente. El objetivo final fue aumentar la validez externa del documento y asegurar la exactitud de las recomendaciones. Posteriormente se abrió un proceso de exposición pública del documento, a los socios miembros de la SER y a distintos grupos de interés (industria farmacéutica, otras sociedades científicas y asociaciones de pacientes), con objeto de recoger su valoración y su argumentación científica de la metodología o de las recomendaciones.

Consideraciones previas

La gestión del riesgo en el uso de medicamentos es una parte muy importante de la farmacovigilancia. Esta la podemos definir a su vez como la actividad de salud pública que tiene por objetivos la identificación, la cuantificación, la evaluación y la prevención de los riesgos de los medicamentos una vez comercializados⁸.

A pesar de los beneficios innegables de los tratamientos inmunosupresores, no hay que olvidar que inevitablemente pueden producir efectos secundarios que en algunas ocasiones impiden o dificultan su uso en algunos pacientes. Los efectos secundarios que pueden aparecer en un paciente con AR relacionados con los tratamientos son muy diversos. Algunos son considerados como leves y autolimitados, pero otros son importantes, ya que existe una evidencia de la asociación con el medicamento y son potencialmente graves.

En la AR periódicamente se incorporan nuevos fármacos y aparecen nuevas descripciones de seguridad derivadas de su uso cada vez en más pacientes y durante más tiempo, por lo que es necesario revisar y actualizar los datos de seguridad que se han ido reportando de manera periódica. En este trabajo, y debido a que por motivos de extensión no era posible una revisión de la gestión del riesgo global

Tabla 1
Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE⁷

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

de todos los tratamientos, el panel elaborador ha escogido los que se consideran más relevantes y en los que ha habido informaciones recientes que deban ser consideradas.

Resultados

El total de recomendaciones formuladas para la gestión del riesgo del tratamiento con FAMEb y FAMEsd es de 29 (tabla 2). Toda la información adicional sobre los apartados que se describen a continuación puede consultarse en el [material suplementario](#).

Recomendaciones generales

Recomendación 1. Antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor, se recomienda el cribado de infecciones, incluyendo tuberculosis, VIH, hepatitis B y C, y episodios previos de herpes zoster. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 2. Se debería valorar la inmunidad del paciente frente a infecciones por hepatitis B, sarampión, rubeola, parotiditis o varicela antes de cualquier tratamiento inmunosupresor y adaptar un calendario específico de vacunación acorde a la situación del paciente, la patología y el tratamiento previsto. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 3. De no ser posible la inmunización activa, se indicarán otras recomendaciones de prevención primaria (estudio e inmunización de convivientes, evitar la exposición potencial) y medidas de prevención secundaria (profilaxis postexposición con inmunoglobulinas; tratamiento antiviral precoz ante la reactivación del herpes zóster). (Recomendación de BPC.)

El uso de tratamientos inmunosupresores en pacientes reumatológicos justifica que se realice previamente una valoración integral de la situación inmunológica para detectar precozmente infecciones no diagnosticadas y prevenir enfermedades inmunoprevenibles, que en estos pacientes presentan un mayor riesgo de morbimortalidad^{9,10}.

En primer lugar, debe descartarse cualquier infección presente que pueda descompensarse una vez iniciada la terapia inmunosupresora, incluyendo infecciones latentes o silentes, como la infección tuberculosa latente o las hepatitis virales crónicas^{9,11}.

Tanto la propia patología autoinmune como los tratamientos empleados para su control incrementan la vulnerabilidad ante enfermedades inmunoprevenibles. Verificar serológicamente la protección existente y adaptar un calendario específico de vacunación antes de iniciar la terapia permite maximizar los beneficios y reducir los riesgos potenciales asociados a este tipo de tratamientos^{12,13}.

Por último, el paciente que ya ha iniciado una terapia inmunosupresora también puede beneficiarse de medidas preventivas, tanto directas (inmunización con vacunas inactivadas, evitar la exposición a pacientes infectados, inmunoprofilaxis pasiva postexposición, tratamiento antiviral precoz) como indirectas (estudio e inmunización de convivientes)¹²⁻¹⁵. La base de la formulación de estas recomendaciones generales ha tenido en cuenta el punto de vista de medicina preventiva y salud pública en todo paciente que requiera terapia inmunosupresora.

Riesgo de aparición de infecciones graves

En pacientes con AR, ¿cuál es el riesgo de aparición de infecciones graves de los tratamientos con FAME biológicos o sintéticos dirigidos?

Los pacientes con AR reciben tratamiento con FAMEsc, FAMEb, o FAMEsd con el objetivo de conseguir la remisión clínica o, en su defecto, una enfermedad de baja carga inflamatoria. Durante el curso del tratamiento se tienen en consideración los parámetros de eficacia y de seguridad. Existe cierta evidencia obtenida de que el uso de FAMEb y FAMEsd está asociado a un incremento de las tasas de infección comparado con FAMEsc y/o placebo. Los datos provienen tanto de ECA como de datos de vida real poscomercialización. En ocasiones, en estos estudios de vida real no se recogen las comorbilidades existentes o los fármacos concomitantes (glucocorticoides, entre otros) de estos pacientes que, sin duda, influyen en una mayor o menor tasa de infecciones. La mayor susceptibilidad a las infecciones en pacientes con AR se ha atribuido a la fisiopatología de la enfermedad, las comorbilidades asociadas, los factores relacionados con el estilo de vida como el tabaquismo y la obesidad, y el uso de fármacos como los glucocorticoides y los inmunomoduladores¹⁶.

Los pacientes con AR tratados con FAMEb a dosis estándar (con o sin FAMEsc) presentan una mayor incidencia de infecciones graves en comparación con los tratados con FAMEsc (OR: 1,31; IC 95%: 1,09 a 1,58). Por tanto, es aconsejable un cribado previo al inicio, una indicación que valore de manera individualizada cada caso y una monitorización frecuente de los parámetros clínicos y biológicos¹⁷.

Por lo que respecta a los FAMEsd, los datos muestran que la seguridad a corto y a largo plazo de los inhibidores de las JAK era comparable a la de los FAMEb. Como agentes inmunosupresores potentes, las tasas de incidencia de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, son comparables con las de los FAMEb, con la excepción de la tasa de infecciones por herpes zoster, que es ligeramente superior para los inhibidores de las JAK. Los análisis de los ECA posteriores de tofacitinib, baricitinib y upadacitinib han sugerido un posible patrón de riesgo de infección dependiente de la dosis¹⁸. Así pues, en el contexto actual está demostrado que los JAKi son claramente superiores en eficacia respecto a placebo en la mejora de signos, de síntomas y de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con AR a corto plazo. Sin embargo, los análisis de seguridad han demostrado que el riesgo de presentar efectos adversos e infecciones es levemente superior con los cuatro FAMEsd: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib, especialmente en lo que se refiere a la reactivación de herpes zoster¹⁹.

La percepción de seguridad de los JAKi ha cambiado después de la publicación de los resultados del estudio de seguridad poscomercialización ORAL Surveillance. Debido a posibles problemas de seguridad observados con las dosis más altas de tofacitinib, la FDA ordenó este estudio, que compara tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día con los anti-TNF en pacientes con AR activa y respuesta insuficiente al metotrexato. De manera similar, debido a datos iniciales que sugerían un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos con las dosis más altas de baricitinib, la FDA solicita dos estudios de seguridad postmarketing que están todavía en

Tabla 2
Recomendaciones SER sobre gestión de riesgo del tratamiento con FAMEb y FAMEsd en artritis reumatoide

Recomendaciones generales	
<i>Recomendación 1.</i> Antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor se recomienda el cribado de infecciones, incluyendo tuberculosis; VIH; hepatitis B y C, y episodios previos de herpes zoster.	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 2.</i> Se debería valorar la inmunidad del paciente frente a infecciones por hepatitis B, sarampión, rubeola, parotiditis o varicela antes de cualquier tratamiento inmunosupresor y adaptar un calendario específico de vacunación acorde a la situación del paciente, la patología y el tratamiento previsto.	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 3.</i> De no ser posible la inmunización activa, se indicarán otras recomendaciones de prevención primaria (estudio e inmunización de convivientes, evitar la exposición potencial) y medidas de prevención secundaria (profilaxis postexposición con inmunoglobulinas; tratamiento antiviral precoz ante la reactivación del herpes zoster).	Buena práctica clínica
Riesgo de infecciones graves	
<i>Recomendación 4.</i> En pacientes con AR que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o con FAME sintético dirigido, se recomienda hacer una evaluación holística previa del riesgo de infección considerando factores como la edad, el tratamiento concomitante y la existencia de comorbilidades y la administración de vacunas para estimar correctamente los potenciales factores de riesgo de infección grave.	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 5.</i> En pacientes con AR sin factores de riesgo de infección se podrían utilizar los FAME biológicos o sintéticos dirigidos de manera segura.	Débil a favor
<i>Recomendación 6.</i> En pacientes con AR de edad ≥ 65 años y con comorbilidad pulmonar o antecedentes de tabaquismo, se sugiere la utilización de los inhibidores de las JAK únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas ^a .	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 7.</i> En pacientes con AR que presenten factores de riesgo de aparición de infección grave, en los que se tenga que utilizar FAME sintéticos dirigidos, se sugiere utilizar la dosis más baja y controlar el resto de factores de riesgo.	Buena práctica clínica
Riesgo de hepatitis B	
<i>Recomendación 8.</i> En pacientes con AR que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o FAME sintéticos dirigidos se recomienda pedir su status serológico del estado de la hepatitis B mediante la determinación de HBsAg y anti-HBc.	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 9.</i> En caso de HBsAg positivo, los pacientes deben ser remitidos al especialista para la evaluación y el diagnóstico de la fase de infección por VHB en la que se encuentran. En caso de HBsAg negativo y anti-HBc positivo se debe completar el estudio con la determinación de ADN-VHB y, si este es detectable, los pacientes deben manejarse como el grupo de HBsAg positivo.	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 10.</i> En pacientes con AR con patrón de infección crónica o curación funcional por VHB se sugiere utilizar anti-TNF alfa, inhibidores de IL-6R o inhibidores de las JAK.	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 11.</i> En pacientes con AR con patrón de portador inactivo o curación funcional por VHB se sugiere evitar rituximab y, aunque la evidencia disponible es insuficiente, el grupo elaborador sugiere evitar también abatacept si no se quiere dar profilaxis.	Débil en contra
<i>Recomendación 12.</i> En aquellos pacientes con patrón de portador inactivo o curación funcional por VHB, en los que se considere necesario el tratamiento con rituximab o abatacept, el grupo elaborador sugiere la utilización de profilaxis de reactivación del VHB.	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 13.</i> En pacientes con AR con patrón de portador inactivo o curación funcional por VHB tratados con FAME biológicos o sintéticos dirigidos, en los que no se haya dado profilaxis para la reactivación viral, es necesario monitorizar las enzimas hepáticas cada 3 meses.	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 14.</i> En pacientes con hepatitis crónica por VHB se recomienda valorar el inicio de profilaxis de reactivación (junto con hepatólogo) antes de iniciar el tratamiento.	Buena práctica clínica
Riesgo de varicela-zoster	
<i>Recomendación 15.</i> En pacientes con AR que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o FAME sintético dirigido se recomienda hacer una evaluación del riesgo de reactivación de infección por herpes zoster como son: la edad, el estado de vacunación, el tratamiento concomitante con esteroides y su dosis, la presencia de otras comorbilidades y los antecedentes de infección previa.	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 16.</i> En pacientes con AR en tratamiento con fármacos modificadores, ya sea clásicos, biológicos o sintéticos dirigidos, se recomienda evitar la administración de la vacuna con virus atenuados por el riesgo de infección zoster asociado a la inmunosupresión.	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 17.</i> En pacientes con AR que van a iniciar tratamiento con FAME biológico se recomienda valorar la necesidad de vacunación según el tratamiento indicado y la presencia de otros factores de riesgo descritos anteriormente.	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 18.</i> En pacientes con AR que van a iniciar tratamiento con FAME sintéticos dirigidos se recomienda la vacunación con vacuna recombinante frente a herpes zoster.	Buena práctica clínica
Riesgo de cáncer de piel o hematológico	
<i>Recomendación 19.</i> En pacientes con AR que vayan a empezar un tratamiento con FAME biológico o sintético dirigido se deben tener en cuenta los antecedentes de cáncer.	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 20.</i> En pacientes con AR y antecedentes de cáncer de piel no melanoma que necesiten tratamiento con FAME biológico o sintético dirigido se recomienda un seguimiento dermatológico periódico para detectar recidivas.	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 21.</i> En pacientes con AR y edad avanzada, en los que se considere necesario iniciar el tratamiento con FAME sintético dirigido, se recomienda una revisión médica periódica para descartar la aparición de cáncer de piel no melanoma ^b .	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 22.</i> En pacientes con AR y antecedentes de cáncer hematológico/linfoma que requieren terapia biológica se recomienda usar preferentemente rituximab.	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 23.</i> No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de anti-TNF o FAME sintéticos dirigidos en pacientes con antecedentes de cáncer hematológico.	Buena práctica clínica
Riesgo de enfermedad tromboembólica	
<i>Recomendación 24.</i> En pacientes con AR que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o FAME sintético dirigido se recomienda hacer una evaluación previa para estimar la presencia de factores de riesgo de enfermedad tromboembólica.	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 25.</i> En pacientes con AR sin factores de riesgo de enfermedad tromboembólica se podrían utilizar, indistintamente, los FAME biológicos o los FAME sintéticos dirigidos.	Débil a favor
<i>Recomendación 26.</i> En pacientes con AR con factores de riesgo elevados de enfermedad tromboembólica se sugiere utilizar los FAME sintéticos dirigidos con precaución ^c .	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 27.</i> En pacientes con AR que presenten factores de riesgo de enfermedad tromboembólica en los que se tenga que utilizar FAME sintéticos dirigidos se sugiere utilizar la dosis más baja y controlar el resto de factores de riesgo ^d .	Débil a favor
Riesgo de papiloma humano	
<i>Recomendación 28.</i> En pacientes con AR se deben seguir las recomendaciones de vacunación del VPH indicadas en población general, esto es: 1. Se recomienda vacunación universal para niñas idealmente a los 12 años de edad. 2. Se recomienda vacunación en pacientes mayores de edad con tratamiento excisional de cérvix y/o síndrome de WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y síndrome de mielocatexis), así como en menores de 26 años en situación de prostitución, infección por VIH y hombres que practican sexo con hombres.	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 29.</i> En mujeres con AR se recomienda realizar las revisiones ginecológicas habituales y, en caso de detectarse infección por VPH, extremar las precauciones, aunque no existe evidencia de que ningún tratamiento sea mejor que otro.	Buena práctica clínica

^a El *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) de la Agencia Europea del Medicamento, en base a los resultados del estudio Oral Surveillance y a los datos presentados por los otros tres inhibidores de las JAK existentes en el mercado europeo, ha emitido unas recomendaciones para minimizar el riesgo de efectos secundarios importantes asociados con el uso de este grupo de fármacos usados en el tratamiento de varias enfermedades crónicas. Los efectos secundarios incluyen eventos cardiovasculares, trombosis, neoplasias e infecciones.

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

^c Esta recomendación deriva de los resultados del estudio Oral Surveillance. Aunque este estudio se limita al tofacitinib, hasta disponer de más información de las otras moléculas con un mecanismo de acción parecido en pacientes con riesgo de ETE, según la resolución del PRAC, no se deben utilizar si hay otras alternativas.

^d No existe evidencia suficiente para añadir anticoagulación profiláctica en estos casos, salvo que esté indicada por la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

desarrollo. El ORAL Surveillance incluyó a pacientes con ≥ 50 años de edad y que tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular. Los dos objetivos principales fueron los eventos cardíacos adversos mayores y las neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma. Otros eventos cardiovasculares, incluidos el tromboembolismo venoso, la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar y las infecciones, se incluyeron como objetivos secundarios. El estudio se diseñó como una comparación de no inferioridad con el margen de no inferioridad establecido como el límite superior del IC 95% en $< 1,8$ para la comparación primaria entre las dos dosis combinadas de tofacitinib frente a los anti-TNF⁶.

El estudio no logró alcanzar su objetivo principal, es decir, el tofacitinib no demostró la no inferioridad frente a los anti-TNF para los MACE y las neoplasias malignas. El límite superior para ambos cruzó el margen de 1,8. Además, hubo un aumento en la incidencia de tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar con tofacitinib, observado principalmente en el grupo de 10 mg²⁰. El riesgo de infección también aumentó con ambas dosis de tofacitinib frente a los inhibidores del TNF, sobre todo el herpes zoster²¹.

Más recientemente, el Comité Europeo de Farmacovigilancia (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* [PRAC]) ha emitido una recomendación basada en estos resultados para minimizar los riesgos en pacientes con enfermedades inflamatorias y uso de FAMEsd. Estos riesgos se consideran efectos de clase para todos los FAMEsd indicados en enfermedades inflamatorias. En caso de tratar algún paciente con alguno de los factores de riesgo mencionados, por no disponer de otra alternativa terapéutica, se deberá reducir la dosis²².

Una de las medidas más efectivas para minimizar riesgos manteniendo la eficacia ha sido la optimización de la dosis de fármacos, una vez conseguido el objetivo terapéutico y guiados por el estado clínico, serológico/biológico, o por métodos de imagen. La optimización garantiza una dosis óptima de fármaco, con una reducción de posibles efectos adversos atribuidos a este. Sin embargo, la evidencia de su balance beneficio/riesgo debería ser mejor evaluada. Además, la observación de que los pacientes de edad avanzada frágiles presentan tasas de infección más elevada que los pacientes de menor edad ha incrementado las medidas de precaución en esta población²³⁻²⁵.

De este modo, existe una necesidad clara de analizar la evidencia disponible sobre el riesgo de aparición de infecciones graves asociadas al uso de los fármacos biológicos y sintéticos dirigidos utilizados con estos pacientes.

Recomendación 4. En pacientes con AR que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o con FAME sintético dirigido, se recomienda hacer una evaluación holística previa del riesgo de infección considerando factores como la edad, el tratamiento concomitante y la existencia de comorbilidades y la administración de vacunas para estimar correctamente los potenciales factores de riesgo de infección grave. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 5. En pacientes con AR sin factores de riesgo de infección se podrían utilizar los FAME biológicos o sintéticos dirigidos de manera segura. (Recomendación débil a favor.)

Recomendación 6. En pacientes con AR de edad ≥ 65 años y con comorbilidad pulmonar o antecedentes de tabaquismo se sugiere la utilización de los inhibidores de las JAK únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas^a. (Recomendación de BPC.)

^a El PRAC de la Agencia Europea del Medicamento, en base a los resultados del estudio Oral Surveillance y a los datos presentados por los otros 3 inhibidores de las JAK existentes en el mercado europeo, ha emitido unas recomendaciones para minimizar el riesgo de efectos secundarios importantes asociados con el uso de este grupo de fármacos usados en el tratamiento de varias enfermedades crónicas.

Recomendación 7. En pacientes con AR que presenten factores de riesgo de aparición de infección grave, en los que se tenga que utilizar FAME sintéticos dirigidos, se sugiere utilizar la dosis más baja y controlar el resto de factores de riesgo. (Recomendación de BPC.)

Consideraciones clínicas relevantes

• Consideraciones de subgrupo

○ El subgrupo de pacientes de mayor edad es un subgrupo especial por su comorbilidad, porque independientemente de su AR de base, estos pacientes ya presentan tasas de infecciones más elevadas. Es aquí donde el análisis pormenorizado de su estado de salud es clave antes de iniciar un FAMEb o FAMEsd. En estos pacientes la optimización del tratamiento es una estrategia clave y de alto valor.

• Monitorización y evaluación

○ El cribado previo al inicio del tratamiento FAMEsd se debe acompañar de una monitorización periódica clínico-biológica durante el curso del tratamiento debido a los cambios existentes en la susceptibilidad a la infección.

• Prioridades de investigación

○ El grupo elaborador considera imprescindible la promoción de revisiones sistemáticas y metaanálisis estructurados que den respuesta a la pregunta de investigación planteada. Los datos actuales que confirman una mayor tasa de infección según el escenario comparado no son lo suficientemente robustos para una conclusión definitiva.

○ Sería necesario el análisis de estudios en vida real y la realización de nuevos metaanálisis y revisiones sistemáticas ajustados al tiempo de evolución de la enfermedad, factores asociados al tratamiento, comorbilidad y tiempo de exposición a la terapia biológica. También son necesarios estudios observacionales pos-comercialización, que son los que aportan más datos sobre los pacientes de edad y ofrecen datos de vida real sobre la optimización del tratamiento.

La RS de la literatura identificó 7 RS/MA²⁶⁻³², 3 ECA³³⁻³⁵, un ensayo abierto³⁶ y 3 estudios observacionales³⁷⁻³⁹. La formulación de las recomendaciones sobre FAMEb ha tenido en cuenta la gran variabilidad de resultados evaluados y la heterogeneidad de la calidad de los estudios. Como es complejo generalizar y sacar conclusiones como grupo de terapia biológica, se incide por encima de todo en un buen cribado previo al inicio de la TB y a una evaluación global del paciente. En el caso de los FAMEsd, la justificación del GE se basa en que los datos que avalan las diferencias encontradas entre las diferentes comparaciones de FAMEsd presentan una calidad baja o muy baja, con una excepción. De este modo, es difícil sacar conclusiones robustas.

El GE considera que los estudios identificados son consistentes cuando sugieren un incremento de infecciones graves en pacientes tratados con FAMEb anti-TNF comparados con placebo o FAMEsc. Algo que no sucede en la comparación de los tratamientos combinados de FAMEb anti-TNF + FAMEb no anti-TNF. Con respecto a los FAMEsd, el GE considera que la evidencia identificada no es consistente y, por tanto, muestra variabilidad en cuanto a las infecciones graves atribuibles a este grupo de fármacos.

Los efectos secundarios incluyen eventos cardiovasculares, trombosis, neoplasias e infecciones.

Por último, la evidencia identificada, aunque proviene de estudios de baja calidad, no confirma el hecho de que el uso de FAMEB y FAMEsd esté relacionado con una tasa elevada de infección grave, y la reducción del riesgo de infección grave en los pacientes que realizan optimización del tratamiento frente al de los que no, es baja.

Adicionalmente se ha incluido evidencia adicional del estudio Oral Surveillance que muestra un aumento de la tasa de incidencia de todas las infecciones y las infecciones graves con tofacitinib 10 mg dos veces al día (dosis no recomendada en la AR) frente a anti-TNF en pacientes ≥ 65 años frente a pacientes de 50 a < 65 años. Como factores de riesgo independiente de infección en pacientes tratados con tofacitinib aparecieron la edad > 50 años, la comorbilidad pulmonar, los antecedentes de tabaquismo, el tratamiento con opioides y la dosis acumulada de esteroides²¹.

El GE considera que estos datos sugieren que la infección no solo depende del fármaco o de la edad, sino también de la presencia de otras comorbilidades o del uso de fármacos concomitantes como los glucocorticoides. Así, las recomendaciones han tenido en cuenta la gran variabilidad de resultados evaluados y la heterogeneidad de la calidad de los estudios. Como es complejo generalizar y sacar conclusiones como grupo de terapia biológica, se incide por encima de todo en un buen cribado previo al inicio de la TB y a una evaluación global del paciente. También en el hecho de que el riesgo de infección grave en el paciente frágil de edad avanzada tratado con FAMEsd es mayor al de personas jóvenes, pero en el Oral Surveillance la incidencia fue mayor con tofacitinib que con los anti-TNF.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el [material suplementario](#).

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B

En pacientes con AR, ¿cuál es el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B de los tratamientos con FAME biológicos o sintéticos dirigidos?

La hepatitis B es una enfermedad inmunomediada producida por el virus de la hepatitis B (VHB). En ella se va a producir una respuesta citotóxica y humoral frente a los hepatocitos infectados que desencadena una citólisis y da lugar a la hepatitis. Por lo tanto, es muy importante el estado inmune del paciente que la padece, ya que la respuesta frente al virus y la replicación viral depende de que sea competente.

La positividad del HBsAg durante más de 6 meses es el marcador de la infección crónica por el VHB. La hepatitis B crónica es un proceso dinámico, entre la replicación del virus y la respuesta inmunológica del huésped. Dado que es un virus no citopático, la lesión hepática se produce por la respuesta inmune, y el incremento en el nivel de transaminasas indica la presencia de inflamación (hepatitis)⁴⁰.

Para identificar la infección por hepatitis B se debe determinar la presencia del anticuerpo frente al antígeno del core del VHB (anti-HBc) y el antígeno de superficie del VHB (HBsAg). En todos los pacientes con Ac anti-HBc positivo se debe determinar, además, si el HBsAg es negativo, el Ac anti-HBs (seroconversión anti-HBs). En los pacientes con hepatitis B crónica es importante la determinación del HBeAg y de su anticuerpo, anti-HBe, ya que las formas con HBeAg positivo o negativo tienen un comportamiento evolutivo diferente y su tratamiento puede ser distinto y cuantificar el ADN viral mediante PCR (marcador de replicación viral y único modo de detección de infecciones ocultas en pacientes con anti-HBc positivo y antígeno anti-HBs negativo).

En su historia natural se pueden diferenciar cuatro fases de infección activa, no necesariamente secuenciales (tabla 3), y una fase de curación funcional.

1. Fase de infección crónica HBeAg positivo (antes, de inmunotolerancia). Se caracteriza por la presencia de HBeAg, niveles muy elevados de ADN-VHB, valores normales de ALT, actividad necroinflamatoria leve o hígado normal en la biopsia hepática y progresión lenta o nula de la fibrosis. Esta fase es típica de gente joven (< 40 años) que ha adquirido el virus por transmisión vertical, cuando el sistema inmune está aún inmaduro.
2. Fase de hepatitis crónica o actividad inmune HBeAg positivo. Se caracteriza por la presencia de HBeAg, un descenso del nivel de ADN-VHB con respecto a los observados en la fase previa, unos valores de ALT elevados o fluctuantes y un aumento de la actividad histológica con progresión de la fibrosis.
3. Fase de hepatitis crónica HBeAg negativo. En algunos pacientes con infección crónica por VHB la actividad inflamatoria persiste en ausencia de positividad del HBeAg. Este fenómeno se debe, en la mayoría de las ocasiones, a una infección por virus que presentan ciertas mutaciones del genoma que impiden que los hepatocitos infectados produzcan HBeAg. La hepatitis B crónica HBeAg negativo es muy frecuente en el área mediterránea y en Oriente, y constituye actualmente la forma más común de hepatitis B crónica en nuestro medio.
4. Fase de infección crónica HBeAg negativo (antes, portador inactivo). Se define por tener HBeAg negativo y anti-HBe positivo, valores de ALT persistentemente normales con niveles bajos de ADN-VHB (en general, inferiores a 2.000 UI/ml). La cuantificación de nivel de HBsAg (qHBsAg) puede ser útil para diferenciar esta fase de los pacientes en zona gris (ALT normal o $< 1,5$ veces el límite superior de la normalidad con ADN-VHB oscilante > 20.000 UI/ml). Los niveles de qHBsAg inferiores a 1.000 UI/ml son altamente sugestivos de infección crónica HBeAg negativo. El pronóstico a largo plazo de los pacientes en esta fase, en general, es bueno, si bien en ocasiones se producen reactivaciones de la infección con elevaciones del nivel de ADN-VHB y de ALT, por lo que es recomendable monitorizar estos parámetros al menos una vez al año.
5. Fase de curación funcional tras la pérdida de HBsAg. Se define por HBsAg negativo con o sin anti-HBs, anti-HBc positivo y se caracteriza por valores normales de ALT y, por lo general, niveles indetectables de ADN-VHB en suero. La pérdida de HBsAg en pacientes sin fibrosis avanzada se asocia con un riesgo mínimo de cirrosis, descompensación y carcinoma hepatocelular (CHC), y una mejoría en la supervivencia.

Las personas con infección crónica (HBsAg positivo) o con contacto previo con el VHB (HBsAg negativo y anti-HBc positivo con independencia del anti-HBs) que reciben tratamientos inmunosupresores o fármacos biológicos están expuestas a una reactivación de la infección, cuya gravedad puede ir desde una elevación asintomática y transitoria de las transaminasas hasta una hepatitis fulminante.

La reactivación del VHB se define como un aumento en la replicación viral (generalmente > 1 log de ADN-VHB) en personas con carga viral detectable o como la positividad del ADN-VHB en personas con carga viral indetectable o infección resuelta. Se han descrito factores relacionados con el huésped, con el virus y con el tipo de tratamiento inmunosupresor que se asocian con un riesgo mayor de reactivación del VHB. El nivel de inmunosupresión necesario para producir reactivación en pacientes con HBsAg positivo es menor que en aquellos con HBsAg negativo y anti-HBc positivo.

En situaciones de inmunosupresión, los pacientes con un patrón serológico de infección crónica o curación funcional pueden tener una elevación de la carga viral en sangre (lo que se conoce como reactivación), con reaparición de los antígenos de superficie y elevación de las transaminasas, que pueden llegar a producir hepatitis aguda o incluso fulminante⁴¹.

Tabla 3
Resumen de las principales características de las fases de infección crónica por el virus de la hepatitis B⁴⁰

	HBeAg positivo		HBeAg negativo	
	Infección crónica	Hepatitis crónica	Infección crónica	Hepatitis crónica
Terminología previa	Inmunotolerante	Fase de inmunoactivación HBeAg+	Portador inactivo	Hepatitis crónica HBeAg negativo
qHBsAg (UI/ml)	Muy elevado	Elevado	Bajo ^a	Intermedio
ADN-VHB (UI/ml)	> 10 millones	20.000-10 millones	< 2.000 (0 < 20.000) ^b	> 2.000 (o > 20.000)
ALT (UI/l)	Normal	Elevada	Normal	Elevada
Histología	Normal/cambios mínimos	Inflamación ± fibrosis	Normal	Inflamación ± fibrosis

^a Generalmente < 1.000 UI/ml.

^b Algunos pacientes con infección crónica con HBeAg negativo presentan ALT persistentemente normal con nivel ADN-VHB entre 2.000-20.000 UI/ml y buen pronóstico a largo plazo.

El tratamiento de la AR incluye fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores (FAME) que han cambiado el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, es prioritario conocer cuál es el riesgo de estos tratamientos, ya que la inhibición de determinadas vías inflamatorias también puede producir reactivación de infecciones que previamente habían sido frenadas por un sistema inmune competente. Se han observado casos de reactivación de VHB en pacientes con AR en relación con la administración de FAMEsc⁴², o con FAMEb⁴³ o FAMEsd. Pero es necesario conocer cuál es el riesgo real de activación con todos los fármacos utilizados.

Recomendación 8. En pacientes con AR que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos se recomienda pedir su status serológico del estado de la hepatitis B mediante la determinación de HBsAg y anti-HBc. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 9. En caso de HBsAg positivo, los pacientes deben ser remitidos al especialista para la evaluación y el diagnóstico de la fase de infección por VHB en la que se encuentran. En caso de HBsAg negativo y anti-HBc positivo se debe completar el estudio con la determinación de ADN-VHB y, si este es detectable, los pacientes deben manejarse como el grupo de HBsAg positivo. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 10. En pacientes con AR con patrón de portador inactivo o curación funcional por VHB se sugiere utilizar anti-TNF alfa, inhibidores de IL-6R o inhibidores de las JAK. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 11. En pacientes con AR con patrón de infección crónica o curación funcional por VHB se sugiere evitar rituximab y, aunque la evidencia disponible es insuficiente, el grupo elaborador sugiere evitar también abatacept si no se quiere dar profilaxis. (Recomendación débil en contra.)

Recomendación 12. En aquellos pacientes con patrón de infección crónica o curación funcional por VHB, en los que se considere necesario el tratamiento con rituximab o abatacept, el grupo elaborador sugiere la utilización de profilaxis de reactivación del VHB. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 13. En pacientes con AR con patrón de infección crónica o curación funcional por VHB tratados con FAME biológicos o sintéticos dirigidos, en los que no se haya dado profilaxis para la reactivación viral, es necesario monitorizar las enzimas hepáticas cada 3 meses. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 14. En pacientes con hepatitis crónica por VHB se recomienda valorar el inicio de profilaxis de reactivación (junto con el hepatólogo) antes de iniciar el tratamiento. (Recomendación de BPC.)

La RS ha identificado solo estudios observacionales⁴⁴⁻⁶³, muchos de ellos retrospectivos, donde la mayoría van en la misma línea, mostrando que el riesgo de reactivación del VHB en pacientes con infección pasada es muy bajo cuando reciben tratamiento con anti-TNF, anti-IL-6R y FAMEsd. El uso de este tipo de fármacos en el manejo de la AR ha mostrado de sobra sus beneficios a nivel articular y sobre la mortalidad y el riesgo cardiovascular. La reco-

mendación es débil por la escasa cantidad de estudios y por la calidad de la evidencia disponible, pero va a favor del tratamiento con estos fármacos, ya que los beneficios superan los riesgos de reactivación del VHB.

En cuanto al uso de abatacept y rituximab, si bien los datos no son concluyentes por los tipos de estudios identificados —con probable sesgo de selección de los pacientes—, el mecanismo de acción de dichos fármacos y las recomendaciones de los grupos de expertos, unido a que se dispone de otros fármacos que parecen ser más seguros, hace que no sea recomendable su uso en pacientes con historia de infección pasada por VHB si no se puede dar profilaxis. En el caso de rituximab, el grupo elaborador, en base a la evidencia identificada, los documentos de consenso y su propio criterio, considera que la relación riesgo-beneficio aconseja no utilizarlo en estos pacientes a menos que se inicie previamente profilaxis para evitar la reactivación del VHB, y que la profilaxis debe extenderse al menos un año después de la finalización del tratamiento con rituximab.

Por último, el grupo elaborador considera que no hay suficiente evidencia para emitir recomendaciones de tratamiento en pacientes con infección crónica por VHB, aunque se precisa que puede ser beneficiosa la valoración de profilaxis junto con el hepatólogo. Esto podría mejorar las posibilidades de tratamiento de los pacientes.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el [material suplementario](#).

Riesgo de reactivación del herpes zoster

En pacientes con AR, ¿cuál es el riesgo de reactivación del virus varicela-zoster de los tratamientos con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos?

El herpes zoster (HZ) es causado por el virus de la varicela-zoster, el mismo virus que causa la varicela. Después de haber tenido varicela, el virus permanece inactivo en los ganglios dorsales, cerca de la médula espinal. El virus se mantiene controlado, pero cuando esta se altera, el virus puede reactivarse como HZ o «culebrina», que se caracteriza por una erupción vesicular dolorosa y unilateral, generalmente en un solo dermatoma que puede diseminarse en casos de inmunodepresión profunda. El HZ causa mucha morbilidad, incluyendo dolor, depresión y discapacidad a largo plazo en forma de neuralgia postherpética, dolor que continúa después de que la erupción haya disminuido o desaparecido.

Las tasas de incidencia de HZ en la población general sana de entre 50 y 59 años son de 6,7 casos por cada 1.000 personas-año⁶⁴, y entre los 60 y LOS 90 años es aproximadamente de 10 casos por cada 1.000 personas-año en el grupo no vacunado⁶⁵. El riesgo y la severidad del HZ aumenta con la edad y en situaciones en las que se altera sobre todo la inmunidad celular, que es responsable de mantener el virus de la varicela bajo control, como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la AR. En el LES y la AR las tasas de incidencia por 1.000 pacientes-año son cerca de 20 y 13 casos, respectivamente^{66,67}.

Las medicaciones antivirales aprobadas para el tratamiento del HZ incluyen el aciclovir, el valaciclovir o el famciclovir, que reducen la gravedad y la duración del HZ, pero es posible que no prevengan el dolor causado por el HZ o el desarrollo de la neuralgia postherpética, que puede persistir durante años y puede ser refractaria al tratamiento⁶⁸.

El aumento del riesgo de infección por HZ de las enfermedades inmunomediadas puede estar causado por la misma enfermedad inflamatoria, así como por la utilización de tratamientos inmunosupresores. Este aumento se ha descrito asociado a la utilización de los corticoides, sobre todo en relación con la dosis y los FAME, que se relacionan con su mecanismo de acción. Los FAMEb incrementan el riesgo de HZ comparado con los FAMEsc, y los FAMEsd pueden llegar a incrementarlo hasta 3 veces más.

Recomendación 15. En pacientes con AR que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o FAME sintético dirigido se recomienda hacer una evaluación del riesgo de reactivación de infección por herpes zoster como son: la edad, el estado de vacunación, el tratamiento concomitante con esteroides y su dosis, la presencia de otras comorbilidades y los antecedentes de infección previa. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 16. En pacientes con AR en tratamiento con fármacos modificadores, ya sea clásicos, biológicos o sintéticos dirigidos, se recomienda evitar la administración de la vacuna con virus atenuados por el riesgo de infección zoster asociado a la inmunosupresión. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 17. En pacientes con AR que van a iniciar tratamiento con FAME biológico se recomienda valorar la necesidad de vacunación según el tratamiento indicado y la presencia de otros factores de riesgo descritos anteriormente. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 18. En pacientes con AR que van a iniciar tratamiento con FAME sintéticos dirigidos se recomienda la vacunación con vacuna recombinante frente a herpes zoster. (Recomendación de BPC.)

La RS ha identificado un total de 15 estudios que incluyen RS^{29,69,70}, ECA⁷¹⁻⁷⁵ y estudios observacionales^{39,76-81} y que se han centrado en evaluar la reactivación de la infección por herpes zoster, la diseminación de la infección a otras zonas y la aparición de eventos graves como la neuralgia postherpética. Ninguno de los estudios identificados registró ningún caso de neuralgia postherpética. Se han incluido consideraciones adicionales derivadas de dos estudios más^{21,82}.

La evidencia resulta concluyente respecto a la frecuencia de infección por HZ en pacientes tratados con FAMEb/sd en comparación con los FAMEsc o entre ellos. Consideraciones adicionales del estudio ORAL Surveillance evidenciaron un aumento del riesgo de reactivación del HZ en los pacientes mayores de 65 años frente a los que tenían entre 50 y 65 años, en todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, el grupo elaborador ha considerado el balance beneficio-riesgo favorable a favor de la utilización de los FAMEb/sd en pacientes con AR, ya que estos fármacos tienen grandes beneficios para el paciente, sin suponer un riesgo elevado de reactivación del HZ, en la mayoría de los casos y sobre todo ahora que existe una vacuna recombinante.

El grupo elaborador ha tenido en cuenta estudios de seguridad y registros que han identificado otros factores que influyen en el riesgo de reactivación del HZ. La edad, el sexo, el uso de glucocorticoides (GLC), el lugar de origen (Asia frente a Europa) o las infecciones previas son factores que aparecen asociados con el incremento del riesgo de HZ^{66,67,83,84}.

En general, las vacunas vivas atenuadas deben evitarse en pacientes en terapia inmunosupresora, ya que estas vacunas contienen microorganismos vivos atenuados que teóricamente podrían causar infecciones en la población inmunodeprimida. En cuanto a la vacunación contra el HZ, un estudio en pacientes con enfermedades inmunomediadas ha evaluado la seguridad de la vacuna

viva atenuada. En pacientes de 60 años o más tratados con inmunosupresores, incluidos FAMEb, no se demostró ningún aumento en la incidencia de HZ relacionado con la vacuna en los primeros días después de la vacunación⁸⁵. Finalmente, la actualización del año 2019 de las recomendaciones de la EULAR sobre la vacunación en pacientes con enfermedades inmunomediadas también recoge recomendaciones similares sobre la vacunación del HZ¹⁰.

Así, el grupo elaborador, en base a la evidencia, a la experiencia clínica y a su propio criterio, ha emitido una recomendación que va a favor de evaluar los posibles riesgos de reactivación de la infección por HZ y otra en contra de la administración de la vacuna con virus atenuados debido a la inmunosupresión y a que ya existe una vacuna recombinante. Además, se ha emitido una recomendación de BPC a favor de la vacuna recombinante antes del tratamiento con FAMEb, dependiendo de los factores de riesgo, y otra a favor de la vacuna antes de los FAMEsd en todos los casos. Al existir una vacuna recombinante apta para todos, el GE ha desechado la posibilidad de no recomendar ciertos tratamientos en pacientes con riesgo elevado de reactivación de HZ.

No se han encontrado datos sobre el efecto de la vacuna recombinante en la reducción de la incidencia del HZ en pacientes con AR tratados con FAMEb o FAMEsd.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el [material suplementario](#).

Riesgo de aparición de cáncer de piel o hematológico

En pacientes con AR, ¿cuál es el riesgo de aparición de cáncer de piel (melanoma y no melanoma) o hematológico de los tratamientos con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos?

La asociación entre cáncer y AR se describió por primera vez en 1978 al identificar que los pacientes con AR tenían un riesgo elevado de linfoma⁸⁶. Desde entonces se han publicado múltiples estudios sobre la incidencia de cáncer en pacientes con AR, en ocasiones con resultados dispares. Un metaanálisis de 2015, que incluyó 23 estudios observacionales en los que se comparaba el riesgo de cáncer en pacientes con AR frente a la población general, calculó una tasa de incidencia estandarizada (SIR) global de todos los tipos de cáncer de 1,09 (IC 95%: 1,06 a 1,13) para pacientes con AR⁸⁷. La SIR global para linfoma fue de 2,46 (IC 95%: 2,05 a 2,96), de 3,21 (IC 95%: 2,42 a 4,27) para el linfoma Hodgkin, y de 2,26 (IC 95%: 1,82 a 2,81) para el linfoma no Hodgkin. También se sugirió que existe un riesgo incrementado de melanoma en pacientes con AR (SIR: 1,23; IC 95%: 1,01 a 1,49), aunque un análisis más reciente de varios registros europeos no ha confirmado esta asociación⁸⁸.

Tras el gran aumento de fármacos inmunosupresores disponibles para el tratamiento de la AR, se ha despertado interés sobre el efecto que las nuevas terapias puedan tener sobre el desarrollo de cáncer. Existen numerosos registros y cohortes observacionales en donde se ha podido analizar la relación de las terapias biológicas con el desarrollo de cáncer en pacientes con AR⁸⁹⁻⁹³. La evidencia procedente de estos estudios observacionales no muestra que exista un aumento en el riesgo de cáncer en general, pero es posible que sí lo haya para neoplasias específicas⁹⁴. Por ello, se requiere una evaluación específica del riesgo de ciertos cánceres en pacientes con AR tratados con terapias avanzadas, incluyendo el cáncer de piel y las neoplasias hematológicas.

Recomendación 19. En pacientes con AR que vayan a empezar un tratamiento con FAME biológico o sintético dirigido se deben tener en cuenta los antecedentes de cáncer. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 20. En pacientes con AR y antecedentes de cáncer de piel no melanoma, que necesiten tratamiento con FAME biológico o sintético dirigido, se recomienda un seguimiento dermatológico periódico para detectar recidivas. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 21. En pacientes con AR y edad avanzada, en los que se considere necesario iniciar el tratamiento con FAME sintético dirigido, se recomienda una revisión médica periódica para descartar la aparición de cáncer de piel no melanoma^b. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 22. En pacientes con AR y antecedentes de cáncer hematológico/linfoma que requieren terapia biológica se recomienda usar preferentemente rituximab. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 23. No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de anti-TNF o FAME sintéticos dirigidos en pacientes con antecedentes de cáncer hematológico. (Recomendación de BPC.)

La RS ha identificado 15 estudios que incluyen 3 RS^{82,95,96}, un ECA y un estudio de extensión^{6,97} y 12 estudios observacionales^{37,98-108} con datos sobre el desarrollo de melanoma, de cáncer de piel no melanoma y de los diferentes tipos de cáncer hematológico.

Los estudios con FAMEb no muestran un mayor riesgo de cáncer de piel o hematológico en pacientes que reciben biológicos frente a FAMEsc, salvo por abatacept, que en varios estudios ha mostrado un riesgo ligeramente más elevado de cáncer de piel no melanoma^{82,104}.

Los ensayos clínicos con FAMEsd no han mostrado un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de piel no melanoma^{6,95}, aunque sí parece haber una tendencia. En la RS de Sepriano et al.⁸² no se analizó específicamente este desenlace, pero sí se revisaron de forma general los aspectos de seguridad de los estudios incluidos, señalando que hubo un mayor número de casos de cáncer de piel no melanoma en pacientes tratados con JAKi en comparación con los tratados con placebo o comparador activo. La RS de Solipuram et al.⁹⁵ no encontró un aumento significativo de cáncer de piel no melanoma en pacientes tratados con JAKi. En el estudio ORAL Surveillance⁶, tofacitinib no alcanzó criterios de no inferioridad para el desarrollo de cáncer en comparación con los anti-TNF. En el subanálisis posterior se detectó un aumento no significativo del cáncer de piel no melanoma en pacientes que recibieron tofacitinib en comparación con los anti-TNF, tanto cuando se comparaban ambas dosis de tofacitinib juntas como por separado. Además, en este subanálisis se detectó que en el grupo de 2.911 pacientes que recibieron tofacitinib (ambas dosis) ocurrieron 10 linfomas en comparación con un único caso de linfoma en los 1.451 pacientes que recibieron anti-TNF⁹⁷. En el estudio STAR-RA¹⁰⁸ en vida real, la HR para aparición del cáncer de piel no melanoma en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los pacientes que recibieron anti-TNF fue de 1,15 (IC95%: 0,96 a 1,39). En este estudio también se evaluó la aparición de cánceres linfáticos y hematopoyéticos, siendo la HR para tofacitinib en comparación con anti-TNF de 0,91 (IC95%: 0,53 a 1,58); sin embargo, este estudio tiene el inconveniente de que la duración del tratamiento es mucho menor que la del estudio ORAL Surveillance, por lo que los resultados no son concluyentes.

En cuanto a la recomendación formulada para pacientes de edad avanzada, es cierto que todos los FAME utilizados en el tratamiento de la AR (incluso el metotrexato) se asocian con un pequeño riesgo incremental de cáncer de piel no melanoma. Esta recomendación se hace solo por el comunicado de la Agencia Española del Medicamento con la que el GE no está de acuerdo, y se ha propuesto a la SER hacer una sugerencia de eliminación²².

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

Las recomendaciones emitidas son débiles debido a que la calidad de la evidencia disponible fue baja o moderada. En todo caso, la evidencia apoya el uso de fármacos biológicos y JAKi para el tratamiento de la AR, ya que los beneficios para el control y el pronóstico de la enfermedad superan ampliamente el riesgo de cáncer.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el [material suplementario](#).

Riesgo de aparición de enfermedad tromboembólica

En pacientes con AR, ¿cuál es el riesgo de aparición de enfermedad tromboembólica de los tratamientos con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos?

Distintos estudios epidemiológicos han mostrado que los pacientes con AR tienen de 2 a 3 veces más riesgo de enfermedad tromboembólica (ETE) que la población general, incluso cuando se realiza un ajuste estadístico con factores de confusión, como es la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular¹⁰⁹. De hecho, se ha establecido una interdependencia entre inflamación y la elevación de determinadas citoquinas proinflamatorias, como IL-6 e IL-8, y la activación de vías de coagulación responsable de la tendencia trombótica. Además, se ha descrito que en relación con la inflamación mantenida se produce disfunción endotelial y estasis venosa que favorecen la activación de la cascada de la coagulación¹¹⁰⁻¹¹².

Dada la vinculación con la actividad inflamatoria de la enfermedad, el uso de fármacos capaces de controlarla reduce el riesgo de ETE pero no lo elimina completamente, y se han descrito ETE durante el tratamiento con distintos FAMEsc/b/sd^{70,82,113}. En la AR, además de los factores de riesgo clásicos de ETE, como el sedentarismo, la obesidad, el estado posquirúrgico, la ingesta de anticonceptivos o inhibidores de la COX2, se debe tener en cuenta de que uno de los factores más importantes es la actividad de la enfermedad, por lo que su reducción, independientemente del tratamiento, debe ser un factor de prevención de la ETE¹¹⁴.

Surge, pues, como una necesidad, el analizar la evidencia disponible sobre el riesgo de ETE asociado con el uso de los fármacos biológicos y sintéticos dirigidos, para mejorar la atención de nuestros pacientes.

Recomendación 24. En pacientes con AR que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o FAME sintético dirigido se recomienda hacer una evaluación previa para estimar la presencia de factores de riesgo de enfermedad tromboembólica. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 25. En pacientes con AR sin factores de riesgo de enfermedad tromboembólica se podrían utilizar, indistintamente, los FAME biológicos o los FAME sintéticos dirigidos. (Recomendación débil a favor.)

Recomendación 26. En pacientes con AR con factores de riesgo elevados de enfermedad tromboembólica se sugiere utilizar los FAME sintéticos dirigidos con precaución^c. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 27. En pacientes con AR que presenten factores de riesgo de enfermedad tromboembólica en los que se tenga que utilizar FAME sintéticos dirigidos se sugiere utilizar la dosis más baja y controlar el resto de factores de riesgo^d. (Recomendación débil a favor.)

^c Esta recomendación deriva de los resultados del estudio Oral Surveillance. Aunque este estudio se limita al tofacitinib, hasta disponer de más información de las otras moléculas con un mecanismo de acción parecido en pacientes con riesgo de ETE, según la resolución del PRAC, no se deben utilizar si hay otras alternativas.

^d No existe evidencia suficiente para añadir anticoagulación profiláctica en estos casos, salvo que esté indicada por la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

La RS ha identificado 23 estudios que incluyen 5 RS^{70,82,115-117}, 2 ECA^{118,119} y 16 estudios, entre análisis de extensión a largo plazo, registros o bases de datos administrativas y otros observacionales^{77,79,120-132}, que evalúan el riesgo de eventos tromboembólicos venosos (TEV), incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). Los estudios con FAMEb van en la misma línea, mostrando un riesgo de evento tromboembólico similar en los pacientes que los reciben frente a placebo o FAMEsc. En los estudios con FAMEsd se mantiene el riesgo, aunque se observa una mayor tendencia, que no alcanza la significación estadística, en los grupos con mayor riesgo cardiovascular y con mayores dosis. Sin embargo, el estudio Oral Surveillance en población mayor de 50 años con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular ha demostrado un aumento de la incidencia de ETE del tofacitinib comparado con los anti-TNF y sobre todo con las dosis altas de 10 mg dos veces al día. Todos los ETE se produjeron en pacientes con factores de riesgo significativo, sobre todo el haber tenido un evento de estas características previo. Los factores de riesgo para la EP en los grupos de tratamiento incluyeron antecedentes de TEV, uso de anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m², una edad ≥ 65 años y antecedentes de hipertensión^{129,133}. Aunque este estudio se limita al tofacitinib hasta disponer de más información de las otras moléculas con un mecanismo de acción parecido, en pacientes con riesgo de ETE según la resolución del PRAC no se debe utilizar si hay otras alternativas.

Las recomendaciones emitidas son débiles o de buena práctica clínica debido a la calidad de la evidencia disponible, pero van a favor de la utilización de estos fármacos, que pueden tener grandes beneficios para el paciente, sin suponer un riesgo elevado de evento tromboembólico. Sin embargo, el GE destaca la importancia de las evaluaciones previas de los pacientes para estimar si existen factores de riesgo de enfermedad tromboembólica, en cuyo caso se sugiere la conveniencia de evitar los FAMEsd.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el [material suplementario](#).

Riesgo de progresión del virus del papiloma humano

En pacientes con AR, ¿cuál es el riesgo de progresión del virus del papiloma humano de los tratamientos con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos?

Hay un especial interés sobre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y la enfermedad precancerosa y cambios cervicales cancerosos en mujeres con AR en relación con los efectos de la AR y la terapia inmunosupresora, tanto de FAMEb como FAMEsd.

La prevalencia mundial de la infección por VPH se estima en el 11,7% (IC 95%: 11,6 a 11,7), con considerables diferencias regionales y mayores tasas de incidencias en el África subsahariana (24%), en Europa del Este (24%) y en América Latina (16%)¹³⁴. La prevalencia más alta se da en mujeres con menos de 25 años. Los estudios realizados en enfermedades inflamatorias inmunomediadas han mostrado que las pacientes con lupus eritematosos sistémico tienen una incidencia más alta de VPH comparado con la AR y la esclerodermia. En una pequeña cohorte de pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF (durante 6 meses) no se incrementó el riesgo de exacerbación y/o progresión de VPH¹³⁵.

Es prioritario conocer cuál es el riesgo de los FAMEb y FAMEsd, ya que la inhibición de determinadas vías inflamatorias también puede producir reactivación de infecciones que previamente habían sido frenadas por un sistema inmune competente

Recomendación 28. En pacientes con AR se deben seguir las recomendaciones de vacunación del VPH indicadas en población general, esto es:

1. Se recomienda vacunación universal para niñas, idealmente a los 12 años de edad.
2. Se recomienda vacunación en pacientes mayores de edad con tratamiento excisional de cérvix y/o síndrome de WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y síndrome de mielocatexis), así como en menores de 26 años en situación de prostitución, infección por VIH y hombres que practican sexo con hombres. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 29. En mujeres con AR se recomienda realizar las revisiones ginecológicas habituales y, en caso de detectarse infección por VPH, extremar las precauciones, aunque no existe evidencia de que ningún tratamiento sea mejor que otro. (Recomendación de BPC.)

La RS ha identificado 7 estudios observacionales¹³⁵⁻¹⁴¹, la mayoría de ellos prospectivos basados en el seguimiento de cohortes o registros, que evalúan el riesgo de progresión del VPH en pacientes con AR tratados con FAMEb. No se ha identificado evidencia que evalúe la repercusión del tratamiento con FAMEsd. El uso de estos tipos de fármacos en el manejo de la AR ha mostrado de sobra sus beneficios.

El GE considera que no hay suficiente evidencia para emitir recomendaciones a favor o en contra de unos medicamentos u otros, pero sí se subscriben las recomendaciones de vacunación del VPH indicadas en población general para este tipo de pacientes con AR.

La vacuna de VPH es de uso común en nuestro entorno y, en la actualidad, está incluida en el calendario vacunal español para población general femenina¹⁴², además de contemplarse para personas de ambos sexos con ciertas patologías de riesgo o algunas prácticas sexuales de riesgo¹⁴²⁻¹⁴⁴. Los programas de vacunación sistemática frente al VPH en mujeres adolescentes, y específica en aquellos enfocados a grupos de riesgo de ambos sexos (hombres que tienen sexo con hombres, VIH, prostitución, síndrome Whim y coinización) han logrado una elevada efectividad reduciendo la incidencia de infecciones por los genotipos incluidos en las vacunas causantes de verrugas anogenitales, lesiones precancerosas (cérvix y otras localizaciones anogenitales) y cáncer de cérvix, resultando altamente coste-efectivos.

Los programas de vacunación sistemática frente al VPH en hombres no se han mostrado aun suficientemente coste-efectivos en relación a estos resultados, aunque sí lograrían serlo si consideramos otros parámetros: un menor precio de la vacuna y/o ampliando los objetivos de estos programas (considerando además la prevención de otros tumores: orofaringe, cabeza y cuello), siempre que se logren coberturas vacunales elevadas (cerca al 90%). Casi la mitad de los países europeos han incorporado este tipo de programas desde 2020, considerando otros criterios como los de la equidad, la homogeneidad o la confianza en las vacunas, en sintonía con recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y de la Unión Europea. En España, en el momento de la realización de este documento, este tipo de programas se encuentra ya instaurado en tres regiones (Galicia, Comunidad Valenciana y Cataluña), y, de acuerdo con estos criterios, el Ministerio de Sanidad ha decidido aprobar su financiación en el resto de regiones a partir de 2023^{145,146}.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el [material suplementario](#).

Aplicabilidad y utilidad

Este documento sobre la gestión de riesgo del tratamiento con FAMEb o FAMEsd en pacientes con AR se ha elaborado para proporcionar a los reumatólogos recomendaciones para las decisiones a las que se enfrentan con frecuencia en la práctica clínica. Los autores

reconocen que las características de la enfermedad y las comorbilidades asociadas van a ser diferentes en cada paciente y deben tener una influencia importante en la toma de decisiones clínicas, por lo que en ocasiones actitudes diferentes a las que se proponen en estas recomendaciones pueden estar totalmente justificadas.

La última actualización sobre la gestión del riesgo de los tratamientos biológicos de la SER fue en el año 2011⁸, e incluía todos los fármacos biológicos existentes en ese momento, independientemente de su indicación. Hace ya más de 10 años, y desde entonces, en la AR se ha incorporado un nuevo biológico, el sarilumab, un inhibidor del receptor de la IL-6, igual que el tocilizumab y, sobre todo, se han aprobado por las agencias reguladoras cuatro inhibidores de las JAK, unas pequeñas moléculas orales incluidas dentro del nuevo grupo de los FAMEsd, de los que por ahora son los únicos representantes².

Ya solo por la inclusión de esta nueva familia estaría justificada la actualización de este documento, pero en 2021 la FDA emitió una alerta de seguridad que señalaba un posible aumento del riesgo de eventos cardiovasculares importantes y neoplasias malignas en pacientes con AR mayores de 50 años con al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, que participan en un ECA (Oral Surveillance) diseñado para comparar la seguridad de tofacitinib con los anti-TNF¹⁴⁷. Un año antes, un estudio de seguridad de similares características que comparaba tocilizumab con etanercept no había demostrado diferencias significativas entre los dos fármacos⁵, por lo que estos resultados produjeron un impacto sin precedentes en la comunidad reumatológica. La publicación del estudio original⁶ y de los subanálisis más importantes, algunos todavía solo en forma de *abstract*, han permitido identificar mejor los riesgos reales y ponerlos en el contexto del paciente y de la enfermedad, y es obligado que estas recomendaciones estén alineadas con las recomendaciones publicadas por el PRAC después de analizar toda la evidencia disponible¹⁴⁸. Sin embargo, no hay que pasar por alto que las tasas de incidencia de MACE y cáncer con tofacitinib fueron similares a las observadas en ensayos controlados, registros y bases de datos de reclamaciones, pero se superó el margen de no inferioridad y las diferencias en las tasas favorecieron a los anti-TNF. Este ensayo tiene aspectos importantes que no tienen respuesta; por ejemplo, si las diferencias en las tasas de tabaquismo basales entre los dos grupos podrían ser las responsables de las diferencias en los eventos cardiovasculares y neoplasias pulmonares, o si ambas terapias fueron protectoras pero los anti-TNF lo fueron más, si estos efectos encontrados en relación con los inhibidores JAK es un efecto de clase que se puede extender a toda la familia, y, por último, si es importante la selectividad o la ausencia de una selectividad clara^{149,150}. Está claro que se necesitan más estudios de comparación de los inhibidores de JAK.

En 2022 se ha publicado un metaanálisis de tres registros y 11 bases de datos de reclamaciones en Estados Unidos, Europa y Japón con el objetivo de evaluar la seguridad de baricitinib en comparación con los anti-TNF comparando pacientes que iniciaron baricitinib (2 mg o 4 mg) frente a un anti-TNF. Los objetivos fueron comparar la aparición de tromboembolismo venoso, los eventos cardiovasculares mayores y las infecciones graves en pacientes con AR. La duración media del tratamiento fue de 9 meses. Los resultados mostraron que las tasas de incidencia con baricitinib fueron significativamente más altas para TEV y numéricamente más altas para MACE y episodios infecciosos graves, en comparación con los anti-TNF¹⁵¹.

Aunque los posibles efectos adversos relacionados con los tratamientos que se utilizan en la AR son muy variados y algunos no bien comprendidos, en estas recomendaciones los autores se han centrado en algunos de los eventos de seguridad con menos evidencia y los que más se han visto relacionados con los estudios recientemente publicados, como las infecciones, el herpes zoster, los tumores de piel y linfomas, los eventos tromboembólicos y la reactivación del virus de la hepatitis B y del papiloma humano.

Consideraciones sobre el interés de evidencia futura

Después de la RS sobre la evidencia científica existente para la gestión de riesgo del tratamiento con FAMEb/sd realizada para la elaboración de estas recomendaciones, el GE considera que hay aspectos que al incluirse en futuras investigaciones deben tenerse en cuenta, como los siguientes:

- Estudios observacionales ya mencionados anteriormente, y otros que están en marcha y publicados con periodos de seguimiento muy cortos^{108,152}, darán información muy relevante cuando los seguimientos sean lo suficientemente grandes como para poder evaluar la aparición de efectos secundarios que necesitan tiempo de seguimiento, como los eventos cardiovasculares y las neoplasias.
- Los dos ensayos clínicos, el RA-BRANCH (NCT04086745) y el RA-BRIDGE (NCT03915964), cuyo objetivo es comparar baricitinib y anti-TNF en pacientes con al menos un factor de riesgo de TEV y con respuesta insuficiente a FAMEb o FAMEsd, darán información muy relevante para confirmar o no los eventos de seguridad descritos.

Resumen y conclusiones

Desde la introducción del primer fármaco biológico para tratar la AR ha habido una rápida expansión de las terapias avanzadas autorizadas para su tratamiento, que ha culminado con la llegada de una nueva familia de fármacos que son los inhibidores de las JAK. Si bien esto es claramente beneficioso para las personas con AR, presenta desafíos adicionales para los médicos a la hora de seleccionar la mejor terapia para estas personas. Estas recomendaciones tienen como objetivo proporcionar apoyo práctico a los médicos de reumatología para respaldar la prescripción de FAMEb y FAMEsd en la AR.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Fundación Española de Reumatología.

Autoría

Los autores han hecho contribuciones sustanciales según: 1) la concepción y el diseño del estudio y el análisis de los datos; el borrador del artículo o la revisión crítica del contenido intelectual, y la aprobación definitiva de la versión que se presenta, y 2) la revisión de la evidencia y la elaboración del informe de revisión sistemática.

Conflicto de intereses

Alejandro Balsa ha recibido financiación de AbbVie, Nordic, Novartis y Pfizer para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de AbbVie, BMS, Galapagos, Lilly, Nordic, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi y UCB en concepto de ponencias; financiación de AbbVie,

BMS, Lilly, Nordic, Novartis y Pfizer para programas educativos o cursos; financiación de AbbVie, BMS, Nordic, Novartis, Pfizer y UCB por participar en una investigación; honorarios de AbbVie, BMS, Galapagos, Gilead, Nordic, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz y Sanofi en concepto de consultorías para compañías farmacéuticas u otras tecnologías; ayuda económica de AbbVie, BMS y Pfizer para la financiación de una investigación y financiación de BMS, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi y UCB para programas educativos o cursos para la unidad.

Petra Díaz del Campo Fontecha ha declarado ausencia de intereses en relación con este documento de recomendaciones.

José María Aguado García ha declarado ausencia de intereses en relación con este documento de recomendaciones.

Rafael Cáliz Cáliz ha recibido financiación de AbbVie, BMJ, MSD y Novartis, para la asistencia a cursos/congresos y en concepto de ponencias; dotación significativa de material a la unidad de servicio de AbbVie, y ayuda económica de AbbVie, BMJ y MSD para la financiación de una investigación.

Héctor Corominas ha recibido financiación de AbbVie, Lilly y Pfizer para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de AbbVie, Lilly, Gebro y Pfizer en concepto de ponencias; financiación de Amgen, Jansen, Lilly y Sandoz para programas educativos o cursos; financiación de Gebro, MSD y Sanofi por participar en una investigación; honorarios de AbbVie, Amgen, MSD y Sanofi en concepto de consultorías para compañías farmacéuticas u otras tecnologías, y financiación o ayudas económicas de AbbVie, Amgen, BMS, Gebro, GSK, Jansen, Kern, Lilly, MSD, Nordic, Pfizer, Roche y UCB para la creación de la unidad o servicio.

M. Vanesa Hernández Hernández ha recibido financiación de AbbVie, Gebro, Jansen, Lilly, Novartis, Roche, Pfizer y UCB para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de AbbVie, BMS, Gebro, Grunenthal, Jansen, Lilly, Novartis, Roche, Sanofi y UCB en concepto de ponencias, y financiación de Novartis para estudios de investigación.

Fernando León Vázquez ha recibido financiación de Astra Zeneca y MSD para la asistencia a cursos/congresos y honorarios de Astra Zeneca, MSD, Novartis y Roche en concepto de ponencias.

Virginia Nistal Martínez ha declarado ausencia de intereses en relación con este documento de recomendaciones.

José Valencia Martín ha declarado ausencia de intereses en relación con este documento de recomendaciones.

Lucía Silva Fernández ha recibido financiación de BMS, Galapagos, Lilly, Novartis y Pfizer para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de AbbVie, Amgen, Janssen, Lilly y Novartis en concepto de ponencias; honorarios de MSD, Novartis y Sanofi en concepto de consultorías para compañías farmacéuticas u otras tecnologías y financiación de BMS y Novartis para participar en una investigación.

Gloria Candelas Rodríguez ha declarado ausencia de intereses en relación con este documento de recomendaciones.

Nora Ibarгойen Roteta ha declarado ausencia de intereses en relación con este documento de recomendaciones.

Arturo Martí Carbajal ha declarado ausencia de intereses en relación con este documento de recomendaciones.

M. Nieves Plana Farras ha declarado ausencia de intereses en relación con este documento de recomendaciones.

Janet Puñal Riobóo ha declarado ausencia de intereses en relación con este documento de recomendaciones.

Hye Sang Park ha recibido financiación de Galapagos, Lilly, Novartis y Pfizer para la asistencia a cursos/congresos y honorarios de AbbVie, Amgen, Galapagos, Janssen, Lilly, Novartis y Pfizer en concepto de ponencias.

Yolanda Triñanes Pego ha declarado ausencia de intereses en relación con este documento de recomendaciones.

Virginia Villaverde García ha recibido financiación de Lilly, Novartis, Pfizer y UCB para la asistencia a cursos/congresos y honorarios de AbbVie, Janssen, Lilly y Novartis en concepto de ponencias.

Agradecimientos

El grupo de expertos del presente trabajo quieren manifestar su agradecimiento a Mercedes Guerra Rodríguez, documentalista de la SER, por su colaboración en las estrategias de búsqueda de la evidencia. Además, agradecen expresamente a los/as doctores/as Marta Abadía Barnó (hepatóloga), José Luis Andreu Sánchez (reumatólogo) y Julián Torres Cisneros (infectólogo) como expertos revisores del documento, por su revisión crítica y aportaciones al mismo.

También quieren agradecer al Dr. Federico Diaz González, director de la Unidad de Investigación de la SER, por su participación en la revisión del manuscrito final y por contribuir a preservar la independencia de este documento.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.reuma.2023.07.001](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2023.07.001).

Bibliografía

- 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;69:631–7.
- Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:3–5.
- Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra SA, Smolen JS, van der Heijde D, Caporali R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:107–18.
- Pombo-Suarez M, Gomez-Reino J. The role of registries in the treatment of rheumatoid arthritis with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Pharmacol Res*. 2019;148:104410.
- Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:31–40.
- Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386:316–26.
- 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;328:1490.
- Gómez Reino J, Loza E, Andreu J-L, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011;7:284–98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2011.05.002>.
- Chadwick DR, Sayeed L, Rose M, Budd E, Mohammed M, Harrison S, et al. Adherence to guidelines across different specialties to prevent infections in patients undergoing immunosuppressive therapies. *BMC Infect Dis*. 2020;20:359.
- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:39–52.
- Cuadros EN, Calzada-Hernández J, Clemente D, Martín SG, Silveira LF, Lirola-Cruz MJ, et al. Position statement of the Spanish Society of Pediatric Rheumatology on infection screening, prophylaxis, and vaccination of pediatric patients with rheumatic diseases and immunosuppressive therapies: Part 1 (screening). *Eur J Pediatr*. 2022;181:2343–54.
- Centers for Disease Control and Prevention. ACIP. Altered Immunocompetence. General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>
- Limia A, Pérez J, Navarro J, Urbiztondo L, Borrás E, Armona J, et al. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Ponencia de Programa y Riesgo de Vacunaciones. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018. p. 119–28. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf
- Australian Health Ministers' Advisory Council. Australian national guidelines for the management of healthcare workers living with blood borne viruses and healthcare workers who perform exposure prone procedures at risk of exposures to blood borne viruses. 2018 [consultado 29 Abr 2022]. Disponible en: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdna-bloodborne.htm>
- Public Health Agency of Canada. Immunization of immunocompromised persons: Canadian Immunization Guide. Government of Canada. 2020. Dis-

- ponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html#a26>
16. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:53–61.
 17. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386:258–65.
 18. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayama S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: A mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:133–45.
 19. Wang F, Tang X, Zhu M, Mao H, Wan H, Luo F. Efficacy and safety of JAK inhibitors for rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *J Clin Med*. 2022;11:4459.
 20. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Mysler E, Greenwald M, Wang C, Chen A, et al. The risk of venous thromboembolic events in patients with RA aged ≥ 50 years with ≥ 1 cardiovascular risk factor: Results from a phase 3b/4 randomized safety study of tofacitinib vs TNF inhibitors [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73 Suppl 9.
 21. Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, Bhatt DL, Connell CA, Gold D, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: Results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1491–503.
 22. AEMPS. Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves. 2022. Ref: MUH(FV), 8/2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/>
 23. McHugh J. Optimizing methotrexate withdrawal during COVID vaccination. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:613.
 24. Atzeni F, Benucci M, Talotta R, Masala IF, Sarzi-Puttini P, Govoni M. What are the dangers of biological therapy discontinuation or dose reduction strategies when treating rheumatoid arthritis? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9:1403–11.
 25. Lei S, Li Z, Zhang X, Zhou S. Efficacy and safety of progressively reducing biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis in persistent remission: A study protocol for a non-inferiority randomized, controlled, single-blind trial. *Trials*. 2022;23:600.
 26. Baradat C, Degboé Y, Constantin A, Cantagrel A, Ruysen-Witrand A. No impact of concomitant methotrexate use on serious adverse event and serious infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with bDMARDs: A systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2017;3:e000352.
 27. Michaud TL, Rho YH, Shamlivan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: A meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med*. 2014;127:1208–32.
 28. Shi Y, Wu Y, Ren Y, Jiang Y, Chen Y. Infection risks of rituximab versus non-rituximab treatment for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:1361–70.
 29. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:1755–66.
 30. Yin Y, Liu M, Zhou E, Chang X, He M, Wang M, et al. Efficacy and safety of jakinibs in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40:3989–4005.
 31. 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;22:97.
 32. Sugihara T, Kawahito Y, Morinobu A, Kaneko Y, Seto Y, Kojima T, et al. Systematic review for the treatment of older rheumatoid arthritis patients informing the 2020 update of the Japan college of rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2021;32:1313–1322.
 33. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:198–205.
 34. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:88–96.
 35. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): A randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:840–7.
 36. Dörner T, Schulze-Koops H, Burmester GR, Iking-Konert C, Schmalzing M, Engel A, et al. Early and late responses in patients with rheumatoid arthritis who were conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug inadequate responders and were treated with tocilizumab or switched to rituximab: An open-label phase 3 trial (MIRAI). *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37:937–45.
 37. Simon TA, Boers M, Hochberg M, Baker N, Skovron ML, Ray N, et al. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: A multi-database real-world study. *Arthritis Res Therapy*. 2019;21:228.
 38. Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Santiago Ortiz AJ, Gale S, Bao M, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:456–64.
 39. Pawar A, Desai RJ, Gautam N, Kim SC. Risk of admission to hospital for serious infection after initiating tofacitinib versus biologic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis: A multidatabase cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e84–98.
 40. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, Lens S, Prieto M, Suárez E, et al. Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection (2020). *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43:559–87.
 41. Alvarez-Suárez B, de-la-Revilla-Negro J, Ruiz-Antorán B, Calleja-Panero JL. Hepatitis B reactivation and current clinical impact. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102:542–52.
 42. Flowers MA, Heathcote J, Wanless IR, Sherman M, Reynolds WJ, Cameron RG, et al. Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low-dose methotrexate therapy. *Ann Intern Med*. 1990;112:381–2.
 43. Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A, Tanaka J, Asaka M, Imamura M, et al. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:599–608.
 44. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol*. 2011;21:621–7.
 45. Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, Yoshio T, Iwamoto M, Minota S. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*. 2016;19:470–5.
 46. Tamori A, Koike T, Goto H, Wakitani S, Tada M, Morikawa H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: Evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol*. 2011;46:556–64.
 47. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2011;21:16–23.
 48. Watanabe T, Fukae J, Fukaya S, Sawamukai N, Isobe M, Matsuhashi M, et al. Incidence and risk factors for reactivation from resolved hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:574–82.
 49. Ballanti E, Conigliaro P, Chimenti MS, Kroegler B, Di Muzio G, Guarino MD, et al. Use of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: A retrospective analysis of 32 patients. *Drug Dev Res*. 2014;75 Suppl 1:S42–5.
 50. Chen MH, Lee IC, Chen MH, Hou MC, Tsai CY, Huang YH. Abatacept is second to rituximab at risk of HBsAg reverse seroconversion in patients with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1393–9.
 51. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, Chen YH, Hsieh CW, Chen DY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1719–25.
 52. Ye H, Zhang XW, Mu R, Fang LK, Gu JR, Lin J, et al. Anti-TNF therapy in patients with HBV infection – analysis of 87 patients with inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33:119–23.
 53. Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park YB, Park JY, Lee SW. Safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with resolved hepatitis B virus infection: Data from real-world experience. *Yonsei Med J*. 2018;59:452–6.
 54. Chen LF, Mo YQ, Jing J, Ma JD, Zheng DH, Dai L. Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: A prospective clinical observation. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:859–69.
 55. Chen YM, Chen HH, Huang WN, Chen YH, Hsieh TY, Yang SS, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection following rituximab treatment in HBsAg-negative HBcAb-positive rheumatoid arthritis patients: A long-term, real-world observation. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:1145–51.
 56. Kuo MH, Tseng CW, Lee CH, Tung CH, Tseng KC, Lai NS. Moderate risk of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-/HBcAb+ carriers receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2020;10:2456.
 57. Kuo MH, Tseng CW, Lu MC, Tung CH, Tseng KC, Huang KY, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing tocilizumab-containing treatment. *Dig Dis Sci*. 2021;66:4026–34.
 58. Padovan M, Filippini M, Tincani A, Lanciano E, Bruschi E, Epis O, et al. Safety of abatacept in rheumatoid arthritis with serologic evidence of past or present hepatitis B virus infection. *Arthritis Care Res*. 2016;68:738–43.
 59. Papalopoulos I, Fanouriakis A, Kougkas N, Flouri I, Sourvinos G, Bertsias G, et al. Liver safety of non-tumour necrosis factor inhibitors in rheumatic patients with past hepatitis B virus infection: An observational, controlled, long-term study. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:102–9.
 60. Tien YC, Yen HH, Chiu YM. Incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:831–6.
 61. Varisco V, Viganò M, Batticciotto A, Lampertico P, Marchesoni A, Gibertini P, et al. Low risk of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/Anti-HBc-positive carriers receiving rituximab for rheumatoid arthritis: A retrospective multicenter Italian study. *J Rheumatol*. 2016;43:869–74.
 62. Wang ST, Tseng CW, Hsu CW, Tung CH, Huang KY, Lu MC, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib. *Int J Rheum Dis*. 2021;24:1362–9.

63. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, Hsieh TY, Chen YM, Smolen JS, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2020;6:e001095.
64. Schmadler KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50–59 years. *Clin Infect Dis*. 2012;54:922–8.
65. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmadler KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271–84.
66. Yun H, Yang S, Chen L, Xie F, Winthrop K, Baddley JW, et al. Risk of herpes zoster in autoimmune and inflammatory diseases: Implications for vaccination. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2328–37.
67. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk factors for herpes zoster infection: A meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:ofaa005.
68. Dworkin RH, Schmadler KE. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis*. 2003;36:877–82.
69. Desai RJ, Thaler KJ, Mahlknecht P, Gartlehner G, McDonagh MS, Mesgarpour B, et al. Comparative risk of harm associated with the use of targeted immunomodulators: A systematic review. *Arthritis Care Res*. 2016;68:1078–88.
70. Kerschbaumer A, Smolen JS, Nash P, Doerner T, Dougados M, Fleischmann R, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: A systematic literature research. *RMD Open*. 2020;6:e001374.
71. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon-Campos JA, Baraf HS, et al. Efficacy and safety of filgotinib for patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results. Abstract ACR/ARP Annual Meeting. 2019.
72. Westhovens R, Rigby W, van der Heijde D, Ching D, Stohl W, Kay J, et al. Efficacy and safety of filgotinib in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis: FINCH 3 52-week results. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1019–20.
73. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barre E, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: Results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:19–26.
74. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): A double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:2513–24.
75. Westhovens R, Taylor PC, Alten R, Pavlova D, Enríquez-Sosa F, Mazur M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: Results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1). *Ann Rheum Dis*. 2017;76:998–1008.
76. Chen SK, Liao KP, Liu J, Kim SC. Risk of hospitalized infection and initiation of abatacept versus tumor necrosis factor inhibitors among patients with rheumatoid arthritis: A propensity score-matched cohort study. *Arthritis Care Res*. 2020;72:9–17.
77. Guidelli GM, Viapiana O, Luciano N, de Santis M, Boffini N, Quartuccio L, et al. Efficacy and safety of baricitinib in 446 patients with rheumatoid arthritis: A real-life multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39:868–73.
78. Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, Mimori T, Nishimoto N, Sumida T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study. *Mod Rheumatol*. 2017;27:217–26.
79. Kremer JM, Bingham CO 3rd, Cappelli LC, Greenberg JD, Madsen AM, Geier J, et al. Postapproval comparative safety study of tocilizumab and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 5-year results from a United States-based rheumatoid arthritis registry. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3:173–84.
80. Redeker I, Albrecht K, Kekow J, Burmester GR, Braun J, Schäfer M, et al. Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: Data from the German RABBIT register. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:41–7.
81. Torrente-Segarra V, Arana AU, Fernández ASA, Beltrán JVT, Jiménez AM, Martínez-Cristóbal A, et al. RENACER study: Assessment of 12-month efficacy and safety of 168 certolizumab PEGol rheumatoid arthritis-treated patients from a Spanish multicenter national database. *Mod Rheumatol*. 2016;26:336–41.
82. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:760–70.
83. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tocilizumab and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1843–7.
84. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, Tanaka Y, Yamaoka K, Valdez H, et al. Herpes zoster and tocilizumab: Clinical outcomes and the risk of concomitant therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1960–8.
85. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA*. 2012;308:43–9.
86. Isomäki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis*. 1978;31:691–6.
87. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:212.
88. Mercer LK, Askling J, Raaschou P, Dixon WG, Dreyer L, Hetland ML, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: Results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:386–91.
89. Askling J, Forde CM, Geborek P, Jacobsson LT, van Vollenhoven R, Feltelius N, et al. Swedish registers to examine drug safety and clinical issues in RA. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:707–12.
90. Descalzo MA, Montero D, Erra A, Marsal S, Fernández Castro M, Mulero J, et al. Spanish registry for adverse events of biological therapy in rheumatic diseases (BIOBADASER): State report January 26th, 2006. *Reumatol Clin*. 2007;3:4–20.
91. Ibfelt EH, Jensen DV, Hetland ML. The Danish nationwide clinical register for patients with rheumatoid arthritis: DANBIO. *Clin Epidemiol*. 2016;8:737–42.
92. Watson K, Hyrich K. The role of the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) and the NICE guidelines for anti-TNF therapy. *Musculoskeletal Care*. 2003;1:58–64.
93. Zink A, Listing J, Kary S, Ramlau P, Stoyanova-Scholz M, Babinsky K, et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1274–9.
94. De Cock D, Hyrich K. Malignancy and rheumatoid arthritis: Epidemiology, risk factors and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:869–86.
95. Solipuram V, Mohan A, Patel R, Ni R. Effect of janus kinase inhibitors and methotrexate combination on malignancy in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Auto Immun Highlights*. 2021;12:8.
96. Wang JL, Yin WJ, Zhou LY, Zhou G, Liu K, Hu C, et al. Risk of non-melanoma skin cancer for rheumatoid arthritis patients receiving TNF antagonist: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2020;39:769–78.
97. Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH, Bhatt DL, Gunay LM, Sugiyama N, et al. Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: Results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:331–43.
98. Cho SK, Lee J, Han M, Bae SC, Sung YK. The risk of malignancy and its incidence in early rheumatoid arthritis patients treated with biologic DMARDs. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:277.
99. Hellgren K, di Giuseppe D, Smedby KE, Sundström C, Askling J, Baecklund E. Lymphoma risks in patients with rheumatoid arthritis treated with biological drugs – a Swedish cohort study of risks by time, drug and lymphoma subtype. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:809–19.
100. Inose R, Hashimoto N, Hosomi K, Yokoyama S, Takada M. Association between malignancy and methotrexate and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020;58:131–8.
101. Kim SC, Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Gale S, Bao M, et al. Risk of malignancy associated with use of tocilizumab versus other biologics in patients with rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:222–8.
102. Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, Davies R, Low AL, Dixon WG, et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:497–503.
103. Mercer LK, Regierer AC, Mariette X, Dixon WG, Baecklund E, Hellgren K, et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: A European registries collaborative project. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:2025–30.
104. Montastruc F, Renoux C, dell’Aniello S, Simon TA, Azoulay L, Hudson M, et al. Abatacept initiation in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: A population-based comparative cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:683–91.
105. Rahman P, Baer P, Keystone E, Choquette D, Thorne C, Haraoui B, et al. Long-term effectiveness and safety of infliximab, golimumab and golimumab-IV in rheumatoid arthritis patients from a Canadian prospective observational registry. *BMC Rheumatology*. 2020;4:46.
106. Staples MP, March L, Hill C, Lassere M, Buchbinder R. Malignancy risk in Australian rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumour necrosis factor therapy: An update from the Australian Rheumatology Association Database (ARAD) prospective cohort study. *BMC Rheumatology*. 2019;3:1.
107. Wadström H, Frisell T, Askling J. Malignant neoplasms in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors, tocilizumab, abatacept, or rituximab in clinical practice: A nationwide cohort study from Sweden. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1605–12.
108. Khosrow-Khavar F, Desai RJ, Lee H, Lee SB, Kim SC. Tofacitinib and risk of malignancy: Results from the Safety of Tofacitinib in Routine Care Patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:1648–59.
109. Ungprasert P, Srivali N, Spanuchart I, Thongprayoon C, Knight EL. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014;33:297–304.
110. Ogdie A, Kay McGill N, Shin DB, Takeshita J, Jon Love T, Noe MH, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: A general population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39:3608–14.

111. Chung WS, Peng CL, Lin CL, Chang YJ, Chen YF, Chiang JY, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: A nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1774–80.
112. Choi HK, Rho YH, Zhu Y, Cea-Soriano L, Aviña-Zubieta JA, Zhang Y. The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: A UK population-based outpatient cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1182–7.
113. Petitpain N, Gambier N, Wahl D, Chary-Valckenaere I, Loeuille D, Gillet P. Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: A study of 85 spontaneous reports in the period 2000–2006. *Biomed Mater Eng*. 2009;19:355–64.
114. Molander V, Bower H, Frisell T, Askling J. Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity: A nationwide cohort study from Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:169–75.
115. Wang F, Sun L, Wang S, Davis JM 3rd, Matteson EL, Murad MH, et al. Efficacy and safety of tofacitinib baricitinib, and upadacitinib for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:1404–19.
116. Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, Fan Y, Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1048–54.
117. Xie W, Xiao S, Huang Y, Sun X, Zhang Z. Effect of tofacitinib on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11, 1759720X19895492.
118. Cohen SB, Pope J, Haraoui B, Irazoque-Palazuelos F, Korkosz M, Diehl A, et al. Methotrexate withdrawal in patients with rheumatoid arthritis who achieve low disease activity with tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate (ORAL Shift): A randomised, phase 3b/4, non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1:e23–34.
119. Rubbert-Roth A, Enejoja J, Pangan A, Xavier R, Haraoui B, Rischmueller M, et al. Efficacy and safety of upadacitinib versus abatacept in patients with active rheumatoid arthritis and prior inadequate response or intolerance to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-CHOICE): A double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79 Suppl 1:1015–6.
120. Davies R, Galloway JB, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, Hyrich KL. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1831–4.
121. Kim SC, Solomon DH, Liu J, Franklin JM, Glynn RJ, Schneeweiss S. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: Initiating disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med*. 2015;128:539.e7–e17.
122. Liang H, Danwada R, Guo D, Curtis JR, Kilpatrick RD, Hendrickson B, et al. Incidence of inpatient venous thromboembolism in treated patients with rheumatoid arthritis and the association with switching biologic or targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in the real-world setting. *RMD Open*. 2019;5:e001013.
123. Moots RJ, Xavier RM, Mok CC, Rahman MU, Tsai WC, al-Maini MH, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. *PLoS One*. 2017;12:e0175207.
124. Schiff MH, Kremer JM, Jhreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R141.
125. Winthrop KL, Saag K, Cascino MD, Pei J, John A, Jhreis A, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: Analysis from the SUNSTONE registry. *Arthritis Care Res*. 2018;71:993–1003.
126. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: A comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD Open*. 2020;6:e001395.
127. Desai RJ, Pawar A, Khosrow-Khavar F, Weinblatt ME, Kim SC. Risk of venous thromboembolism associated with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61:121–30.
128. Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, Fallon L, Woolcott J, Yun H, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1400–13.
129. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Mysler E, Greenwald M, Wang C, Chen A-S, et al. The risk of venous thromboembolic events in patients with RA aged \geq 50 years with \geq 1 cardiovascular risk factor: Results from a phase 3b/4 randomized safety study of tofacitinib vs TNF inhibitors. *ACR Convergence*. 2021. Abstract Number: 1941.
130. Conaghan PG, Mysler E, Tanaka Y, da Silva-Tillmann B, Shaw T, Liu J, et al. Upadacitinib in rheumatoid arthritis: A benefit-risk assessment across a phase III program. *Drug Saf*. 2021;44:515–30.
131. Fitton J, Melville AR, Emery P, Nam JL, Buch MH. Real-world single centre use of JAK inhibitors across the rheumatoid arthritis pathway. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;60:4048–54.
132. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, Burmester G, Brinker D, Rooney TP, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 3 years of treatment: An updated integrated safety analysis. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e347–57.
133. Weitz JI, Szekanez Z, Charles-Schoeman C, Vranic I, Sahin B, Paciga SA, et al. Biomarkers to predict risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib or tumour necrosis factor inhibitors. *RMD Open*. 2022;8:e002571.
134. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:14–26.
135. Waisberg MG, Ribeiro AC, Candido WM, Medeiros PB, Matsuzaki CN, Beldi MC, et al. Human papillomavirus and chlamydia trachomatis infections in rheumatoid arthritis under anti-TNF therapy: An observational study. *Rheumatol Int*. 2015;35:459–63.
136. Chadwick L, Kearsley-Fleet L, Brown N, Watson KD, Lunt M, Symmons DPM, et al. Cervical screening uptake and rates of cervical dysplasia in the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:559–67.
137. Cordtz R, Mellekjær L, Glinthorpe B, Hetland ML, Madsen OR, Jensen Hansen IM, et al. Risk of virus-associated cancer in female arthritis patients treated with biological DMARDs – a cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1017–22.
138. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Karlson EW, Katz JN, Feldman S, et al. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in rheumatoid arthritis: A cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2106–13.
139. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: Results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum*. 2011;63:609–21.
140. Rubbert-Roth A, Sebba A, Brockwell L, Kelman A, Porter-Brown B, Pulley J, et al. Malignancy rates in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *RMD Open*. 2016;2:e000213.
141. Wadström H, Frisell T, Sparén P, Askling J. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1272–8.
142. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, et al. [Immunitisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2019 recommendations]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;90:56.e1–e9.
143. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en población adulta. 2018. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf
144. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.
145. Linertová R, Guirado Fuentes C, Toledo Chávarri A, Vallejo Torres L, García Pérez L, Delgado Rodríguez J, et al. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Vacuna frente al VPH en varones adolescentes: coste-efectividad e impacto presupuestario. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. 2020. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocumento=ae214932-0e76-11ed-938f-cf749240eae9&idCarpeta=993a9b1d-7aed-11e4-a62a-758e414b4260>
146. Grupo de trabajo de Vacunación frente a VPH en varones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. 2020; Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Recomendaciones_vacunacion_VPHVarones.pdf
147. US Food and Drug Administration. Xeljanz XR (tofacitinib): Drug safety communication—initial safety trial results find increased risk of serious heart-related problems and cancer with arthritis and ulcerative colitis medicine. 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/xeljanz-xeljanz-xr-tofacitinibdrug-safety-communication-initial-safety-trial-results-find-increased-risk-of-serious-heart-related-problems-and-cancer-with-arthritis-and-ulcerative-colitis-medicine>
148. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders | European Medicines Agency (europa.eu). 2022; Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic>
149. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: The theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:301–4.
150. Nash P. JAK inhibitors: New indication and emerging safety data in 2022. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19:72–3.
151. Salinas CA, Louder A, Polinski J, Zhang TC, Bower H, Phillips S, et al. Evaluation of VTE MACE, and serious infections among patients with RA treated with baricitinib compared to TNFi: A multi-database study of patients in routine care using disease registries and claims databases. *Rheumatol Ther*. 2023;10:201–23.
152. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, Lee SB, Desai RJ. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: Results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:798–804.