

doi: 10.30827/ars.v66i3.33139

Artículos especiales

Protocolo de revisión sistemática y metaanálisis de los tratamientos biológicos y sintéticos en artritis psoriásica refractaria

Protocol for systematic review and meta-analysis of biologic and synthetic treatments in refractory psoriatic arthritis

Carmen María Domínguez-Santana¹  0009-0005-0179-6295

Silvia Fénix-Caballero²  0000-0002-3063-494X

Gala Cano-Martínez²

Emilio Jesús Alegre-del-Rey²  0000-0003-0041-2024

Eva Martín-Ruiz^{3,4}  0000-0003-1509-1198

Antonio Olry de Labry-Lima^{5,6,4}  0000-0001-5448-1370

¹ Farmacia Hospitalaria. Hospital Ribera Povisa. Vigo, España.

² Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Puerto Real: Puerto Real, Andalucía, España

³ Universidad de Sevilla, Facultad de Enfermería, Fisioterapia y podología. Departamento de Enfermería. Sevilla, España.

⁴ Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada. España.

⁵ Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME). Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada. España.

⁶ CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid. España.

⁷ Instituto de Investigación Biosanitaria, Hospitales Universitarios de Granada/ Universidad de Granada, España.

Correspondencia

Eva Martín Ruiz
emruiz@us.es

Recibido: 18.03.2025

Aceptado: 15.05.2025

Publicado: 20.06.2025

Agradecimientos

Agradecemos la participación de Camila Higuera, responsable de biblioteca EASP.

Financiación

Este trabajo se ha realizado sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores del presente artículo declaran que no están sujetos a ningún conflicto de interés relacionado con el tema tratado que pueda afectar al diseño, el análisis o la presentación de resultados.

Otras declaraciones

Este Trabajo ha recibido el Premio Extraordinario de Grado y Máster Universitario de la Universidad Miguel Hernández, curso 2023-2024.

Resumen

Introducción: La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria crónica con variedad de manifestaciones en articulaciones, piel y otros tejidos. En los últimos años, se han comercializado diferentes terapias para pacientes refractarios; no se dispone de comparaciones directas entre la mayoría de los tratamientos, lo cual dificulta la toma de decisiones clínicas para la elección del mismo. Por ello, se plantea comparar la eficacia y seguridad de los distintos tratamientos para la artritis psoriásica activa y analizar posibles diferencias por subgrupos según tratamiento biológico previo.

Método: Se realizará una revisión sistemática y un metaanálisis en red. La información de los ensayos clínicos en fase II o III relevantes se recuperará de las bases de datos, incluidas PubMed, Cochrane Library, Embase y ClinicalTrials. Se construirá una búsqueda con términos libres y controlados (MeSH y Emtree). La búsqueda manual tratará de encontrar otros informes no publicados y datos complementarios. Los datos se extraerán mediante una hoja de volcado de datos diseñada ad hoc. Se utilizará la herramienta de riesgo de sesgo avaladas por Cochrane de los estudios incluidos. Se realizará un metaanálisis en red para comparar la proporción de pacientes que alcanzaron una tasa de mejora del 50 % en la valoración del American College of Rheumatology (ACR50). La seguridad se evaluará mediante la incidencia de eventos adversos.

Conclusiones: Los resultados de este metaanálisis contribuirán a la toma de decisiones clínica en torno al uso de los fármacos en el tratamiento de la artritis psoriásica.

Palabras clave: artritis psoriásica; tratamiento biológico; tratamiento sintético dirigido.

Abstract

Introduction: Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease with a variety of manifestations in joints, skin and other tissues. In recent years, different therapies have been marketed, but direct comparisons between most treatments are not available, which makes clinical decision making difficult in refractory patients, generating high uncertainty. The objective is to compare the efficacy and safety of different treatments for active psoriatic arthritis and to analyze possible differences according to previous treatment.

Methods: a systematic review and network meta-analysis will be performed following the PRISMA recommendations and their extensions. Information from relevant phase II or III clinical trials will be retrieved from major databases including PubMed, Cochrane Library, Embase, ClinicalTrials.gov and Google Scholar. A search was constructed using both free and controlled terms (MeSH and Emtree), which has been validated by a librarian with extensive experience. Google and manual search will find other unpublished reports and supplementary data. Data will be extracted using an ad hoc designed data dump sheet. The Cochrane risk of bias tool will be used to assess the quality of clinical trials. Finally, a network meta-analysis will be performed to compare the proportion of patients who achieved a 50 % improvement rate on the American College of Rheumatology (ACR50) assessment. Safety will be assessed by the incidence of adverse events.

Conclusions: The results of this meta-analysis may be important for health personnel and health policy makers regarding the use of drugs in the treatment of psoriatic arthritis

Keywords: Psoriatic arthritis; biological treatment; targeted synthetic treatment.

Puntos clave

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, donde los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, biológicos y sintéticos dirigidos, forman parte también del arsenal terapéutico junto a otros tratamientos de primera línea.

Actualmente no existen comparaciones directas entre los tratamientos farmacológicos disponibles, lo cual dificulta la toma de decisiones en la selección del fármaco más adecuado. Este estudio aportará una síntesis y análisis de la evidencia disponible que compare todos los tratamientos disponibles.

Se plantea la realización de una revisión sistemática y metaanálisis en red independiente que compare la eficacia y seguridad de los tratamientos disponibles para la artritis psoriásica activa refractaria frente a convencional mediante metaanálisis en red, contribuyendo así a la toma de decisiones clínicas.

Introducción

La artritis psoriásica (AP) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, con una presentación heterogénea, que presenta diversidad de manifestaciones músculo-esqueléticas y extraarticulares y asociada a diversas comorbilidades. Se caracteriza por la presencia de inflamación, deformidad y destrucción articular y pertenece al grupo de las espondiloartritis periféricas, que involucran a múltiples tejidos y dominios clínicos como la artritis, espondilitis, entesitis y dactilitis.⁽¹⁾

No está definida su etiopatogenia, se relaciona con factores genéticos, desencadenantes ambientales, factores locales según la ubicación de la enfermedad (articulaciones, piel, columna vertebral/entesis) y la interacción con respuestas inmunes innatas y adaptativas.⁽²⁾

En la población general, la prevalencia de AP oscila entre 0,1 % y 1 %, y llega al 20 % entre los pacientes con psoriasis. Esta disparidad puede justificarse por heterogeneidad geográfica o metodológica. En las diferencias territoriales intervienen a factores genéticos, ambientales (clima e infecciones), estilos de vida y/o hábitos dietéticos y diferencias metodológicas o en la definición de la patología.⁽³⁾ Una revisión sistemática con metaanálisis estimó la tasa de prevalencia en la población general de 133 casos/100.000 habitantes (0,13 %) y una incidencia de 83 casos/100.000 habitantes-año.⁽⁴⁾ En España, la prevalencia de AP en la población general se estimó en 0,58 % (IC95 % 0,38-0,87).⁽⁵⁾

En cuanto al tratamiento farmacológico, son fármacos de primera línea los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inyecciones locales de corticosteroides para los síntomas musculoesqueléticos, terapias tópicas para la psoriasis y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos convencionales (FAMEsc) como metotrexato (MTX). En segunda línea de tratamiento, para los pacientes no respondedores o intolerantes al tratamiento inicial, se recomienda el empleo de terapias biológicas (FAMEb) y FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd),^(6,7) en monoterapia o en combinación con FAMEsc.

Se ha descrito que la eficacia y seguridad de las terapias biológicas se puede modificar según la experiencia previa a terapias biológicas, características de pacientes o a su uso combinado con FAMEsc o en monoterapia. Diferentes asociaciones profesionales proponen estrategias para la optimización del tratamiento.⁽⁷⁻⁹⁾ No obstante, en la actualidad no existen comparaciones directas entre la mayoría de los tratamientos farmacológicos disponibles, lo cual dificulta la toma de decisiones clínicas en la selección del fármaco más adecuado.

En la literatura científica publicada, se localizan cuatro revisiones sistemáticas con metaanálisis en red sobre los tratamientos para la artritis psoriásica refractaria. Estos trabajos presentan algunas diferencias respecto a este protocolo que pudieran modificar el enfoque y detalle de los resultados. En la mayoría de esas revisiones no se incluyen todos los tratamientos disponibles,⁽¹⁰⁻¹²⁾ las financian la industria farmacéutica^(10,11,13) y sus autores no realizan un análisis de sensibilidad mediante un metaanálisis por metodología frecuentista para evaluar los resultados.⁽¹⁰⁻¹³⁾

Por todo ello, el presente estudio pretende comparar la eficacia y seguridad de los tratamientos disponibles para la artritis psoriásica activa refractaria a tratamiento convencional mediante un metaanálisis en red y analizar posibles diferencias de subgrupos de pacientes en función del tratamiento previo recibido.

Métodos

El presente protocolo se desarrolló conforme a las directrices de PRISMA-P (Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols) así como sus extensiones para meta-análisis en red (PRISMA-NMA).⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ Se ha registrado en PROSPERO (International prospective register of systematic reviews, CRD 420250620748 <http://www.crd.york.ac.uk>). La tabla 1 muestra los criterios de inclusión y exclusión contemplados.

En el Anexo (tabla A) se proporciona la evaluación realizada siguiendo la lista de verificación PRISMA-P completa. En el Anexo tabla suplementaria S1 se recogen los criterios de inclusión utilizados siguiendo el esquema PICO de la pregunta de investigación.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión
Ensayos clínicos controlados aleatorizados fase II o III, que proporcionen resultados sobre la respuesta del ACR (ACR50, ACR20 o ACR70) entre las semanas 16 y 24.
Pacientes adultos diagnosticados de artritis psoriásica activa según los criterios CASPAR, tratados con FAMEb o FAMEsd.
Uso de placebo, FAMEsc, FAMEb o FAMEsd como comparador.
Si el estudio incluía también a pacientes que solo presentasen psoriasis, se requirió que los resultados se presentasen claramente diferenciados por patología.
Criterios de exclusión
Estudios realizados en menores de 18 años.

ACR: American College of Rheumatology.

Criterios CASPAR (Criterios de Clasificación Para la Artritis Psoriásica); FAMEb: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad terapias biológicas; FAMEsc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; FAMEsd: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos

Se realizará una búsqueda en las bases de datos de PubMed, Cochrane Library, EMBASE y Clinicaltrials (Anexo tabla suplementaria S2) así como en fuentes complementarias para identificar literatura gris. Se ha definido una estrategia de búsqueda, que se adaptará a las diferentes bases de datos, validada por una bibliotecaria con amplia experiencia, utilizando términos libres y controlados (MeSH y Emtree).

Extracción de datos y síntesis de resultados

Tras eliminar los duplicados, se realizará un cribado por título y resumen de todas las referencias identificadas para verificar que cumplen los criterios de inclusión establecidos. Dos revisores independientes revisarán y evaluarán a texto completo los artículos seleccionados. A lo largo del proceso, cualquier desacuerdo entre los revisores será resuelto mediante la intervención de un tercer revisor. Todo este proceso se realizará con el programa Rayyan QCRI.⁽¹⁷⁾

Se ha diseñado ad hoc una hoja de volcado de datos que incluye las siguientes variables: características del ensayo (nombre del estudio, autor principal, año, países de realización, diseño, cegamiento, número total de pacientes, presencia de resultados por subgrupos y duración del estudio), brazos de tratamiento, tiempo de evaluación de las variables, características de pacientes (sexo, edad, duración de la enfermedad), proporción de pacientes que recibe FAMEb previos, proporción de pacientes con

MTX concomitante, variables del tratamiento (fármaco, dosis y posología), y características de los eventos adversos.

Síntesis cualitativa: Se realizará una síntesis cualitativa de la eficacia y seguridad de los diferentes tratamientos, con el foco en la comparación descriptiva de las principales características y resultados reportados en los estudios incluidos. **Síntesis cuantitativa:**

Síntesis cuantitativa: Se realizará un metaanálisis mediante modelo de efectos fijos o aleatorios, dependiendo del nivel de heterogeneidad presente. La heterogeneidad se evaluará mediante la prueba Q de Cochrane (considerando $p < 0,10$ como indicativa de heterogeneidad) y el índice I^2 (con un valor $> 50\%$ indicativo de heterogeneidad sustancial). Además, se utilizará el criterio de información de desviación (DIC: Deviance Information Criterion), para evaluar la complejidad y el ajuste del modelo. Adicionalmente, se realizará un análisis de inconsistencia para determinar la concordancia entre comparaciones directas e indirectas.

Posteriormente, se ejecutará un metaanálisis en red para comparar de forma indirecta y simultánea los tratamientos incluidos en la revisión, aplicando metodología bayesiana (paquete GEMTC del programa R-Statistics®).⁽¹⁶⁾ Los resultados se analizarán por subgrupos en función a la exposición previa a FAMEb/sd y según el uso concomitante del FAMEb/sd con FAMEsc o en monoterapia.

Para determinar si las diferencias identificadas en el metaanálisis tienen relevancia clínica significativa, se aplicará la metodología descrita en la guía de alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) del grupo GÉNESIS de la SEFH⁽¹⁸⁾. Para la evaluación del sesgo de publicación se procederá a la realización de un gráfico de embudo (funnel plot), analizando la asimetría de los resultados como indicador de posibles sesgos.

Riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo se realizará por dos investigadores de forma independiente mediante la utilización de la herramienta Cochrane RoB-2 para ensayos aleatorios.⁽¹⁹⁾ Este instrumento tiene 6 dominios: sesgo en la generación de la secuencia de aleatorización (selección), desviaciones del protocolo (realización), cegamiento de los evaluadores de resultados (detección), manejo incompleto de los datos (desgaste), sesgo en la selección de resultados reportados (notificación), y otros posibles sesgos. En caso de desacuerdo entre revisores se procederá a una reevaluación para llegar a un consenso, recurriendo a un tercer revisor para resolver las posibles discrepancias.

Discusión

En la actualidad, los sistemas sanitarios se enfrentan a desafíos significativos impulsados por factores demográficos y económicos. España presenta una de las tasas de fecundidad más bajas de la Unión Europea que, junto con una elevada esperanza de vida y una edad avanzada para la maternidad, ha dado lugar a un envejecimiento poblacional progresivo. Este cambio demográfico incrementa la demanda de servicios sanitarios, especialmente para el tratamiento de enfermedades crónicas, lo cual ejerce presión sobre los recursos del sistema de salud y genera un gran impacto sobre el sistema sanitario.

(20-21)

Las cifras muestran un aumento constante en el número de pacientes tratados, favorecido por los avances en el diagnóstico y en la investigación de nuevas terapias dirigidas. Estas terapias permiten una identificación más temprana y precisa de las patologías, ofreciendo un abanico más amplio de opciones de tratamiento. En los últimos años se incrementó el estudio y creación de medicamentos de síntesis biológica, los cuales, aunque altamente efectivos y con terapias cada vez más específicas, se caracterizan por sus elevados costes. Este fenómeno contribuye al crecimiento exponencial del gasto farmacéutico hospitalario, que aumentó de 2.324 millones de euros en 2003 a 9.606 millones de euros en 2023. Las proyecciones sugieren que esta tendencia de crecimiento continuará en el futuro, lo cual plantea serios desafíos de sostenibilidad para el sistema sanitario.⁽²²⁾ Además, es importante resaltar la disparidad en el manejo de las distintas líneas de tratamiento disponibles y la dificultad para seleccionar la terapia más apropiada, dada la falta de comparaciones directas entre los fármacos disponibles.

En este contexto, la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios establece la importancia de una selección adecuada de medicamentos basada en su eficacia, seguridad y coste-beneficio.⁽²³⁾ Esta legislación promueve la racionalización de los recursos mediante la selección de medicamentos que ofrezcan beneficios clínicos sustanciales a costes razonables, facilitando a profesionales de la salud la elección del fármaco más apropiado en cada situación clínica. En el ámbito de la artritis psoriásica, donde los tratamientos disponibles representan un elevado coste y abarcan una amplia variedad de familias farmacológicas, la falta de comparaciones directas entre fármacos, subraya la necesidad de una evaluación que orienten las decisiones clínicas del tratamiento más adecuado.

Los resultados de este proyecto permitirán la realización de una evaluación clínica comparativa de la eficacia y seguridad de los distintos fármacos disponibles complementada por un análisis económico que aportará una valiosa información adicional para la priorización y selección de los medicamentos para el tratamiento de la AP. La evaluación económica comprende un conjunto de metodologías que, debido a la progresiva limitación de recursos y la necesidad de establecer prioridades en el gasto sanitario, la han situado como una información imprescindible para la toma de decisiones en el campo de la salud.

Este estudio presenta varias limitaciones que deben tenerse en cuenta para la interpretación de los resultados. Es posible que algunos estudios mezclen pacientes naïve con aquellos pretratados, en diferentes proporciones. Estos dos subtipos de pacientes pueden presentar diferencias relevantes en sus resultados, ya que los pacientes pretratados suelen tener mayor refractariedad al tratamiento debido al fracaso de terapias previas con FAMEb. Por ello, sería ideal realizar un análisis separado para pacientes naïve y pretratados. Sin embargo, en muchos casos, no se dispone de resultados desagregados para todos los tratamientos evaluados, lo que limita la posibilidad de realizar análisis por subgrupos para todas las comparaciones.

En consecuencia, solo se puede recurrir a un análisis conjunto para todos los tratamientos en algunos casos, señalando la limitación que eso supone, y explicitando el porcentaje de pacientes naïve de cada estudio. Así será posible valorar el sesgo potencial esperable de cada comparación indirecta, que favorecerá a los fármacos probados en una mayor proporción de pacientes naïve. Por otro lado, se llevará a cabo un análisis por subgrupos únicamente con los estudios que presenten resultados diferenciados, lo que permitirá obtener conclusiones más precisas dentro de las limitaciones metodológicas.

Conclusión

Este protocolo establece una base sólida para llevar a cabo una evaluación rigurosa y exhaustiva de los tratamientos disponibles para la artritis psoriásica refractaria, que contribuirá al desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces, sostenibles y basadas en la evidencia, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos y optimizar el uso de los recursos sanitarios.

Bibliografía

1. Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4901. DOI: 10.3390/ijms24054901
2. Stober C. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021;35(2):101694. DOI: 10.1016/j.berh.2021.101694
3. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73. DOI: 10.1002/art.21972
4. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):28-34. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.003

5. Romero Pérez A, Queiro R, Seoane-Mato D, Graell E, Chamizo E, Chaves Chaparro L, et al. Higher prevalence of psoriatic arthritis in the adult population in Spain? A population-based cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2020;15(6):e0234556. DOI: 10.1371/journal.pone.0234556
6. Torre Alonso JC, Díaz del Campo Fontecha P, Almodóvar R, Cañete JD, Montilla Morales C, Moreno M, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. *Reumatol Clínica*. 2018;14(5):254-68. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.08.007
7. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):465-79. DOI: 10.1038/s41584-022-00798-0
8. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, Bertheussen H, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024. DOI: 10.1136/ard-2024-225531 Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/early/2024/03/18/ard-2024-225531>
9. Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Actualización. Sociedad Española de Reumatología, Madrid. 2024.
10. Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Rajalingam R, Peterson S, Hassan F, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: updates to a systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology*. 2023;62(4):1417-25. DOI: 10.1093/rheumatology/keac500
11. Mease PJ, Reddy S, Ross S, Lisse JR, Reis P, Griffing K, et al. Evaluating the efficacy of biologics with and without methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a net-work meta-analysis. *RMD Open*. 2024;10(1):e003423. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003423
12. Montezuma T, Probst LF, Almeida MO. Effectiveness and safety of biological and target synthetic drugs treatment for psoriatic arthritis: a systematic review with network meta-analysis. *Adv Rheumatol*. 2024;64(1):21. DOI: 10.1186/s42358-024-00361-3
13. Mease PJ, Gladman DD, Merola JF, Nash P, Grieve S, Laliman-Khara V, Willems D, Taieb V, Prickett AR, Coates LC. Comparative efficacy and safety of bimekizumab in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(7):1779-1789. DOI: 10.1093/rheumatology/kead705.
14. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghera D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;349:g7647. DOI: 10.1136/bmj.g7647
15. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020 - compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Syst Rev*. 2022;18(2):e1230. DOI: 10.1002/cl2.1230
16. van Valkenhoef G, Kuiper J. gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods [Internet]. 2023 [citado 11 de septiembre de 2024]. p. 1.0-2. Disponible en: <https://CRAN.R-project.org/package=gemtc>
17. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid, A, 2016. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst. Rev*. 2016;5: 1–10. DOI:10.1186/s13643-016-0384-4
18. Alegre Del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, Sierra García F. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes. *Med Clínica*. 2014;143(2):85-90.
19. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898. PMID: 31462531.
20. Conde-Ruiz JI, Gonzalez CI. El proceso de envejecimiento en España. FEDEA, Estudios sobre la Economía Española, 2021; 2021-07, Madrid.

- 21.** Salvar vidas, reducir el gasto: Una respuesta estratégica a las enfermedades no transmisibles. Ginebra (Suiza), Organización Mundial de la Salud, 2018 (WHO/NMH/NVI/18.8). Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 22.** Autoridad Independiente de Responsabilidad Fiscal. Evaluación del Gasto Público 2019. Gasto hospitalario del sistema nacional de salud: farmacia e inversión en bienes de equipo. Madrid, AIReF, 2020. [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.airef.es/wp-content/uploads/2020/10/SANIDAD/PDF-WEB-Gasto-hospitalario-del-SNS.pdf>
- 23.** Garjón Parra J. Evaluación y selección de medicamentos. Farm Aten Primaria. 2011;9(3):89-94.

ANEXO A Lista de verificación PRISMA-P 2015

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Reported on page #
			Yes	No	
ADMINISTRATIVE INFORMATION					
Title					
Identification	1 ^a	Identify the report as a protocol of a systematic review			1
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such			
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (e.g., PROSPERO) and registration number in the Abstract			1
Authors					
Contact	3 ^a	Provide name, institutional affiliation, and e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author			
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review			
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments			
Support					
Sources	5 ^a	Indicate sources of financial or other support for the review			16
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor			16
Role of sponsor/ funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol			16
INTRODUCTION					
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known			8-10
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)			10, 26
METHODS					
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (e.g., PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review			11, 26
Information sources	9	Describe all intended information sources (e.g., electronic databases, contact with study authors, trial registers, or other grey literature sources) with planned dates of coverage			11, 27
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated			27

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Reported on page #
			Yes	No	
STUDY RECORDS					
Data manage- ment	11 ^a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review			13
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (e.g., two independent reviewers) through each phase of the review (i.e., screening, eligibility, and inclusion in meta-analysis)			13
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (e.g., piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators			13
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (e.g., PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications			13
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale			12
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis			14
DATA					
Synthesis	15 ^a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesized			14
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data, and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (e.g., I ² , Kendall's tau)			15
	15c	Describe any proposed additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)			15
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned			
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (e.g., publication bias across studies, selective reporting within studies)			
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (e.g., GRADE)			16

Esta lista de verificación se ha adaptado para su uso con envíos de protocolos a revisiones sistemáticas de la Tabla 3 en Moher D et al: Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Systematic Reviews 2015 4:1.

ANEXO 2

Tabla suplementaria S1. Criterios de inclusión según pregunta de investigación en formato PICO

Población	Adultos con artritis psoriásica activa refractaria a tratamiento convencional. Subgrupos: Naive a tratamiento previo con iTNF vs. tratamiento previo con iTNF. Con/sin tratamiento concomitante con FAMEsc (ej. metotrexato).		
Intervención	iTNF SC Adalimumab Golimumab Etanercept Certolizumabpegol iTNF IV Golimumab Infliximab iPDE-4 Apremilast	CTLA-4-Ig Abatacept iIL17 Ixekizumab Secukinumab Brodalumab ABT-122 (Remtolumab) iIL-17A/17F Bimekizumab	iIL-23 Guselkumab Risankizumab Tildrakizumab iIL-12/23 Ustekinumab iJAK Tofacitinib Upadacitinib Deucravacitinib
Comparador(es)	Placebo, FAMEb o FAMEsd.		
Resultados	EFICACIA (en semana 16 o próxima) Principal: ACR50. Secundarias: PASI75 ACR20 ACR70		SEGURIDAD EA EAG
Diseño del estudio	Incluidos Ensayos clínicos aleatorizados controlados. Fase 2 o 3. Pacientes adultos diagnosticados de artritis psoriásica activa según los criterios CASPAR, tratados con FAMEb o FAMEsd. Uso de placebo, FAMEsc u otro FAMEb como comparador. Estudios que proporcionen resultados para, al menos, la variable principal de eficacia: tasa de mejora del 50 % del American College of Rheumatology (ACR50) en la semana 16 o próxima calculada en relación con el valor inicial o para ACR20 o ACR70. Sin restricción de idioma. Si el estudio incluía pacientes con psoriasis, se requirió que los resultados se presentasen claramente diferenciados por patología. Excluidos Estudios que incluyan únicamente a pacientes menores de 18 años. Investigaciones que no proporcionen datos disponibles para su extracción. Trabajos que no sean originales (cartas, editoriales, etc.). Resúmenes presentados en congresos sin información detallada disponible.		
Restricciones	Publicaciones originales, excluyendo resúmenes a congresos.		

ACR50: respuesta del American College of Rheumatology para una mejora del 50 %. EA: eventos adversos. EAG: eventos adversos graves. FAME: Fármacos anti-artríticos modificadores de la enfermedad. FAMEsc: FAME sintéticos convencionales. FAMEb: FAME biológicos. FAMEsd: FAME sintéticos dirigidos. PASI: índice de gravedad y área de la psoriasis. SC: subcutáneo. IV: intravenoso.

Tabla suplementaria S2. Detalles de la estrategia de búsqueda.

PubMed
('psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis') AND (('Antirheumatic Agents' OR 'Biological Products' OR 'Biosimilar Pharmaceuticals' OR 'Tumor Necrosis Factor-alpha' OR 'interleukin 1 receptor antagonist protein' OR 'interleukin-17' OR 'Interleukin-23' OR 'Inteukekin-12/23' OR 'Janus Kinase Inhibitors' OR 'abatacept'/exp OR abatacept) OR ('adalimumab'/exp OR adalimumab) OR ('apremilast'/exp OR apremilast) OR ('bimekizumab'/exp OR bimekizumab) OR ('brepocitinib'/exp OR brepocitinib) OR ('brodalumab'/exp OR brodalumab) OR ('certolizumab'/exp OR certolizumab) OR ('deucravacitinib'/exp OR deucravacitinib) OR ('etanercept'/exp OR etanercept) OR ('filgotinib'/exp OR filgotinib) OR ('golimumab'/exp OR golimumab) OR ('guselkumab'/exp OR guselkumab) OR ('infliximab'/exp OR infliximab) OR ('ixekizumab'/exp OR ixekizumab) OR ('risankizumab'/exp OR risankizumab) OR ('secukinumab'/exp OR secukinumab) OR ('tildrakizumab'/exp OR tildrakizumab) OR ('tofacitinib'/exp OR tofacitinib) OR ('upadacitinib'/exp OR upadacitinib) OR ('ustekinumab'/exp OR ustekinumab)) AND 'psoriatic arthritis'/dm AND 'randomized controlled trial'/de AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('article'/it OR 'article in press'/it)
EMBASE
('psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis') AND (('Antirheumatic Agents' OR 'Biological Products' OR 'Biosimilar Pharmaceuticals' OR 'Tumor Necrosis Factor-alpha' OR 'interleukin 1 receptor antagonist protein' OR 'interleukin-17' OR 'Interleukin-23' OR 'Inteukekin-12/23' OR 'Janus Kinase Inhibitors') OR ('abatacept'/exp OR abatacept) OR ('adalimumab'/exp OR adalimumab) OR ('bimekizumab'/exp OR bimekizumab) OR ('brepocitinib'/exp OR brepocitinib) OR ('brodalumab'/exp OR brodalumab) OR ('certolizumab'/exp OR certolizumab) OR ('deucravacitinib'/exp OR deucravacitinib) OR ('etanercept'/exp OR etanercept) OR ('filgotinib'/exp OR filgotinib) OR ('golimumab'/exp OR golimumab) OR ('guselkumab'/exp OR guselkumab) OR ('infliximab'/exp OR infliximab) OR ('ixekizumab'/exp OR ixekizumab) OR ('risankizumab'/exp OR risankizumab) OR ('secukinumab'/exp OR secukinumab) OR ('tildrakizumab'/exp OR tildrakizumab) OR ('tofacitinib'/exp OR tofacitinib) OR ('upadacitinib'/exp OR upadacitinib) OR ('ustekinumab'/exp OR ustekinumab)) AND 'psoriatic arthritis'/dm AND 'randomized controlled trial'/de AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)
COCHRANE LIBRARY
IDSearch
#1. MeSH descriptor: [Adult] explode all trees #2. MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees #3. MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all trees #4. MeSH descriptor: [Biological Products] explode all trees #5. MeSH descriptor: [Biosimilar Pharmaceuticals] explode all trees #6. MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factor-alpha] explode all trees #7. MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees #8. MeSH descriptor: [Interleukin-17] explode all trees #9. MeSH descriptor: [Interleukin-23] explode all trees #10. MeSH descriptor: [Interleukin-12] explode all trees #11. MeSH descriptor: [Interleukin-23] explode all trees #12. MeSH descriptor: [Janus Kinase Inhibitors] explode all trees #13. #1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12) in Trials
CLINICALTRIALS
Criterios básicos: Contiene todos estos términos: "Psoriatic arthritis".