

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS
BIOLÓGICOS ANTI-IL 6 EN EL TRATAMIENTO DE LA
POLIMIALGIA REUMÁTICA: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA.

AUTOR: PADILLA SEPULCRE, JUAN JOSÉ.

TUTOR: SIVERA MASCARÓ, FRANCISCA

Departamento y Área: Departamento de Medicina Clínica, Área de Reumatología

Curso académico 2024 - 2025

Convocatoria de Junio

MASCARO

<i>Resumen / Abstract</i>	3
<i>Introducción</i>	6
<i>Hipótesis</i>	8
<i>Objetivos</i>	8
<i>Material y Métodos</i>	9
<i>Resultados</i>	10
<i>Discusión</i>	17
<i>Conclusiones</i>	22
<i>Referencias bibliográficas</i>	22
<i>Anexos</i>	25



Resumen / Abstract

Introducción: La polimialgia reumática (PMR) es una enfermedad inflamatoria prevalente en adultos mayores, que cursa con dolor y rigidez en cinturas escapulares y pelvianas. Aunque los glucocorticoides (GCS) son el tratamiento de elección, su uso prolongado se asocia a efectos adversos relevantes. En pacientes con recaídas o corticodependencia, los inhibidores de interleucina 6 (anti-IL6) han emergido como una opción terapéutica prometedora.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de los fármacos anti-IL6 en el tratamiento de la PMR. Como objetivos secundarios, se analizó su impacto en la reducción del uso de GCS y se compararon diferentes agentes anti-IL6.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática siguiendo criterios PICOT. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de cohortes en adultos con PMR, tratados con anti-IL6 frente a placebo, GCS u otros inmunosupresores. Los desenlaces principales fueron medidas de eficacia clínica (actividad de enfermedad, dolor, reactantes de fase aguda, dosis acumulada de GCS) y seguridad (eventos adversos y retiradas del tratamiento). Se excluyeron estudios sin texto completo o en idiomas distintos al español o inglés. La búsqueda se realizó en PubMed, Cochrane Library y Embase. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta Cochrane RoB 1.0.

Resultados: Se identificaron 786 registros, de los cuales se incluyeron 4 estudios (3 ECA y 1 estudio de cohortes), que en conjunto evaluaron a 274 pacientes con una media de edad de 69 años. Tocilizumab mostró superioridad frente a placebo en dos ECA en cuanto a remisión libre de GCS, reducción de dosis acumulada y menor tasa de recaídas. Sarilumab, evaluado en un ECA, mejoró significativamente la tasa de remisión mantenida, la dosis acumulada de GCS y la frecuencia de recaídas frente a placebo. El

estudio de cohortes aportó datos complementarios sobre el perfil de seguridad de tocilizumab. La incidencia de eventos adversos fue alta, pero los eventos graves fueron infrecuentes. No se notificaron muertes.

Limitaciones: Se identificaron limitaciones relevantes como el pequeño tamaño muestral, heterogeneidad en definiciones de remisión y esquemas terapéuticos, y el corto seguimiento en varios estudios. La escasez de ensayos bien diseñados limita la fuerza de las conclusiones y la generalización de los resultados.

Conclusión: Los inhibidores de IL-6, especialmente tocilizumab y sarilumab, son alternativas eficaces y con un perfil de seguridad aceptable en pacientes con PMR, particularmente en aquellos con corticodependencia o recaídas. Sin embargo, se requieren más estudios comparativos y de mayor duración para confirmar su utilidad clínica a largo plazo.

Palabras clave: Polimialgia reumática; Inhibidores de interleucina 6; Tocilizumab; Sarilumab; Glucocorticoides; Revisión sistemática; Tratamiento biológico; Corticodependencia.

Introduction: Polymyalgia rheumatica (PMR) is an inflammatory disease affecting older adults, characterized by pain and stiffness in the shoulder and pelvic girdles. Although glucocorticoids (GCS) are the first-line treatment, prolonged use is associated with significant adverse effects. In patients with relapsing or corticosteroid-dependent disease, interleukin-6 (IL-6) inhibitors have emerged as a promising therapeutic option.

Objectives: To assess the efficacy and safety of IL-6 inhibitors in the treatment of PMR. Secondary objectives included evaluating their effect on glucocorticoid-sparing and comparing the efficacy and safety of different IL-6 inhibitors.

Methods: A systematic review was conducted based on PICOT criteria. We included randomized controlled trials (RCTs) and cohort studies involving adult patients with PMR treated with IL-6 inhibitors compared to placebo, glucocorticoids, or other immunosuppressants. Primary outcomes were clinical efficacy (disease activity, pain, inflammatory markers, cumulative GC dose) and safety (adverse events, treatment discontinuation due to adverse events, and serious adverse events). Studies were excluded if full text was unavailable or not in English or Spanish. A systematic search was performed in PubMed, Cochrane Library, and Embase. Risk of bias in RCTs was assessed using the Cochrane Risk of Bias 1.0 tool.

Results: A total of 786 records were identified, of which 4 studies (3 RCTs and 1 cohort study) met the inclusion criteria, comprising 274 patients with a mean age of 69 years. Tocilizumab was superior to placebo in two RCTs regarding steroid-free remission, reduced cumulative glucocorticoid dose, and lower relapse rates. Sarilumab, evaluated in one RCT, significantly improved sustained remission, lowered glucocorticoid exposure, and reduced relapse frequency compared to placebo. The cohort study provided additional safety data on tocilizumab. Although the incidence of adverse events was high, serious adverse events were infrequent, and no deaths were reported.

Limitations: Main limitations included small sample sizes, heterogeneity in definitions of remission and treatment regimens, and short follow-up in some studies. The limited number of well-designed trials restricted the strength and generalizability of the conclusions.

Conclusion: IL-6 inhibitors, particularly tocilizumab and sarilumab, appear to be effective and have an acceptable safety profile in patients with PMR, especially those with corticosteroid dependence or relapsing disease. However, further long-term, multicenter trials are needed to confirm their clinical utility.

Keywords: Polymyalgia rheumatica; Interleukin-6 inhibitors; Tocilizumab; Sarilumab; Glucocorticoids; Systematic review; Biological therapy; Corticosteroid-sparing.

Introducción

La polimialgia reumática (PMR) es una enfermedad inflamatoria propia de la edad adulta, caracterizada por dolor, rigidez e impotencia funcional en una disposición característica: cintura escapular y pelviana.¹

La PMR constituye la segunda enfermedad reumática más frecuente en la tercera edad, y se puede acompañar de arteritis de células gigantes, o desarrollarse independientemente.²

El dolor puede ser abrupto o progresivo, suele ser más intenso durante la noche y se asocia con rigidez matutina prolongada. Los pacientes pueden presentar malestar general, fiebre y pérdida de peso. Aunque es controvertido, algunos autores aceptan que puede haber artritis periférica, especialmente a nivel de la muñeca y la rodilla.² La clínica comienza con dolor en hombros de manera simétrica y dificultad para levantar los brazos, impidiendo al paciente realizar tareas cotidianas.¹

El diagnóstico de la PMR es clínico, con presentación típica y elevación de marcadores inflamatorios, como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), sin hallazgos patognomónicos ni pruebas específicas.

Las manifestaciones clínicas pueden iniciar de forma insidiosa y unilateral, para posteriormente volverse bilateral. Los hallazgos sistémicos pueden ser más llamativos que la percepción subjetiva del dolor, hecho que lleva a sospechar de enfermedad neoplásica o infecciosa, y debido a que no se dispone de pruebas confirmatorias de PMR, es frecuente la reclasificación diagnóstica.

El principal diagnóstico diferencial se realiza con artritis reumatoide de inicio tardío; la detección de factor reumatoide (FR) o anticuerpos anti-péptidos citrulinados (ACPA) puede ayudar a la diferenciación.²

Para valorar la actividad de la enfermedad de forma más objetiva, se ha propuesto el uso de la escala compuesta PMR-AS (Polymyalgia Rheumatica Activity Score), que incluye parámetros clínicos (duración de la rigidez matutina, intensidad del dolor, evaluación global del paciente y del médico) junto con un marcador analítico (PCR). Una puntuación ≤ 1.5 se considera indicativa de remisión, mientras que una puntuación >17 sugiere alta actividad inflamatoria. Esta herramienta permite tanto monitorizar la respuesta al tratamiento como definir recaídas o resistencia terapéutica de forma estandarizada.³

El tratamiento de elección para la PMR son los glucocorticoides (GCS), cuya dosis inicial habitualmente oscila entre 12,5-25 mg/día. Sin embargo, dosis prolongadas superiores a 5–10 mg/día se asocian a efectos adversos, por lo que alcanzar una dosis de ≤ 5 mg/día se considera un objetivo terapéutico a medio plazo, con el objetivo final de suspender los glucocorticoides tras un año de tratamiento continuado.⁴

En un subgrupo de pacientes, la reducción y suspensión de GCS resulta inviable por recurrencia de síntomas, lo que implica un riesgo elevado de efectos adversos asociados a su uso prolongado.¹

Se estima que las recaídas en PMR afectan a entre un 20% y un 60% de los pacientes, especialmente durante el primer año de tratamiento. Se manifiestan con dolor y rigidez, y suelen acompañarse de elevación de los reactantes de fase aguda (RFA), como la PCR, marcador útil para monitorizar la inflamación.⁵

En este escenario de corticorresistencia o corticodependencia, se consideran alternativas ahorradoras de corticoides, como metotrexato (MTX), leflunomida (LEF) o tocilizumab

(TCZ).² Los fármacos convencionales han mostrado resultados limitados. En un ensayo aleatorizado, Van der Veen et al. estudiaron la eficacia de metotrexato y no encontraron diferencias significativas frente a placebo en términos de remisión, recaídas o dosis total de prednisona.⁶ Por otra parte, la leflunomida ha mostrado eficacia en estudios observacionales, facilitando una suspensión más rápida de los glucocorticoides. No obstante, sus resultados requieren validación en ensayos clínicos prospectivos.⁷ Fármacos como azatioprina o hidroxicloroquina también han sido explorados, aunque con eficacia modesta o un perfil de seguridad cuestionable.⁵

En este contexto, los tratamientos biológicos, especialmente los inhibidores de IL-6, han emergido como una opción prometedora para pacientes con recaídas o corticorresistencia, con el potencial de reducir la dependencia de glucocorticoides y sus efectos adversos.

Hipótesis

Los fármacos biológicos anti-interleucina 6 resultan tanto eficaces como seguros en el tratamiento en la polimialgia reumática, disminuyendo la dosis acumulada de glucocorticoides, y por ende los efectos adversos atribuibles a éstos.

Objetivos

Primario: Evaluar la eficacia del tratamiento con inhibidores de interleucina 6 en el tratamiento de pacientes con polimialgia reumática.

Secundario:

1. Analizar la eficacia de los fármacos inhibidores de interleucina 6 en la reducción del uso de glucocorticoides
2. Evaluar la seguridad de los fármacos inhibidores de interleucina 6

3. Comparar la eficacia y seguridad de diferentes fármacos inhibidores de interleucina 6

Material y Métodos

Se diseñó una revisión sistemática de la literatura siguiendo el método población, intervención, comparación, resultado (outcome) y tipo de estudio (PICOT):

- Población se definió como individuos adultos (>18 años) diagnosticados de PMR por cualquier método, independientemente del sexo y etnicidad
- Intervención se definió como la administración de fármacos biológicos anti-IL6 (como por ejemplo tocilizumab, sarilumab o satralizumab)
- Comparador consistió en placebo, glucocorticoides, ausencia de tratamiento, tratamientos inmunosupresores y/o otros tratamientos biológicos
- Outcomes fueron reportes de eficacia y seguridad
- Tipo de estudio incluyó ensayos clínicos aleatorizados o estudios de cohortes

Los desenlaces de eficacia analizados incluyeron a) actividad de la enfermedad medida por cualquier método, como la escala PCR PMR-AS o la evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad (EVA), b) dolor, c) niveles de reactantes de fase aguda (RFA) - proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular - y d) dosis acumulada de glucocorticoides. Los desenlaces de seguridad incluyeron a) número de pacientes con al menos un evento adverso, b) retirada del estudio por eventos adversos y c) número de pacientes con al menos un evento adverso severo. Los estudios de cohortes se utilizaron solamente para la evaluación de la seguridad.

Los criterios PICOT, son los criterios de inclusión, y por tanto se excluirán aquellos estudios que no los cumplan. Asimismo, se eliminarán las publicaciones duplicadas o que presenten datos ya incluidos en otro estudio más completo. Finalmente, no se

considerarán aquellos artículos cuyo texto completo no esté disponible o no sea accesible en inglés o en español.

Para reportar los resultados del estudio se han seguido las recomendaciones PRISMA (anexo 1).⁸

Se realizó una búsqueda sistemática en tres bases de datos biomédicas: PubMed, Cochrane Library y Embase, el día 8 de abril de 2025. En el anexo 2 se pueden ver los términos de la búsqueda para las tres bases de datos.

Los resultados de la búsqueda se trabajaron mediante EndNote Web. Primero se eliminaron los duplicados. Posteriormente mediante la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se excluyeron los artículos no relacionados tras lectura de títulos y abstracts, seguido de una segunda selección tras lectura a texto completo de los artículos restantes. La extracción de los datos de los estudios se realizó en una hoja de recogida realizada ad hoc.

El riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos se evaluó mediante la herramienta Cochrane Risk of Bias (RoB) 1.0 (anexo 3).⁹

Resultados

Mediante la búsqueda, se obtuvieron 786 manuscritos en total. Tras la eliminación de los duplicados (191 manuscritos), una primera selección por título y abstract (40 manuscritos) y la revisión a texto completo, se seleccionaron cuatro estudios que cumplían los criterios de inclusión. (Figura 1).

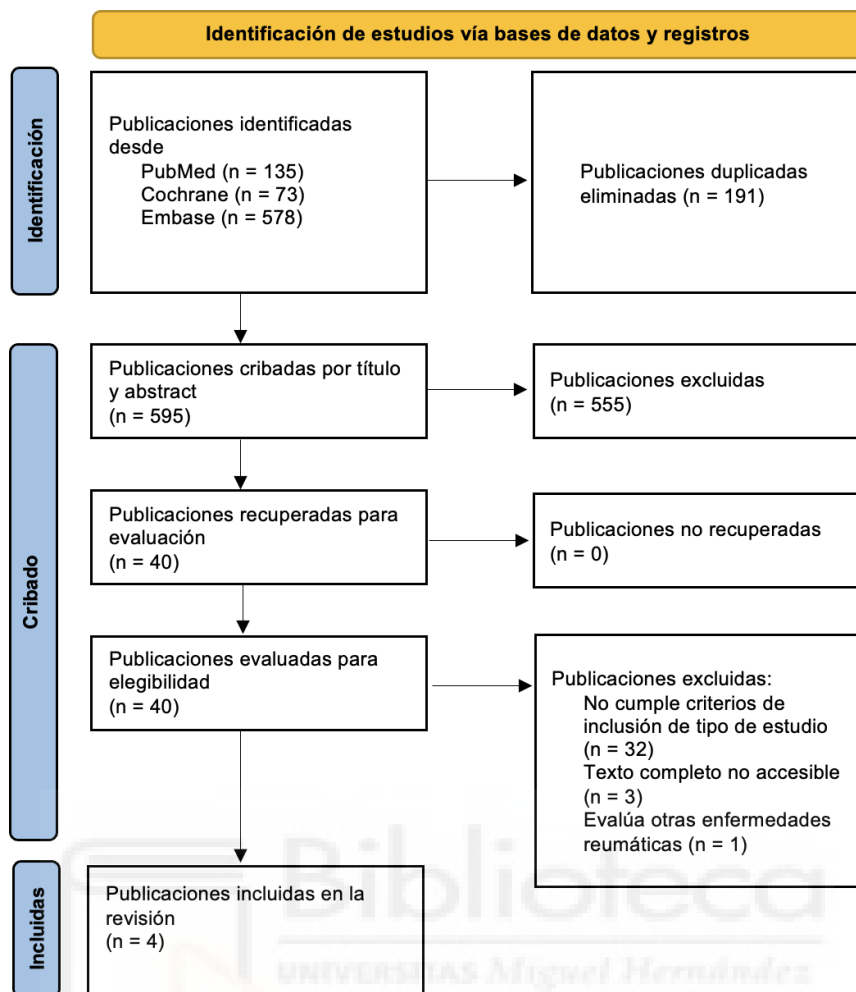


Figura 1: Diagrama de Flujo PRISMA referente al cribado de publicaciones realizado

En total, juntando los tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y un estudio de cohortes, suman una muestra de 274 pacientes, con una edad media de 69,0 años. De estos, 183 (66,8%) eran mujeres y 91 (33,2%) hombres.

Dos ECA (Bonelli et al. y Devauchelle-Pensec et al.) y el estudio de cohortes de Lally et al., evaluaron el tratamiento en fases iniciales de la enfermedad, buscando inducir remisión o reducir la carga de glucocorticoides, con un tiempo de seguimiento de 24 semanas (Bonelli y Devauchelle) y 15 meses (Lally). Por otro lado, el estudio de Spiera et al. evaluó el mantenimiento de la remisión y la prevención de recaídas, con un tiempo de seguimiento de 52 semanas.

En el grupo de inducción de la remisión, la población total fue de 157 pacientes, con una edad media entre 68,0 y 71,1 años. De estos, 87 (55,4%) eran mujeres y 70 (44,6%) hombres.

Por otro lado, en el grupo de mantenimiento de la remisión, la población fue de 118 pacientes, con una edad media de 69,0 años. De estos, 43 eran hombres (36,4%) y 75 mujeres (63,6%).

	Bonelli M. et al. (2022)	Devauchelle-Pensec et al. (2022)	Spiers F.R. et al. (2023)	Lally et al. (2016)
Tipo de estudio	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Estudio prospectivo de cohortes, realizado en un solo centro
Población	N= 36 ♀ = 19 ♂ = 17	N= 100 ♀ = 67 ♂ = 33	N= 118 ♀ = 82 ♂ = 36	N= 20 ♀ = 10 ♂ = 10
Intervención	Tocilizumab subcutáneo (162 mg/semana) + reducción acelerada de glucocorticoides	Tocilizumab subcutáneo (162 mg/semana) + reducción progresiva de glucocorticoides	Sarilumab subcutáneo (200 mg cada 2 semanas) + reducción acelerada de glucocorticoides	Tocilizumab intravenoso (8 mg/kg cada 4 semanas) durante 1 año + pauta estandarizada de retirada acelerada de glucocorticoides (12 semanas)
Comparador	Placebo + mismo esquema de reducción acelerada de glucocorticoides	Placebo + reducción de glucocorticoides	Placebo + reducción convencional de glucocorticoides	Esquema de glucocorticoides estándar
Tiempo de seguimiento	24 semanas	24 semanas	52 semanas	15 meses

Tabla 1: Resultados de los artículos incluidos

En primer lugar, Bonelli M. et al. (2022)¹⁰ realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PMR-SPARE), con una duración total de 24 semanas. El objetivo fue evaluar la eficacia de tocilizumab para inducir remisión libre de glucocorticoides en pacientes con polimialgia reumática de reciente diagnóstico. Todos los pacientes recibieron una pauta rápida de reducción de glucocorticoides de 11 semanas. Los pacientes fueron asignados 1:1 a tocilizumab subcutáneo semanal (162 mg) o

placebo, ambos con el mismo esquema de reducción de prednisona. Se incluyeron 36 pacientes (19 tocilizumab, 17 placebo).

El desenlace primario fue la proporción de pacientes en remisión libre de glucocorticoides en la semana 16, que fue definida como la ausencia de rigidez en cintura escapular y/o pelviana atribuible a PMR y la suspensión completa de glucocorticoides. Esta remisión fue alcanzada por el 63,2% de los pacientes tratados con TCZ, frente al 11,8% del grupo placebo ($p=0,002$; OR 12,9; IC 95%: 2,2–73,6), que se mantuvo en la semana 24 por el 91,7% de los respondedores del grupo TCZ.

Por otro lado, los desenlaces secundarios fueron remisión en semanas 12 y 24 (57.9% vs 17.6%; $p=0,02$), tiempo hasta la primera recaída (en días, 130 (± 13) vs 82 (± 11), $p=0,007$) y menor dosis acumulada de prednisona (mg) en la semana 24 (781 (721–972) vs 1290 (1106–1809); $p=0.001$), todos a favor del grupo tocilizumab.

El perfil de seguridad fue comparable entre grupos. El número total de eventos adversos (EA) fue de 490,6 por 100 pacientes-año en el grupo tocilizumab, y 555,0 por 100 pacientes-año en el grupo placebo. Los EA más frecuentes fueron las infecciones, observadas en el 63% del grupo tocilizumab y en el 35% del grupo placebo. EA graves fueron notificados en un paciente (3%) del grupo tocilizumab y en cinco (28%) del grupo placebo. Dos pacientes del grupo placebo y ninguno del grupo tocilizumab se retiraron del estudio por eventos adversos graves. No se registraron muertes.

Asimismo, el estudio de Devauchelle-Pensec et al. (2022)¹¹ fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, que comparó el efecto de tocilizumab versus placebo en pacientes con polimialgia reumática activa (PCR PMR-AS >10) que estaban recibiendo tratamiento con dosis de glucocorticoides ≥ 10 mg/día. Los participantes fueron asignados

a tocilizumab intravenoso (8 mg/kg cada 4 semanas) o placebo, durante 24 semanas, junto con un esquema estandarizado de reducción progresiva de corticoides.

El objetivo primario de este estudio fue un desenlace compuesto que incluía baja actividad de la enfermedad (PCR PMR-AS <10) y una dosis de prednisona ≤ 5 mg/día o una reducción ≥ 10 mg respecto a la dosis inicial al final del seguimiento (semana 24). Este desenlace se alcanzó en un 67,3% de los pacientes tratados con tocilizumab frente al 31,4% en el grupo placebo (diferencia ajustada, 36,0% [IC 95%, 19,4%-52,6%]; aRR 2,3 [IC 95%, 1,5-3,6]; $p < 0,001$).

Entre los resultados secundarios se observaron diferencias a favor de tocilizumab: reducción de PCR PMR-AS (media de 7,5 [IC 95%, 5,4–9,6] vs 14,9 [IC 95%, 11,4–18,4]; diferencia ajustada $-7,5$ [IC 95%, $-11,2$ a $-3,8$]; $p < 0,001$), y mayor proporción de pacientes sin tratamiento con glucocorticoides al final del estudio (24 pacientes [49,0%] vs 10 pacientes [19,6%]; diferencia ajustada, 29,3% [IC 95%, 18,9%-39,7%]; aRR, 2,5 [IC 95%, 1,8–3,5]; $p < 0,001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes en remisión completa (PCR PMR-AS $\leq 1,5$).

En cuanto al perfil de seguridad, se notificaron infecciones como el tipo de EA más frecuente, observadas en 23 pacientes (46,9%) del grupo tocilizumab y en 20 (39,2%) del grupo placebo. Respecto a los EA graves, se reportaron en 10 pacientes (20,4%) del grupo tocilizumab y en 11 (21,5%) del grupo placebo. Se reportaron retiradas del tratamiento en 3 pacientes (6,1%) del grupo tocilizumab y en 4 (7,8%) del grupo placebo. No se produjeron fallecimientos.

Posteriormente, el estudio de Spiera F.R. et al. (2023)¹², fue un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la eficacia de sarilumab en pacientes con PMR durante la reducción progresiva de glucocorticoides. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a sarilumab

subcutáneo (200 mg cada 2 semanas durante 52 semanas) junto con un esquema de reducción acelerada de prednisona (14 semanas), o bien placebo acompañado de una pauta convencional de reducción de prednisona (52 semanas).

El objetivo primario fue la remisión mantenida a las 52 semanas, definida como la resolución completa de los signos y síntomas de PMR antes de la semana 12, normalización persistente de los niveles de PCR, ausencia de recaídas entre las semanas 12 y 52, y cumplimiento del esquema de reducción de prednisona, y fue alcanzado por el 28% de los pacientes tratados con sarilumab, frente al 10% en el grupo placebo (diferencia absoluta, 18% [IC 95%, 4,0%-32,0%]; $p = 0,02$).

Además, entre los resultados secundarios se observó en los pacientes con sarilumab menor dosis acumulada de glucocorticoides (777 mg frente a 2044 mg en grupo placebo), mayor número de pacientes en remisión a las 12 semanas (68% frente a 52% en grupo placebo), y menor incidencia de recaídas (24% frente a 57% en grupo placebo).

El perfil de seguridad fue consistente con el conocido para sarilumab. Se notificaron EA en 56 pacientes del grupo de sarilumab (95%) y en 49 pacientes del grupo placebo (84%). El más frecuente fue la neutropenia, con una incidencia del 15% en el grupo de sarilumab frente a un 0% en el grupo placebo ($p < 0,05$). En relación con los EA graves, fueron notificados en 2 pacientes (3%) del grupo de sarilumab y 1 (2%) del grupo placebo. Las retiradas del tratamiento fueron más frecuentes en el grupo de sarilumab, con 7 pacientes (12%), frente a 4 (7%) en el grupo placebo. Esta diferencia estuvo principalmente vinculada a la mayor incidencia de neutropenia en el grupo de sarilumab. No se notificaron muertes.

Como se puede observar en las figuras, el riesgo de sesgo de los ensayos fue bajo (figura 2.1 y 2.2).

PARTE I

	Generación de secuencia aleatoria (Sesgo de Selección)	Ocultamiento de asignación (Sesgo de Selección)	Notificación selectiva (Sesgo de Notificación)	Otros sesgos
Bonelli M. et al. (2022)	★	★	★	★
Devauchelle-Pensec et al. (2022)	★	★	★	★
Spiera F.R. et al. (2023)	★	★	★	★

Figura 2.1 (Verde: bajo riesgo de sesgo; Gris: riesgo de sesgo incierto)

PARTE II

	Doble ciego (Sesgo de Rendimiento)	Enmascaramiento de los resultados (Sesgo de Detección)	Datos de resultados incompletos (Sesgo de Apreciación)
Bonelli M. et al. (2022)	★	★	★
Devauchelle-Pensec et al. (2022)	★	★	★
Spiera F.R. et al. (2023)	★	★	★

Figura 2.2 (Verde: bajo riesgo de sesgo; Gris: riesgo de sesgo incierto)

Por último, Lally L. et al. (2016)¹³ desarrollaron un estudio de cohortes que incluyó a 10 pacientes con diagnóstico reciente de PMR, que serían tratados con tocilizumab

intravenoso y una pauta rápida de reducción de glucocorticoides, más un grupo control de 10 pacientes tratados con pauta de GCS estándar. Se notificaron un total de 22 eventos adversos (EA) en el grupo TCZ. Nueve de los diez pacientes (90%) presentaron al menos un EA. El evento más frecuente fue la infección de vías respiratorias altas, y un caso de neutropenia transitoria sin complicaciones. No se registraron EA graves relacionados con el tratamiento. Un paciente (10%) interrumpió el tratamiento por reacción a la infusión. No se notificaron muertes ni otros EA graves atribuibles a tocilizumab.

Discusión

La PMR es una enfermedad inflamatoria que afecta a mayores de 50 años y cursa con rigidez y dolor en cinturas escapulares y pélvicas, limitando la vida diaria.

A pesar de una buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides, la mayoría de los pacientes precisan dosis medias y prolongadas, lo que aumenta significativamente la incidencia de eventos adversos asociados.

Por consiguiente, un tratamiento alternativo que permita controlar la enfermedad y reducir la dependencia de los glucocorticoides, y por ende sus complicaciones, es de gran interés. Se han evaluado distintos inmunosupresores, como metotrexato, leflunomida e hidroxicloroquina, pero la evidencia sigue siendo limitada sin ensayos concluyentes.

Estas limitaciones en la eficacia y evidencia de los inmunosupresores convencionales han impulsado el interés en los fármacos biológicos como posibles alternativas terapéuticas en la PMR. En este contexto, los fármacos biológicos anti-interleucina 6, que son anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra el receptor de la interleucina-6, han recibido especial atención por su prometedor perfil en el manejo de la PMR. Entre ellos destaca el tocilizumab, desarrollado para tratar la artritis reumatoide pero que fue adquiriendo nuevas indicaciones, y ha sido el inhibidor de IL-6 más estudiado hasta la

fecha en el contexto de la PMR. Otros fármacos anti-interleucina 6, como el sarilumab, también han comenzado a ser evaluados en ensayos clínicos e incluso tienen la aprobación para su uso en esta indicación por la FDA de Estados Unidos.

Dos ensayos aleatorizados demuestran la eficacia de tocilizumab frente a placebo en pacientes con PMR de reciente diagnóstico (Bonelli M. et al. [2022]), y en pacientes con PMR en tratamiento con dosis mayor o igual a 10 mg/día de GCS (Devauchelle-Pensec et al. (2022)). Esta eficacia se ha demostrado tanto para los desenlaces primarios, como para la mayoría de los desenlaces secundarios, incluyendo tasa de remisión, tasa de baja actividad, tiempo hasta la primera recaída y de manera especialmente relevante la reducción de dosis acumulada de glucocorticoides. El estudio de Bonelli et al utilizó un esquema acelerado de reducción de corticoides, sugiriendo que con la adición de tocilizumab, se podría utilizar esquemas más restrictivos de glucocorticoides; esto merece más estudios ya que se podrían evitar EA. El estudio de Devauchelle-Pensec et al demostró que los pacientes tratados con TCZ lograron en mayor proporción abandonar la corticoterapia al final del estudio. Por tanto, este estudio aporta evidencia para pacientes en tratamiento activo con glucocorticoides, reforzando así la aplicabilidad del tocilizumab como terapia complementaria.

Un único ensayo (Spiera et al) evaluó el uso de sarilumab en pacientes con PMR. Se demostró una mejoría significativa en la tasa de remisión mantenida bajo un protocolo de reducción acelerada de glucocorticoides, en comparación con la pauta convencional en el grupo placebo; este hecho resalta el potencial del sarilumab para reducir la necesidad prolongada de corticoides. Además, se observó una menor dosis acumulada de glucocorticoides, menor tasa de recaídas y una mayor proporción de pacientes en remisión temprana en aquellos tratados con sarilumab. En conjunto, este estudio sugiere sarilumab como otra opción terapéutica en la familia anti-IL6 más allá del tocilizumab, aunque se

necesitan más estudios que confirmen su perfil de eficacia y seguridad y aplicabilidad en poblaciones más diversas.

En relación al perfil de seguridad de estos fármacos, los tres ensayos clínicos incluidos cuentan con hallazgos consistentes, aunque con algunas diferencias relevantes entre estudios. Cabe recordar que los fármacos frente a la IL-6 ya son ampliamente utilizados para el tratamiento de otras patologías como la artritis reumatoide, por lo que se dispone de una amplia experiencia y de estudios que nos permiten un mayor conocimiento de la seguridad de estos fármacos. Como EA, son conocidos el aumento del riesgo de infecciones - muchas veces con normalidad de reactantes de fase aguda, lo que dificulta su detección -, la posible aparición de neutropenias - por la marginalización de los neutrófilos -, y de perforación intestinal. Dado que la PMR es una enfermedad que aparece en edades avanzadas de la vida, con mayor tendencia a presentar EA, resulta especialmente relevante evaluar este apartado.

El número de pacientes que experimentaron al menos un evento adverso fue en general elevado, particularmente en el estudio de Spiera et al., donde el 95% de los pacientes tratados con sarilumab presentó algún EA. Sin embargo, no se observó un aumento de los EA graves en los tres ensayos, con tasas en el grupo placebo 2-14% y en el grupo anti IL-6 entre 3 y 8%. A diferencia del resto de ensayos, en Spiera et al. se observó una mayor retirada de pacientes con EA (12% en el grupo sarilumab y el 7% en el grupo placebo), siendo la neutropenia el motivo más frecuente en el grupo activo.

Por otra parte, el estudio prospectivo de Lally et al. (2016) aporta información complementaria sobre el perfil de seguridad de tocilizumab en pacientes con PMR de reciente diagnóstico. La mayoría de los eventos adversos reportados fueron leves. La incidencia de neutropenia y una retirada por reacción a la infusión reflejan efectos ya conocidos del tratamiento. Sin embargo, la comparación con los grupos placebo es

limitada, dado el pequeño tamaño muestral y la ausencia de un control homogéneo en el seguimiento de eventos adversos en el grupo comparador. Aun así, estos resultados respaldan un perfil de seguridad aceptable para tocilizumab, alineado con lo observado en los ECA incluidos.

Cabe destacar que los eventos infecciosos fueron el tipo de EA más común. Bonelli et al. reportaron infecciones en el 63% del grupo tocilizumab y el 35% del placebo, aunque ninguna fue grave. Devauchelle-Pensec et al. también encontraron una mayor frecuencia de infecciones en el grupo tocilizumab (46,9% frente a 39,2%). Spiera et al. observaron infecciones como neumonía o COVID-19 entre los motivos de retirada del tratamiento, si bien no asociadas a los casos de neutropenia. Y Lally et al. mostró que las infecciones respiratorias altas fueron el evento más frecuente.

En conjunto, los estudios incluidos coinciden en que los inhibidores de IL-6 fueron en general bien tolerados, con un perfil de seguridad manejable. No se registraron muertes. Sin embargo, las diferencias en el diseño del estudio, tamaño muestral y duración del seguimiento podrían haber influido en la frecuencia reportada de efectos adversos.

Respecto a la calidad metodológica de los estudios incluidos en esta revisión, la mayoría se trata de ensayos clínicos aleatorizados que aportan evidencia de mayor calidad metodológica, pero presentan ciertas diferencias en sus diseños, criterios de inclusión, esquemas terapéuticos y desenlaces evaluados. Esta heterogeneidad limita la posibilidad de realizar comparaciones directas entre ellos y dificulta la extrapolación generalizada de los resultados.

Además, los ensayos clínicos tienen una duración limitada en el tiempo y criterios de inclusión restrictivos, por lo que no exploran EA graves infrecuentes ni la seguridad y eficacia a largo plazo (>1 año). En este sentido, el estudio de Lally et al. aporta datos

hasta los 15 meses, siendo el seguimiento más prolongado, aunque sin evaluación sistemática del grupo control para eventos adversos.

Existen variaciones relevantes en el uso concomitante de glucocorticoides y en la definición de remisión, lo que compromete la comparabilidad entre estudios. Por ejemplo, el estudio de Bonelli et al. utilizó una definición de remisión basada exclusivamente en criterios clínicos subjetivos y la suspensión de glucocorticoides, mientras que otros ensayos como Spiera et al., aplicaron una definición más estricta y objetiva. La falta de estandarización en estos aspectos es una limitación metodológica relevante.

Por otro lado, el pequeño tamaño muestral y el seguimiento limitado de algunos ensayos reducen su poder estadístico y la aplicabilidad de los resultados a largo plazo. Aunque estudios como el de Spiera et al. y Lally aportan datos más prolongados, la calidad metodológica sigue siendo variable. Además, la escasez de estudios bien diseñados en la literatura limitó esta revisión a tres ensayos clínicos aleatorizados y un estudio de cohortes, dificultando la obtención de conclusiones sólidas.

Finalmente, la evidencia sobre el uso de inhibidores de IL-6 en la polimialgia reumática se centra principalmente en tocilizumab y, más recientemente, en sarilumab. No se han identificado estudios que evalúen el uso de satralizumab en esta indicación, lo que impide valorar su posible utilidad en este contexto; por otra parte, este fármaco todavía no está comercializado en Europa. Esta falta de información, junto con la ausencia de estudios que comparen directamente los inhibidores de IL-6 con otros inmunosupresores, limita la fuerza de las conclusiones y resalta la necesidad de realizar más ensayos clínicos multicéntricos que permitan evaluar de manera rigurosa la eficacia y seguridad de los distintos anti-IL6 en pacientes con PMR.

Conclusiones

- Los inhibidores de la interleucina 6 (tocilizumab y sarilumab) han demostrado eficacia en la inducción de remisión clínica en pacientes con polimialgia reumática frente a placebo en su uso concomitante con glucocorticoides.
- Tanto el tocilizumab como el sarilumab posibilitan una reducción significativa en la dosis acumulada y dependencia de glucocorticoides frente a placebo. El uso concomitante de glucocorticoides y la variabilidad de los esquemas de reducción de glucocorticoides, dificulta la interpretación de la eficacia del tratamiento biológico.
- En términos de seguridad, el perfil de eventos adversos reportados fue similar entre tocilizumab o sarilumab y placebo. Será necesario un seguimiento a mayor plazo para perfilar estos datos en ambos fármacos.
- Tocilizumab es el inhibidor de interleucina 6 con mayor número de estudios en la literatura, y ha mostrado resultados consistentes. Sarilumab solo ha sido respaldado por un único ECA. Aún no hay estudios que comparen ambos fármacos, limitando la posibilidad de determinar su equivalencia o superioridad relativa en el tratamiento de PMR.

Referencias bibliográficas

1. Polimialgia reumática: qué es, síntomas, diagnóstico y tratamiento. Fundación Española de Reumatología. Revisado en 2024. Disponible en:
<https://inforeuma.com/enfermedades-reumaticas/polimialgia-reumatica/>
2. Camellino, D., Giusti, A., Girasole, G. et al. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Polymyalgia Rheumatica. *Drugs Aging* 36, 1015–1026 (2019).
<https://doi-org.publicaciones.umh.es/10.1007/s40266-019-00705-5>

3. Lien Moreel, Michaël Doumen, Albrecht Bettrains, Ellen De Langhe, Daniel Blockmans, Steven Vanderschueren. Validation of the polymyalgia rheumatica-activity score: A prospective cohort study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2025; 72:152695. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017225000666>
4. Cimmino MA, Parodi M, Montecucco C, Caporali R. The correct prednisone starting dose in polymyalgia rheumatica is related to body weight but not to disease severity. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 May 14;12(1):94. doi: 10.1186/1471-2474-12-94. PMID: 21569559; PMCID: PMC3114801. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3114801/>
5. García-Porrúa C, Heras-Recuero E, Blázquez-Sánchez T, Torres-Roselló A, Castañeda S, González-Gay MÁ. Traditional and Emerging Strategies for Managing Polymyalgia Rheumatica: Insights into New Treatments. *J Clin Med*. 2024 Oct 29;13(21):6492. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11546695/>
6. Van der Veen M.J., Dinant H.J., van Booma-Frankfort C., van Albada-Kuipers G.A., Bijlsma J.W. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann. Rheum. Dis*. 1996;55:218–223. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1010141/>
7. Vinicki JP, Cusa A, Domingo D, Velasco Zamora JL, et al. Effectiveness of methotrexate and leflunomide as corticoid-sparing drugs in patients with polymyalgia rheumatica. *Rheumatol Adv Pract*. 2024 Mar 21;8(2). <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10978571/>
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. This work is licensed under

CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

9. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savović J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JAC. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928
10. Bonelli M, Radner H, Kerschbaumer A, Mrak D, Durechova M, Stieger J, Husic R, Mandl P, Smolen JS, Dejaco C, Aletaha D. Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): a phase 2/3 randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun;81(6):838-844. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221126. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35210264.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35210264/>
11. Devauchelle-Pensec V, Carvajal-Alegria G, Dernis E, Richez C, Truchetet ME, Wendling D, Toussiroit E, Perdriger A, Gottenberg JE, Felten R, Fautrel BJ, Chiche L, Hilliquin P, Le Henaff C, Dervieux B, Direz G, Chary-Valckenaere I, Cornec D, Guellec D, Marhadour T, Nowak E, Saraux A. Effect of Tocilizumab on Disease Activity in Patients With Active Polymyalgia Rheumatica Receiving Glucocorticoid Therapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Sep 20;328(11):1053-1062. doi: 10.1001/jama.2022.15459. PMID: 36125471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36125471/>
12. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC, Akinlade B, Wong W, Bhore R, Lin Y, Buttgereit F, Devauchelle-Pensec V, Rubbert-Roth A, Yancopoulos GD, Marrache F, Patel N, Dasgupta B; SAPHYR Investigators. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. *N Engl J Med*. 2023 Oct 5;389(14):1263-1272. doi:

10.1056/NEJMoa2303452. PMID: 37792612.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37792612/>

13. Lally L, Forbess L, Hatzis C, Spiera R. Brief Report: A Prospective Open-Label Phase IIa Trial of Tocilizumab in the Treatment of Polymyalgia Rheumatica. Arthritis Rheumatol. 2016 Oct;68(10):2550-4. doi: 10.1002/art.39740. PMID: 27159185; PMCID: PMC5837044.

Anexos

- Anexo 1: Recomendaciones PRISMA 2020

 PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist Item	Location where item is reported
TITLE			
	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	

 PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist Item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

- Anexo 2: Ecuaciones de búsqueda realizadas

PubMed: (((("Polymyalgia Rheumatica"[Mesh])) OR ("polymyalgia rheumatica"[Title/Abstract])) OR ("pmr"[Title/Abstract])) AND (((((((("tocilizumab"[Supplementary Concept]) OR ("sarilumab"[Supplementary Concept])) OR ("satralizumab"[Supplementary Concept])) OR (Interleukin-6 Inhibitors[MeSH Terms])) OR ("tocilizumab"[Title/Abstract])) OR ("sarilumab"[Title/Abstract])) OR ("satralizumab"[Title/Abstract])).

Cochrane: ((MeSH descriptor: [Polymyalgia Rheumatica] explode all trees) OR (polymyalgia rheumatica):ti,ab,kw) AND (((interleukin-6 inhibitors):ti,ab,kw) OR ((interleukin 6 inhibitors):ti,ab,kw) OR ((tocilizumab):ti,ab,kw) OR ((sarilumab):ti,ab,kw) OR ((satralizumab):ti,ab,kw)).

Embase: ('rheumatic polymyalgia'/exp OR 'polymyalgia rheumatica':ti,ab OR 'rheumatic polymyalgia':ti,ab) AND ('tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab':ti,ab OR 'sarilumab'/exp OR 'sarilumab':ti,ab OR 'satralizumab'/exp OR 'satralizumab':ti,ab OR 'interleukin 6 inhibitor'/exp OR 'interleukin 6 inhibitor':ti,ab OR 'interleukin-6 inhibitor':ti,ab OR 'interleukin-6 inhibitors':ti,ab).

- Anexo 3: Cochrane Risk of Bias (RoB) 1.0

REF ID:					
Domain	Description	High risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	Reviewer Assessment
Selection bias Random sequence generation	Described the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups. Reviewer Comments:	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomized sequence.	Random sequence generation method should produce comparable groups	Not described in sufficient detail	Judgement Random sequence generation ☐ High ☐ Low ☐ Unclear
Selection bias Allocation concealment	Described the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrollment. Reviewer Comments:	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.	Intervention allocations likely could not have been foreseen in advance of, or during, enrollment	Not described in sufficient detail	Judgement Allocation concealment ☐ High ☐ Low ☐ Unclear
Reporting bias Selective reporting	Stated how the possibility of selective outcome reporting was examined by the authors and what was found. Reviewer Comments:	Reporting bias due to selective outcome reporting.	Selective outcome reporting bias not detected	Insufficient information to permit judgement (<i>It is likely that the majority of studies will fall into this category.</i>)	Judgement Selective reporting ☐ High ☐ Low ☐ Unclear
Other bias Other sources of bias	Any important concerns about bias not addressed above. If particular questions/entries were pre-specified in the study's protocol, responses should be provided for each question/entry. Reviewer Comments:	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.	No other bias detected	There may be a risk of bias, but there is either insufficient information to assess whether an important risk of bias exists; or insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias.	Judgement Other sources of bias ☐ High ☐ Low ☐ Unclear

REF ID:					
Outcomes:					
Domain	Description	High risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	Reviewer Assessment
Performance bias Blinding (participants and personnel)	Described all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provided any information relating to whether the intended blinding was effective. Reviewer Comments:	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.	Blinding was likely effective.	Not described in sufficient detail	Judgement Blinding (participants and personnel) ☐ High ☐ Low ☐ Unclear
Detection bias Blinding (outcome assessment)	Described all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provided any information relating to whether the intended blinding was effective. Reviewer Comments:	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.	Blinding was likely effective.	Not described in sufficient detail	Judgement Blinding (outcome assessment) ☐ High ☐ Low ☐ Unclear
Attrition bias Incomplete outcome data	Described the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. Stated whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported. Reviewer Comments:	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.	Handling of incomplete outcome data was complete and unlikely to have produced bias	Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgment of 'Low risk' or 'High risk' (e.g. number randomized not stated, no reasons for missing data provided)	Judgement Incomplete outcome data ☐ High ☐ Low ☐ Unclear