

**RESOLUCION DE INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN N° 132 -IETSI-ESSALUD-2019**

Lima, 13 DIC 2019

VISTOS:

La Carta N° 401-DGPCFyT-IETSI-ESSALUD-2019 y el Informe N° 026-DGPCFVyTV/2019, mediante los cuales la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia propone la aprobación de la "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo Inicial de Artritis Reumatoide", en sus versiones corta y extensa, así como sus Anexos; y,

CONSIDERANDO:

Que, el numeral 1.2 del artículo 1 de la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social de Salud, establece que EsSalud tiene por finalidad dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos;

Que, el artículo 200 del Texto Actualizado y Concordado del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (EsSalud), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 767-PE-ESSALUD-2015, concordante con el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015, define al IETSI como el órgano desconcentrado responsable de la evaluación económica, social y sanitaria de las tecnologías sanitarias para su incorporación, supresión, utilización o cambio en la institución, así como de proponer las normas y estrategias para la innovación científica tecnológica, la promoción y regulación de la investigación científica en el campo de la salud, que contribuya al acceso y uso racional de tecnologías en salud basada en la evidencia, eficacia, seguridad y costo efectividad, a ser utilizadas por la Red Prestadora de servicios de salud en el ámbito nacional. Asimismo, es el responsable del petitorio de medicamentos y listado de bienes de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en la institución;

Que, el inciso j) del artículo 5 del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, establece como una de las funciones del IETSI el evaluar y aprobar Guías de Práctica Clínica, así como elaborar las mismas, en caso se traten de temas priorizados en EsSalud;

Que, asimismo, el inciso f) del artículo 16 del referido Reglamento establece como función de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia el elaborar o adaptar y proponer la aprobación de las Guías de Práctica Clínica priorizadas;

Que, con Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, se aprobó el Documento Técnico "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", cuyo objetivo es estandarizar la metodología para la generación de Guías de Práctica Clínica en los establecimientos de salud públicos del sector salud a través de un marco y herramientas metodológicas necesarios, que permitan la elaboración de una Guía de calidad, basada en la mejor evidencia disponible;

Que, con Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 12-IETSI-ESSALUD-2016, se aprobó la Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016, "Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en EsSalud", que establece las normas, criterios y

procedimiento que regulan la priorización, elaboración, evaluación, aprobación y difusión de Guías de Práctica Clínica en EsSalud, de acuerdo a la normativa sectorial que regula la elaboración de las mismas;

Que, el numeral 7.2.4 de la mencionada Directiva refiere que la aprobación de las Guías de Práctica Clínica institucionales, de Red y de Órganos Prestadores Nacionales será aprobada con acto resolutivo del IETSI;

Que, mediante los documentos del visto, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia propone la aprobación de la "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo Inicial de Artritis Reumatoide", en sus versiones corta y extensa, así como sus anexos, indicando que se ha respetado los criterios referidos a la pertinencia de la guía, estructura de presentación, rigurosidad en su elaboración, calidad metodológica y utilización de tecnologías sanitarias autorizadas por EsSalud;

Estando a lo propuesto por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, y en uso de las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015;

SE RESUELVE:

1. **APROBAR**, la "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo Inicial de Artritis Reumatoide", que, en sus versiones extensa, corta y anexos, forma parte integrante de la presente Resolución.
2. **DISPONER**, que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia realice las acciones correspondientes para la difusión de la presente Guía a nivel nacional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE.



Dra. PATRICIA PIMENTEL ALVAREZ
Director del Instituto de Evaluación
de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) e
EsSalud

NIT: 8300/19/407



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO INICIAL DE
ARTRITIS REUMATOIDE**

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N°28

2019

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Víctor Javier Suárez Moreno

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Alonso Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Ariel Reynaldo Salinas Meneses, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- José Luis Alfaro Lozano, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Julia Elena Calderón Gallegos, Hospital II Alberto Leonardo Barton Thompson, EsSalud
- César Augusto Flores Calderón, Hospital II Lima Norte Callao “Luis Negreiros Vega”, EsSalud
- Jorge Huaranga Marcelo, IETSI, EsSalud
- Naysha Yamilet Becerra Chauca, IETSI, EsSalud
- Wendy Carolina Nieto Gutiérrez, IETSI, EsSalud
- David Santiago Garcia Gomero, IETSI, EsSalud
- De la Jara Cordero Jesús, Independiente
- Timaná Ruiz, Raúl Alonso. IETSI, EsSalud

Revisor Clínico

Dr. Manuel Francisco Ugarte Gil. Médico Reumatólogo

Médico Asistente del servicio de reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.

Dra. Gamboa Cárdenas Rocío. Médica Reumatóloga

Médico Asistente del servicio de reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.

Revisor Externo

Dra. Graciela S. Alarcón. MD, MPH.

Profesora Emérita de The University of Alabama at Birmingham, Estados Unidos. Profesora Emérita de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Miembro Académico de Número de la Academia Nacional de Medicina del Perú.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo Inicial de Artritis Reumatoide: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2019”

Agradecimientos

Salvador Salvador, Stefany

Mansilla Cáceres, Karla Giannina

Datos de contacto

Timaná Ruiz, Raúl Alonso

Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimananar@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953 - 1978

Tabla de contenido

I.	Generalidades.....	8
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	8
	Objetivo y población de la GPC	8
	Usuarios y ámbito de la GPC	8
	Siglas y Acrónimos	10
II.	Métodos	12
III.	Cómo usar esta guía	13
IV.	Lista de recomendaciones y puntos de BPC.....	14
V.	Flujogramas	19
	A. Flujograma para identificación de los pacientes con Artralgia Clínicamente Sospechosa (ACS) de progresión hacia AR	19
	B. Flujograma para el diagnóstico de AR.....	20
	C. Flujograma de tratamiento según estrategia Treat to Target (T2T)	21
VI.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	23
	Pregunta 1: En los pacientes con artralgia, ¿cuáles son las características clínicas que determinan un alto riesgo para progresión de Artritis Reumatoide?	24
	Introducción	24
	Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica	25
	Búsqueda de RS para la PICO N°1.....	25
	Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:.....	25
	Certeza global de la Evidencia	26
	De la evidencia a la Recomendación	26
	Dirección y fuerza de la recomendación:	26
	Planteamiento y justificación de puntos de BPC:.....	26
	Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC.....	27
	Pregunta 2: En los pacientes con artritis temprana ¿cuál es la mejor herramienta diagnóstica para confirmar Artritis Reumatoide?	28
	Introducción	28
	Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica	28
	Búsqueda de RS para la PICO N°2.....	28
	Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:.....	28
	Certeza global de la Evidencia	29
	De la evidencia a la Recomendación	29
	Dirección y fuerza de la recomendación:	29
	Planteamiento y justificación de puntos de BPC:.....	29

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC.....	32
Pregunta 3: En los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide, ¿cuál es el mejor índice para estratificar la actividad de la enfermedad?.....	33
Introducción	33
Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica	33
Búsqueda de RS para la PICO N° 3.....	34
Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:.....	34
Certeza global de la Evidencia	35
De la evidencia a la Recomendación	35
Dirección y fuerza de la recomendación:	35
Planteamiento y justificación de puntos de BPC:.....	35
Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC.....	36
Pregunta 4: En pacientes con Artritis Reumatoide, ¿qué estrategia de tratamiento se debería usar: la estrategia Treat-To-Target (T2T) o el tratamiento usual?.....	37
Introducción	37
Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica	37
Búsqueda de RS para la PICO N°4.....	37
Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizado	38
Certeza de la Evidencia Evaluada	39
De la evidencia a la recomendación.....	39
Dirección y fuerza de la recomendación:	39
Planteamiento y justificación de puntos de BPC:.....	40
Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC.....	41
Pregunta 5: En pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide ¿se debería iniciar el tratamiento con monoterapia o terapia combinada con FARMEsc?	42
Introducción	42
Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica	42
Búsqueda de RS para la PICO N°5.....	42
Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:.....	44
Certeza global de la Evidencia	47
De la evidencia a la Recomendación	47
Dirección y fuerza de la recomendación:	47
Planteamiento y justificación de puntos de BPC:.....	48
Formulación de las Recomendaciones	48
Pregunta 6: En pacientes con Artritis Reumatoide en los que se decide administrar monoterapia con FARMEsc ¿Cuál FARMEsc es clínicamente más efectivo y seguro?	49
Introducción	49

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica	49
Búsqueda de RS para la PICO N°6.....	49
Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:.....	51
Certeza global de la Evidencia	56
De la evidencia a la Recomendación	56
Dirección y fuerza de la recomendación:	56
Planteamiento y justificación de puntos de BPC:.....	57
Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC.....	60
Pregunta 7: En pacientes con Artritis Reumatoide en los que se decide administrar terapia combinada, ¿Cuál terapia combinada con FARMEsc es la clínicamente más efectiva y segura?	62
Introducción	62
Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica	62
Búsqueda de RS para la PICO N°7.....	62
Búsqueda de ECA para la PICO N°7	63
Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:.....	63
Certeza global de la Evidencia	65
De la evidencia a la Recomendación	65
Dirección y fuerza de la recomendación:	65
Planteamiento y justificación de puntos de BPC:.....	66
Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC.....	67
Pregunta 8: En pacientes con Artritis Reumatoide, ¿el uso de Corticoides Sistémicos es clínicamente efectivo y seguro?	68
Introducción	68
Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica	68
Búsqueda de RS para la PICO N°8.....	68
Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:.....	69
Certeza global de la Evidencia	72
De la evidencia a la Recomendación	72
Dirección y fuerza de la recomendación:	72
Planteamiento y justificación de puntos de BPC:.....	72
Formulación de las Recomendaciones	73
Pregunta 9: En pacientes con Artritis Reumatoide, ¿el uso de Corticoides Locales Intraarticulares es clínicamente efectivo y seguro?.....	74
Introducción	74
Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica	74
Búsqueda de RS para la PICO N°9.....	74

Certeza de la Evidencia Evaluada	76
De la evidencia a la recomendación	77
Dirección y fuerza de la recomendación:	77
Planteamiento y justificación de puntos de BPC:.....	77
Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC.....	77
Pregunta 10: En pacientes con Artritis Reumatoide que alcanzaron la remisión clínica, ¿Se debería utilizar la ecografía como método para confirmar la remisión clínica?.....	78
Introducción	78
Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica	78
Búsqueda de RS para la PICO N°10.....	78
Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizado	79
Certeza de la Evidencia Evaluada	80
De la evidencia a la recomendación.....	80
Dirección y fuerza de la recomendación:	80
Planteamiento y justificación de puntos de BPC:.....	80
Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC.....	83
VII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica.....	84
VIII. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica.....	84
IX. Referencias	86

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO INICIAL DE ARTRITIS REUMATOIDE
VERSIÓN EN EXTENSO

I. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

La Artritis Reumatoide (AR) se define como una enfermedad autoinmune, crónica y sistémica, que afecta principalmente a las articulaciones periféricas. La AR es una enfermedad frecuente, con una prevalencia que varía entre 0.5 a 1% de la población (1). Es mucho más frecuente en mujeres que en hombres y suele presentarse en la edad adulta. La AR si no es tratada genera un daño articular progresivo que llega a ser irreversible, y por consiguiente produce una gran discapacidad en los pacientes, imposibilitando trabajar y hasta realizar las actividades diarias básicas. La AR no sólo genera discapacidad, sino que además se ha asociado a un aumento de riesgo de muerte, cáncer, infecciones, osteoporosis, y enfermedades cardio-metabólicas.

Debido a la alta prevalencia de la enfermedad, a sus secuelas, disminución de funcionalidad, disminución de la calidad de vida, asociación a otras comorbilidades y aumento de la mortalidad general, se hace muy necesario realizar una Guía de Práctica Clínica que optimice el manejo de esta enfermedad.

Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) para establecer recomendaciones basadas en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales de la presente condición.

Esta GPC fue realizada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud.

Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
 - Brindar recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico y manejo inicial de AR, con el fin de contribuir a reducir la mortalidad, morbilidad, mejorar la calidad de vida, y reducir la discapacidad que esta enfermedad produce en los pacientes con esta condición.

- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Pacientes mayores de 16 años.
 - Pacientes no gestantes.

Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
 - La guía está dirigida al personal médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con AR.

- Las recomendaciones serán aplicadas por reumatólogos, médicos generales, médicos internistas, médicos de familia, médicos gestores, médicos residentes de diferentes especialidades, enfermeras y personal técnico. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.
- **Ámbito asistencial:**
 - La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con artritis reumatoide. Las recomendaciones serán aplicadas por reumatólogos, médicos internistas, médicos familiares, médicos generales, médicos residentes de reumatología, residentes de medicina interna, médicos residentes de medicina familiar, médicos gestores, enfermeros y químicos farmacéuticos, en todos los niveles de atención de EsSalud. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia para estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.
 - El ámbito asistencial incluye los servicios de reumatología, servicios de medicina interna y consulta externa en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

Siglas y Acrónimos

- **Bases de datos y buscadores:**
 - **CENTRAL:** The Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - **PubMed:** Public Library of Medicine
- **Términos estadísticos**
 - **SD:** standard deviation; desviación estándar
 - **OR:** Odds ratio; razón de momios
 - **RR:** Risk ratio; riesgo relativo
 - **HR:** Hazard ratio; razón de hazard
 - **MD:** Mean Difference; Diferencia de medias
 - **SMD:** Standardized Mean Difference
 - **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%
 - **ICr 95%:** Intervalo de credibilidad al 95%
 - **RV:** razón de verosimilitud
 - **MA:** Metaanálisis
 - **NMA:** Network Metaanálisis
 - **Curva ROC:** Curva Receiver Operating Characteristic; curva característica operativa del receptor
 - **AUC:** Área under curve; área bajo la curva
 - **HSROC:** Curva de Resumen Jerárquica ROC
 - **LR+:** Positive likelihood ratio; razón de verosimilitud positiva
 - **VVP:** Valor predictivo positivo
 - **VPN:** Valor predictivo negativo
 - **LR-:** Negative likelihood ratio; razón de verosimilitud negativa
 - **DOR:** Odds ratio diagnóstica
- **Tipos de estudios:**
 - **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
 - **ECNA:** Ensayo Clínico No aleatorizado
 - **RS:** Revisión sistemática
- **Términos clínicos:**
 - **AR:** Artritis Reumatoide
 - **ACS:** Artralgia Clínicamente Sospechosa
 - **FR:** Factor reumatoideo
 - **PCR:** Proteína C reactiva
 - **VSG:** Velocidad de sedimentación globular
 - **AAPC:** Anticuerpo anti-péptidos citrulinados
 - **FARME:** fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
 - **FARMEsc:** fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintético convencional
 - **DAS:** Disease Activity Score
 - **DAS28:** Disease Activity Score 28
 - **CDAI:** Clinical Disease Activity Index
 - **SDAI:** Simplified Disease Activity Index
 - **HAQ:** Health Assessment Questionnaire
 - **RAPID 3:** Routine Assessment of Patient Index Data 3

- **MTX:** Metotrexate
- **LEF:** Leflunomida
- **SSZ:** Sulfasalazina
- **HCQ:** Hidroxicloroquina
- **CQ:** Cloroquina
- **AZA:** Azatioprina
- **CsA:** Ciclosporina
- **PAS:** Patient Activity Scale
- **T2T:** Treat-To-Target
- **CS:** Corticoide sistémico
- **CIA:** Corticoide Intraarticular
- **GS:** Escala de grises
- **US:** ultrasonografía (ecografía)
- **USGS:** Escala de grises por ecografía
- **PD:** Doppler de poder
- **OMERACT:** Outcomes Measures in Rheumatology

- **Instituciones:**
 - **EULAR:** European League Against Rheumatism
 - **ACR:** American College of Rheumatology
 - **NICE:** National Institute for Health and Care Excellence
 - **EsSalud:** Seguro Social de Salud del Perú

- **Otros:**
 - **AGREE II:** Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II
 - **AMSTAR 2:** A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2
 - **GPC:** Guía de Práctica Clínica
 - **GEG:** Grupo Elaborador de la GPC
 - **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
 - **R:** Recomendación
 - **BPC:** Buena práctica clínica
 - **IETSI:** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
 - **PICO:** Population, Intervention, Comparator, Outcome

II. Métodos

La metodología usada se encuentra detallada en el **Anexo N° 1**. A continuación, se presenta un resumen de la misma:

Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG): La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI conformó el GEG, que incluyó a expertos en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos.

Formulación de preguntas: En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, se formularon 10 preguntas clínicas (**Tabla 1**), que incluían una o más preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*).

Búsqueda y selección de la evidencia: Se realizó la búsqueda sistemática y selección de la evidencia para cada pregunta PICO. Para ello, entre noviembre del 2018 y julio del 2019 se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos o realizadas como parte de una GPC. Para cada PICO, de conseguir una RS de metodología aceptable, se evaluó la pertinencia de su actualización; de lo contrario, se realizó una búsqueda *de novo* de estudios primarios.

Evaluación de la certeza de la evidencia: Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (2, 3), y se elaboraron las tablas de *summary of findings* de GRADE para cada desenlace.

Formulación de las recomendaciones: Se realizaron reuniones periódicas en las cuales se presentó la evidencia a los expertos clínicos para que puedan emitir las recomendaciones, para lo cual se utilizó la metodología *Evidence to Decision* (EtD) (4, 5) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Cada recomendación fue emitida con una dirección (a favor o en contra) y fuerza (fuerte o condicional) específica. De considerarse pertinente, se formularon puntos de BPC (BPC) por consenso o mayoría simple.

Revisión: La presente GPC fue revisada en reuniones con médicos especialistas representantes de otras instituciones, pacientes y tomadores de decisiones. Asimismo, su versión in-extenso fue enviada por vía electrónica a revisores clínicos y metodológicos. El GEG valoró los comentarios realizados por los revisores y de ser pertinente modificó el texto de la GPC o las recomendaciones/BPC.

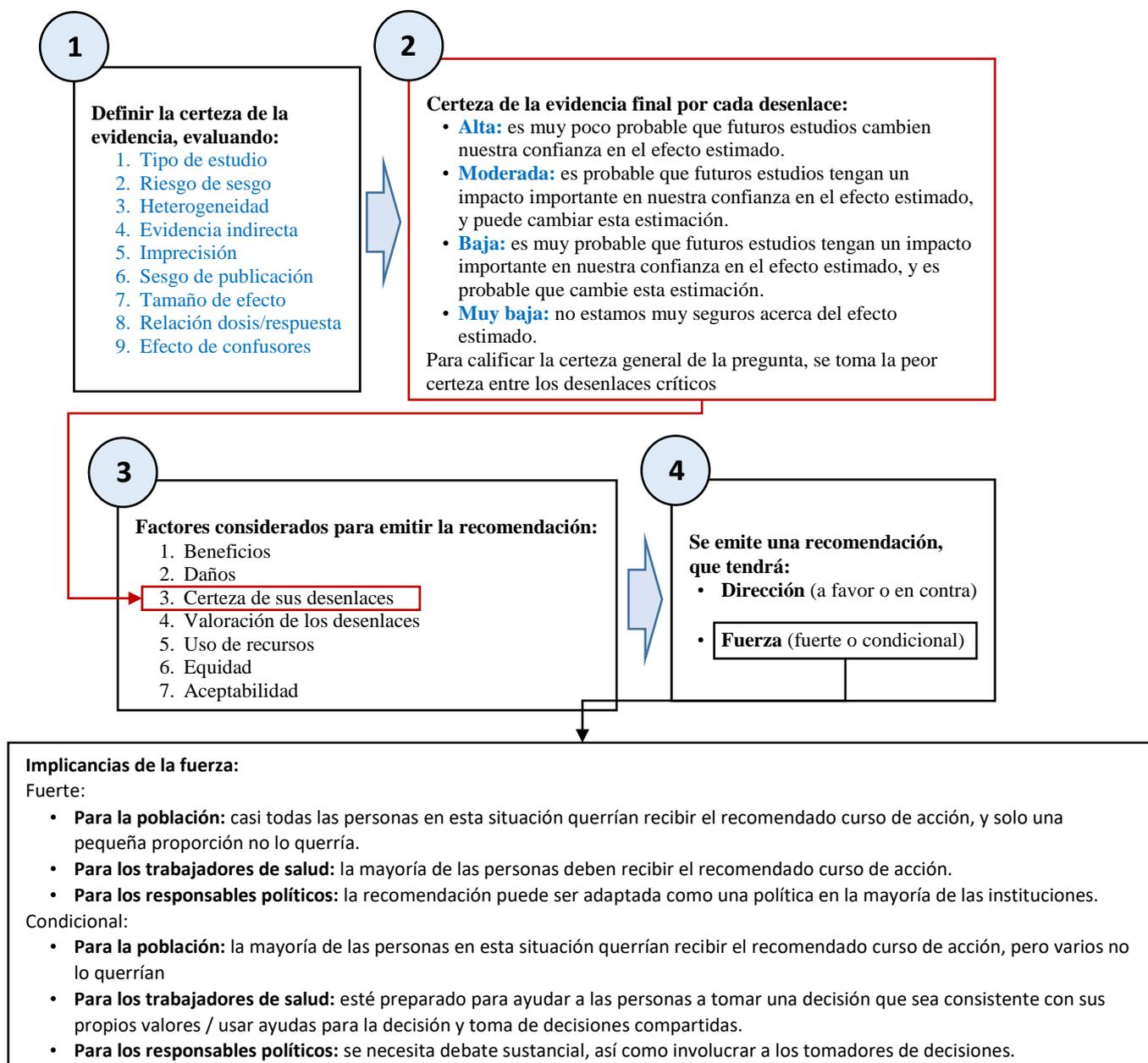
Actualización de la GPC: La presente GPC tiene una validez de tres años. Al acercarse al fin de este período, se realizará una búsqueda de la literatura para decidir si es pertinente ampliar el periodo de validez, actualizar la GPC, o realizar una nueva versión.

III. Cómo usar esta guía

En cada pregunta PICO, el GEG determinó la certeza de la evidencia para cada desenlace usando la metodología GRADE (2, 3). Dicha certeza presentó cuatro posibles categorías: alta, moderada, baja y muy baja. Para determinar la certeza de la evidencia para una recomendación específica, se tomó la certeza más baja de los desenlaces críticos de la pregunta PICO que dio lugar a dicho recomendación. Los factores usados para determinar la certeza de la evidencia y el significado de cada categoría se muestran en la **Figura 1**.

Luego de evaluar los factores relevantes usando los marcos EtD, se emitió una recomendación, la cual pudo presentarse como “fuerte” (para lo cual se usa la palabra “recomendamos”) o condicional (para lo cual se usa la palabra “sugerimos”). Las implicaciones de cada tipo de recomendación se detallan en la **Figura 1**.

Figura 1. Determinación de la certeza de la evidencia con metodología GRADE, toma de decisiones usando los marcos EtD, e implicancias de los tipos de recomendaciones.



IV. Lista de recomendaciones y puntos de BPC

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Diagnóstico		
Pregunta 1: En los pacientes con artralgia, ¿cuáles son las características clínicas que determinan un alto riesgo para progresión de Artritis Reumatoide?		
En aquellos pacientes que consultan por artralgia y que no tienen evidencia de artritis clínica u otro diagnóstico que explique la misma, se considerará como ACS para progresión hacia AR, si cumple por lo menos 3 criterios de ACS establecidos por el EULAR.	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
Para clasificar a un paciente con ACS para progresión hacia AR, debe cumplir 3 criterios de ACS establecidos por el EULAR, siendo al menos uno de ellos, un criterio de examen físico.	BPC	
Los pacientes que cumplan la definición de ACS deben ser referidos a una IPRESS que cuente con un médico especialista en Reumatología.	BPC	
Los pacientes con artralgia que han sido clasificados como ACS pero que no tienen evidencia de artritis, deberán ser monitorizados cada 3 meses por un periodo de al menos 2 años por consulta externa de reumatología.	BPC	
Los pacientes que no cumplan con los criterios de ACS establecidos por el EULAR, pero donde el médico aún persista con la sospecha de ACS; deberán ser monitorizados por un médico cada 3 meses por mínimo 1 año en consultorio externo del primer nivel de atención.	BPC	
Pregunta 2: En los pacientes con artritis temprana ¿cuál es la mejor herramienta diagnóstica para confirmar Artritis Reumatoide?		
Se establecerá como definición de caso de artritis, a aquel paciente que presente hinchazón en alguna articulación, y que además este asociado a dolor articular o rigidez articular.	BPC	
Todos los pacientes que acudan por artritis deben ser evaluados clínicamente y con exámenes de auxiliares por médicos internistas o de familia o generales, para descartar una etiología no reumatológica como causa principal de la artritis.	BPC	
Los pacientes con artritis y con sospecha de etiología reumatológica deben ser evaluados por un médico reumatólogo, idealmente dentro de las 6 semanas de la aparición de los síntomas.	BPC	
En aquellos pacientes que consultan por artritis se recomienda usar los criterios de clasificación de AR del ACR/EULAR 2010.	Recomendación fuerte a favor	Moderado (⊕⊕⊕⊖)
Los pacientes con artritis que no alcancen el puntaje del ACR/EULAR 2010 para ser clasificados como AR, pero donde el médico aún persista con una alta sospecha clínica, se podría considerar el uso de ecografía articular para realizar el conteo de articulaciones inflamadas.	BPC	
Los pacientes que no alcancen el puntaje de del ACR/EULAR 2010 para ser clasificados como AR, pero donde el médico aún persista con una alta sospecha clínica, se podrá usar los criterios de clasificación de AR del ACR de 1987.	BPC	
Los pacientes con AR, que tengan menos de 1 año de enfermedad, serán catalogados como pacientes con AR Temprana; mientras que los pacientes que tengan más de 1 año de enfermedad serán catalogados como pacientes con AR Establecida.	BPC	

Todo paciente con diagnóstico de AR, debe ser manejado por un médico especialista en reumatología.	BPC	
Pregunta 3: En los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide, ¿cuál es el mejor índice para estratificar la actividad de la enfermedad?		
En paciente con AR, se sugiere usar la escala CDAI como herramienta para evaluar la actividad de la enfermedad.	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En pacientes con AR que alcanzaron los objetivos terapéuticos, es factible que el médico reumatólogo indique su contrarreferencia al primer nivel de atención. En dicho contexto, un médico de primer nivel podría utilizar la escala RAPID 3 para la monitorización de la actividad de la enfermedad por ser una escala más sencilla y de fácil aplicación.	BPC	
Pregunta 4: En pacientes con Artritis Reumatoide, ¿qué estrategia de tratamiento se debería usar: la estrategia Treat-To-Target (T2T) o el tratamiento usual?		
Para el manejo terapéutico de pacientes con Artritis Reumatoide, se sugiere utilizar la estrategia Treat-To-Target (T2T).	Recomendación condicional a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
En pacientes con Artritis Reumatoide temprana, el objetivo del tratamiento debe ser: “remisión clínica”.	BPC	
En pacientes con Artritis Reumatoide establecida, con comorbilidades y/o infecciones crónicas o recurrentes, el objetivo del tratamiento puede ser: “baja actividad de enfermedad”.	BPC	
En pacientes con Artritis Reumatoide que inicien tratamiento con la estrategia T2T, las evaluaciones médicas se programarán cada mes hasta alcanzar el objetivo terapéutico.	BPC	
En cada evaluación médica, se evaluará la actividad de enfermedad según la escala CDAI.	BPC	
La necesidad de cambio o ajuste del tratamiento se evaluará, en base al índice de actividad de la enfermedad cada 3 meses.	BPC	
El cambio o ajuste del tratamiento se dará con un mínimo de 3 meses de inicio o ajuste de tratamiento previo.	BPC	
El cambio o ajuste de tratamiento se dará cuando no se haya evidenciado una mejoría de al menos el 50% a los 3 meses, o no se haya alcanzado el objetivo del tratamiento a los 6 meses de inicio o cambio de tratamiento.		
En pacientes con AR que hayan alcanzado remisión, se debe mantener el tratamiento con FARME por un tiempo no menor a 2 años y luego iniciar desescalamiento del mismo.	BPC	
Tratamiento Médico		
Pregunta 5: En pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide ¿se debería iniciar el tratamiento con monoterapia o terapia combinada con FARMEsc?		
En pacientes con diagnóstico de AR, de debe iniciar la terapia con FARMEsc tan pronto como sea posible, idealmente dentro de los primeros 3 meses de iniciada la enfermedad.	BPC	
En pacientes con AR sin tratamiento previo con FARME, se recomienda iniciar tratamiento con monoterapia basada en FARMEsc.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En pacientes con AR sin tratamiento actual con FARME, pero con antecedente de tratamiento previo favorable con FARMEsc, se sugiere iniciar tratamiento con monoterapia basada en FARMEsc.	Recomendación condicional a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
En pacientes con AR sin tratamiento actual con FARME, con antecedente de tratamiento previo con FARMEsc y respuesta	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)

inadecuada a los mismos, se sugiere iniciar tratamiento con terapia combinada basada en FARMEsc.		
Pregunta 6: En pacientes con Artritis Reumatoide en los que se decide administrar monoterapia con FARMEsc ¿Cuál FARMEsc es más clínicamente efectivo y seguro?		
En pacientes con diagnóstico de AR, se recomienda iniciar monoterapia con MTX como tratamiento de primera elección.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En los pacientes con AR que nunca han recibido FARMEsc y se inicie monoterapia con MTX, la dosis inicial debe ser 7.5 a 10 mg por semana, e ir aumentando paulatinamente 5 mg por mes, hasta llegar a una dosis máxima de 25 a 30 mg/semanales, según tolerancia y actividad de la enfermedad.	BPC	
En los pacientes con AR sin ningún tratamiento actual con FARME, pero con antecedente de haber recibido algún FARMEsc; se sugiere iniciar MTX con una dosis inicial de 15 mg por semana, e ir aumentando 5 mg por mes, hasta llegar como máximo a 25 a 30 mg/semanales, según tolerancia y actividad de la enfermedad.	BPC	
Antes de iniciar el tratamiento con MTX, se debe realizar una valoración clínica basal de factores de riesgo para toxicidad del mismo, pruebas de transaminasas (TGO y TGP), urea, creatinina, radiografía de tórax y hemograma.	BPC	
Las mujeres en edad fértil deben recibir consejería y coordinar con su médico un método anticonceptivo eficaz. El uso de MTX está contraindicado en el embarazo, por tal motivo si la paciente llegara a concebir, se debe interrumpir el uso de MTX y reevaluar el caso de manera multidisciplinaria.	BPC	
Cuando se inicie el tratamiento con MTX, se debe añadir siempre ácido fólico a una dosis mínima de 5 mg por semana.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
Si al inicio del tratamiento con MTX, la respuesta no es la adecuada y/o es poco tolerado; valorar cambiar la dosis inicial o partir la dosis total diaria, cambiar la velocidad del incremento de la dosis, aumentar la dosis de ácido fólico, y evaluar la co-medicación que pueda alterar los niveles séricos de MTX.	BPC	
Se suspenderá la administración de MTX si las transaminasas sobrepasan 2 veces el valor normal. Luego de una evaluación de posibles causas de hepatotoxicidad; se podrá reinstaurar la medicación cuando los valores de las transaminasas se hayan normalizado, con una vigilancia estrecha de TGP/TGO y con una dosis menor a la anterior.	BPC	
En aquellos pacientes que tengan contraindicación para usar MTX, o tengan que suspenderlo indefinidamente por los efectos adversos; se sugiere iniciar monoterapia con LEF o SSZ, como terapias alternativas de segunda elección.	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En los pacientes en los que se decide iniciar terapia con LEF, la dosis inicial debe ser desde 20 mg por día.	BPC	
En los pacientes en los que se decida administrar SSZ, la dosis mínima inicial debe ser de 500 mg dos veces por día en la primera semana, luego ir aumentando 500 mg por semana, como máximo hasta 3 gramos por día según tolerancia.	BPC	
Pregunta 7: En pacientes con Artritis Reumatoide en los que se decide administrar terapia combinada, ¿Cuál terapia combinada con FARMEsc es la más clínicamente efectiva y segura?		

En pacientes con diagnóstico de AR, se sugiere utilizar una terapia combinada doble o triple, cuando exista una respuesta inadecuada a la terapia a los 3 meses o cuando no se haya alcanzado el objetivo del tratamiento a los 6 meses.	Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En pacientes con diagnóstico de AR, en los que se decide iniciar terapia combinada doble, se sugiere usar terapias basadas en MTX como las de primera elección: MTX más SSZ o MTX más LEF o MTX más HCQ.	Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En pacientes con diagnóstico de AR, en los que se decide iniciar terapia combinada triple, se sugiere usar: MTX más HCQ más SSZ.	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
Se debe vigilar la toxicidad ante el uso de FARMEsc especialmente a nivel hematológico, hepático y pulmonar.	BPC	
En los pacientes en los que se decide usar HCQ, la dosis no debe ser > 5mg/kg; y si se decide usar CQ la dosis no debe ser > 2.3mg/kg.	BPC	
En los pacientes en los que se decide usar HCQ o CQ, se debe realizar siempre una evaluación oftalmológica basal y luego del quinto año de tratamiento si es que no existen factores de riesgo. Si existen factores de riesgo para enfermedad macular (enfermedad renal con tasa de filtración glomerular disminuida, uso de tamoxifeno, ingestión de dosis mayores a 5mg/kg de HCQ y mayores a 2.3mg/kg de CQ), las evaluaciones oftalmológicas deben realizarse anualmente.	BPC	
Se puede considerar la reducción de la dosis de alguno de los FARMEsc en terapias combinadas, en el contexto de toxicidad hepática siempre y cuando no haya compromiso significativo de la eficacia del tratamiento.	BPC	
Pregunta 8: En pacientes con Artritis Reumatoide, ¿el uso de Corticoides Sistémicos es clínicamente efectivo y seguro?		
En pacientes con diagnóstico de AR, que inicien tratamiento con FARMEsc o cambien el tratamiento a otro esquema de FARMEsc por respuesta inadecuada, se sugiere el uso de CS a bajas dosis en las mañanas (prednisona ≤ 7.5 mg/día), idealmente durante 2 a 3 meses, y no por más de 6 meses.	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
Se debe evaluar siempre las comorbilidades subyacentes y los factores riesgo de complicaciones del uso de CS en los pacientes con AR.	BPC	
Si se decide iniciar CS, pero el paciente tiene comorbilidades importantes que podrían verse exacerbadas por el uso de CS, se deberá realizar un monitoreo y manejo estrecho de las comorbilidades con los médicos especialistas respectivos.	BPC	
Si luego de 3 meses el paciente sigue usando CS se deberá valorar el uso de suplemento de vitamina D, calcio y terapia con anti-resortivos disponibles.	BPC	
La metilprednisolona parenteral y el uso de dosis altas de corticoides sistémicos podrían ser usados en pacientes con actividad severa y/o compromiso sistémico o extraarticular, luego de lo cual se debería utilizar una estrategia para de-escalar la dosis y no prolongar su uso por más de 6 meses.	BPC	
Pregunta 9: En pacientes con Artritis Reumatoide, ¿el uso de Corticoides Locales Intraarticulares es clínicamente efectivo y seguro?		
En pacientes con AR activa en los que se ha iniciado terapia con FARME, se está cambiando de terapia, o tengan alguna articulación	Recomendación condicional a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

persistentemente inflamada, se sugiere el uso de corticoide intraarticular.		
En articulaciones grandes se dará la dosis de 40-50 mg de acetona de triamcinolona o equivalentes.	BPC	
En articulaciones medianas se dará la dosis de 20-25 mg de acetona de triamcinolona o equivalentes.	BPC	
En articulaciones pequeñas se dará dosis de 10-15 mg de acetona de triamcinolona o equivalentes.	BPC	
No se debería realizar más de tres infiltraciones intraarticulares por año.	BPC	
Monitorización del objetivo		
Pregunta 10: En pacientes con Artritis Reumatoide que alcanzaron la remisión clínica, ¿Se debería utilizar la ecografía como método para confirmar la remisión clínica?		
En pacientes con Artritis Reumatoide, se sugiere realizar ecografía articular tipo Doppler para confirmar remisión.	Recomendación condicional a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
En la evaluación ecográfica de pacientes con Artritis Reumatoide en remisión clínica se debería utilizar las técnicas ecográficas recomendadas por EULAR y las definiciones de líquido sinovial, hipertrofia sinovial y tenosinovitis, desarrolladas por OMERACT.	BPC	
En la evaluación ecográfica de pacientes con Artritis Reumatoide en remisión clínica se debe considerar al menos 7 articulaciones: muñeca, 2º y 3º metacarpofalángicas, 2º y 3º falanges proximales y 2º y 5º MTF del lado dominante, según la escala US7.	BPC	
Para la determinación de actividad de enfermedad se debe utilizar la escala semicuantitativa (grado 0 a 3) propuesta por OMERACT que se presenta en la tabla 5 y considerar positivo cuando que el puntaje obtenido en la evaluación sea ≥ 1 .	BPC	
La evaluación ecográfica, debe incluir ecografía en escala de grises y el hallazgo de sinovitis de grado mayor o igual a 1 debe según la escala semicuantitativa propuesta por OMERACT que se presenta en la tabla 5, debe ser considerado como sinovitis positiva y tomarse en cuenta en la confirmación de remisión.	BPC	

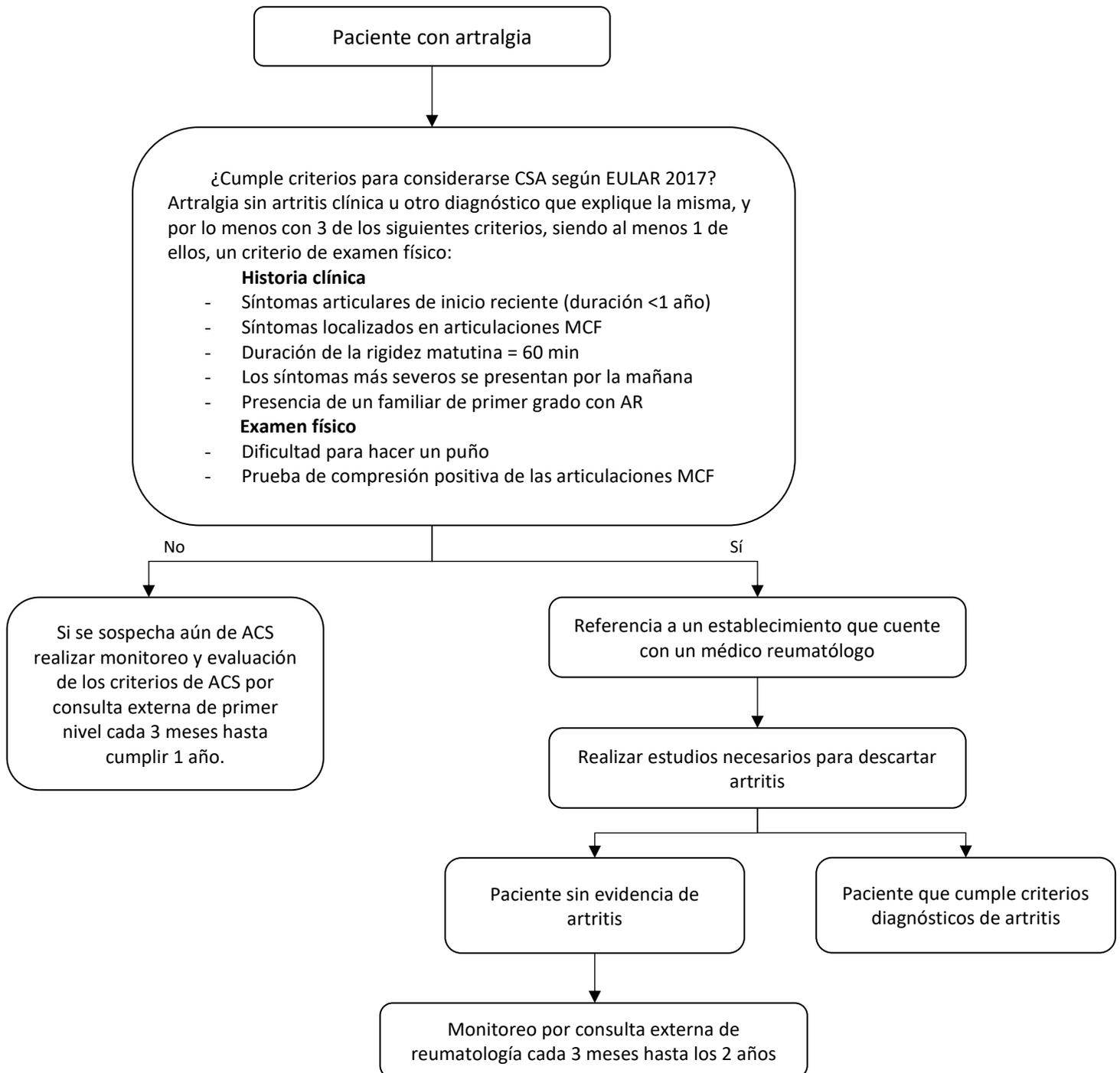
* Recomendación (R) o punto de BPC (BPC)

** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC

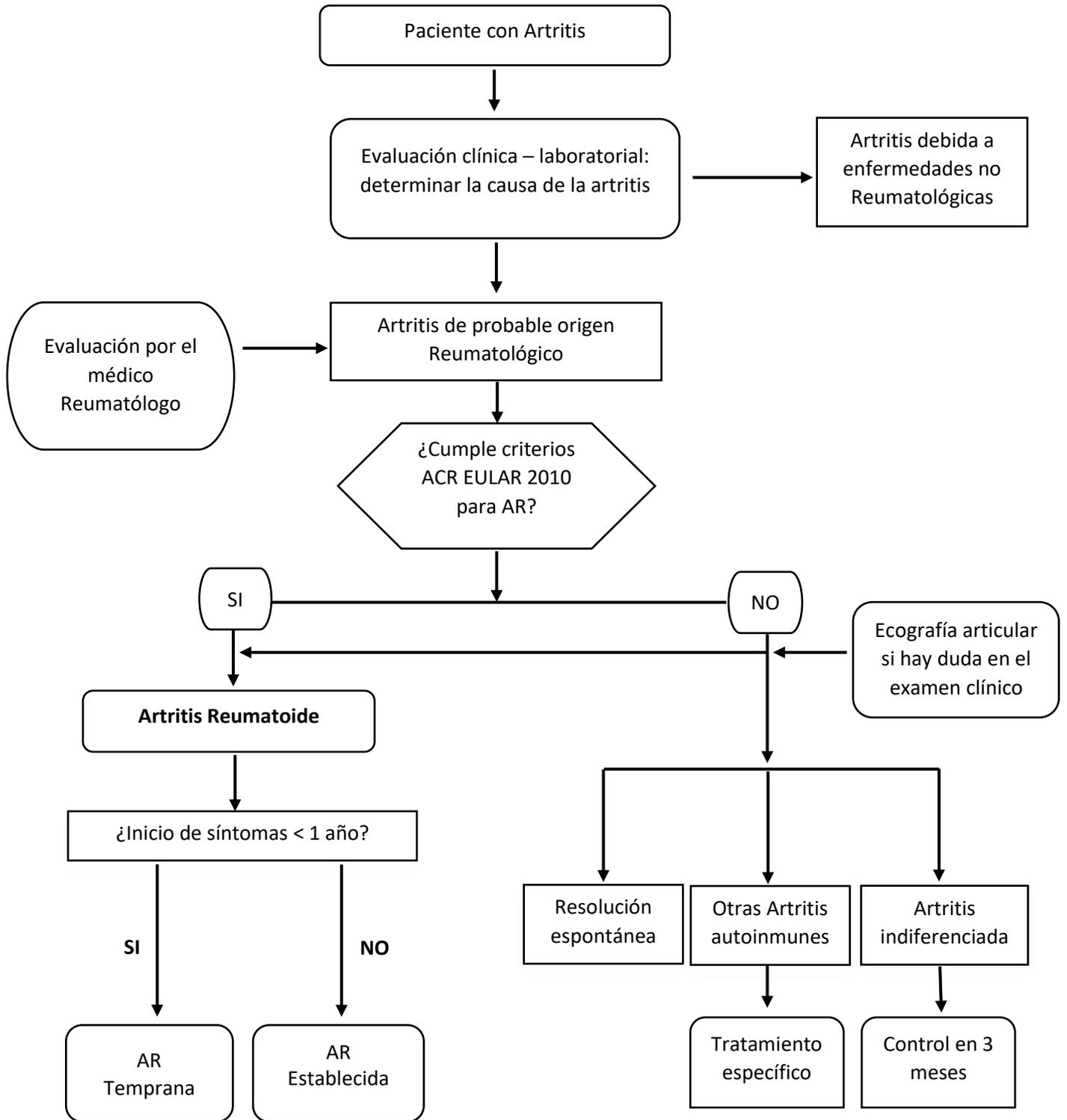
ACS: Artralgia Clínicamente Sospechosa, AR: Artritis Reumatoide, CDAI: Clinical Disease Activity Index, RAPID III: Routine Assessment of Patient Index Data, FARMEsc: Fármacos Modificadores de Enfermedad sintético convencional, MTX: Metotrexate, SSZ: Sulfasalazina, LEF: Leflunomida, HCQ: Hidroxicloroquina, CQ: Cloroquina.

V. Flujogramas

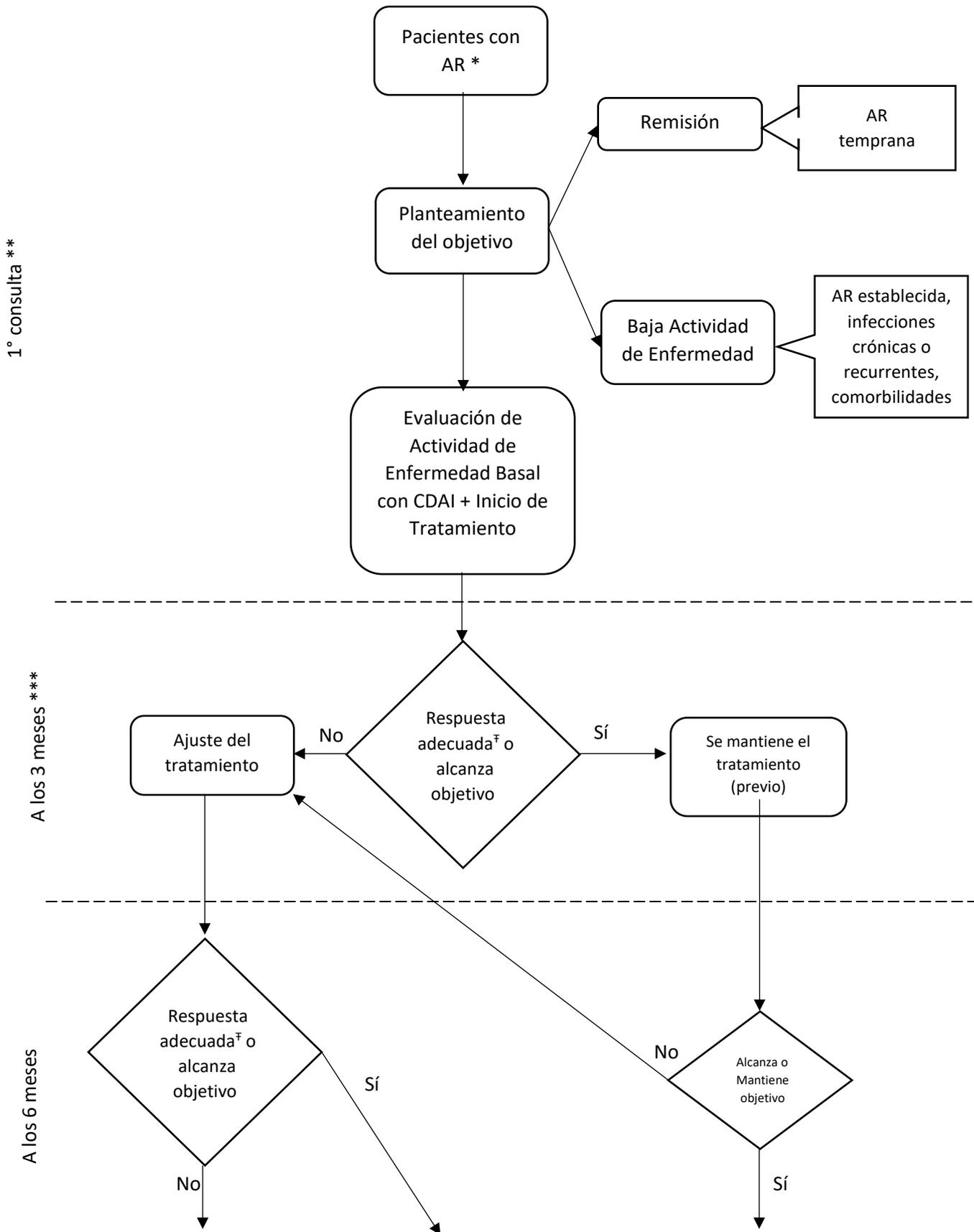
A. Flujograma para identificación de los pacientes con Artralgia Clínicamente Sospechosa (ACS) de progresión hacia AR

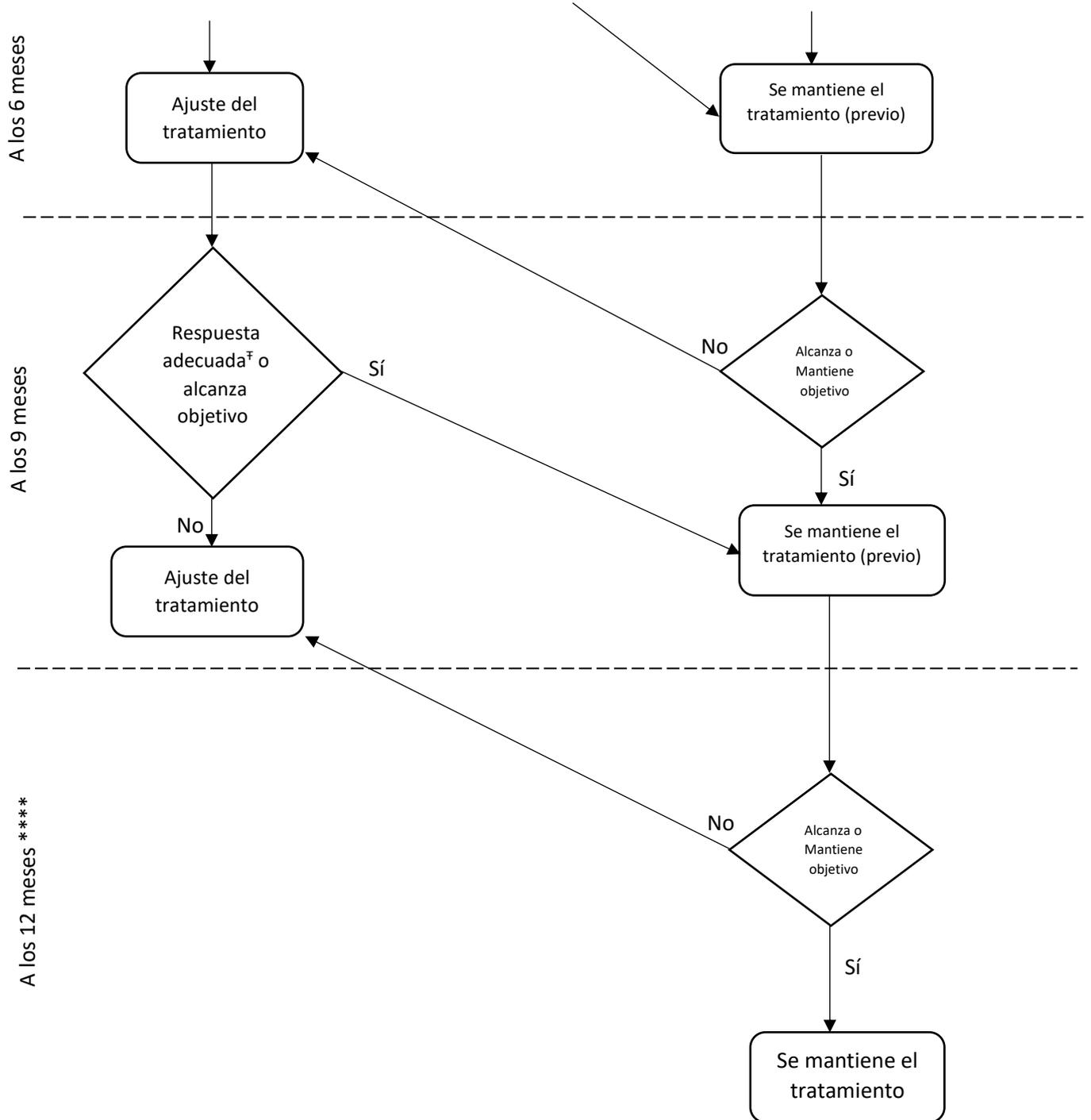


B. Flujoograma para el diagnóstico de AR.



C. Flujoograma de tratamiento según estrategia Treat to Target (T2T)





Leyenda:

* Todo paciente con AR confirmada debe tener una evaluación con reumatólogo dentro de su primer año de diagnóstico.

** En caso el paciente diagnosticado por un médico no reumatólogo y la referencia es factible, referir a reumatólogo desde la 1ª consulta, de lo contrario iniciar manejo según flujograma en el mismo EE.SS.

***En caso el paciente tratado por un médico no reumatólogo y no se haya alcanzado el objetivo terapéutico a los 3 meses se debe realizar referencia a reumatólogo.

**** La estrategia T2T continúa durante todo el tratamiento del paciente, independientemente del tipo de tratamiento involucrado.

[†] Se considera respuesta adecuada a la mejoría del 50% en relación a evaluación de base.

VI. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

Para cada pregunta, la búsqueda bibliográfica se detalla en el **Anexo N° 3**, la evaluación de la calidad de la evidencia se detalla en el **Anexo N° 4**, y las tablas GRADE y los marcos EtD en el **Anexo N° 5**. A continuación se presenta el desarrollo de todas las preguntas clínicas planteadas para la GPC, incluyendo la formulación de las PICO, el resumen y valoración del cuerpo de la evidencia por desenlaces, y las conclusiones de los marcos EtD para la elaboración de las recomendaciones y justificación de los puntos de BPC.

Pregunta 1: En los pacientes con artralgia, ¿cuáles son las características clínicas que determinan un alto riesgo para progresión de Artritis Reumatoide?

Introducción

La “*European League Against Rheumatism*” (EULAR) define que la AR puede pasar por fases o etapas: inicialmente un paciente puede tener factores de riesgo genéticos y además estar expuesto a factores ambientales para el desarrollo de AR; luego seguiría la fase de autoinmunidad sistémica asociada a la AR, donde se producirían los autoanticuerpos; luego de ellos el paciente presentaría una fase de síntomas sin artritis clínica; seguida de una fase de establecimiento de una artritis no clasificada, y por último terminaríamos en la fase del establecimiento de una AR clínica(6). La fase sintomática sin evidencia de artritis clínica se caracteriza principalmente por la presencia de artralgia (7), la cual podría pasar inadvertida debido a que no genera ningún tipo de disfunción en el paciente y podría ser atribuida a otras causas. Algunos estudios han evidenciado que la detección de pacientes en esta fase temprana de la enfermedad, podría abrir una ventana de oportunidades para el diagnóstico y manejo precoz, y por consecuencia disminuir o revertir el progreso de la enfermedad, disminuyendo las secuelas y conservando intacta la funcionalidad (8, 9).

A lo largo de los años, la artralgia clínicamente sospechosa (ACS) para progresión a AR ha sido definida según la experiencia clínica de los médicos reumatólogos, conllevando a una gran heterogeneidad de conceptos al respecto (10). Con el objetivo de homogeneizar las características clínicas que definen a la ACS para progresión hacia AR, el EULAR elaboró unos criterios de identificación del ACS en el año 2017. A continuación, se detallan los criterios de ACS para progresión hacia AR:

Tabla 1: Criterios de Artralgia Clínicamente Sospechosa (ACS) con riesgo de progresión hacia a AR

Características que describen ACS con riesgo de progresión hacia AR
Historia clínica
Síntomas articulares de inicio reciente (duración <1 año)
Síntomas localizados en articulaciones MCF*
Duración de la rigidez matutina ≥ 60 min
Los síntomas más severos se presentan al principio de la mañana
Presencia de un familiar de primer grado con AR
Examen físico
Dificultad para hacer un puño
Prueba de compresión positiva de las articulaciones MCF*

*Articulación metacarpofalángica

Por tal motivo, el GEG-Local, cree importante formular una pregunta para poder identificar de manera precoz y exacta a este tipo de pacientes con características de ACS para progresión hacia AR.

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

Para responder a la pregunta clínica se formularon las siguientes preguntas PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Prueba Índice / Prueba de Referencia	Desenlaces
1	Pacientes con artralgia con riesgo de desarrollo de AR	Criterios de ACS / Otros criterios u sospecha clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Exactitud diagnóstica • SROC • AUC • LR + • LR – • DOR • Sensibilidad • Especificidad • Progresión a AR • Precisión

Búsqueda de RS para la PICO N°1

Para esta pregunta se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

No se encontró ninguna RS que respondiera la pregunta, por lo que se procedió a realizar una búsqueda de estudios primarios encontrando, en otras fuentes, dos estudios observacionales acorde a nuestra pregunta PICO. Sin embargo, ante la falta de evidencia para establecer una recomendación, se decidió emitir un punto de BPC.

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:

PICO 1: Criterios diagnósticos de ACS

- Exactitud diagnóstica: AUC
 - Para esta pregunta se tomó en cuenta el estudio del EULAR (11), que explora la opinión de expertos reumatólogos y pacientes con AR acerca de las características principales que debería tener una ACS. Se identificaron siete parámetros considerados como relevantes para considerar una ACS: 1) síntomas articulares de inicio reciente (duración <1 año), 2) síntomas localizados en articulaciones metacarpofalángicas (MCF), 3) duración de la rigidez matinal (\geq a 60 min), 4) síntomas más severos se presentan al inicio de la mañana, presencia de un familiar de primer grado con AR, 6) dificultad para hacer puño, y 7) prueba de compresión positiva de las articulaciones MCF. Se evidenció que al combinar los 7 parámetros y ponderarlos por los coeficientes β obtenidos de la regresión logística, se obtuvo un AUC 0.93 (IC95% 0.89 a 0.97).
- Sensibilidad y especificidad.
 - En el mismo estudio del EULAR, se encontró que cumpliendo 2 criterios la sensibilidad fue de 98.4% y la especificidad 53.8%, al cumplir 3 criterios la sensibilidad fue de 90.2% y la especificidad fue de 74.4%, y al tener 4 criterios como punto de corte la sensibilidad fue de 70.5% y una especificidad de 93.6%;

con puntos de corte más altos la sensibilidad fue muy baja y la especificidad 100%.

- No se evaluaron otros desenlaces en este estudio. Además, no se encontraron otros estudios que evalúen estos criterios de clasificación.

Certeza global de la Evidencia

Según la valoración de la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, se determinó que la certeza global para esta recomendación fue BAJA (**Anexo N° 5**)

De la evidencia a la Recomendación

Para la elaboración de la recomendación se siguió la metodología GRADE: Marcos EtD (**Anexo N° 5**)

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la Recomendación:** El GEG consideró que la evidencia sugiere que los criterios del EULAR son una buena medida de screening, que podría tener una buena capacidad discriminativa para pacientes con ACS, y con fuertes beneficios en la determinación de potenciales pacientes con AR, para inicio de tratamiento temprano y por consiguiente disminución de discapacidad. Por estos motivos, se decidió emitir una **recomendación a favor**.
- **Fuerza de la Recomendación:** Debido a que en la actualidad existe muy poca evidencia sobre la precisión de la prueba, tomando en cuenta sólo un estudio para la realización de la recomendación, y que la certeza de la evidencia fue baja, se decidió emitir una **recomendación condicional**.

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

- El estudio de validación del EULAR se propuso siete parámetros evidenciando que, tomando un punto de corte de 3 parámetros, la herramienta presentaba una sensibilidad 90.2% y especificidad de 74.4% (11), lo que confirmaba que probablemente sea un buen parámetro para establecer una medida de screening, siendo consistente en otros estudios (12, 13). El GEG consideró que el punto de corte de 3 parámetros era el que contaba con una sensibilidad y especificidad más equilibrada, priorizando la sensibilidad debido a que es una herramienta de screening (S: 90.2% y E: 74.4%) Así mismo, debido a que los criterios propuestos por el EULAR contaban con dos dimensiones, historia clínica y examen físico, y podría existir una alta probabilidad de subjetividad al definir ACS sólo por historia clínica, era necesario considerar por lo menos un criterio de examen físico para definir ACS.
- Son pocos los estudios que evalúan la validación de las características propuestas por el EULAR 2017 para ACS, así mismo, ninguno de estos fue realizado en una población con características sociodemográficas parecidas a la peruana. Por lo que no podríamos asumir que aquellos pacientes que no cumplan con las características para considerarse ACS no tengan el riesgo de desarrollar AR. Por este motivo, el GEG considera que es necesario realizar evaluaciones de los criterios de ACS periódicamente cada tres meses hasta cumplir 1 año de dolor articular. Se ha reportado que existe una gran diferencia entre la definición

de ACS por parte de un médico no especializado en comparación con un médico reumatólogo(12). Es por este motivo que se consideró que en aquellos que no fueron considerados como ACS es necesario una segunda revisión clínica por parte de un médico reumatólogo.

- Los pacientes que fueron indicados como ACS deberán ser referidos a un establecimiento que cuente con un médico reumatólogo para establecer las pruebas complementarias necesarias para definir artritis, y de ser necesario realizar el manejo pertinente.
- Un estudio evidenció que el 20% de pacientes con ACS desarrollaban AR clínica al acabo de 2 años de seguimiento (13). Debido a esto, el GEG consideró que aquellos pacientes que fueron diagnosticados como ACS, pero que no tienen evidencia de artritis, deberán ser evaluados periódicamente cada 3 meses por mínimo 1 año.

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 1

Recomendación:

- En aquellos pacientes que consultan por artralgia y que no tienen evidencia de artritis clínica u otro diagnóstico que explique la misma, se considerará como ACS para progresión hacia AR, si cumple por lo menos 3 criterios de ACS establecidos por el EULAR.

Recomendación Condicional a favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊕⊖)

Punto de BPC

- Para clasificar a un paciente con ACS para progresión hacia AR, debe cumplir 3 criterios de ACS establecidos por el EULAR, siendo al menos uno de ellos, un criterio de examen físico.
- Los pacientes que cumplan la definición de ACS deben ser referidos a una IPRESS que cuente con un médico especialista en Reumatología.
- Los pacientes con artralgia que han sido clasificados como ACS pero que no tienen evidencia de artritis, deberán ser monitorizados cada 3 meses por un periodo de al menos 2 años por consulta externa de reumatología.
- Los pacientes que no cumplan con los criterios de ACS establecidos por el EULAR, pero donde el médico aún persista con la sospecha de ACS; deberán ser monitorizados por un médico cada 3 meses por mínimo 1 año en consultorio externo del primer nivel de atención.

Pregunta 2: En los pacientes con artritis temprana ¿cuál es la mejor herramienta diagnóstica para confirmar Artritis Reumatoide?

Introducción

Al ser la AR una enfermedad de la cual no se conoce causa exacta y no tiene prueba única que demuestre el diagnóstico de manera inequívoca se han utilizado tradicionalmente los criterios de 1987 del “*American College Rheumatology*” ACR (14). Sin embargo, durante los años siguientes se ha investigado la posibilidad de poder realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad con el fin de disminuir el avance y las secuelas de la enfermedad que causan disminución de la funcionalidad de los pacientes. Para ello se han propuesto en el año 2010 nuevos criterios de la ACR/EULAR (15) los cuales han sido diseñados para poder tener una sensibilidad superior. Con este fin se realizó la búsqueda para conocer cuál herramienta diagnóstica es la mejor para confirmar el diagnóstico de la AR.

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

Para responder a la pregunta clínica se formularon las siguientes preguntas PICO:

PICO N°	Pacientes / Población	Prueba Índice / Prueba de Referencia	Desenlaces
2	Pacientes con artritis	Criterios diagnósticos ACR 1987 vs 2010 vs otros criterios o pruebas diagnósticas / Diagnóstico de AR confirmado con evolución clínica o consenso de expertos en AR	<ul style="list-style-type: none"> • Exactitud diagnóstica • SROC • AUC • LR + • LR – • DOR • Sensibilidad • Especificidad

Búsqueda de RS para la PICO N°2

Para esta pregunta se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

Luego de realizar la búsqueda sistemática, se encontró dos RS que respondieron la pregunta. Radner 2010 (16) que analizó la performance de los Criterios del 2010 del ACR/EULAR para AR y Sakellariou 2013 (17).

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:

- En el estudio de Radner 2014 (16) se encontró para los criterios de ACR/EULAR del 2010 una Sensibilidad: 82% (IC 95%: 79% a 84%) y Especificidad: 61% (IC 95%: 59 a 64%). Los resultados finales (contando con diferentes gold standard) fueron por subgrupos. GS: MTX: S= 85% (83 a 86%), E= 52% (49 a 54%). GS: FARMESC: S= 80% (79 a 82%), E= 65% (61 a 68%). GS: Opinión de expertos: S = 88% (86 a 90%), E = 48% (35 a 52%). Así mismo en el análisis posterior se concluyó que estos criterios tienen más sensibilidad comparándolos a los del ACR de 1987 para diagnóstico de AR.

- El estudio de Sakellariou, 2013 (17) halló resultados de sensibilidad global para los criterios de ACR/EULAR del 2010 de 80% (IC 95%: 74% a 85%) y especificidad 61% (IC 95%: 56 a 67%). Cuando se analizaron por subgrupos según el gold standard se encontró: en el grupo donde el gold standard era MTX una sensibilidad de 80% (74 a 85%), una especificidad de 61% (56 a 67%), LR+ 2.11 (1.92 a 2.32), LR- 0.31 (0.25 a 0.38) y DOR 6.74 (5.49 a 8.28); en el grupo de FARMEsc una sensibilidad de 73% (64 a 80%), una especificidad de 74% (68 a 79%), LR+ 2.82 (2.53 a 3.22), LR- 0.35 (0.27 a 0.45) y DOR 8.03 (6.4 a 10.09) y en el grupo de MTX o FARMEsc una sensibilidad de 76% (71 a 81%), una especificidad de 69% (61 a 75%), LR+ 2.48 (2.08 a 2.95), LR- 0.33 (0.29 a 0.38) y DOR 7.38 (6.33 a 8.62).

Certeza global de la Evidencia

Según la valoración de la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, se determinó que la certeza global para esta recomendación fue MODERADA (**Anexo N° 5**)

De la evidencia a la Recomendación

Para la elaboración de la recomendación se siguió la metodología GRADE: Marcos EtD (**Anexo N° 5**)

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la Recomendación:** El GEG consideró que el cuerpo de la evidencia sugiere con una certeza moderada que los criterios del EULAR 2010 para la clasificación de Artritis Reumatoide temprana, tienen una alta sensibilidad, aceptable especificidad y una adecuada discriminación de los pacientes. Estos criterios son ampliamente aceptados por los médicos y probablemente la mayoría de los pacientes estarían también de acuerdo. Además, no generaría costos adicionales debido a que las pruebas empleadas ya se vienen usando para esta enfermedad. Por estos motivos, se decidió emitir una **recomendación a favor** del uso de los criterios de clasificación de AR del 2010
- **Fuerza de la Recomendación:** Debido a que es una prueba con alta sensibilidad, sencilla de realizar, relativamente rápida y accesible, además que discriminaría de manera bastante adecuada a los pacientes con AR; y que la certeza de la evidencia fue moderada, se decidió emitir una **recomendación fuerte**

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

- El GEG-Local estableció como definición de caso de artritis, a aquel paciente que presente hinchazón en alguna articulación, y que además este asociado a dolor articular o rigidez articular, en concordancia con las recomendaciones EULAR para el manejo de artritis temprana.
- El GEG-Local creyó necesario que cuando un paciente acuda por artritis, deba ser evaluado por un médico internista, de familia o general, y realizar una evaluación etiológica rápida para descartar otras patologías relacionadas a la artritis que deban manejarse con premura o cuyo manejo no sea principalmente reumatológico. Esto incluye realizar examen clínico y exámenes auxiliares según criterio clínico.

- El GEG-Local consideró que si bien es cierto el examen físico articular es uno de los pilares para el diagnóstico de AR, estudios han demostrado la ayuda que puede significar el uso de la ecografía para identificar articulaciones inflamadas. Uno de los estudios considerados fueron el que realizó Takase-Minegishi* et al. en el 2017. En el MA en el que se identificaron 14 estudios, se evaluó la precisión de la identificación de sinovitis comparándola con la Resonancia magnética. Se encontraron sensibilidades/especificidades de 0.73 0.73 (95% CI 0.51, 0.87)/0.78 (95% CI 0.46, 0.94), 0.64 (95% CI 0.43, 0.81)/0.93 (95% CI 0.88, 0.97), 0.71 (95% CI 0.33, 0.93)/0.94 (95% CI 0.89, 0.97) and 0.91 (95% CI 0.56, 0.99)/0.60 (95% CI 0.20, 0.90) para la muñeca, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y rodilla respectivamente. Razón por la cual consideramos su uso cuando el paciente no cumpla con el conteo articular necesario en el examen clínico para ser catalogado como paciente con AR.
- El GEG-Local consideró seguir el consenso emitido por la EULAR para clasificar a la AR con el término de AR temprana a aquella que tenga menos de 1 año de enfermedad, esto también en concordancia a la mayoría de los estudios que se han realizado sobre tratamiento para AR temprana que utilizan en su gran mayoría ese periodo de tiempo; así como considerar AR establecida, cuando el tiempo de enfermedad sea mayor de 1 año.

A continuación, se detallan los criterios de clasificación de AR ACR/EULAR 2010

Tabla 2: Criterios de Clasificación de AR ACR/EULAR 2010	
Población Blanco: ¿Quiénes deberían ser evaluados con estos criterios?	
1. Pacientes que tengan al menos una articulación con clínica de sinovitis (tumefacción)* y, 2. Pacientes cuya sinovitis no pueda ser explicada por otra enfermedad†	
Criterios de clasificación (se requiere un puntaje de 6/10 para que el paciente sea clasificado como AR definida‡)	Puntaje
A. Articulaciones Comprometidas§	
1 articulación grande afectada¶	0
2 - 10 articulaciones grandes afectadas	1
1 - 3 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin compromiso de grandes articulaciones) **	2
4 - 10 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin compromiso de grandes articulaciones)	3
> 10 articulaciones (con al menos una articulación pequeña afectada)††	5
B. Serología (al menos el resultado de una prueba es necesario para la clasificación) ‡‡	
FR y AACP negativos	0
FR y AACP positivo bajo (<3VN)	2
FR y AACP positivo alto (>3VN)	3
C. Reactantes de Fase aguda (al menos el resultado de una prueba es necesario para la clasificación) §§	
VSG y PCR valores normales	0
VSG y PCR elevadas	1
D. Duración de los síntomas¶¶	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
<p>El criterio está orientado a clasificar pacientes nuevos. Los pacientes con patrones erosivos típicos de AR con historia compatible previo a la elaboración de los criterios 2010, deberían ser clasificados como AR. Los pacientes con enfermedad de larga data, incluso aquellos con formas inactivas (con o sin tratamiento), en quienes revisando retrospectivamente los datos disponibles cumplan con los criterios 2010, deben ser clasificados como AR</p> <p>† El diagnóstico diferencial varía según el tipo de presentación y podría incluir al lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica y gota. Cuando el cuadro no resulte claro se deberá solicitar la consulta a un experto en reumatología</p> <p>‡ Aun cuando los pacientes con puntaje menor a 6/10 no califican para AR, su estatus puede ser reevaluado y el criterio podría ser cumplido acumulativamente con el tiempo</p> <p>§ El compromiso articular se refiere a tumefacción o sensibilidad, que podría ser confirmada por imágenes. Las articulaciones interfalángicas distales, primera carpometacarpianas, y primera metatarsfalángicas deben ser excluidas de la valoración. Las articulaciones afectadas se categorizan de acuerdo a la localización y el número de articulaciones comprometidas</p> <p>¶ Articulaciones grandes: hace referencia a hombros, codos, rodillas, caderas, tobillos.</p> <p>** Articulaciones pequeñas: hace referencia a articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, segunda a quinta metatarsfalángicas, interfalángicas del pulgar y muñecas.</p> <p>†† En esta categoría, al menos el compromiso articular debe ser de una pequeña articulación. Las otras articulaciones pueden incluir cualquier combinación de articulaciones grandes y articulaciones pequeñas adicionales, así como otras articulaciones no específicamente listadas (ej.: temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.)</p> <p>‡‡ Negativo: se refiere a valores expresados en unidades internacionales menores o iguales al límite normal superior establecidos por el laboratorio y la prueba de referencia. Positivos bajos: valores que exceden al límite normal superior hasta tres veces el valor del mismo. Positivos altos: valores que superan en tres o más veces el límite normal superior. Cuando el resultado del factor reumatoideo solo esté disponible como positivo o negativo, un valor positivo deberá ser considerado como positivo bajo.</p> <p>§§ Un resultado normal/anormal se determina de acuerdo a los estándares del laboratorio local.</p> <p>¶¶ La duración de los síntomas hace referencia a lo que el paciente refiere como síntomas de sinovitis (ej.: dolor, tumefacción, sensibilidad).</p> <p>AR: Artritis Reumatoide. FR: factor reumatoideo. AACP: anticuerpos anti-péptidos citrulinados. VSG: velocidad de sedimentación globular. PCR: Proteína C Reactiva</p>	

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 2

Puntos de BPC

- Se establecerá como definición de caso de artritis, a aquel paciente que presente hinchazón en alguna articulación, y que además este asociado a dolor articular o rigidez articular.
- Todos los pacientes que acudan por artritis deben ser evaluados clínicamente y con exámenes de auxiliares por médicos internistas o de familia o generales, para descartar una etiología no reumatológica como causa principal de la artritis.
- Los pacientes con artritis y con sospecha de etiología reumatológica deben ser evaluados por un médico reumatólogo, idealmente dentro de las 6 semanas de la aparición de los síntomas.

Recomendación

- En aquellos pacientes que consultan por artritis se recomienda usar los criterios de clasificación de AR del ACR/EULAR 2010

Recomendación Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: Moderado (⊕⊕⊕⊖)

Puntos de BPC

- Los pacientes con artritis que no alcancen el puntaje del ACR/EULAR 2010 para ser clasificados como AR, pero donde el médico aún persista con una alta sospecha clínica, se podría considerar el uso de ecografía articular para realizar el conteo de articulaciones inflamadas.
- Los pacientes que no alcancen el puntaje de del ACR/EULAR 2010 para ser clasificados como AR, pero donde el médico aún persista con una alta sospecha clínica, se podrá usar los criterios de clasificación de AR del ACR de 1987.
- Los pacientes con AR, que tengan menos de 1 año de enfermedad, serán catalogados como pacientes con AR Temprana; mientras que los pacientes que tengan más de 1 año de enfermedad serán catalogados como pacientes con AR Establecida.
- Todo paciente con diagnóstico de AR, debe ser manejado por un médico especialista en reumatología.

Pregunta 3: En los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide, ¿cuál es el mejor índice para estratificar la actividad de la enfermedad?

Introducción

En la AR, la actividad de la enfermedad representa el grado de inflamación del proceso fisiopatológico propio de la enfermedad (18). En la actualidad, la medición de la actividad de la enfermedad es utilizada para la toma de decisiones sobre el tratamiento del paciente con AR, este tipo de manejo ha demostrado resultados positivos principalmente en relación con la progresión de la enfermedad y la discapacidad física (19).

La actividad de la enfermedad en la AR es clasificada como: baja, moderada o alta según los puntos de corte de varias escalas de actividad que se han elaborado para este fin. Existe una variación en las recomendaciones entre los diferentes organismos internacionales sobre que escala debería usarse para la medición de actividad de la enfermedad. El ACR recomienda la medición de actividad de enfermedad con alguna de las siguientes escalas *Patient Activity Scale (PAS)*, *Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID-3)*, *Clinical Disease Activity Index (CDAI)*, *Disease Activity Score 28 (DAS28)*, y *Simplified Disease Activity Index (SDAI)* (20). Por otro lado, el EULAR recomienda escalas tales como: DAS28, CDAI y el SDAI (21).

La diversidad de instrumentos para evaluar la actividad de enfermedad y la falta de recomendaciones formales sobre el uso de una escala en particular probablemente contribuyen a una variabilidad entre las estratificaciones de actividad de enfermedad, y sea una limitante para optimizar el manejo de los pacientes con AR.

Con el objetivo de homogeneizar el manejo del paciente con AR, es pertinente definir una escala que sea la más adecuada a nuestro contexto, sencilla, rápida de aplicar y sobretodo tenga una adecuada capacidad discriminativa para identificar la actividad de la enfermedad de los pacientes; por tal motivo, el GEG-Local decidió elaborar esta pregunta.

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

Para responder a la pregunta clínica se formuló la siguiente pregunta PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Prueba Índice / Prueba de Referencia	Desenlaces
3	Pacientes con AR	Escalas: <ul style="list-style-type: none"> • DAS28 • CDAI • SDAI • PAS • PAS-II • RAPID3 	<ul style="list-style-type: none"> • Discriminación o exactitud diagnóstica • SROC • AUC • LR + • LR – • DOR • Sensibilidad • Especificidad • Progresión • Precisión • Concordancia • Validez de constructo

Búsqueda de RS para la PICO N° 3

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

Luego de realizar la búsqueda sistemática, se encontró tres RS que respondieran la pregunta. Anderson et al. (2012) (22) para los desenlaces de confiabilidad y validez; Gaujoux-Viala et al. (2012) (23) para los desenlaces de reproductibilidad, validez de constructo, sensibilidad, y concordancia; y Toledano et al. (2017) (24) para el desenlace de validez aparente.

Ninguna de las RS encontradas realizó un MA debido a la poca cantidad de estudios para cada uno de los desenlaces y por los diferentes comparadores que se tenían para una misma intervención. Es por este motivo, que se realizó un análisis crítico cualitativo de la evidencia encontrada.

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:

PICO 3: Comparación de índices

- Reproductibilidad
 - Para este desenlace se tomó en cuenta la RS de Gaujoux-Viala et al. (23) reportando una reproductibilidad intraobservador similar entre todos los índices, con valores de 0.82-0.92, 0.88, y 0.89 para las escalas de DAS28, SDAI y CDAI, respectivamente.

- Validez de constructo
 - Se tomó en cuenta la RS de Gaujoux-Viala et al. (23) para los índices de DAS28, SDAI y SDAI, y la RS de Toledano et al. (24) para el índice de PAS.
 - Al comparar la escala SDAI con el DAS28 se encontraron valores de correlación entre 0.84 a 0.93, cifras similares a los reportados entre la comparación entre CDAI y el DAS28 (0.89)
 - Se reportó que el índice PAS contaba con una adecuada validez de constructo para la evaluación de actividad de enfermedad con una correlación fuerte con el DAS, pero siendo poco clara al reportar gravedad de la enfermedad.

- Concordancia
 - Para este desenlace se tomó en cuenta sólo la RS de Gaujoux-Viala et al. (23) que incluye la evaluación de la concordancia entra el SDAI-DAS28 y CDAI-DAS28.
 - Se reporta una concordancia de respuesta entre el SDAI y el DAS28 de 80% con valores kappa para detectar actividad baja de 0.68.
 - Para la comparación entre el CDAI y DAS28 se reportó una concordancia de 74% con valores kappa para detectar actividad baja de 0.67.

- Tiempo de administración
 - Se utilizó la RS de Anderson et al. (22) para abordar este desenlace, la cual evaluó las escalas PAS II, RAPID 3, CDAI, SDAI y DAS28.
 - Se encontró que el tiempo promedio para que el paciente sea evaluado por los parámetros de la escala fue <1.5 minutos para el PAS II, aproximadamente 1.5

min. para el RAPID 3, y aproximadamente 10 segundos para el CDA, SDAI y DAS28.

- El tiempo promedio para evaluar los parámetros de la escala por el médico fue <30 segundos para el PAS II y RAPID 3, <2 min. para el CDAI, aproximadamente 2 min. para el SDAI, y de 3 a 5 minutos para el DAS28.
- Sólo la escala SDAI y DAS28 cuentan con resultados de laboratorio que necesitan ser evaluados.
- **Aceptabilidad**
 - Se utilizó la RS de Anderson et al. (22) para abordar este desenlace priorizado, encontrando que tanto la escala PAS II y RAPID 3 son aceptables por sus componentes individuales, mientras que el CDAI, SDAI y DAS28 tiene una excelente aceptabilidad por todos sus componentes.

Análisis Cualitativo de la Evidencia Global

- En general analizando toda la evidencia clínica, no encontró diferencias significativas en los desenlaces críticos priorizados entre las diferentes escalas de medición de actividad de enfermedad (22-24). Por tal motivo el GEG-Local consideró que la elección de la escala para medir actividad de la enfermedad debería elegirse en función a otros ítems, tales como sencillez, rapidez, factibilidad, uso de recursos, etc.

Certeza global de la Evidencia

Según la valoración de la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, se determinó que la certeza global para esta recomendación fue BAJA (**Anexo N° 5**)

De la evidencia a la Recomendación

Para la elaboración de la recomendación se siguió la metodología GRADE: Marcos EtD (**Anexo N° 5**)

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la Recomendación:** El GEG consideró que la evidencia muestra que no existe diferencia en la concordancia y validez de constructo entre los índices de DAS28, CDAI, y SDAI, con buena aceptación por los profesionales de salud para todos los índices; sin embargo, se tomó en cuenta que el CDAI es un índice cuyo tiempo de realización es considerablemente menor que el SDAI y DAS28. Por estos motivos se decidió realizar una **recomendación a favor** del uso del CDAI.
- **Fuerza de la Recomendación:** El GEG toma en cuenta que la certeza de la evidencia fue baja, y que no se encontraron diferencias en los desenlaces entre los índices, por esta razón se emite una **recomendación condicional** para el uso de CDAI.

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

- Se consideró que, debido a que en muchos centros de atención primaria no cuentan con médicos reumatólogos podría haber falencias en la evaluación del examen articular, parámetro incluido dentro del CDAI. Por este motivo, la utilización de escalas enfocadas

únicamente en el paciente podría subsanar esta barrera. La escala RAPID III además de contar con una versión en español, en una RS se evidenció que cuenta con una buena precisión para evaluar la actividad de la enfermedad, que es factible de ser usada en el punto de atención y que es aceptable para la mayoría de los reumatólogos (22).

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 3

Recomendación:

- En paciente con AR, se sugiere usar la escala CDAI como herramienta para evaluar la actividad de la enfermedad.

Recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Punto de BPC

- En pacientes con AR que alcanzaron los objetivos terapéuticos, es factible que el médico reumatólogo indique su contrarreferencia al primer nivel de atención. En dicho contexto, un médico de primer nivel podría utilizar la escala RAPID 3 para la monitorización de la actividad de la enfermedad por ser una escala más sencilla y de fácil aplicación.

Pregunta 4: En pacientes con Artritis Reumatoide, ¿qué estrategia de tratamiento se debería usar: la estrategia Treat-To-Target (T2T) o el tratamiento usual?

Introducción

La estrategia Treat-To-Target (o tratamiento para alcanzar objetivos clínicos) ha demostrado tener efectos beneficiosos en pacientes con diferentes enfermedades crónicas como la Diabetes Mellitus o la hipertensión arterial, entre otras. Los componentes principales de esta estrategia son el establecimiento de un objetivo terapéutico, el control y evaluación estricto de los mismos y el ajuste del tratamiento según el estado u objetivo clínico alcanzado por el paciente (25, 26).

Diferentes autores añaden distintos elementos al concepto de T2T, por lo que este grupo de trabajo decidió desarrollar una definición propia, en base a la literatura revisada(26-31), que establezca los componentes de esta estrategia que EsSalud considerará:

T2T es una “Estrategia terapéutica que involucra el establecimiento de un objetivo claro en el tratamiento, en el caso de AR, la ausencia de enfermedad inflamatoria activa. Este objetivo terapéutico puede ser remisión o baja actividad de la enfermedad y será evaluado en base a los índices validados de actividad de enfermedad y sus puntos de corte. Esta estrategia también involucra la evaluación estricta y frecuente de la actividad de enfermedad que guía la toma de decisiones para el ajuste del tratamiento (según protocolo establecido). De ser posible, la estrategia supone la inclusión de una decisión compartida con el paciente para el establecimiento del objetivo terapéutico”.

Debido a los buenos resultados de estas estas estrategias en otras condiciones (26) el GEG consideró conveniente incluir esta pregunta para evaluar los posibles beneficios y daños del T2T en el tratamiento de pacientes con AR.

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4	Pacientes con AR	Estrategia T2T / Tratamiento usual (no T2T)	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad de Enfermedad • Remisión • Baja actividad de enfermedad • Calidad de Vida • Capacidad Funcional

Búsqueda de RS para la PICO N°4

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 2**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 3**).

Se encontró que la GPC del grupo NICE 2018 (28) realizó una RS sobre esta pregunta. Además, se encontraron cuatro RS publicadas como artículos científicos: Wailoo et al. (2017) (26), Jurgens et al. (2012) (27), Stoffer et al. (2015) (31) y Schipper et al. (2010) (29).

Las dos RS con mayor calidad metodológica según el instrumento AMSTAR 2 y con fecha de búsqueda más actual fueron la de NICE 2018 (28) y de Wailoo 2017 (26) . La RS de Wailoo 2017 (26) incluía los estudios de la RS de NICE 2018 (28) y algunos estudios más, pero esos otros estudios no cumplían con nuestra PICO, como sí lo hacía los estudios incluidos en la GPC de NICE 2018 (28), por lo que se decidió tomar la evidencia de esta RS.

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizado

PICO 4: Treat-To-Target vs tratamiento usual:

- El Cambio en la actividad de la Enfermedad:
 - Para este desenlace la RS de NICE 2018 (28) incluyó 3 ECA con 467 pacientes y un tiempo de seguimiento de 6 a 18 meses.
 - El promedio de cambio en el puntaje de DAS28 en el grupo de T2T fue de 0.78 menos (95% IC: -1.57 a 0.01) que en el grupo de tratamiento usual.
 - El GEG no consideró actualizar la RS de NICE del 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).

- Remisión definida como DAS <1.6 o DAS28 <2.6 u otros
 - Para este desenlace la RS de NICE del 2018 (28) incluyó 4 ECA con 932 pacientes y un tiempo de seguimiento de 12 a 18 meses.
 - La incidencia de remisión fue mayor en el grupo de T2T (217/537=40.4%) en comparación con el grupo control (63/317=19.87%). (RR: 1.71 95% IC: 1.05 a 2.78)
 - El GEG no consideró actualizar la RS de NICE del 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).

- Baja actividad de la enfermedad definida como DAS28 < 3.2
 - Para este desenlace la RS de NICE del 2018 (28) incluyó 2 ECA con 344 pacientes y un tiempo de seguimiento de 6 a 18 meses.
 - La incidencia de baja actividad de enfermedad fue mayor en el grupo de T2T (217/537=45,5%) en comparación con el grupo control (42/133=31.6%). (RR: 1.12 95% IC 0.69 a 1.81)
 - El GEG no consideró actualizar la RS de NICE del 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).

- Capacidad funcional Cambio en el puntaje de la escala de HAQ:
 - Para este desenlace la RS de NICE del 2018 (28) incluyó 4 ECA con 932 pacientes y un tiempo de seguimiento de 12 a 18 meses.
 - El promedio de cambio en el puntaje de HAQ en el grupo de T2T fue de 0.03 menos (95% IC: -0.18 a 0.12) que en el grupo de tratamiento usual.
 - El GEG no consideró actualizar la RS de NICE del 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).

- Cambio en la progresión radiológica medida con sistema de Sharp van der Heijde.

- Para este desenlace la RS de NICE de 2018 (28) incluyó 2 ECA con 421 pacientes y un tiempo de seguimiento de 12 a 18 meses.
- El promedio de cambio en el puntaje del sistema de Sharp va der Heijde (progresión radiológica) en el grupo de T2T fue de 0.92 puntos menos (95% IC: -1.58 a -0.26) que en el grupo de tratamiento usual.
- El GEG no consideró actualizar la RS de NICE 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).

- Calidad de Vida / Cambio de la escala SF12 – físico (Short Form Summary Scale):
 - Para este desenlace la RS de NICE del 2018 (28) incluyó 1 ECA con 103 pacientes y un tiempo de seguimiento de 18 meses.
 - El promedio de cambio en el puntaje de Calidad de Vida SF12-física en el grupo de T2T fue de 5.3 (95% IC: 0.86 a 9.74) más que en el grupo de tratamiento usual.
 - El GEG no consideró actualizar la RS de NICE del 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).

- Calidad de VIDA / Cambio en la escala SF12 – mental:
 - Para este desenlace la RS de NICE del 2018 (28) incluyó 1 ECA con 103 pacientes y un tiempo de seguimiento de 18 meses.
 - El promedio de cambio en el puntaje de Calidad de Vida SF12-mental en el grupo de T2T fue de 4.9 (95% IC: -1.69 a 11.49) más que en el grupo de tratamiento usual.
 - El GEG no consideró actualizar la RS de NICE del 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).

Certeza de la Evidencia Evaluada

Según la valoración de la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, se determinó que la certeza global de la evidencia para esta recomendación fue MUY BAJA (**Anexo N° 5**).

De la evidencia a la recomendación

Para la emisión de la recomendación se siguieron los Marcos EtD según la metodología GRADE: (**Anexo N° 5**).

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la Recomendación:** El GEG consideró que la evidencia favorece a la estrategia T2T en términos de mayor probabilidad de alcanzar remisión, mejoría de la progresión radiológica y aumento de la calidad de vida física, pero no revela diferencias en otros desenlaces como actividad de enfermedad (medida con DAS28), alcanzar baja actividad (medida con DAS28 y DAS), cambio en puntaje de capacidad funcional y calidad de vida mental. Tomando en cuenta los beneficios encontrados, se decide emitir una **recomendación a favor**.

- **Fuerza de la Recomendación:** El GEG toma en cuenta que la certeza de la evidencia fue muy baja y que el tamaño del efecto encontrado fue pequeño, por esta razón se emite una *recomendación condicional*.

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

- Se consideró necesario emitir un punto de BPC en cuanto al establecimiento del objetivo terapéutico. La GPC de NICE del 2018 (28) realizó una búsqueda para evaluar la comparación entre establecer como objetivo terapéutico a “remisión” o a “baja actividad de enfermedad”, pero no se halló evidencia al respecto. Tomando esto en consideración y en base a su experiencia, el GEG decide emitir algunos puntos de BPC (BPC) con el fin de orientar el establecimiento de dicho objetivo en base al tiempo de la enfermedad y el estado general del paciente.
- Adicionalmente, debido a que la definición de T2T elaborada por el GEG especifica la “*evaluación estricta y frecuente de la actividad de la enfermedad*” así como “*el ajuste del tratamiento*” se consideró importante, por consenso, emitir un punto de BPC sobre la frecuencia de las evaluaciones de los pacientes, criterios a evaluar en cada una de ellas y la frecuencia del ajuste del tratamiento de ser necesario.
- El GEG-Local estableció que no se debería modificar el tratamiento antes de los 3 meses, pues según los estudios revisados, es necesario esperar al menos ese tiempo para poder ver la eficacia real del medicamento y no cambiarlo de manera precoz.
- El GEG-Local según la evidencia evaluada determinó que los cambios de tratamiento podrían realizarse según el alcance del objetivo de la actividad de la enfermedad o por falta de respuesta (falta de una mejoría de al menos el 50% en 3 meses).
- Por último, por consenso de expertos se acordó que, de llegar al objetivo de remisión, se mantendría el tratamiento por lo menos durante dos años para luego iniciar la disminución de la dosis.

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 4

Recomendación:

- Para el manejo terapéutico de pacientes con Artritis Reumatoide, se sugiere utilizar la estrategia Treat-To-Target (T2T).

Recomendación Condicional a favor

Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de BPC:

- En pacientes con Artritis Reumatoide temprana, el objetivo del tratamiento debe ser: “remisión clínica”.
- En pacientes con Artritis Reumatoide establecida, con comorbilidades y/o infecciones crónicas o recurrentes, el objetivo del tratamiento puede ser: “baja actividad de enfermedad”.
- En pacientes con Artritis Reumatoide que inicien tratamiento con la estrategia T2T, las evaluaciones médicas se programarán cada mes hasta alcanzar el objetivo terapéutico.
- En cada evaluación médica, se evaluará la actividad de enfermedad según la escala CDAI.
- La necesidad de cambio o ajuste del tratamiento se evaluará, en base al índice de actividad de la enfermedad cada 3 meses.
- El cambio o ajuste del tratamiento se dará con un mínimo de 3 meses de inicio o ajuste de tratamiento previo.
- El cambio o ajuste de tratamiento se dará cuando no se haya evidenciado una mejoría de al menos el 50% a los 3 meses, o no se haya alcanzado el objetivo del tratamiento a los 6 meses de inicio o cambio de tratamiento.
- En pacientes con AR que hayan alcanzado remisión, se debe mantener el tratamiento con FARME por un tiempo no menor a 2 años y luego iniciar desescalamiento del mismo.

Pregunta 5: En pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide ¿se debería iniciar el tratamiento con monoterapia o terapia combinada con FARMEsc?

Introducción

Para los pacientes con diagnóstico de AR se han logrado desarrollar e identificar ciertos medicamentos que modifican el curso de la enfermedad, estos han sido llamados “Fármacos modificadores de la enfermedad” (FARME) o con sus siglas en inglés FARME (*Disease-modifying anti-rheumatic drugs*). Actualmente existen varias familias de FARME para AR, pero en general se han agrupado en FARME sintéticos convencionales (FARMEsc), FARME sintético dirigido (FARMEsd) y FARME biológicos (FARMEb). Dentro de los FARMEsc, los más usados son: Metotrexate (MTX), Leflunomida (LEF), hidroxicloroquina/cloroquina (HCQ/CQ) y Sulfasalazina (SSZ); también se encuentran en este grupo otros medicamentos antiguamente usados tales como: azatioprina (AZA), ciclosporina (CsA) y sales de oro; pero actualmente relegados por los primeros debido a su mejor perfil de seguridad.

Los estudios han evidenciado que mientras más rápido sea el inicio del tratamiento con los FARME, mejores desenlaces terapéuticos obtendremos. Por tal motivo los FARME se han convertido en el pilar del tratamiento de la AR. Sin embargo, existe actualmente controversia con relación a como iniciar la terapia; algunos médicos prefieren usar monoterapia con un FARMEsc, otros prefieren iniciar con terapia combinada con FARMEsc (ya sea con el esquema en paralelo, en subida o en bajada) y otros prefieren iniciar una terapia triple. Asimismo, algunos médicos prefieren usar monoterapia con un determinado FARMEsc antes que, con otro, y lo mismo ocurre con la terapia combinada. Por tal motivo se decidió plantear una pregunta clínica para determinar si primero se debería iniciarse el tratamiento con monoterapia o terapia combinada basada en FARMEsc.

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

Para responder a la pregunta clínica se formularon las siguientes preguntas PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5	Pacientes con AR	FARMEsc monoterapia vs FARMEsc combinado	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión • Respuesta • Actividad de enfermedad • Calidad de vida • Funcionalidad • Progresión radiológica • Eventos adversos

Búsqueda de RS para la PICO N°5

Para esta PICO, se realizó una búsqueda sistemática de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 3**) o RS realizadas en GPC (**Anexo N° 2**).

A continuación, se resumen las características de las RS incluidas para los desenlaces priorizados

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	N° de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados en la RS	Comparaciones
RS de la GPC NICE (2018)	14	Octubre 2017	11 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión • Actividad de la enfermedad: DAS • Baja actividad • Calidad de vida • Funcionalidad • Dolor • Progresión radiológica • Eventos adversos • Retiros por efecto adverso • Retiros por ineficacia 	Monoterapia vs terapia combinada
Hazlewood 2016	12	Enero 2016	158 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta: ACR 50 • Progresión radiológica • Abandono por efectos adversos • Respuesta: ACR 20 y ACR 70 • Actividad: DAS • Remisión: DAS28 • Respuesta: EULAR • Progresión no radiológica • Conteo de articulaciones inflamadas • Retiro debido a ineficacia • Dolor: VAS • Funcionalidad: HAQ 	NMA: MTX monoterapia vs MTX combinado
Katchamart 2010	10	Diciembre 2009	19 ensayos clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta: ACR 20, ACR 50 y ACR 70 • Eficacia medida por el OMERACT 1993 • DAS28 • Respuesta: EULAR • Eventos adversos totales • Retiros o abandonos por falta de eficacia, por efecto adverso o combinado 	MTX monoterapia vs MTX combinado
Donahue 2018	12	Abril 2017	41 ECA, 4 observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad de enfermedad 	• NMA para AR temprana.

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Nº de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados en la RS	Comparaciones
			y 4 ensayo clínico de 1 brazo	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta • Funcionalidad: HAQ • Efectos adversos • Retiros 	

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:

PICO 5: Monoterapia con FARMEsc vs Terapia combinada con FARMEsc:

- Para responder nuestra PICO se realizó una búsqueda sistemática de RS, de las cuales se seleccionaron 4 RS que fueron las que tuvieron mayor calidad, pertinencia e incluyeron la mayor cantidad de ECAs. Las RS seleccionadas fueron las siguientes: RS de la GPC de NICE (2018)(32), Hazlewood et al. (2016)(33), Katchamart et al. (2010)(34) y Donahue et al.(2018)(35).
- Asimismo, el GEG consideró necesario actualizar la búsqueda de las RS incluidas, debido a que no todas las intervenciones de interés tenían una búsqueda sistemática reciente. Por tal motivo se realizó la búsqueda sistemática de ECAs(36-50) y se decidió realizar un MA de ECAs que compararon monoterapia con FARMEsc vs terapia combinada con FARMEsc.
A continuación se menciona de manera resumida los hallazgos de las RS incluidas que evaluaron nuestros desenlaces priorizados.
- Remisión
 - En general este desenlace fue poco evaluado en los ECAs y por ende en las RS de ECAs. En las RS y en los ECAs la remisión fue evaluada principalmente por el score DAS o por el score del ACR. En la RS de NICE (32), se evaluó la remisión a través del score de ACR; y se encontró que la monoterapia con MTX vs MTX + SSZ, la probabilidad de remisión fue similar para ambos grupos (RR = 0.81; IC 95%: 0.42 a 1.58). En la misma RS, cuando se evaluó la monoterapia con MTX vs la terapia triple (MTX + SSZ + HCQ), no se encontraron diferencias en la probabilidad de remisión (RR = 1.31; IC 95%: 0.73 a 2.36).
- Respuesta
 - En la gran mayoría de los ECAs, la respuesta fue evaluada a través del score del ACR (ACR 20, ACR 50 y ACR 70) muy pocos estudios evaluaron otros scores de respuesta como el de EULAR(32-35). Este desenlace fue evaluado en dos subgrupos de pacientes: pacientes sin uso previo de FARMEsc o en pacientes con respuesta inadecuada (RI) a un FARMEsc (33, 34).
 - En los pacientes sin uso previo de FARMEsc, no se encontró un beneficio con el uso de la terapia combinada vs la monoterapia con FARMEsc; para ningún tipo de esquema de combinación: MTX vs MTX + SSZ (OR = 1.1; ICr 95%: 0.41 a 2.78), MTX vs MTX + HCQ/CQ (OR = 0.78; ICr 95%: 0.41 a 2.78). No se evaluó este desenlace para la combinación de MTX + SSZ vs SSZ o MTX + LEF vs MTX. En relación a la terapia combinada triple MTX vs MTX + HQ + SSZ se encontró un

OR = 2.32; ICr 95%: 1.17 a 4.79; que fue la única terapia combinada que demostró ser superior a la monoterapia en relación a este desenlace.

- En relación a los pacientes que han tenido previamente una respuesta inadecuada a un FARMEsc (sea que este haya sido MTX u otro FARMEsc dado como monoterapia), se encontró una mayor probabilidad de mejoría en los parámetros de respuesta (ACR50) en los pacientes que fueron tratados con terapia combinada que con monoterapia. Todas las combinaciones evaluadas: MTX vs MTX + HCQ/CQ (OR = 8.94; ICr 95%: 2.18 a 46.14); MTX vs MTX + LEF (OR = 5.69; ICr 95%: 2.23 a 16.27); y MTX vs MTX + SSZ (OR = 2.5; ICr 95%: 0.49 a 13.76) fueron superiores frente a la monoterapia para este desenlace. En relación a la terapia triple, está también demostró tener una mayor probabilidad de respuesta que la monoterapia en este grupo de pacientes (MTX vs MTX + HQ + SSZ, OR = 10.51; ICr 95%: 4.46 a 30.81).

- Actividad de la enfermedad:

- En la gran mayoría de los ECAs, la actividad de la enfermedad fue evaluada a través del score DAS ó DAS28, muy pocos estudios evaluaron otros scores de actividad.
- En el MA que realizamos, no se encontró diferencias en el cambio del DAS a los 6 meses (MD = -0.10; IC 95%: -0.28 a +0.09), como a los 12 meses (MD = +0.01; IC 95%: -0.71 a +0.72), ya sea que el paciente fuera tratado con terapia combina o monoterapia con FARMEsc respectivamente.
- En relación a la comparación entre la terapia combinada con MTX + SSZ y la monoterapia con SSZ y, en las RS seleccionadas no se encontraron diferencias significativas en el cambio en el DAS en ambos tipos de terapia tanto a los 6 meses (DM = 0.00; IC 95%: -0.28 a +0.28), como a los 12 meses (DM = -0.51; IC 95%: -1.15 a +0.13)(32-35).
- Con respecto a la comparación de la terapia combinada de MTX + SSZ vs monoterapia con MTX, en la RS de NICE del 2018(32), tampoco se encontraron diferencias significativas en el cambio del DAS a los 6 meses (DM = -0.19; IC 95%: -0.41 a +0.04) o 12 meses (MD = -0.30; IC 95%: -0.83 a +0.23) de tratamiento.
- Con respecto a la comparación de MTX + LEF vs MTX, no se encontraron RS que evaluaran este desenlace, si se encontraron ECAs(43, 44, 48) que evaluaran esta comparación. Pero no evidenció que la combinación de MTX + LEF sea superior a la monoterapia con MTX. Si se evidenció que la combinación de MTX + LEF podrían aumentar el riesgo de hepatotoxicidad.
- Con respecto a la terapia combinada de MTX + HCQ/CQ vs MTX como monoterapia; se encontró una RS(51) de baja calidad que encontró estudios observacionales y ECA no ciegos y con alto riesgo de sesgo que no encontró diferencias significativas entre las terapias comparadas.
- No se encontraron ECAs que evaluaran monoterapia con otro FARMEsc distinto de MTX vs terapia combinada con FARMEsc; excepto para monoterapia con SSZ. Los resultados ya fueron mencionados líneas arriba.

- Calidad de vida

- Este desenlace priorizado no fue evaluado en las RS ni en los ECAs.

- Funcionalidad
 - Este desenlace fue evaluado sólo en algunos ECAs. La RS de NICE realizó un MA de este desenlace. La funcionalidad fue evaluada a través del cambio en la puntuación de la escala HAQ. El cambio en la escala HAQ a los 12 meses fue semejante en los pacientes que recibieron monoterapia con SSZ vs MTZ + SSZ (MD -0.19; IC 95%: -0.52 a +0.14); asimismo, para los pacientes que recibieron monoterapia con MTX vs MTZ + SSZ, la probabilidad de obtener una mayor disminución del HAQ fue levemente superior a los 12 meses con la terapia combinada (MD +0.10; IC 95%: +0.09 a +0.11), sin embargo, esto no fue clínicamente relevante. En relación a la terapia triple (MTX + SSZ + HCQ), no se encontraron diferencias significativas en el cambio del HAQ medido a los 6 meses (MD -0.05; IC 95%: -0.30 a +0.20).

- Progresión radiológica
 - Sólo en pocos estudios se evaluó la progresión radiológica en los pacientes con AR. En una RS con NMA(33) evaluó este desenlace en dos subgrupos: pacientes sin antecedente de uso previo de FARMEsc y en pacientes previamente tratados con FARMEsc pero con una respuesta inadecuada a estos.
 - En los pacientes sin uso previo de FARMEsc, no se pudo evaluar este desenlace para nuestras intervenciones de interés; sólo se pudo evaluar la terapia triple vs el MTX, y no se encontraron diferencias significativas en relación a la probabilidad de progresión radiológica tratados con monoterapia o terapia triple (Cambio promedio en la escala Sharp durante un año de seguimiento: OR = +2.14; ICr 95%: -2.18 a +6.69).
 - En los pacientes que fueron tratados previamente con un FARMEsc, pero tuvieron una respuesta inadecuada (sea que este haya sido MTX u otro FARMEsc dado como monoterapia), no se encontraron estudios que evaluaran este desenlace con la terapia dual combinada vs una monoterapia. Si se obtuvieron resultados para la terapia triple, pero tampoco se encontraron diferencias significativas en relación a la probabilidad de progresión radiológica ya sea que estos pacientes fueron tratados con monoterapia o terapia triple (Cambio promedio en la escala Sharp durante un año de seguimiento: OR = +0.70; ICr 95%: -9.58 a +11.05).

- Efectos adversos:
 - En las RS seleccionadas se evaluaron los efectos adversos de la terapia combinada vs la monoterapia. Se encontró que los pacientes nunca antes tratados con FARMEsc, tuvieron similar probabilidad de abandono por efectos adversos ya sea que recibieran monoterapia con MTX o terapia combinada. (MTX vs MTX + HCQ/CQ: RR = 1.35, IC 95%: 0.40 a 5.26; MTX vs MTX + SSZ: RR = 1.31, IC 95%: 0.67 a 2.78; MTX vs MTX + HCQ + SSZ: RR = 0.67, IC 95%: 0.28 a 1.51). Por otro lado, en el grupo de pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a FARMEsc, la probabilidad de abandono del tratamiento por efectos adversos fue similar con la terapia combinada o con monoterapia evaluadas (MTX vs MTX + LEF: RR = 1.86, IC 95%: 0.74 a 4.68; y MTX vs MTX + SSF + HCQ: RR = 1.82, IC 95%: 0.87 a 3.92).

- En la RS de NICE (32) se evaluaron los efectos adversos para dos combinaciones. La probabilidad de abandono por efectos adversos fue similar en los pacientes tratados con monoterapia con SSZ vs MTX + SSZ (RR = 1.47, IC 95%: 0.79 a 2.75); y también fue similar para los pacientes tratados con MTX vs MTX + SSZ (RR = 1.59, IC 95%: 0.8 a 3.16)

Certeza global de la Evidencia

Según la valoración de la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, se determinó que la certeza global para esta recomendación fue BAJA (**Anexo N° 5**)

De la evidencia a la Recomendación

Para la elaboración de la recomendación se siguió la metodología GRADE: Marcos EtD (**Anexo N° 5**)

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el uso de monoterapia con FARMEsc ha demostrado tener similares resultados en relación a los desenlaces: remisión, respuesta, actividad de enfermedad, progresión radiológica y menor o igual riesgo de efectos adversos; por otro lado, el GEG-local considera tener en cuenta que los pacientes desearían tomar el menor número de medicamentos posible al inicio del tratamiento, lo que además mejoraría la adherencia; asimismo, el tomar un menor número de medicamentos se traduce en menor uso de recursos; por tal motivo se decide emitir una recomendación **a favor de** iniciar el tratamiento con monoterapia basada en FARMEsc en los pacientes con AR sin tratamiento previo. En los pacientes con tratamiento previo, se encontró similares hallazgos que los pacientes que recibieron terapia combinada, por tal motivo también en este grupo de pacientes se decide emitir una recomendación **a favor de** iniciar tratamiento en pacientes con antecedente de uso de un FARMEsc previo. Por último, en los pacientes que recibieron tratamiento previo con un FARME, pero tuvieron una respuesta inadecuada al tratamiento, se encontró un beneficio superior en los desenlaces de remisión, respuesta y actividad de la enfermedad, con el uso de terapia combinada con FARMEsc que, con monoterapia, por ello se decide emitir una recomendación **a favor** del uso de terapia combinada en pacientes con AR que usaron previamente un FARMEsc y tuvieron una respuesta inadecuada al tratamiento.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la certeza de la evidencia fue baja para el uso de la monoterapia con FARMEsc en pacientes con AR, pero analizando que los beneficios superan a los riesgos, que la gran mayoría de médicos y los pacientes desearían iniciar la monoterapia, siendo este tratamiento el más factible, se decidió emitir una recomendación **fuerte a favor** del uso de monoterapia con FARMEsc en los pacientes con AR que nunca antes habían sido tratados.
- En el caso de los pacientes que usaron previamente algún FARMEsc en el pasado, y no se reportó respuesta inadecuada al tratamiento previo, la certeza de la evidencia fue muy baja, además sólo un grupo de los médicos y los pacientes podrían preferir usar la monoterapia, pues no tendrían motivos para cambiar al no existir una respuesta inadecuada previa. Además, el uso de monoterapia en este contexto podría ser menos

costoso y factible. Por tal motivo, se decidió emitir una recomendación **condicional a favor** del uso de monoterapia en los pacientes con AR con antecedente de tratamiento previo, quienes no han reportado una respuesta inadecuada.

- Por otro lado, en los pacientes con uso previo de algún FARMEsc pero con respuesta inadecuada, la certeza de la evidencia fue baja a favor de la terapia combinada, pero el GEG-local refirió que la gran mayoría de médicos y pacientes preferiría empezar terapia combinada en este subgrupo de pacientes, además de que esta intervención no aumentaría los costos de manera significativa y seguiría siendo factible; por lo tanto, también se decidió emitir una recomendación **a fuerte a favor** del uso de terapia combinada en los pacientes con AR y uso de FARME previo pero con respuesta inadecuada al tratamiento.

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

- El GEG-Local refirió la importancia que es iniciar el tratamiento con FARME tan pronto como sea posible, ya que en estudios y en consensos se ha evidenciado que es posible lograr mejores tasas de remisión, disminución de la actividad de la enfermedad, cuando se inicia el tratamiento en las primeras etapas. Es por ello, que se decidió emitir un punto de BPC, donde se hace referencia a iniciar la terapia con FARMEsc tan pronto como sea posible, idealmente dentro de los primeros 3 meses de iniciada la enfermedad.

Formulación de las Recomendaciones

PICO 5

Punto de BPC

- En pacientes con diagnóstico de AR, de debe iniciar la terapia con FARMEsc tan pronto como sea posible, idealmente dentro de los primeros 3 meses de iniciada la enfermedad.

Recomendación:

- En pacientes con AR sin tratamiento previo con FARME, se recomienda iniciar tratamiento con monoterapia basada en FARMEsc.
Recomendación Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)
- En pacientes con AR sin tratamiento actual con FARME, pero con antecedente de tratamiento previo favorable con FARMEsc, se sugiere iniciar tratamiento con monoterapia basada en FARMEsc.
Recomendación Condicional a favor
Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
- En pacientes con AR sin tratamiento actual con FARME, con antecedente de tratamiento previo con FARMEsc y respuesta inadecuada a los mismos, se sugiere iniciar tratamiento con terapia combinada basada en FARMEsc.
Recomendación Fuerte a favor
Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Pregunta 6: En pacientes con Artritis Reumatoide en los que se decide administrar monoterapia con FARMEsc ¿Cuál FARMEsc es clínicamente más efectivo y seguro?

Introducción

Los FARMEsc son el pilar del tratamiento en la AR. En los pacientes con diagnóstico de AR que no han sido tratados previamente con algún FARMEsc, es de vital importancia iniciar de manera precoz un tratamiento modificador de enfermedad con algún FARMEsc. La elección sobre con cual FARMEsc iniciar el tratamiento es controversial. Dentro de los fármacos usados como monoterapia figuran: MTX, LEF, HCQ, CQ, SSZ, CsA, AZA y sales de oro, aunque estos 3 últimos FARMEsc han sido relegados por no tener un buen perfil de seguridad, y además las sales de oro no se encuentran disponibles en el mercado. Actualmente se suele iniciar el tratamiento con MTX, pero existen, además, otros 3 FARMEsc que han demostrado tener un buen perfil de eficacia y seguridad. Por tal motivo es necesario determinar cuál FARMEsc debería ser el de elección para ser usado como monoterapia.

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

Para responder a la pregunta clínica se formularon las siguientes preguntas PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6	Pacientes con AR	FARMEsc monoterapia vs FARMEsc monoterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión • Respuesta • Actividad de enfermedad • Calidad de vida • Funcionalidad • Progresión radiológica • Eventos adversos

Búsqueda de RS para la PICO N°6

Para esta PICO, se realizó una búsqueda sistemática de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 3**) o RS realizadas en GPC (**Anexo N° 2**).

A continuación, se resumen las características de las RS incluidas para los desenlaces priorizados

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	N° de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados en la RS	Comparaciones
RS de la GPC NICE (2018)	14	Octubre 2017	10 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad de la enfermedad • Calidad de vida • Funcionalidad • Remisión • Respuesta 	Mono vs mono
Donahue 2018	11	Abril 2017	41 ECA, 4 observacionales y 4 ensayo clínico de 1 brazo	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad de enfermedad • Respuesta • Funcionalidad: HAQ • Efectos adversos • Retiros 	NMA para AR temprana.
Suarez-Almazor 2000	9	Agosto 2000	4 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad de la enfermedad • Calidad de vida • Funcionalidad • Remisión • Respuesta 	Hidroxicloroquina y cloroquina vs placebo
Alfaro-Lara 2019	14	Abril 2017	6 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta • Inflamación y sensibilidad articular • Efectos adversos 	LFN vs MTX
Golicki 2012	10	Diciembre 2011	7 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad • Respuesta • Calidad de vida 	<ul style="list-style-type: none"> • LFN v placebo • LFN vs MTX • LFN vs SSZ
Osiri 2010 (Cochrane)	14	Enero 2008	33 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad de enfermedad • Calidad de vida • Funcionalidad • Remisión • Respuesta • Progresión radiológica • Discapacidad • Eventos adversos 	<ul style="list-style-type: none"> • LFN vs placebo • LFN vs MTX • LFN vs SSZ
Salliot 2008	11	Octubre 2007	88 estudios observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos adversos en general 	<ul style="list-style-type: none"> • MTX • HCQ • SSZ

Lopez-Olivo 2014	14	Noviembre 2013		<ul style="list-style-type: none"> • Actividad de enfermedad • Calidad de vida • Funcionalidad • Remisión • Respuesta • Progresión radiológica • Discapacidad • Eventos adversos 	• MTX vs Placebo
Suarez-Almazor (1998)	11	Julio 1998	6 ensayos clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad de enfermedad • Calidad de vida • Funcionalidad • Remisión • Respuesta • Progresión radiológica • Discapacidad • Eventos adversos 	• SSZ vs Pla
Liu 2018	10	Diciembre 2017	19 estudios observacionales	• Riesgo cardiovascular	• HCQ • CQ
Zang 2012	11	Mayo 2011	35 estudios observacionales	• Riesgo de VVZ	• MTX
Westlake 2009	10	2008	18 estudios observacionales	• Riesgo Cardiovascular	• MTX
Conway 2016	12	Abril 2014	8 ensayos clínicos	• Efecto adverso pulmonar, EPID	• LFN
Bergstra 2017	13	Febrero 2017	31 ensayos clínicos	• Metarregresión para la dosis de MTX	• MTX
Conway 2014	9	Febrero 2013	22 ensayos clínicos	• Efecto adverso pulmonar del MTX	• MTX
Visser 2009	8	Setiembre 2007	47 estudios observacionales	• Hepatotoxicidad del MTX	• MTX
Ibrahim 2018	14	Agosto 2017	13 ensayos clínicos	• Riesgo de infección por uso de MTX	• MTX
Conway 2015	9	Abril 2014	22 ensayos clínicos	• Riesgo de hepatotoxicidad	• MTX

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:

PICO 6: FARMEsc vs FARMEsc:

- Para los desenlaces evaluados se contó con las RS de la GPC de NICE (2018)(32), Golicki et al. (2012)(52), Donahue et al. (2018)(35), Alfaro-Lara et al. (2019)(53) y Osiri et al. (2010)(54). Estas fueron las RS que tuvieron la mayor calidad y las que incluyeron a la mayor cantidad de estudios.

- Asimismo, el GEG consideró necesario actualizar la búsqueda las de RS incluidas, debido a que no todos los desenlaces de interés tenían una búsqueda sistemática reciente. Por tal motivo se realizó una búsqueda sistemática de ECAs de las RS incluidas como referencias de las GPC encontradas y 2 bases de datos (**Anexo N° 2**).
- A continuación, se menciona de manera resumida los hallazgos de las RS incluidas que evaluaron nuestros desenlaces priorizados.
- Remisión
 - Este desenlace fue muy poco evaluado en los ECAs. La remisión en los ECAs fue evaluado a través del score DAS, ACR y score del EULAR. Sin embargo, este desenlace no fue el desenlace principal en los ECA de los FARMEsc. Por lo tanto, no se tuvieron datos para este desenlace.
 - Se encontró un estudio que evaluó remisión al año según DAS28 en la comparación entre MTX y LEF, no encontrando diferencias significativas (RR = 1.0; IC 95%: 0.22 a 4.56).
- Respuesta
 - En la gran mayoría de los ECAs, la respuesta fue evaluada a través del score del ACR (ACR 20, ACR 50 y ACR 70) y algunos pocos estudios evaluaron la respuesta del tratamiento usando los criterios de respuesta del EULAR. No se optó por tomar como desenlace de respuesta el ACR 20, pues obtener una mejoría de tan sólo el 20% no se consideró importante.
 - Con respecto al uso de MTX, en una RS se encontró que la probabilidad de tener respuesta evaluada con el ACR 50, fue superior con MTX en comparación con el placebo (RR = 3.03; IC 95%: 1.53 a 5.98). La LEF mostró una mayor respuesta medida con el ACR 50 al año de seguimiento, en comparación con el placebo (RR 0.22; IC 95%: 0.12 a 0.43). fueron también superiores al placebo en relación a la respuesta. Con respecto a SSF y HCQ los estudios encontrados no evaluaron este desenlace frente al placebo.
 - Los hallazgos de las comparaciones entre las monoterapias se detallan a continuación.
 - Cuando se comparó el MTX vs SSZ, en los 4 estudios primarios identificados, no se encontraron diferencias significativas en la respuesta evaluada ni con el ACR 20, ni con el ACR 50 (SSZ 37.8% vs MTX: 57.1% con un RR = 0.66; IC 95%: 0.41 a 1.08).
 - Cuando se comparó el MTX vs HCQ, se encontraron 2 ensayos clínicos, en donde se evidenció en uno de ellos una mejor respuesta con MTX en comparación al uso de HCQ ($p < 0.001$) y en el otro estudio el 15.9% tuvieron criterios de remisión con HCQ y el 23.8% con MTX, pero esto no fue significativo (RR = 0.67; IC 95%: 0.38 a 1.16).
 - Cuando se comparó el MTX vs la LEF, no se encontraron diferencias significativas de respuesta con el ACR 50 a los 12 meses (RR = 0.86; IC 95%: 0.52 a 1.44) ni a los 2 años de seguimiento (RR = 0.82; IC 95%: 0.60 a 1.10). Cuando se evaluó el ACR 70, los pacientes tratados con LEF tuvieron una mayor respuesta a los 12 meses (RR = 0.44; IC 95%: 0.26 a 0.77), pero similar a los 2 años (RR = 0.72; IC 95%: 0.44 a 1.18) en comparación al MTX.
 - En relación a la comparación de LEF vs SSZ, la respuesta medida con ACR 50 fue similar para ambos tratamientos a los 12 meses (RR = 0.93; IC 95%: 0.63 a 1.36), pero superior con LEF a los 24 meses (RR = 0.48; IC 95%: 0.28 a 0.80). Cuando la

respuesta fue evaluada con ACR 70, los hallazgos fueron similares para ambos tratamientos tanto a los 12 meses (RR = 1.14; IC 95%: 0.57 a 2.25), como a los 24 meses (RR = 0.70; IC 95%: 0.34 a 1.41).

- No se encontraron estudios que evaluaran la respuesta de LEF vs HCQ.
 - Cuando se evaluó la respuesta de SSZ vs HCQ, se encontraron 3 estudios, pero no evaluaron este desenlace.
- Cambio en la Actividad de la enfermedad: Medido por cambio en el DAS
 - En la gran mayoría de los ECAs, la actividad de la enfermedad fue evaluada a través del cambio en el score DAS ó DAS28, en muy pocos estudios se evaluaron otros scores de actividad.
 - En la comparación entre SSZ vs MTX, no se encontraron diferencias significativas en el cambio del DAS a los 6 meses (MD = +0.10; IC 95%: -0.38 a +0.18) y 12 meses de seguimiento (MD = +0.20; IC 95%: -0.41 a +0.81).
 - Asimismo, cuando se comparó la monoterapia de MTX vs LEF, tampoco se encontró diferencias significativas en el cambio del DAS a los 12 meses (MD = +0.45; IC 95%: -0.78 a +1.68).
 - No se encontraron datos que evaluaran la comparación entre LEF y HCQ, ni para la comparación entre SSZ vs HCQ para este desenlace.
- Calidad de vida
 - Este desenlace priorizado no fue evaluado en las RS ni en los ECAs. No se encontraron resultados para este desenlace
- Funcionalidad
 - Este desenlace fue evaluado sólo en algunos ECAs. Por otro lado, NICE realizó una MA de este desenlace. La funcionalidad en estos estudios fue evaluada a través del cambio en la puntuación de la escala HAQ.
 - El cambio en la escala HAQ a los 12 meses fue semejante en los pacientes que recibieron monoterapia con SSZ vs MTZ (MD +0.14; IC 95%: -0.16 a +0.44).
 - Cuando se comparó la monoterapia con LEF vs MTX en relación al HAQ, se encontró que ni a los 6 meses (MD -0.01; IC 95%: -0.11 a +0.09), ni 12 meses (MD -0.02; IC 95%: -0.09 a +0.05), ni 2 años (MD +0.05; IC 95%: -0.04 a +0.14) hubo diferencias significativas.
 - Se encontró un mejor cambio en el score de HAQ con la LEF en comparación con la SSZ, a los 6 meses (MD -0.25; IC 95%: -0.42 a -0.08) y a los 2 años (MD -0.29; IC 95%: -0.57 a +0.01), pero no al año de seguimiento (MD -0.14; IC 95%: -0.33 a +0.05).
 - Por último, tampoco se encontraron diferencias al año de seguimiento en el cambio del HAQ cuando se comparó el MTX y la HCQ (MD +0.1; IC 95%: -0.08 a +0.28)
 - No se encontró resultados para las otras comparaciones.
- Progresión Radiológica
 - Muy pocos estudios evaluaron este desenlace. Sólo se contó con una RS que evaluó la progresión radiológica a través del cambio en el score de Sharp.
 - Los pacientes tratados ya sea con LEF o con MTX no mostraron diferencias significativas en relación al cambio en el score de Sharp a los 12 meses (MD

- +0.08; IC 95%: -1.07 a +1.23), ni a los 2 años de seguimiento (MD +0.40; IC 95%: -0.94 a +1.74).
- Cuando se comparó LEF vs SSZ, tampoco se encontraron diferencias significativas en el cambio del score de Sharp a los 6 meses (MD -1.09; IC 95%: -3.33 a +1.15), ni a los 12 meses (MD -0.41; IC 95%: -2.14 a +1.32).
 - Eventos adversos
 - Se encontraron RS que reportaron los efectos adversos de las diferentes monoterapias, ya sea de manera aislada, comparado contra el placebo, o contra otra monoterapia.
 - MTX: En la RS de López-Olivo et al. (2014)(55) se reportaron los efectos adversos del MTX comparado contra el placebo. El tratamiento con MTX tuvo mayor probabilidad de presentar efectos adversos totales que el placebo (RR = 3.0; IC95%: 1.41 a 6.37) a las 12 semanas de tratamiento. En esta misma RS se encontró que los pacientes que usaron MTX tuvieron una mayor probabilidad de presentar dolor abdominal a las 52 semanas que los que usaron placebo (RR = 2.27; IC 95%: 1.07 a 4.81); mayor probabilidad de alopecia (RR = 6.51; IC 95%: 1.20 a 35.33); mayor probabilidad de gastroenteritis (RR = 2.20; IC 95%: 1.03 a 4.68), mayor riesgo de infecciones en general (RR = 1.26; IC 95%: 1.01 a 1.57) y casi 5 veces mayor probabilidad de elevar las transaminasas (RR = 4.78; IC 95%: 2.30 a 9.95).
 - LEF: En la RS de Osiri et al. (2010)(54) se reportaron los efectos adversos presentados en los ensayos clínicos de LEF contra el placebo y comparado contra otras monoterapias, principalmente MTX y SSZ. En la RS se encontró que los pacientes que fueron tratados con LEF tuvieron mayor probabilidad de abandonar el tratamiento debido a efectos adversos en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con LEF tuvieron una probabilidad 6.6 veces mayor de tener alopecia que aquellos tratados con placebo (RR = 6.6; IC 95%: 2.36 a 18.44); los que usaron LEF tuvieron una probabilidad casi 4 veces mayor de elevar las transaminasas que los tratados con placebo (RR = 3.74; IC 95%: 1.86 a 7.54); una probabilidad 60% mayor de tener síntomas del tracto gastrointestinal (RR = 1.60; IC 95%: 1.28 a 1.99) y una probabilidad 59% mayor de presentar alergia o rash (RR = 1.59; IC 95%: 1.07 a 2.37). Asimismo, el reporte como evento adverso de la elevación de transaminasas fue mayor con el uso de LEF a los 6 meses (RR = 2.45; IC 95%: 1.02 a 5.87), al año (RR = 5.84; IC 95%: 1.81 a 18.80) y a los 2 años (RR = 3.23; IC 95%: 1.27 a 8.25). Por otro lado, en la RS de Golicki et al. (2012)(52) se encontró que los pacientes que usaron LEF tuvieron una mayor probabilidad de presentar prurito (RR = 3.4; IC 95%: 1.72 a 6.74), hipertensión (RR = 2.75; IC 95%: 1.76 a 4.29), diarrea (RR = 2.01; IC 95%: 1.60 a 2.54) y alopecia (RR = 1.62; IC 95%: 1.21 a 2.17) en comparación con los tratados con MTX; pero una menor probabilidad de ulceraciones bucales (RR = 0.61; IC 95%: 0.38 a 0.96) y una menor probabilidad de presentar elevación de enzimas hepáticas mayor a tres veces el valor normal (RR = 0.26; IC 95%: 0.18 a 0.37) que con el uso de MTX. Cuando se comparó la LEF con la SSZ, el uso de LEF se asoció a una mayor probabilidad de dolor lumbar (RR = 3.67; IC 95%: 1.05 a 12.85) y diarrea (RR = 1.92; IC 95%: 1.00 a 3.69) que el uso de SSZ.
 - SSZ: En la RS de Suarez-Almazor et al. (2010)(56) se reportaron los efectos adversos de los ensayos clínicos llevados a cabo hasta ese momento. Los pacientes que recibieron SSZ tuvieron una mayor probabilidad de abandono del

tratamiento por efectos adversos que aquellos tratados con placebo (RR = 3.01; IC 95%: 1.82 a 4.99); abandono por efectos adversos gastrointestinales (RR = 2.44; IC 95%: 1.12 a 5.32) y abandono por reacciones adversas de piel y mucosa (RR = 3.43; IC 95%: 1.30 a 9.99).

- HCQ: En otra RS de Suarez-Almazor et al. (2010)(57) la probabilidad de abandono del tratamiento con HCQ no fue superior al abandono del placebo (RR = 0.83; IC 95%: 0.40 a 1.75).
- En cuanto a las comparaciones entre las monoterapias se evaluó la probabilidad de abandonar el tratamiento debido a eventos adversos. En la RS de NICE (2018) la probabilidad de abandonar el tratamiento con SSZ (21.6%) fue mayor que con el MTX (9.4%) (RR = 2.3; IC 95%: 1.1 a 4.82). Se reportó un mayor abandono por eventos adversos con la LEF (16.2%) que con el MTX (5.9%), pero esto no fue estadísticamente significativo (RR = 2.76; IC 95%: 0.6 a 12.74). Se reportaron mayores abandonos por eventos adversos con la SSZ (16%) que con la HCQ (5.3%), pero esto tampoco fue estadísticamente significativo. En general no hubo diferencias significativas entre los 3 FARMEsc (LEF, MTX y SSZ).
- Por otro lado, se realizó una búsqueda sistemática de RS de ensayos clínicos o estudios observacionales que hayan reportado efectos adversos. Se encontró la RS de Zhang et al. (2012)(58) en el cual se evaluaron 29 estudios observacionales y 6 reportes de casos; los datos de estos estudios no fueron concluyentes y los resultados fueron sesgados por la presencia de otras comorbilidades en los pacientes. En la RS de Conway et al. (2016)(59), se evaluó el riesgo de eventos adversos pulmonares con LEF comparado con placebo y/o MTX/SSZ; no se encontraron diferencias significativas; por otro lado, Roubille et al. (2014)(60) realizaron una RS que evaluó el riesgo de inducir o exacerbar enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) en pacientes usuarios de FARME y encontraron que la incidencia de EPID con MTX iba desde 0.3 hasta 0.9%, y además este evento podría presentarse en cualquier momento del tratamiento y existían factores que podrían favorecer este efecto adverso (edad > 60 años, daño previo intersticial pulmonar ya sea por compromiso de AR o por otra patología, DM tipo 2 e hipoalbuminemia); los mismos autores encontraron que el compromiso pulmonar por LEF era raro en pacientes del hemisferio occidental (incidencia < 0.1%), pero bastante frecuente en pacientes en países asiáticos (0.5%) y además encontraron los mismos factores de riesgos de desarrollo de EPID reportados previamente con el MTX.
- En relación a los efectos adversos más importantes del MTX, se hallaron varias RS(55, 61-71). En general existía consistencia en los hallazgos que reflejan una elevación de enzimas hepáticas, al parecer transitoria y que en una minoría (3 – 5%) de los casos obligaba a suspender y cambiar el tratamiento; en relación a la fibrosis y cirrosis, los datos son controversiales; en una RS se encontró que luego de 4 años del uso de MTX y elevación de enzimas hepáticas no se evidencia un cambio importante en los hallazgos histopatológicos de los pacientes tratados con MTX (incidencia de fibrosis severa pasó de 0.3 a 1.3 y la de cirrosis de 0.3 a 0.5), además otros estudios posteriores no encontraron un aumento del daño hepático por uso de MTX. En lo que respecta a neumonitis se encontraron en 21 estudios prospectivos sólo 15 casos (0.43%) y al parecer no relacionaría con el uso permanente del MTX. En otra RS se encontró una pequeña pero significativa asociación entre eventos adversos respiratorios generales e

infecciones con el uso de MTX. Asimismo, en las RS encontradas no se halló un aumento de riesgo de infecciones en general ni de cáncer de órganos sólidos ni linfomas, aunque los datos son escasos. En general al parecer el MTX tendría una menor toxicidad que la SSZ, sales de oro, D-penicilamina, pero mayor toxicidad que la HCQ y sería bastante similar a la LEF.

- Si bien es cierto no se planteó como un desenlace; se encontraron 4 RS (66, 72-74) que evaluaron el impacto en el riesgo cardiovascular con el uso de MTX y HCQ/CQ; todas estas RS evidenciaron que estos FARMEsc disminuían el riesgo cardiovascular. Este desenlace podría ser de importancia pues se sabe que la AR aumenta hasta casi 6 veces el riesgo cardiovascular.

Certeza global de la Evidencia

Según la valoración de la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, se determinó que la certeza global para esta recomendación fue BAJA (**Anexo N° 5**)

De la evidencia a la Recomendación

Para la elaboración de las recomendaciones se siguió la metodología GRADE: Marcos EtD (**Anexo N° 5**)

Dirección y fuerza de la recomendación:

Dirección de la recomendación:

- En relación a cuál FARMEsc tiene el mejor perfil de eficacia y seguridad, la certeza de la evidencia es baja y a favor del MTX, LEF y SSZ; pero la gran mayoría de los médicos y los pacientes preferirían usar MTX sobre los otros FARMEsc; por otro lado, el uso de MTX serían menos costoso y más factible que los demás FARMEsc. Por todo ello, el GEG-local decidió emitir una **recomendación a favor de** iniciar monoterapia con MTX como tratamiento de primera elección en pacientes con diagnóstico de AR.
- Por otro lado, y con el objetivo de disminuir los efectos adversos del uso de MTX, el GEG-Local decidió emitir una recomendación en relación al uso de ácido fólico. El cuerpo de la evidencia para este punto fue moderado. Además, el GEG-Local considera firmemente que prácticamente todos los médicos y pacientes estarían de acuerdo con usar ácido fólico para disminuir los efectos adversos del MTX; además sería una intervención factible y muy poco costosa. Por ello, el GEG-Local decidió emitir una **recomendación a favor de** usar siempre ácido fólico a una dosis mínima de 5 mg por semana.
- El GEG-Local consideró además que los pacientes que no puedan usar MTX, deben de usar otro FARMEsc. En ese sentido las mejores alternativas serían LEF y SSZ. El GEG-Local consideró que estas terapias serían aceptadas por los médicos y pacientes, la LEF podría ser más costosa, y a su vez podría ser menos factible en ciertos centros de salud lejanos. Por tal motivo, se decidió emitir una recomendación condicional a favor del uso de LEF y SSZ.

Fuerza de la recomendación:

- Considerando que la certeza de la evidencia fue de baja entre las monoterapias con FARMEsc, pero dado que existe un gran acuerdo entre caso todos los médicos de usar MTX

como medicamento inicial, la amplia experiencia que se tiene con su administración, dado que el perfil beneficio riesgo es a favor del uso de MTX, siendo además la terapia con menor costo y la más factible, se decidió emitir una recomendación **fuerte a favor** del uso de MTX como FARMEsc de primera elección.

- Por otro lado, el uso de ácido fólico tiene un perfil de eficacia y seguridad favorable, además de su bajo costo y su amplia aceptación tanto por los médicos como por los pacientes, se decidió emitir una recomendación **fuerte a favor** de su uso
- Por último, las terapias alternativas con LEF o SSZ tienen una eficacia similar al MTX, pero un perfil de eficacia y seguridad algo desfavorable, y un mayor costo y no tan buena aceptabilidad por parte de médicos y pacientes. De tal forma que en pacientes que no puedan usar el MTX por algún motivo, podrían considerarse como terapias alternativas para iniciar monoterapia. El GEG-Local decidió emitir una recomendación **condicional a favor** del uso de estas terapias

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

- En los pacientes con AR que nunca recibieron MTX u otro FARMEsc, se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas de MTX e ir aumentando según la tolerancia y la eficacia del tratamiento. En los pacientes que no han usado con anterioridad algún FARMEsc, no es adecuado iniciar el tratamiento con dosis altas, pues esto no ha demostrado ser más eficaz, y además se acompaña de mayor riesgo de efectos adversos.
- En los pacientes que han recibido previamente MTX y han tenido buena tolerancia sin presentar toxicidad, pero que actualmente no reciben ningún FARME; podrían tener una mayor tolerancia para reiniciar MTX con una dosis mayor. Asimismo, en este subgrupo especial de pacientes, el iniciar con una dosis mayor podría acompañarse de una mayor eficacia que iniciar con una dosis menor y alcanzar de una manera más rápida los objetivos de tratamiento.
- Debido a sus conocidos efectos adversos del MTX y sabiendo que ciertas condiciones clínicas basales podrían aumentar el riesgo de aparición de los mismos, se debería siempre hacer una evaluación clínica basal general de las posibles condiciones que podrían aumentar el riesgo de toxicidad del MTX; así como, pruebas de transaminasas (TGO y TGP), urea, creatinina, radiografía de tórax y hemograma, según la tabla N° 3.
- Un punto a tener en cuenta es que uno debería esperar entre 3 a 6 meses para evaluar la respuesta del MTX, pero durante ese tiempo podría ocurrir efectos adversos y/o una evolución no tan favorable de la enfermedad; por tal motivo, antes de pensar en cambiar el FARMEsc, uno debería realizar una valoración clínica y tratar de identificar posibles factores que estén relacionados a la poca tolerancia y/o la baja respuesta del tratamiento. En ese sentido, uno debe valorar cambiar la dosis inicial o partir la dosis total diaria, cambiar la velocidad del incremento de la dosis, evaluar la función renal, aumentar la dosis de ácido fólico, y evaluar la co-medicación que pueda alterar los niveles séricos de MTX.
- El GEG-Local además consideró que era importante colocar un punto de BPC en relación a las mujeres en edad fértil. Ellas deben recibir consejería en planificación familiar, además de ser informadas de los riesgos y efectos adversos del tratamiento durante la gestación. Así mismo las pacientes deben recibir algún método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. Por último, si la paciente llegará a concebir, se suspenderá el tratamiento con MTX y se reevaluará a la paciente con un equipo médico multidisciplinario según corresponda.

- La literatura reporta que son pocos los casos, aproximadamente < 5%, en que los pacientes usuarios de MTX abandonan el tratamiento por los efectos adversos (hepatotoxicidad); en ese sentido, es importante destacar que sólo se suspenderá el MTX si el nivel de transaminasas sobrepasa dos veces el valor normal. Ante una posible hepatotoxicidad, primero el médico deberá evaluar si existen condiciones clínicas o factores adyuvantes que aumenten la probabilidad de tal toxicidad; luego de ello, se podrá reinstaurar la medicación sólo cuando los valores de las transaminasas se hayan normalizado, con una vigilancia estrecha de TGP/TGO y con una dosis menor a la anterior.
- Por último, mencionar que las alternativas cuando no se pueda usar el MTX son LEF y SSZ. El caso de hidroxicloroquina como monoterapia, no ha demostrado ser superior a ninguna de las otras 3 monoterapias; por el contrario, en algunos estudios se ha evidenciado que podría ser una terapia inferior a las otras. Sin embargo, cuando se usa en combinación con otra terapia (FARMEsc) ha demostrado un efecto sinérgico y pocos efectos adversos. De tal manera, que sería la última alternativa a recomendar si uno decide iniciar monoterapia. Sería mucho más adecuado usarlo como parte de una terapia combinada con otro FARMEsc. Con relación a las dosis de LEF, en función a los estudios analizados, se podría iniciar con una dosis de 20 mg por día, estudios han demostrado que la dosis efectiva va de 10 a 20 mg por día. En relación a la dosis de SSZ, los estudios avalan iniciar con una dosis de 500mg por día por la primera semana, luego ir aumentando 500 mg semanal hasta una dosis máxima de 3 gr por día.

Tabla N° 3: Monitoreo y vigilancia de los efectos adversos con el uso de FARMEsc

	Exámenes al inicio del tratamiento	Durante los primeros 3 meses de tratamiento	Entre 3 y 6 meses de tratamiento	Entre 6 y 12 meses de tratamiento	Más de 12 meses de tratamiento
Metotrexato ₁	Hemograma Transaminasas (AST, ALT) Creatinina	Cada 2 a 4 semanas	Cada 1 mes	Cada 3 meses	Cada 3 a 6 meses
	Radiografía de tórax	-	-	-	Anualmente
Leflunomida ₂	Hemograma Transaminasas (AST, ALT) Creatinina	Cada 2 a 4 semanas	Cada 2 a 3 meses	Cada 3 meses	Cada 6 meses
	Radiografía de tórax				Anualmente
Sulfazalacina ₃	Hemograma Transaminasas (AST, ALT)	Cada 2 a 4 semanas	Cada 2 a 3 meses	Cada 3 meses	Cada 6 meses

	Exámenes al inicio del tratamiento	Durante los primeros 3 meses de tratamiento	Entre 3 y 6 meses de tratamiento	Entre 6 y 12 meses de tratamiento	Más de 12 meses de tratamiento
	Creatinina				
Hidroxicloroquina⁴	Hemograma Creatinina Evaluación oftalmológica, campimetría y fondo de ojo. TCO sólo para pacientes con daño macular		-	-	Con factores de riesgo cada año, sin factores de riesgo podría ser luego de 5 años.

1. Los ajustes en las dosis o aparición de alteraciones en los parámetros evaluados pueden indicar una monitorización más estrecha o la suspensión de tratamiento a criterio del médico tratante.
2. La combinación de LEF con MTX requiere una monitorización, más estrecha de las transaminasas.
3. TCO: Tomografía de Coherencia Óptica.
4. Factores de riesgo para daño macular.

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 6

Recomendación:

- En pacientes con diagnóstico de AR, se recomienda iniciar monoterapia con MTX como tratamiento de primera elección.

Recomendación Fuerte a Favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de BPC

- En los pacientes con AR que nunca han recibido FARMEsc y se inicie monoterapia con MTX, la dosis inicial debe ser de 7.5 a 10 mg por semana, e ir aumentando paulatinamente 5 mg por mes, hasta llegar a una dosis máxima de 25 a 30 mg/semanales, según tolerancia y actividad de la enfermedad.
- En los pacientes con AR sin ningún tratamiento actual con FARME, pero con antecedente de haber recibido algún FARMEsc; se sugiere iniciar MTX con una dosis inicial de 15 mg por semana, e ir aumentando 5 mg por mes, hasta llegar como máximo a 25 a 30 mg/semanales, según tolerancia y actividad de la enfermedad.
- Antes de iniciar el tratamiento con MTX, se debe realizar una valoración clínica basal de factores de riesgo para toxicidad del mismo, pruebas de transaminasas (TGO y TGP), urea, creatinina, radiografía de tórax y hemograma.
- Las mujeres en edad fértil deben recibir consejería y coordinar con su médico un método anticonceptivo eficaz. El uso de MTX está contraindicado en el embarazo, por tal motivo si la paciente llegara a concebir, se debe interrumpir el uso de MTX y reevaluar el caso de manera multidisciplinaria.

Recomendación:

- Cuando se inicie el tratamiento con MTX, se debe añadir siempre ácido fólico a una dosis mínima de 5 mg por semana.

Recomendación Fuerte a Favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de BPC

- Si al inicio del tratamiento con MTX, la respuesta no es la adecuada y/o es poco tolerado; valorar cambiar la dosis inicial o partir la dosis total diaria, cambiar la velocidad del incremento de la dosis, aumentar la dosis de ácido fólico, y evaluar la co-medicación que pueda alterar los niveles séricos de MTX.
- Se suspenderá la administración de MTX si las transaminasas sobrepasan 2 veces el valor normal. Luego de una evaluación de posibles causas de hepatotoxicidad; se podrá reinstaurar la medicación cuando los valores de las transaminasas se hayan normalizado, con una vigilancia estrecha de TGP/TGO y con una dosis menor a la anterior.

Recomendación:

- En aquellos pacientes que tengan contraindicación para usar MTX, o tengan que suspenderlo indefinidamente por los efectos adversos; se sugiere iniciar monoterapia con LEF o SSZ, como terapias alternativas de segunda elección.

Recomendación condicional a Favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de BPC

- En los pacientes en los que se decide iniciar terapia con LEF, la dosis inicial debe ser desde 20 mg por día.
- En los pacientes en los que se decida administrar SSZ, la dosis mínima inicial debe ser de 500 mg dos veces por día en la primera semana, luego ir aumentando 500 mg por semana, como máximo hasta 3 gramos por día según tolerancia.

Pregunta 7: En pacientes con Artritis Reumatoide en los que se decide administrar terapia combinada, ¿Cuál terapia combinada con FARMEsc es la clínicamente más efectiva y segura?

Introducción

Los fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FARMEsc) son un grupo de medicamentos no biológicos que suprimen la actividad de la enfermedad y ralentizan la progresión radiológica en AR (AR), lo que resulta en una mejoría de los síntomas y una reducción de la discapacidad a largo plazo. (76)

Los FARMEsc se deben iniciar lo antes posible en un paciente diagnosticado con AR.(77) Existen estrategias de tratamiento que incluyen monoterapia, monoterapia secuencial, terapia combinada paralela, terapia intensiva y terapia reductora. (76) En la actualidad no está claro qué FARME o qué estrategia de tratamiento con FARME es la más efectiva, tanto para los recién diagnosticados con AR como para aquellos pacientes con AR establecida. (6)

La evidencia disponible recomienda la utilización de un FARMEsc en monoterapia que usualmente es MTX (MTX) o de algún agente alternativo como hidroxicloroquina (HCQ), LEF (LEF) o SSZ (SSZ), en caso de alguna contraindicación; sin embargo, en los pacientes resistentes a la terapia inicial o pacientes de pobre pronóstico, es usual requerir alguna de las estrategias de tratamiento alternas. (78)

En esta sección, evaluaremos cuál es la terapia combinada paralela más efectiva considerando estas a las terapias combinadas dobles y triples en el contexto de desenlaces críticos como remisión, actividad de la enfermedad, funcionalidad, erosión radiográfica y eventos adversos.

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

Para responder a la pregunta clínica se formuló la siguiente pregunta PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
7	Pacientes con AR	Terapia combinada con FARMEsc / Terapia combinada con FARMEsc	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión • Actividad de la enfermedad • Funcionalidad • Calidad de vida • Erosión radiográfica • Efectos adversos

Búsqueda de RS para la PICO N°7

Para esta PICO, se realizó una búsqueda sistemática de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 3**) o RS realizadas en GPC (**Anexo N° 2**).

A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Graudal (79)	14	Octubre, 2010	2*	-Erosión radiográfica

*Esta RS responde a la pregunta a partir de evidencia indirecta

Búsqueda de ECA para la PICO N°7

Como no se encontraron RS para responder todos los desenlaces de la PICO N°7, se realizó una búsqueda sistemática de ECA publicadas como artículo científico (**Anexo N° 3**).

A continuación, se resumen las características de los ECA encontrados:

ECA	Riesgo de sesgo	Intervención y control	Número de participantes por brazo	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Ghosh 2008 (80)	Alto	Terapia combinada de SSZ y HCQ vs. terapia combinada de MTX y HCQ	N= 110 (terapia combinada de SSZ y HCQ=56, terapia combinada de SSZ y HCQ =54)	-Remisión (crítico) -Actividad de la enfermedad (crítico)
Calgunery 1999 (81)	Alto	Terapias combinadas dobles de MTX y SSZ o MTX y HCQ vs. terapia combinada triple de MTX, SSZ y HCQ	N= 120 (terapia combinada de MTX y SSZ=30, terapia combinada de MTX y HCQ=30, terapia combinada de MTX,SSZ y HCQ =60)	-Remisión (crítico) -Erosión radiográfica
Verschuere 2017 (82)	Alto	Terapia combinada de MTX y LEF vs. terapia combinada de MTX y SSZ	N= 191 (terapia combinada de MTX y LEF=98, terapia combinada de MTX y SSZ =93)	-Remisión (crítico) -Actividad de la enfermedad (crítico) -Funcionalidad (crítico) -Eventos adversos.

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:

PICO 7: terapia combinada de FARMEsc vs terapia combinada de FARMEsc:

- Remisión
 - Debido a que ninguna RS contó con este desenlace, en julio del 2019, se realizó una búsqueda de novo de ECA con los términos de búsqueda que se detallan en el Anexo N° 2. En dicha búsqueda se encontró 3 ECA para el desenlace remisión: Ghosh(80), Verschuere(82) y Calgunery(81).
 - El estudio de Ghosh et al. evaluó la terapia combinada de **SSZ y HCQ** vs. terapia combinada de **MTX y HCQ** para el desenlace remisión mediante el DAS a los 6 meses en pacientes con AR que no habían recibido FARME. Se encontró que no existe diferencia entre ambas intervenciones (RR = 1,48; IC al 95% de 0,84 a 2,62).

- El estudio de Calgunery et al evaluó las terapias combinadas dobles de **MTX y SSZ o MTX y HCQ** vs. terapia combinada triple de **MTX, SSZ y HCQ** para el desenlace remisión mediante el ACR25 a los 6 meses. Se encontró que no existe diferencia entre ambas intervenciones (RR = 0,72; IC al 95% de -0,34 a 0,009).
- El estudio de Verschuere et al evaluó la terapia combinada de MTX y LEF vs. terapia combinada de **MTX y SSZ** para el desenlace remisión el DAS a los 6 meses y a los 12 meses en pacientes con AR de pobre pronóstico. Para el DAS28 a los 6 meses, se encontró que existe un efecto a favor sobre la intervención con MTX y LEF (RR = 1,03 con un IC al 95% de 0,92 a 1,15). Para el DAS28 a los 12 meses se encontró que no existen diferencias entre ambas intervenciones (RR = 0,97 con un IC al 95 de 0,78 a 1,2).
- El GEG consideró utilizar ambos ECA y valorar su evidencia debido a que evaluaron distintas intervenciones de interés para un mismo desenlace.
- **Actividad de la enfermedad**
 - Debido a que ninguna RS contó con este desenlace, en julio del 2019, se realizó una búsqueda de novo de ECA con los términos de búsqueda que se detallan en el Anexo N° 2. En dicha búsqueda se encontró 2 ECA para el desenlace actividad de la enfermedad: Ghosh(80) y Verschuere(82).
 - El estudio de Ghosh et al evaluó la terapia combinada de **SSZ y HCQ** vs. terapia combinada de MTX y HCQ para el desenlace actividad de la enfermedad mediante el DAS28 a los 6 meses en pacientes que no habían recibido FARMEsc. Se encontró que no existió diferencias entre ambas intervenciones (MD = -0,8 con un IC de -1,4 a 0,2).
 - El estudio de Verschuere et al evaluó la terapia combinada de MTX y LEF vs. terapia combinada de **MTX y SSZ** para el desenlace actividad de la enfermedad mediante el DAS28 a los 6 meses y a los 12 meses en pacientes con AR de mal pronóstico. Para el DAS28 a los 6 meses, no se encontró diferencia entre ambas intervenciones (MD = 0,4; IC al 95% de -0,05 a 0,75). Para el DAS28 a los 12 meses, no se encontró diferencia entre ambas intervenciones (MD = -0,2 con un IC 95% de -0,24 a 0,64).
 - El GEG consideró utilizar ambos ECA y valorar su evidencia debido a que evaluaron distintas intervenciones de interés para un mismo desenlace.
- **Funcionalidad**
 - Debido a que ninguna RS contó con este desenlace, en julio del 2019, se realizó una búsqueda de novo de ECA con los términos de búsqueda que se detallan en el Anexo N° 2. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA para el desenlace funcionalidad: Verschuere(82) en pacientes que no habían recibido FARME.
 - El estudio de Verschuere et al evaluó la terapia combinada de MTX y LEF vs. terapia combinada de MTX y SSZ para el desenlace funcionalidad evaluado a partir del cambio en funcionalidad del HAQ a los 6 meses y a los 12 meses en pacientes con AR de mal pronóstico. Para el HAQ a los 6 meses, se encontró una MD de 0,1 con un IC de -0,007 a 0,27. Para el HAQ a los 12 meses, se encontró una MD de 0,1 con un IC de -0,09 a 0,29.
 - El GEG consideró utilizar este único ECA y valorar su evidencia para la realización de las recomendaciones.

- Calidad de vida
 - No se encontró evidencia disponible para este desenlace en la búsqueda sistemática de RS y de ECA con los términos de búsqueda que se detallan en el Anexo N° 2.

- Erosión radiográfica
 - Para este desenlace se contó con una RS: Graudal (79) que evaluó la diferencia entre la puntuación de erosión radiográfica de seguimiento con respecto a la puntuación de la radiografía basal.
 - La RS de Graudal et al (79) evaluó la terapia combinada tripe de MTX, SSZ y HCQ vs. La terapia combinada doble de MTX y HCQ para el desenlace erosión radiográfica mediante un análisis indirecto. No se encontró diferencia entre ambas intervenciones (WMD de 0,14; IC 95% de -0,003 a 0,31) con un efecto a favor para la terapia triple.
 - El GEG consideró necesario actualizar la RS de Graudal debido a que su búsqueda fue de hace más de cinco años (octubre del 2010).
 - Para actualizar la RS de Graudal, durante julio del 2019 se realizó una búsqueda de ECA desde octubre del 2010, con los términos de búsqueda que se detallan en el Anexo N° 2. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA para el desenlace de erosión radiográfica: Verschuere(82).
 - El GEG consideró que los resultados de este último ECA era similar a los de la RS de Graudal, por lo cual se optó por usar la RS de Graudal para tomar decisiones para esta pregunta.

- Eventos adversos
 - Debido a que ninguna RS contó con este desenlace, en julio del 2019, se realizó una búsqueda de novo de ECA con los términos de búsqueda que se detallan en el Anexo N° 2. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA para el desenlace retiro por eventos adversos: Verschuere(82).
 - El estudio de Verschuere et al (82) evaluó la terapia combinada de MTX y LEF vs. terapia combinada de MTX y SSZ para el desenlace retiro por eventos adversos en pacientes que no habían recibido FARME. Se encontró un efecto protector de MTX y LEF (RR de 0,51; IC al 95% de 0,05 a 5,4). Sobre la base de este resultado en este ECA, se encontró que no existen diferencias entre las terapias dobles para el desenlace abandono por eventos adversos.
 - El GEG consideró utilizar este único ECA y valorar su evidencia para la realización de las recomendaciones.

Certeza global de la Evidencia

Según la valoración de la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, se determinó que la certeza global para esta recomendación fue MUY BAJA (**Anexo N° 5**)

De la evidencia a la Recomendación

Para la elaboración de la recomendación se siguió la metodología GRADE: Marcos EtD (**Anexo N° 5**)

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que al comparar las terapias combinadas dobles de MTX y SSZ vs MTX y LEF, y de HCQ y SSZ vs. HCQ y MTX, encontramos un efecto a favor en la combinación de **MTX y SSZ en terapias dobles** para el desenlace actividad de la enfermedad a los seis meses, especialmente en pacientes con factores de pobre pronóstico; y por otra parte, que al comparar la terapias triples de **MTX, SSZ y HCQ** vs. las terapias combinadas dobles de MTX y SSZ o MTX y HCQ, encontramos un efecto a favor de las terapias triples para el desenlace remisión. Al ser estos desenlaces críticos y considerar un beneficio para los pacientes con AR y sin diferencias significativas en cuanto a efectos adversos, que podría ser preferido tanto por los médicos como por los pacientes/familiares, que serían además alternativas relativamente factibles y no costosas; se decidió formular una recomendación **a favor de** utilizar la terapia combinada doble de MTX y SSZ, y la terapia triple de MTX, SSZ y HCQ, según las características individuales de los pacientes y el criterio médico.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la certeza de la evidencia fue de muy baja, que los beneficios superan a los riesgos en escenarios específicos, siendo además el tratamiento con terapias combinadas aceptable por la mayoría de los pacientes con AR y por los especialistas, siendo relativamente factible, se decidió emitir una recomendación **condicional**.

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

- La evidencia no proporciona suficiente información respecto a la aparición de eventos adversos en la utilización de terapias combinadas; sin embargo, en el ensayo aleatorizado de Kremer et al. (83) se ha reportado una alta frecuencia de toxicidad especialmente hepática y gastrointestinal frente a la utilización de terapias combinadas de MTX con LEF. En ese sentido, se recomienda la monitorización estrecha de enzimas hepáticas y perfil hematológico. En ese sentido, cuatro guías publicadas previamente han recomendado la monitorización estrecha de aquellos pacientes en los que se utilice terapias combinadas, especialmente, en la combinación de MTX y LEF. (Ver tabla 3)
- En los pacientes en los cuales se indique la administración de HCQ o CQ, se debe siempre de realizar un estudio oftalmológico para evaluar el estatus basal de la retina y descartar alguna enfermedad oftalmológica que pueda aumentar los efectos adversos de las terapias en mención. Asimismo, también es pertinente realizar controles oftalmológicos al menos 2 veces al año para evaluar los posibles efectos adversos retinianos con esta terapia.
- La prescripción de terapias combinadas podría contemplar la reducción de la dosis de uno de los FARMEsc en un contexto de toxicidad hepática. Ello fue descrito en el estudio de Gupta(84) donde la reducción de la dosis de LEF de 20mg/día a 10mg/día en terapia combinada con MTX normalizó los niveles de enzimas hepáticas. La GPC mexicana, sugiere que se puede considerar la reducción de la dosis de alguno de los FARMEsc; sin embargo, la evidencia al respecto es limitada. El GEG considera que a criterio médico se podría reducir las dosis, siempre que haya una monitorización estrecha de la toxicidad y no haya un compromiso significativo de la eficacia del tratamiento.

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 7

Recomendación:

- En pacientes con diagnóstico de AR, se sugiere utilizar una terapia combinada doble o triple, cuando exista una respuesta inadecuada a la terapia a los 3 meses o cuando no se haya alcanzado el objetivo del tratamiento a los 6 meses.

Recomendación Condicional a favor

Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

- En pacientes con diagnóstico de AR, en los que se decide iniciar terapia combinada doble, se sugiere usar terapias basadas en MTX como las de primera elección: MTX más SSZ o MTX más LEF o MTX más HCQ.

Recomendación Condicional a favor

Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

- En pacientes con diagnóstico de AR, en los que se decide iniciar terapia combinada triple, se sugiere usar: MTX más HCQ más SSZ.

Recomendación Condicional a favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de BPC

- Se debe vigilar la toxicidad ante el uso de FARMEsc especialmente a nivel hematológico, hepático y pulmonar.
- En los pacientes en los que se decide usar HCQ, la dosis no debe ser > 5mg/kg; y si se decide usar CQ la dosis no debe ser > 2.3mg/kg.
- En los pacientes en los que se decide usar HCQ o CQ, se debe realizar siempre una evaluación oftalmológica basal y luego del quinto año de tratamiento si es que no existen factores de riesgo. Si existen factores de riesgo para enfermedad macular (enfermedad renal con tasa de filtración glomerular disminuida, uso de tamoxifeno, ingestión de dosis mayores a 5mg/kg de HCQ y mayores a 2.3mg/kg de CQ), las evaluaciones oftalmológicas deben realizarse anualmente.
- Se puede considerar la reducción de la dosis de alguno de los FARMEsc en terapias combinadas, en el contexto de toxicidad hepática siempre y cuando no haya compromiso significativo de la eficacia del tratamiento.

Pregunta 8: En pacientes con Artritis Reumatoide, ¿el uso de Corticoides Sistémicos es clínicamente efectivo y seguro?

Introducción

Los Corticoides Sistémicos han sido usados en AR desde hace más de 70 años, desde entonces han formado parte de la terapia hasta la actualidad. Sin embargo, a medida que fueron transcurriendo los años se identificaron varios efectos adversos. Desde entonces se ha tratado de encontrar un balance positivo entre los beneficios y los efectos adversos del uso de CS. Por tal motivo se han realizado estudios con varios tipos de CS, a diversas dosis, diferentes esquemas de administración, etc. Todo esto con el objetivo de optimizar el uso CS en AR. Es por esto, que es necesario determinar en qué momento de la enfermedad, a qué dosis, y por cuanto tiempo es más beneficioso y seguro administrar CS en AR.

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

Para responder a la pregunta clínica se formularon las siguientes preguntas PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
8	Pacientes con AR	CS vs placebo o no tratamiento con CS	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión • Respuesta • Actividad de enfermedad • Calidad de vida • Funcionalidad • Progresión radiológica • Eventos adversos

Búsqueda de RS para la PICO N°8

Para esta PICO, se realizó una búsqueda sistemática de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 3**) o RS realizadas en GPC (**Anexo N° 2**).

A continuación, se resumen las características de las RS incluidas para los desenlaces priorizados

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	N° de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados en la RS	Comparaciones
RS de GPC NICE (2018)	14	Octubre 2017	10 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad de la enfermedad • Calidad de vida • Funcionalidad • Remisión • Respuesta 	GPC. RS y MA de varios tipos de intervenciones

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	N° de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados en la RS	Comparaciones
Donahue 2018	12	Hasta Abril del 2017	41 ECA, 4 observacionales y 4 ensayo clínico de 1 brazo	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad de enfermedad • Respuesta • Funcionalidad: HAQ • Efectos adversos • Retiros 	NMA para AR temprana.
Gorter 2010	7	Hasta 2008	10 ECAs	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión • Respuesta • Actividad de la enfermedad • Funcionalidad 	Análisis de los estudios de CS
Gaujoux-Viala 2013	6	2009 hasta 2013	5 ECAs	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión • Respuesta • Actividad de la enfermedad • Funcionalidad 	Análisis de los estudios de CS
Chatzidionysiou 2016	6	2103 a 2016	4 ECAs	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión • Respuesta • Actividad de la enfermedad • Funcionalidad 	Análisis de los estudios de CS
Dixon 2011	11	Hasta del 2010	21 ECAs y 42 observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de infección por uso de CS a bajas dosis 	RS y MA
Kirwan 2007	13	Hasta el 2007	15 ECAs	<ul style="list-style-type: none"> • Progresión radiológica 	RS y MA de CS
Ruyssen-Witrand 2011	10	Hasta el 2009	37 estudios	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo cardiovascular 	RS y MA

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:

PICO 8: CS vs placebo o no tratamiento:

- Para este desenlace se contó con varias RS. Las principales RS que se tomaron en consideración fueron: la RS de la GPC de NICE (2018)(32), Gorter et al. (2010)(85), Gaujoux-Viala et al. (2013)(86), Chatzidionysiou et al. (2016)(21), y Kirwan et al. (2007)(87). Estas RS fueron las que respondieron nuestra pregunta PICO, evaluaron los desenlaces planteados y fueron las de mayor relevancia y/o calidad.
- Remisión
 - En la RS de Gaujoux-Viala et al. (2013) se encontró que el uso de CS obtuvo mejores resultados en remisión medida con los criterios de remisión del EULAR

tanto a las 12 semanas como a las 52 semanas (remisión con CS(21 a 37% versus 3 a 11% sin CS). Asimismo en otro ECA se encontró porcentajes mayores de remisión medida con el DAS28 a las 52 semanas (44% de remisión en el grupo de CS versus 27% en el grupo sin CS). Por otro lado, en la RS de Chatzidionysiou et al. (2016) se encontró un ECA que encontró un mayor porcentaje de remisión medido con DAS28 a las 16 semanas.

- Respuesta

- En general las RS encontradas, hallaron mejores resultados en relación a la respuesta con el uso de CS en comparación al placebo o no tratamiento. En la RS de Gaujoux-Viala et al. (2013) un ECA evaluó respuesta con el ACR 70 a las 104 semanas de tratamiento y encontró casi el doble de respuesta en comparación al grupo control. En la RS de Chatzidionysiou et al. (2016), encontró un ECA que evidenció un ACR 20 muy superior que el grupo control a las 12 semanas de tratamiento.

- Progresión Radiológica

- La RS que evaluó de manera más sólida este desenlace fue la RS de Kirwan et al. (2007)(87). Ellos encontraron que en los pacientes que usaron CS, el score de erosión al año fue menor (SMD: -0.39; IC 95%: -0.52 a -0.26) que en el grupo control, resultado similares se encontraron a los 2 años (SMD: -0.40; IC 95%: -0.56 a -0.24); asimismo los pacientes que usaron CS tuvieron una probabilidad 40% menor de progresión radiológica al año de seguimiento, que el grupo control (RR = 0.60; IC 95%: 0.48 a 0.74). Hallazgos similares se encontraron cuando se adicionaron a la monoterapia con FARMEsc (SMD: -0.38; IC 95%: -0.51 a -0.25) o a la terapia combinada con FARMEsc. Estos hallazgos también se encontraron ya sea con un tratamiento menor o mayor de 26 semanas.

- Efectos Adversos

- Los CS se han asociado desde hace mucho tiempo con diversos efectos adversos. A continuación, detallaremos los principales efectos adversos encontrados en las RS.
- Riesgo y mortalidad cardiovascular: Se encontró sólo una RS, fue la de Ruysen-Witrand et al. (2011)(88). Ellos evaluaron el riesgo cardiovascular con dosis bajas de corticoides (dosis < 10mg/día de prednisona). La RS encontró que los pacientes con AR que usaron CS a bajas dosis tuvieron mayor riesgo de Infarto de miocardio (IMA) (HR = 1.7; IC 95%: 1.2 a 2.3), accidentes cerebro vasculares (ACV) (OR = 4.36; IC 95%: 1.60 a 11.90), y mortalidad cardiovascular (HR = 2.03; IC 95%: 1.25 a 3.32).
- Densidad Mineral ósea (DMO) y riesgo de fracturas: Se encontró una RS de ECA, en esta RS de Blavnsfeldt et al. (2018)(89) no se encontró cambios en la DMO tanto en la columna vertebral (SMD = -0.02; IC95%: -0.16 a 0.12) como en la cadera (SMD = -0.11; IC95%: -0.25 a 0.02), pero debemos tomar en cuenta que el seguimiento fue corto y los criterios de inclusión de los ECA fueron selectivos y la RS fue auspiciada por un laboratorio. Por otro lado, en la RS de Lee (2008) (90) que incluyó pacientes con AR que recibieron dosis bajas de CS (< 10mg/d) y tuvieron un mayor tiempo de seguimiento. Se encontró una diferencia significativa de la DMO en la columna lumbar en los que recibieron CS en

comparación a los controles (SMD = -0.48; IC95%: -0.82 a -0.15), aunque esto no fue evidente en la cadera (SMD = -0.22; IC95%: -0.66 a 0.21); haciendo un análisis por subgrupos en relación al cambio de DMO; se encontraron cambios significativos tanto en la columna lumbar (SMD = -0.35; IC95%: -0.62 a -0.08) como en la cadera (SMD = -0.49; IC95%: -0.91 a -0.07).

- Riesgo de Infección: para este desenlace se identificaron 2 RS. Una RS fue la de Ruysen-Witrand et al. (2010)(91) quienes evaluaron el riesgo de infección en pacientes con AR con dosis bajas de CS, pero sólo realizaron un análisis descriptivo y abarcó pocos estudios. Dixon et al. (2011)(92), realizaron una RS de ECA y de estudios observacionales. En el MA de los ECAs, la muestra fue de tan solo 1026 pacientes, y no se encontró una asociación entre el uso de CS y el riesgo de infección (RR = 0.97; IC 95% 0.69 a 1.36).

Certeza global de la Evidencia

Según la valoración de la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, se determinó que la certeza global para esta recomendación fue BAJA (**Anexo N° 5**)

De la evidencia a la Recomendación

Para la elaboración de las recomendaciones se siguió la metodología GRADE: Marcos EtD (**Anexo N° 5**)

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que se ha encontrado un beneficio favorable con el uso de CS tanto en remisión, actividad de la enfermedad, progresión radiológica, funcionalidad y dolor; pero se encontraron importantes efectos adversos con el uso de corticoides, como el aumento del riesgo cardiovascular, disminución significativa de la DMO y un aumento del riesgo de infecciones; haciendo un balance entre los beneficios y daños, el GEG-Local decidió emitir una recomendación **a favor del** uso de CS en los pacientes con AR.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la certeza de la evidencia fue de baja para los desenlaces de eficacia y seguridad, que los beneficios superan a los riesgos en dosis bajas de CS y por un tiempo corto (< 6 meses), siendo además el uso de CS aceptable por la mayoría de los pacientes y por los especialistas, y siendo factible, se decidió emitir una recomendación **condicional**.

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

- Debido a las complicaciones cardio-metabólicas del uso de CS, se indica que siempre se debe evaluar las comorbilidades subyacentes y los factores de riesgo de complicaciones del uso de CS en los pacientes con AR. Esto implica una evaluación cardiológica, evaluación endocrinológica, evaluación de la DMO, evaluación nutricional, evaluación oftalmológica, así como evaluar factores como la edad, fragilidad, e interacciones medicamentosas.
- Si se decide iniciar CS, pero el paciente tiene comorbilidades importantes que podrían descompensarse por el uso de CS, se deberá realizar un monitoreo y manejo estrecho de las comorbilidades con los médicos especialistas respectivos. El tener alguna comorbilidad no contraindica el uso de CS, pero si se deberá valorar los beneficios y los riesgos de su administración.
- Si luego de 3 meses con CS, el paciente sigue usando dosis > 7.5 mg/día de prednisona, se deberá valorar el uso de suplemento de vitamina D, calcio y/o terapia con anti-resortivos. Las RS de Blavnsfeldt et al. (2018)(89) y la de Lee et al. (2008)(90) han demostrado el riesgo de cambios en la DMO y fracturas vertebrales, con el uso prolongado de dosis de 10 mg/d de prednisona; por tal motivo, es necesario valorar factores de riesgo adicionales que aumentarían el riesgo de disminución de la DMO y de fracturas, y valorar según esto suplementos para evitar los desenlaces óseos negativos.
- La metilprednisolona parenteral y el uso de dosis altas de corticoides sistémicos podría ser usado en pacientes con actividad severa y/o compromiso sistémico o extraarticular, luego de lo cual se debería utilizar una estrategia para de-escalar la dosis y no prolongar su uso por más de 6 meses.

Formulación de las Recomendaciones

PICO 8

Recomendación:

- En pacientes con diagnóstico de AR, que inicien tratamiento con FARMEsc o cambien el tratamiento a otro esquema de FARMEsc por respuesta inadecuada, se sugiere el uso de CS a bajas dosis en las mañanas (prednisona ≤ 7.5 mg/día), idealmente durante 2 a 3 meses, y no por más de 6 meses.

Recomendación Condicional a favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de BPC:

- Se debe evaluar siempre las comorbilidades subyacentes y los factores riesgo de complicaciones del uso de CS en los pacientes con AR.
- Si se decide iniciar CS, pero el paciente tiene comorbilidades importantes que podrían verse exacerbadas por el uso de CS, se deberá realizar un monitoreo y manejo estrecho de las comorbilidades con los médicos especialistas respectivos.
- Si luego de 3 meses el paciente sigue usando CS se deberá valorar el uso de suplemento de vitamina D, calcio y terapia con anti-resortivos disponibles.
- La metilprednisolona parenteral y el uso de dosis altas de corticoides sistémicos podrían ser usados en pacientes con actividad severa y/o compromiso sistémico o extraarticular, luego de lo cual se debería utilizar una estrategia para de-escalar la dosis y no prolongar su uso por más de 6 meses.

Pregunta 9: En pacientes con Artritis Reumatoide, ¿el uso de Corticoides Locales Intraarticulares es clínicamente efectivo y seguro?

Introducción

Las inyecciones intra-articulares consisten en la introducción de drogas antiinflamatorias en el espacio intraarticular con la intención de disminuir la inflamación y provocar la atrofia del “pannus” (tejido sinovial hipertrofiado activo que contiene citoquinas y proteinasas que destruyen las articulaciones) (93, 94).

Muchas drogas anti-inflamatorias se han administrados de manera intraarticular, pero los corticoides continúan siendo los más usados para este procedimiento (94).

Los corticoides a nivel articular en pacientes con AR producen un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor temporal al reducir el flujo de sangre sinovial y desactivar la producción de mRNA y proteínas (colagenasa -enzima proteolítica-, antígenos leucocitario humano, inhibidor tisular de metaloproteinasas y componentes del complemento C2 y C3 de la respuesta inmunitaria) presentes en el revestimiento sinovial y responsables de su destrucción (93, 95).

Las inyecciones intraarticulares pueden ser necesarias al inicio o durante la terapia con FARME si los pacientes presentan articulaciones activas.

Los corticoides intraarticulares han sido usados por muchas décadas, pero no existe evidencia sólida de su eficacia y seguridad, por lo que el GEG consideró importante formular esta pregunta.

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
9	Pacientes con AR	Corticoides locales Intraarticulares / Placebo o control	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad de la enfermedad (DAS28, ACR, CDAI, SDAI) • Funcionalidad (HAQ) • Calidad de vida • Rigidez matutina • Articulaciones inflamadas • Dolor • Efectos adversos

Búsqueda de RS para la PICO N°9

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 2**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 3**). Al no encontrarse ninguna RS, se realizó una búsqueda de ECA (**Anexo N° 3**).

Se realizó una búsqueda sistemática de RS, pero no se encontró ninguna, por lo que se decidió realizar una búsqueda sistemática de ECAs, encontrándose 3 ECAs: Menon et al. (2014) (96), Conaghan et al. (2003) (97), y Haugeberg et al. (2011) (98). Se encontró que la guía NICE 2009 (99) incluyó el ECA de Vliet-Daskalopoulou et al. (1987) (100) que no fue recuperado en nuestra búsqueda sistemática, sin embargo, se decidió incluir al cuerpo de evidencia.

Evidencia por cada desenlace:

PICO 9: Corticoides locales (Intra-articulares) vs placebo:

- Actividad o severidad de la Enfermedad:
 - El ECA de Vliet-daskalopoulou et al. (1987) (100) mide la severidad de la enfermedad como el promedio de la suma de los puntajes de dolor, sensibilidad y duración de la rigidez matutina en la rodilla tratada, y encontró que las inyecciones intraarticulares con rimexolona de 10mg, 20 mg, y 40 mg eran estadísticamente más efectivos que el placebo hasta el día 7, 28 y 56 respectivamente (p=0,01).
 - El ECA de Menon et al. (2014) (96) comparó el uso de MTX (MTX) más acetona de triamcinolona intraarticular contra solo MTX. Mide la actividad de enfermedad mediante el DAS28 basal, a las 6 y 12 semanas de tratamiento. El grupo metodológico usó estos datos para analizar la diferencia del puntaje de actividad de enfermedad base al puntaje a las 6 y 12 semanas. Se encontró que el puntaje del grupo intervención (MTX + acetona de triamcinolona) disminuyó 2.249 puntos menos que el grupo control (solo MTX) a las 6 semanas, y 1.619 puntos menos a las 12 semanas (los datos no permitieron calcular IC).
 - El ECA de Conaghan et al. (2003) (97) compara el uso de metilprednisolona intraarticular contra no uso. Mide la actividad de la enfermedad mediante la escala Visual Analog Score (VAS) y señala el promedio y el error estándar de la puntuación de score VAS basal y a los 3 meses. El grupo metodológico utilizó estos datos para analizar el cambio de los puntajes a los 3 meses con un intervalo de confianza. Así se encontró que el grupo intervención (metilprednisolona de 30 – 300mg) disminuyó 4.3 puntos menos (IC: -5.06 a -3.54) que el grupo control a los 3 meses.

- Dolor: medido con la escala VAS
 - El ECA de Menon 2014 et al. (96) compara el uso de MTX (MTX) más acetona de triamcinolona intraarticular contra solo MTX. Señala el promedio de la puntuación de score VAS basal, a las 6 y 12 semanas. El grupo metodológico usó estos datos para analizar la diferencia del puntaje de actividad de enfermedad base al puntaje a las 6 y 12 semanas. Se encontró que el grupo intervención (MTX + acetona de triamcinolona) disminuyó 28.2 puntos menos que el grupo control (solo MTX) a las 6 semanas, y 21 puntos menos a las 12 semanas (los datos no permitieron calcular IC).

- Capacidad funcional medida mediante prueba de HAQ:
 - El ECA de Menon 2014 et al. (96) compara el uso de MTX (MTX) más acetona de triamcinolona intraarticular contra solo MTX. Solo reporta el cambio del puntaje de HAQ a las 12 semanas. Encontró que el grupo intervención (MTX + acetona de triamcinolona) disminuyó 0.24 puntos menos que el grupo control (solo MTX) a la evaluación de 12 semanas.
 - El ECA de Conaghan et al. (2003) (97) comparó el uso de metilprednisolona intraarticular contra no uso. Se reportó la mediana y rango intercuartílico del puntaje de HAQ basal y a los 3 meses. Se encontró que la mediana(rango) basal del grupo intervención (metilprednisolona de 30 – 300mg) fue de 10(0-24) y del grupo

comparador fue de 11(0-22); a los 3 meses, la mediana(rango) de HAQ en el grupo intervención fue de 7(0.21) y en el grupo control fue 6.5(0-21).

- Cambio en el número de articulaciones inflamadas:
 - El ECA de Menon et al. (2014) (96) compara el uso de MTX (MTX) más acetona de triamcinolona intraarticular contra solo MTX. Señala el promedio de articulaciones inflamadas basal, a las 6 y 12 semanas. El grupo metodológico usó estos datos para analizar la diferencia del puntaje de actividad de enfermedad base al puntaje a las 6 y 12 semanas. Se encontró que el grupo (MTX + acetona de triamcinolona) disminuyó 4.2 articulaciones inflamadas menos que el grupo control (MTX) a las 6 semanas, y 4.88 articulaciones inflamadas menos a las 12 semanas.
 - En el ECA de Conaghan et al. (2003) (97) se comparó el uso de metilprednisolona intraarticular contra no uso. Señala el promedio y el error estándar del número de articulaciones inflamadas en la línea base y a los 3 meses. El grupo metodológico utilizó estos datos para analizar el cambio de los puntajes a los 3 meses con un intervalo de confianza. Así se encontró que el grupo intervención (metilprednisolona de 30 – 300mg) disminuyó 3 articulaciones inflamadas menos (IC : -3.53 a -2.47) que el grupo control a los 3 meses.
- Cambio en la duración de la rigidez matutina:
 - El ECA de Conaghan et al. (2003) (97) comparó el uso de metilprednisolona intraarticular contra no uso. Señaló el promedio y el error estándar de la duración de rigidez matutina en la línea base y a los 3 meses. El grupo metodológico utilizó estos datos para analizar el cambio de los puntajes a los 3 meses con un intervalo de confianza. Así se encontró que el grupo intervención (metilprednisolona de 30 – 300mg) disminuyó 25.8 minutos menos (IC: -24.78 a -26.82) que el grupo control a los 3 meses.
- Efectos adversos – Pérdida de densidad ósea
 - El ECA de Haugeberg et al. (2010) (98) compara el uso de MTX (MTX) más metilprednisolona intraarticular contra solo MTX. Reporta una menor pérdida de densidad mineral ósea (DMO) medida a los 3 meses, en falange proximal completa dígitos 2-5 y falange proximal dígitos 2-5 en el grupo intervención (MTX + Metilprednisolona) en comparación con el grupo control (solo MTX), esta diferencia fue estadísticamente significativa, aunque no se reportaron las cifras. Sin embargo, no halla diferencia significativa en la evaluación de DMO en el conjunto de articulaciones de ambas manos, ni en las articulaciones de las falanges metacarpianas proximales (MCP 2 – 5).

Certeza de la Evidencia Evaluada

Según la valoración de la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, se determinó que la certeza global de la evidencia para esta recomendación fue MUY BAJA (**Anexo N° 5**)

De la evidencia a la recomendación

Para la emisión de la recomendación se siguieron los Marcos EtD (Evidence To Decision) según la metodología GRADE: **(Anexo N° 5)**

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la Recomendación:** El GEG consideró que la evidencia, sumada a la experiencia clínica, muestra una tendencia a favorecer el uso de corticoides IA y que la intervención responde a los valores y preferencias de los pacientes, por ende, decide emitir **una recomendación a favor**.
- **Fuerza de la Recomendación:** El GEG también tomó en cuenta la muy baja certeza de la evidencia y los posibles efectos adversos decide otorgarle una **recomendación condicional**.

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

- Se consideró necesario incluir las dosis y la frecuencia del tratamiento con corticoides intraarticulares en coherencia a las GPC de México y Australia (101, 102) y a la disponibilidad de los recursos de EsSalud. Por ello se decidió establecer como punto de BPC: en articulaciones grandes se dará la dosis de 40-50 mg de acetona de triamcinolona o equivalentes; en articulaciones medianas se dará la dosis de 20-25 mg de acetona de triamcinolona o equivalentes; en articulaciones pequeñas se dará dosis de 10-15 mg de acetona de triamcinolona o equivalentes; adicionalmente el GEG, en base a su experiencia decidió incluir un punto en cuanto a la cantidad máxima de infiltraciones en el año, con el propósito de evitar efectos adversos de los corticoides.

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

<p>PICO 9</p> <p>Recomendación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con AR activa en los que se ha iniciado terapia con FARME, se está cambiando de terapia, o tengan alguna articulación persistentemente inflamada, se sugiere el uso de corticoide intraarticular. <p>Recomendación Condicional a favor</p> <p>Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)</p> <p>Puntos de BPC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En articulaciones grandes se dará la dosis de 40-50 mg de acetona de triamcinolona o equivalentes. • En articulaciones medianas se dará la dosis de 20-25 mg de acetona de triamcinolona o equivalentes. • En articulaciones pequeñas se dará dosis de 10-15 mg de acetona de triamcinolona o equivalentes. • No se debería realizar más de tres infiltraciones intraarticulares por año.

Pregunta 10: En pacientes con Artritis Reumatoide que alcanzaron la remisión clínica, ¿Se debería utilizar la ecografía como método para confirmar la remisión clínica?

Introducción

Para establecer remisión en pacientes con AR se suele se medir la actividad de la enfermedad a través de escalas clínicas tales como: DAS28, SDAI o CDAI; sin embargo, se ha evidenciado que únicamente la evaluación clínica no garantiza la total ausencia de la actividad de la enfermedad. En estudios previos realizados con ecografía, se ha encontrado signos de sinovitis (enfermedad activa) en pacientes considerados en remisión clínica, esto definitivamente podría tener un impacto en la progresión y recaídas de la enfermedad (103).

La ecografía es una técnica imagenológica que ofrece una evaluación más exacta del tejido blando, se usa para el diagnóstico, pronóstico y hasta para la evaluación del objetivo terapéutico en pacientes con AR(104). Su habilidad para detectar sinovitis es comparable a la resonancia magnética, ambas muy superiores a la evaluación clínica(105). Existen dos tipos de ecografía: Ecografía en Escala de Grises y el Doppler de Poder. El primero ofrece una imagen en blanco y negro que permite la visualización de hipertrofia sinovial, mientras que el segundo detecta vascularidad sinovial, lo que permite diferenciar entre sinovitis activa o inactiva(103).

De esta manera, la ecografía, especialmente de tipo Doppler de Poder, se perfila como una técnica importante no solo para catalogar a los verdaderos pacientes en remisión; sino también como una herramienta preventiva de daño a largo plazo, tomando en cuenta la correlación entre sinovitis activa y progresión de daño estructural(97).

Por este motivo el GEG consideró relevante formular esta pregunta para conocer el beneficio de la utilización de la ecografía como método confirmatorio de remisión clínica.

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
10	Pacientes con AR y Remisión clínica	Evaluación con Ecografía / Sin evaluación con ecografía	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad y • Especificidad • Articulaciones inflamadas • Recaída • Progresión estructural

Búsqueda de RS para la PICO N°10

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 2**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 3**).

Se encontró que la GPC de NICE 2018 (28) realizó una RS sobre el tópico de nuestra pregunta, pero no respondía a nuestra PICO, precisamente. Por otro lado, se encontraron dos RS de estudios observacionales publicadas como artículos científicos: Han et al 2016 (106) y Nguyen et al 2014 (107).

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizado

Se decidió usar la información de la RS de Nguyen 2014 (107) para el desenlace de prevalencia de sinovitis en pacientes con AR en remisión clínica, y la RS de Han 2016 (106) para el desenlace de recaída o brote y daño estructural o erosión ósea progresiva.

RS de Nguyen 2014 (107) incluyó estudios que definían remisión en base a diversos criterios (DAS28, SDAI, ACR/EULAR, ACR y opinión del médico), pero el más frecuentemente usado fue DAS28 (según tabla 1 de RS). Para la lectura de la ecografía (US), 15 de 19 estudios utilizaron una definición semicuantitativa de 0 – 3 o la definición de OMERACT Y 4 estudios usaron una definición binaria (sinovitis: si / no).

Evidencia por cada desenlace:

PICO 10: Ecografía Doppler positivo vs ecografía Doppler negativo:

- Prevalencia de Sinovitis:
 - Para este desenlace la RS de Nguyen 2014 (107) transformó los desenlaces del US semi cuantitativos en términos binarios; de un puntaje semicuantitativo de >0 o 1 de US escala de gris (GS) a “hipertrofia sinovial” positivo (+) o negativo (-), y la señal de Doppler de poder (PD) como positivo (+) o negativo (-). Reportaron 4 clasificaciones: USGS+, USGS+/PD-, USGS+/PD+ y USGS-/PD-.
 - La prevalencia de sinovitis detectada por US en pacientes con AR en remisión clínica según las 4 clasificaciones fue: 81.8% con USGS+, 40% con USGS+/PD-; 43% con USGS+/PD+ y 15.7% USGS-/PD-.
 - La RS no reporta IC ni la cantidad de estudios evaluados.
 - El GEG no consideró actualizar la RS de Nguyen 2014.

- Recaída o brote en pacientes con remisión clínica
 - Para este desenlace la RS de Han 2016 (106) incluyó 9 estudios con 501 pacientes y un tiempo de seguimiento de 6 a 24 meses.
 - La incidencia de recaída fue mayor en el grupo de PD (+) (102/230=44.3%) en comparación con el grupo de PD (-) (51/271=18.8%). (OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84).
 - El estudio hace un análisis por subgrupo según tiempo de seguimiento. De los 9 estudios incluidos 6 tuvieron periodo de seguimiento de por lo menos 1 año, y 3 tuvieron un periodo de menos de 1 año. Encontró que el tamaño del efecto fue significativamente más grande en el grupo del periodo de tiempo de por lo menos un año, en comparación con el grupo de periodo de seguimiento de más de un año. ($I^2 = 84.6\%$, $p = 0.01$)
 - El GEG no consideró actualizar la RS de Nguyen 2016 pues su búsqueda fue reciente (2014).

- Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica
 - Para este desenlace la RS de Han 2016 (106) incluyó 3 estudios con 173 pacientes y un tiempo de seguimiento de 12 a 24 meses.
 - La incidencia de recaída fue mayor en el grupo de PD (+) (24/73=32.8%) en comparación con el grupo de PD (-) (3/100=3%). (OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81).

- El GEG no consideró actualizar la RS de Han 2016 pues su búsqueda fue reciente (2014).

PICO 10: Ecografía Escala de Grises positivo vs ecografía Escala de Grises negativo:

- **Recaída o brote en pacientes con remisión clínica**
 - Para este desenlace la RS de Han et al 2016 (108) incluyó 4 estudios con un tiempo de seguimiento de 6 a 24 meses. El punto de corte para sinovitis fue mayor o igual a grado 1.
 - La incidencia de recaída en el grupo de EG (+) fue mayor que en el grupo de EG (-). (OR: 3.69 95% IC: 1.71 a 7.93).

Certeza de la Evidencia Evaluada

Según la valoración de la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, se determinó que la certeza global de la evidencia para esta recomendación fue MUY BAJA (**Anexo N° 5**)

De la evidencia a la recomendación

Para la emisión de la recomendación se siguieron los Marcos EtD (Evidence To Decision) según la metodología GRADE: (**Anexo N° 5**)

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la Recomendación:** El GEG consideró el beneficio que supone la utilización de ecografía con Doppler de poder como método confirmatorio en términos de prevención de recaída y daño articular al detectar actividad de enfermedad que con la evaluación clínica no se podría detectar, adicionalmente tomó en cuenta la valoración positiva de los pacientes por confirmar su diagnóstico y la relativa aceptabilidad y aplicabilidad de la intervención, por lo que se decide emitir una **recomendación a favor**.
- **Fuerza de la Recomendación:** El GEG toma en cuenta que la evidencia presentada es indirecta, porque no responde la PICO, y de muy baja certeza y los recursos necesarios son moderados por lo que se emite una **recomendación condicional**.

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

- El GEG consideró necesario establecer puntos de BPC en relación a la técnica ecográfica basándose en recomendaciones de EULAR (109) , así como las definiciones de fluido sinovial, hipertrofia sinovial y tenosinovitis, desarrolladas por OMERACT(110).

Tabla 4: Definiciones de hallazgos (110)

Hallazgo	Definición
Fluido sinovial	Material intraarticular hipoecoico o anecoico anormal (relativo a la grasa subdérmica, pero a veces puede ser isoecoico o hiperecoico) que es desplazable y compresible, pero que no muestra señal Doppler.
Hipertrofia sinovial	Hipoecoico anormal (en relación con la grasa subdérmica, pero a veces puede ser tejido intraarticular isoecoico o hiperecoico) que no es desplazable y poco compresible y que puede presentar señal Doppler.
Tenosinovitis	Tejido engrosado hipoecoico o anecoico con o sin líquido dentro de la vaina del tendón, que se observa en 2 planos perpendiculares y que puede presentar una señal Doppler.

- Así mismo, considero importante señalar las articulaciones a examinar en la evaluación ecográfica basándose en los parámetros de la escala US7 desarrollada por Backhaus et al (111), en la que menciona siete articulaciones: muñeca, segunda (2ª) y tercera (3ª) metacarpofalángicas, segunda (2ª) y tercera (3ª) falanges proximales y segunda (2ª) y quinta (5ª) metatarso falángicas del lado dominante en las que se detecta más frecuentemente sinovitis. Según estimaciones, debería tomar entre 10 a 20 minutos realizarla.
- El GEG, en base a su experiencia señaló que para la evaluación de actividad de la enfermedad se buscará sinovitis en las articulaciones mencionadas y se tomará en cuenta la escala semicuantitativa propuesta por OMERACT (104, 112, 113) para cada articulación, donde valores iguales o mayores a uno (Grado 1) se considerarán positivos para actividad de enfermedad, descartando de remisión.
- A pesar de la limitada evidencia en cuanto a ultrasonido en escala de grises y sus puntos de corte para definir remisión, el GEG considero importante no descartar su utilidad en la identificación de sinovitis subclínica en base a las definiciones y escala semicuantitativa (grados 0 - 3) propuestas por OMERACT (113) y presentadas en las tablas 3 y 4. De esta manera, el GEG en base a consenso, señala que la evaluación ecográfica debería incluir a la escala de grises y que el hallazgo de sinovitis de grado mayor o igual a 1 debe ser considerado como sinovitis positiva y tomarse en cuenta en la confirmación de remisión.

Tabla 5: Definiciones de grados de severidad(113)

Grado / Puntaje	Doppler	Escala de Grises
Grado 0 (normal)	No señal Doppler	Sin hipertrofia sinovial independientemente de la presencia de derrame.
Grado 1 (mínimo)	Hasta tres puntos Doppler individuales, o hasta un punto confluyente y dos puntos simples, o hasta dos puntos confluentes.	Hipertrofia sinovial hipoecoica mínima hasta el nivel de la línea horizontal conectando las superficies óseas entre la cabeza metacarpiana y la falange proximal.
Grado 2 (moderado)	> Grado 1 pero <50% de señales Doppler en el fondo de escala de grises total	Hipertrofia sinovial hipoecoica moderada que se extiende más allá de la línea de la articulación, pero con la superficie superior cóncava (curvada hacia abajo) o hipertrofia que se extiende más allá de la línea de la articulación, pero con la superficie superior plana.
Grado 3 (severo)	= > Grado 2 o > 50% del fondo total en escala de grises	Hipertrofia sinovial hipoecoica severa con o sin derrame que se extiende más allá la línea de unión, pero con la superficie superior convexa (curvada hacia arriba).

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 10

Recomendación:

- En pacientes con Artritis Reumatoide, se sugiere realizar ecografía articular tipo Doppler para confirmar remisión.

Recomendación Condicional a favor

Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de BPC:

- En la evaluación ecográfica de pacientes con Artritis Reumatoide en remisión clínica se debería utilizar las técnicas ecográficas recomendadas por EULAR y las definiciones de líquido sinovial, hipertrofia sinovial y tenosinovitis, desarrolladas por OMERACT.
- En la evaluación ecográfica de pacientes con Artritis Reumatoide en remisión clínica se debe considerar al menos 7 articulaciones: muñeca, 2º y 3º metacarpofalángicas, 2º y 3º falanges proximales y 2º y 5º MTF del lado dominante, según la escala US7.
- Para la determinación de actividad de enfermedad se debe utilizar la escala semicuantitativa (grado 0 a 3) propuesta por OMERACT que se presenta en la tabla 5 y considerar positivo cuando que el puntaje obtenido en la evaluación sea ≥ 1 .
- La evaluación ecográfica, debe incluir ecografía en escala de grises y el hallazgo de sinovitis de grado mayor o igual a 1 debe según la escala semicuantitativa propuesta por OMERACT que se presenta en la tabla 5, debe ser considerado como sinovitis positiva y tomarse en cuenta en la confirmación de remisión.

VII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una validez de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo a la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

VIII. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica

Los indicadores de evaluación y monitoreo de la GPC serán los siguientes:

Tema	Indicador	Numerador	Denominador	Valor esperado
Diagnóstico	Proporción de personas identificadas como ACS usando los criterios clínicos recomendados	Personas diagnosticadas de ACS que hayan progresado a AR	Total de personas diagnosticadas de ACS	≥ 20%
Diagnóstico	Proporción de personas diagnosticadas de AR temprana usando los criterios clínicos recomendados	Personas diagnosticadas de AR temprana que hayan sido identificadas con los criterios de ACR 2010	Total de personas diagnosticadas de AR temprana	>90%
Diagnóstico	Proporción de personas diagnosticadas de AR usando los criterios clínicos recomendados	Personas diagnosticadas de AR que hayan sido identificadas con los criterios de ACR-EULAR 2010 o ACR 1987	Total de personas diagnosticadas de AR	>90%
Tratamiento	Proporción de personas diagnosticadas con AR manejadas con la estrategia T2T	Personas diagnosticadas con AR manejadas con la estrategia T2T	Total de Personas diagnosticadas de AR en tratamiento	>95%
Tratamiento	Proporción de personas diagnosticadas de AR tratadas con MTX	Personas diagnosticadas de AR tratadas con MTX	Total de pacientes tratados con monoterapia	>90%
Tratamiento	Proporción de personas diagnosticadas de AR tratadas con LEF	Personas diagnosticadas de AR tratadas con LEF	Total de pacientes tratados con monoterapia	<10%
Tratamiento	Proporción de personas diagnosticadas de AR tratadas con SSZ	Personas diagnosticadas de AR tratadas con SSZ	Total de pacientes tratados con monoterapia	<10%
Tratamiento	Proporción de personas diagnosticadas de AR	Personas diagnosticadas de AR	Total de pacientes tratados con	<10%

Tema	Indicador	Numerador	Denominador	Valor esperado
	tratadas con terapia doble combinada	tratadas con terapia doble combinada	terapia combinada	
Tratamiento	Proporción de personas diagnosticadas de AR tratadas con terapia triple combinada	Personas diagnosticadas de AR tratadas con terapia triple combinada	Total de pacientes tratados con terapia combinada	<5%
Tratamiento	Proporción de personas diagnosticadas de AR tratadas con CS	Personas diagnosticadas de AR tratadas con CS	Total de pacientes en tratamiento	>90%
Tratamiento	Proporción de personas diagnosticadas de AR tratadas con CS a bajas dosis	Personas diagnosticadas de AR tratadas con CS a bajas dosis	Total de pacientes en tratamiento	>80%
Tratamiento	Proporción de personas diagnosticadas de AR tratadas con CIA	Personas diagnosticadas de AR tratadas con CIA	Total de pacientes en tratamiento	<10%
Objetivo	Proporción de personas diagnosticadas de AR que alcanzaron remisión	Personas diagnosticadas de AR que alcanzaron remisión	Total de pacientes en tratamiento	>50%
Objetivo	Proporción de personas diagnosticadas de AR que alcanzaron el objetivo de baja actividad de enfermedad	Personas diagnosticadas de AR que alcanzaron el objetivo de baja actividad de enfermedad	Total de pacientes en tratamiento	>30%
Objetivo	Proporción de personas diagnosticadas de AR que alcanzaron remisión y se confirmó con ecografía IA	Personas diagnosticadas de AR que alcanzaron remisión y se confirmó con ecografía IA	Total de pacientes en remisión	>50%

IX. Referencias

1. Sullivan PW, Ghushchyan V, Fau - Huang X-Y, Huang Xy, Fau - Globe DR, Globe DR. Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States. (0315-162X (Print)).
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7650):924-6.
3. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
4. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *bmj*. 2016;353:i2016.
5. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *bmj*. 2016;353:i2089.
6. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(5):638-41.
7. Kung TN, Bykerk VP. Detecting the earliest signs of rheumatoid arthritis: symptoms and examination. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2014;40(4):669-83.
8. Huizinga TW, van der Helm-van Mil A. A quantitative approach to early rheumatoid arthritis. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2011;69(2):116-21.
9. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55(6):864-72.
10. van Steenbergen HW, da Silva JAP, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Preventing progression from arthralgia to arthritis: targeting the right patients. *Nature reviews Rheumatology*. 2018;14(1):32-41.
11. van Steenbergen HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(3):491-6.
12. Burgers LE, Siljehult F, Ten Brinck RM, van Steenbergen HW, Landewe RBM, Rantapaa-Dahlqvist S, et al. Validation of the EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(12):2123-8.
13. van Steenbergen HW, Mangnus L, Reijniere M, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(10):1824-30.
14. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1988;31(3):315-24.
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.

16. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):114-23.
17. Sakellariou G, Scire CA, Zambon A, Caporali R, Montecucco C. Performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review and a meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(2):e56528.
18. Balsa A, Villaverde V, Martín-Mola E. Índices de actividad y mejoría en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol*. 2002;1(1):4-8.
19. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(4):631-7.
20. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016;68(1):1-26.
21. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):1102-7.
22. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis care & research*. 2012;64(5):640-7.
23. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loet X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2012;79(2):149-55.
24. Toledano E, García de Yébenes MJ, González-Álvaro I, Carmona L. Índices de gravedad en la artritis reumatoide: una revisión sistemática. *Reumatología Clínica*. 2017;15(3):146-51.
25. Cardiel MH. Treat to target strategy in rheumatoid arthritis: real benefits. *Reumatol Clin*. 2013;9(2):101-5.
26. Wailoo A, Hock ES, Stevenson M, James M-S, Rawdin A, Simpson E, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*. 2017;21(71).
27. Jurgens M, Welsing P, Jacobs J. Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting on remission. *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements*. 2012;30(4):S56.
28. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians; 2018.
29. Schipper LG, Van Hulst LT, Grol R, Van Riel PL, Hulscher ME, Fransen J. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. *Rheumatology*. 2010;49(11):2154-64.
30. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(1):3-15.
31. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(1):16-22.

32. Centre NG. Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management. . London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2018
- NICE Guideline, No. 100: Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519103/>.
33. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(8):Cd010227.
34. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(4):Cd008495.
35. Donahue KE GG, Schulman ER, et al. . Drug Therapy for Early Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD). Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2018 Jul. ;Comparative Effectiveness Review, No. 211.
36. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9074):309-18.
37. Capell HA, Madhok R, Porter DR, Munro RA, McInnes IB, Hunter JA, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(2):235-41.
38. den Uyl D, ter Wee M, Boers M, Kerstens P, Voskuyl A, Nurmohamed M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy ('COBRA- light') compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):1071-8.
39. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(4):220-5.
40. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, Zerbini CA, Brin S, van Riel P. When a DMARD fails, should patients switch to sulfasalazine or add sulfasalazine to continuing leflunomide? *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(1):44-51.
41. Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *British journal of rheumatology*. 1997;36(10):1082-8.
42. Haagsma CJ, van Riel PL, de Rooij DJ, Vree TB, Russel FJ, van't Hof MA, et al. Combination of methotrexate and sulphasalazine vs methotrexate alone: a randomized open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulphasalazine therapy. *British journal of rheumatology*. 1994;33(11):1049-55.
43. Kremer J, Genovese M, Cannon GW, Caldwell J, Cush J, Furst DE, et al. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(8):1521-31.
44. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double- blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2002;137(9):726-33.

45. Shashikumar NS, Shivamurthy MC, Chandrashekara S. Evaluation of efficacy of combination of methotrexate and hydroxychloroquine with leflunomide in active rheumatoid arthritis. *Indian journal of pharmacology*. 2010;42(6):358-61.
46. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):27-34.
47. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(3):511-20.
48. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(7):1322-8.
49. de Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(1):72-8.
50. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet (London, England)*. 1999;353(9164):1568-73.
51. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis care & research*. 2019.
52. Golicki D, Newada M, Lis J, Pol K, Hermanowski T, Tlustochowicz M. Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2012;122(1-2):22-32.
53. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2019;15(3):133-9.
54. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(1):Cd002047.
55. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(6):Cd000957.
56. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):Cd000958.
57. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(4):Cd000959.
58. Zhang N, Wilkinson S, Riaz M, Ostor AJ, Nisar MK. Does methotrexate increase the risk of varicella or herpes zoster infection in patients with rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Clinical and experimental rheumatology*. 2012;30(6):962-71.
59. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(5):855-60.

60. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014;43(5):613-26.
61. Bergstra SA, Allaart CF, Stijnen T, Landewe RBM. Meta-Regression of a Dose-Response Relationship of Methotrexate in Mono- and Combination Therapy in Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Early Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis care & research*. 2017;69(10):1473-83.
62. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014;66(4):803-12.
63. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine*. 2008;148(2):124-34.
64. Goodman SM, Cronstein BN, Bykerk VP. Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33(2):272-8.
65. Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, Carey JJ. Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*. 2018;8(1).
66. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*. 2011;108(9):1362-70.
67. Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Wendling D, Le Loet X, et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2011;78(6):587-92.
68. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(7):1100-4.
69. Visser K, van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clinical and experimental rheumatology*. 2009;27(6):1017-25.
70. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *European journal of medicinal chemistry*. 2018;158:502-16.
71. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2015;45(2):156-62.
72. Liu D LX, Zhang Y, Kwong JS, Li L, Zhang Y, Xu C, Li Q, Sun X, Tian H, Li S. . Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. . *Drug Des Devel Ther* 2018 12:1685-95.
73. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(1):98-103.
74. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(2):295-307.
75. Liu L, Liu S, Wang C, Guan W, Zhang Y, Hu W, et al. Folate Supplementation for Methotrexate Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. (1536-7355 (Electronic)).
76. Smolen JS, Landewe R Fau - Breedveld FC, Breedveld Fc Fau - Buch M, Buch M Fau - Burmester G, Burmester G Fau - Dougados M, Dougados M Fau - Emery P, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and

- biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. 2013(1468-2060 (Electronic)).
77. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. (2151-4658 (Electronic)).
 78. Jago EHA-Ohoo, Amengual O. Current trends in medical English education and the Japan College of Rheumatology International School. (1439-7609 (Electronic)).
 79. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Tarp S, Christensen R, Jurgens G. Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. (1932-6203 (Electronic)).
 80. Ghosh B, Halder S, Ghosh A, Dhar S. Early rheumatoid arthritis: clinical and therapeutic evaluation in a tertiary care centre in India. *Indian Journal of Rheumatology*. 2008;3(2):48-51.
 81. Calguneri M, Pay S Fau - Caliskaner Z, Caliskaner Z Fau - Apras S, Apras S Fau - Kiraz S, Kiraz S Fau - Ertenli I, Ertenli I Fau - Cobankara V, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. (0392-856X (Print)).
 82. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. 2017(1468-2060 (Electronic)).
 83. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002;137(9):726-33.
 84. Gupta R, Bhatia J Fau - Gupta SK, Gupta SK. Risk of hepatotoxicity with add-on leflunomide in rheumatoid arthritis patients. (0004-4172 (Print)).
 85. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):1010-4.
 86. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewe R, Buch MH, Smolen JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):510-5.
 87. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(1):Cd006356.
 88. Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le Loet X, Pham T. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2011;78(1):23-30.
 89. Blavnsfeldt AG, de Thurah A, Thomsen MD, Tarp S, Langdahl B, Hauge EM. The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Bone*. 2018;114:172-80.
 90. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effects of low-dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2008;56(8):1011-8.

91. Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le-Loet X, Pham T. Infections induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2010;77(3):246-51.
92. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(4):R139.
93. Cajas LJ, Casallas A, Medina YF, Quintana G, Rondón F. Pannus y artritis reumatoide: evolución histórica y fisiopatológica. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2019;26(2):118-28.
94. Konai MS, Furtado RV, dos Santos MF, Natour J. Monoarticular corticosteroid injection versus systemic administration in the treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind controlled study. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2009;27(2):214.
95. Pekarek B, Osher L, Buck S, Bowen M. Intra-articular corticosteroid injections: a critical literature review with up-to-date findings. *The Foot*. 2011;21(2):66-70.
96. Menon N, Kothari S, Gogna A, Sharma R. Comparison of intra-articular glucocorticoid injections with DMARDs versus DMARDs alone in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(8):673-6.
97. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(1):64-71.
98. Haugeberg G, Morton S, Emery P, Conaghan PG. Effect of intra-articular corticosteroid injections and inflammation on periarticular and generalised bone loss in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):184-7.
99. Conditions NCCfC. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians; 2009.
100. VLIET-DASKALOPOULOU Ev, Jentjens T, Scheffer R, GROUP IRS. Intra-articular rimexolone in the rheumatoid knee: a placebo-controlled, double-blind, multicentre trial of three doses. *Rheumatology*. 1987;26(6):450-3.
101. Cardiel MH, Díaz-Borjón A, del Mercado Espinosa MV, Gámez-Nava JI, Fabris LAB, Tena CP, et al. Actualización de la Guía mexicana para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología Clínica*. 2014;10(4):227-40.
102. Council TNHaMR. Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. Melbourne: The Royal Australian College of General Practitioners; 2009.
103. Bhasin S, Cheung PP. The role of power Doppler ultrasonography as disease activity marker in rheumatoid arthritis. *Disease markers*. 2015;2015.
104. D'Agostino M-A, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce—Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD open*. 2017;3(1):e000428.
105. Simpson E, Hock E, Stevenson M, Wong R, Dracup N, Wailoo A, et al. What is the added value of ultrasound joint examination for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis and can it be used to guide treatment decisions? A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*. 2018;22(20).
106. Han J, Geng Y, Deng X, Zhang Z. Subclinical synovitis assessed by ultrasound predicts flare and progressive bone erosion in rheumatoid arthritis patients with clinical remission: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(11):2010-8.

107. Nguyen H, Ruysen-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2014;53(11):2110-8.
108. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10049):1081-8.
109. Backhaus M, Burmester G, Gerber T, Grassi W, Machold K, Swen W, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(7):641-9.
110. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino M-A, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(12):2485-7.
111. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus T, Hartung W, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;61(9):1194-201.
112. Scheel AK, Hermann KGA, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(3):733-43.
113. Terslev L, Naredo E, Aegerter P, Wakefield RJ, Backhaus M, Balint P, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 2: reliability and application to multiple joints of a standardised consensus-based scoring system. *RMD open*. 2017;3(1):e000427.



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO INICIAL DE
ARTRITIS REUMATOIDE**

ANEXOS

GPC N°28

2019

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Víctor Javier Suárez Moreno

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Alonso Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Ariel Reynaldo Salinas Meneses, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- José Luis Alfaro Lozano, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Julia Elena Calderón Gallegos, Hospital II Alberto Leonardo Barton Thompson, EsSalud
- César Augusto Flores Calderón, Hospital II Lima Norte Callao “Luis Negreiros Vega”, EsSalud
- Jorge Huaranga Marcelo, IETSI, EsSalud
- Naysha Yamilet Becerra Chauca, IETSI, EsSalud
- Wendy Carolina Nieto Gutiérrez, IETSI, EsSalud
- David Santiago Garcia Gomero, IETSI, EsSalud
- Jesús de la Jara Cordero, Independiente
- Timaná Ruiz, Raúl Alonso. IETSI, EsSalud

Revisor Clínico

Dr. Manuel Francisco Ugarte Gil. Médico Reumatólogo

Médico Asistente del servicio de reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.

Dra. Gamboa Cárdenas Rocío. Médica Reumatóloga

Médico Asistente del servicio de reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.

Revisor Externo

Dra. Graciela S. Alarcón. MD, MPH.

Profesora Emérita de The University of Alabama at Birmingham, Estados Unidos. Profesora Emérita de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Miembro *Académico de Número* de la Academia Nacional de Medicina del Perú.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo Inicial de Artritis Reumatoide: Anexos. Lima: EsSalud; 2019”

Agradecimientos

Salvador Salvador, Stefany

Mansilla Cáceres, Karla Giannina

Datos de contacto

Timaná Ruiz, Raúl Alonso

Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimanar@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953 – 1978

Tabla de Contenido

Anexo N° 1: Metodología	7
a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía	7
b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	8
c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces .	8
d. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO	8
i. Búsqueda y selección de RS realizadas dentro de las GPC:	9
ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:.....	10
iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:	10
e. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.....	11
i. Evaluación de riesgo de sesgo.....	11
ii. Evaluación de la certeza de la evidencia	12
f. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.....	12
g. Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	13
h. Revisión externa.....	14
Anexo N° 2: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica que realizaron revisiones sistemáticas.....	15
Anexo N° 3: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica	18
Pregunta 1: En los pacientes con artralgia, ¿cuáles son las características clínicas que determinan un alto riesgo para progresión de AR?	18
Pregunta 2: En los pacientes con artritis temprana ¿cuál es la mejor herramienta diagnóstica para confirmar artritis reumatoide?	22
Pregunta 3: En los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, ¿cuál es el mejor índice para estratificar la actividad de la enfermedad?	26
Pregunta 4: En pacientes con artritis reumatoide, ¿qué estrategia de tratamiento se debería usar: la estrategia Treatment-To-Target (TTT) o el tratamiento usual?	32
Pregunta 5: En pacientes con diagnóstico de AR ¿se debería iniciar el tratamiento con monoterapia o terapia combinada con FARMEsc?	36
Pregunta 6: En pacientes con AR en los que se decide administrar monoterapia con FARMEsc ¿Cuál FARMEsc es más clínicamente efectivo y seguro?	42
Pregunta 7: En pacientes con AR en los que se decide administrar terapia combinada, ¿Cuál terapia combinada con FARMEsc es la más clínicamente efectiva y segura?	50
Pregunta 8: En pacientes con artritis reumatoide, ¿el uso de corticoides sistémicos es clínicamente efectivo y seguro?.....	60
Pregunta 9: En pacientes con artritis reumatoide, ¿el uso de corticoides locales intraarticulares es clínicamente efectivo y seguro?.....	65

Pregunta 10: En pacientes con artritis reumatoide que alcanzaron la remisión clínica, ¿Se debería utilizar el ultrasonido como método para confirmar la remisión?	80
Anexo N° 4: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios	85
Pregunta 1: En los pacientes con artralgia, ¿cuáles son las características clínicas que determinan un alto riesgo para progresión de AR?	85
Pregunta 2: En los pacientes con artritis temprana ¿cuál es la mejor herramienta diagnóstica para confirmar artritis reumatoide?	85
Pregunta 3: En los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, ¿cuál es el mejor índice para estratificar la actividad de la enfermedad?	87
Pregunta 4: En pacientes con artritis reumatoide, ¿qué estrategia de tratamiento se debería usar: la estrategia Treatment-To-Target (TTT) o el tratamiento usual?	88
Pregunta 5: En pacientes con diagnóstico de AR ¿se debería iniciar el tratamiento con monoterapia o terapia combinada con FARMEsc?	89
Pregunta 6: En pacientes con AR en los que se decide administrar monoterapia con FARMEsc ¿Cuál FARMEsc es más clínicamente efectivo y seguro?	90
Pregunta 7: En pacientes con AR en los que se decide administrar terapia combinada, ¿Cuál terapia combinada con FARMEsc es la más clínicamente efectiva y segura?	91
Pregunta 8: En pacientes con artritis reumatoide, ¿el uso de corticoides sistémicos es clínicamente efectivo y seguro?.....	93
Pregunta 9: En pacientes con artritis reumatoide, ¿el uso de corticoides locales intraarticulares es clínicamente efectivo y seguro?.....	94
Pregunta 10: En pacientes con artritis reumatoide que alcanzaron la remisión clínica, ¿Se debería utilizar el ultrasonido como método para confirmar la remisión?	95
Anexo N° 5: Tablas GRADE y EtD.....	96
Pregunta 1: En los pacientes con artralgia, ¿cuáles son las características clínicas que determinan un alto riesgo para progresión de AR?	96
Pregunta 2: En los pacientes con artritis temprana ¿cuál es la mejor herramienta diagnóstica para confirmar artritis reumatoide?	105
Pregunta 3: En los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, ¿cuál es el mejor índice para estratificar la actividad de la enfermedad?	115
Pregunta 4: En pacientes con artritis reumatoide, ¿qué estrategia de tratamiento se debería usar: la estrategia Treatment-To-Target (TTT) o el tratamiento usual?	126
Pregunta 5: En pacientes con diagnóstico de AR ¿se debería iniciar el tratamiento con monoterapia o terapia combinada con FARMEsc?	136
Consideraciones de implementación	146
Pregunta 6: En pacientes con AR en los que se decide administrar monoterapia con FARMEsc ¿Cuál FARMEsc es más clínicamente efectivo y seguro?	147
Pregunta 7: En pacientes con AR en los que se decide administrar terapia combinada, ¿Cuál terapia combinada con FARMEsc es la más clínicamente efectiva y segura?	157
Pregunta 8: En pacientes con artritis reumatoide, ¿el uso de corticoides sistémicos es clínicamente efectivo y seguro?.....	167

Pregunta 9: En pacientes con artritis reumatoide, ¿el uso de corticoides locales intraarticulares es clínicamente efectivo y seguro?..... 176

Pregunta 10: En pacientes con artritis reumatoide que alcanzaron la remisión clínica, ¿Se debería utilizar el ultrasonido como método para confirmar la remisión? 188

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO INICIAL DE ARTRITIS REUMATOIDE**

ANEXOS

Anexo N° 1: Metodología

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) convocando a metodólogos con experiencia en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos con experiencia en Artritis Reumatoide (AR).

El GEG se conformó con fecha de 24 de julio del 2019 y mediante Resolución de IETSI N° 074–IETSI-ESSALUD-2019. Dicha resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html

La lista y el rol de los miembros del GEG se detallan a continuación:

Nombre	Institución	Rol o profesión	Funciones
Ariel Reynaldo Salinas Meneses	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Líder de la guía Especialista Clínico – médico reumatólogo	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
José Luis Alfaro Lozano	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Especialista Clínico – médico reumatólogo	
Julia Elena Calderón Gallegos	Hospital II Alberto Leonardo Barton Thompson	Especialista Clínico – médica reumatóloga	
César Augusto Flores Calderón	Hospital II Lima norte Callao “Luis Negreiros Vega”	Especialista Clínico – médico internista	
Jorge Huaranga Marcelo	IETSI, EsSalud	Metodólogo	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía durante la realización de los marcos de la evidencia a la decisión. Redacción de las versiones finales de la GPC.
Naysha Yamilet Becerra Chauca	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Wendy Carolina Nieto Gutierrez	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
David Santiago García Gomero	IETSI, EsSalud	Metodólogo	

Jesús de la Jara Cordero	Independiente	Metodólogo	
Raúl Timaná Ruiz	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC.

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones en las que se formularon las recomendaciones:

- Todos los integrantes del GEG afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC, y no tener ningún tipo de relación financiera y/o laboral con alguna institución/empresa o haber recibido financiación alguna por cualquier actividad en el ámbito profesional, académico o científico dentro del área de la GPC en los últimos 24 meses a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG realizó discusiones periódicas para formular un listado de preguntas clínicas que aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC.

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención/exposición definidas.

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces (*outcomes*) por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, para poder categorizarlos en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Los desenlaces para cada pregunta se presentan en la descripción de las preguntas PICO de cada pregunta clínica.

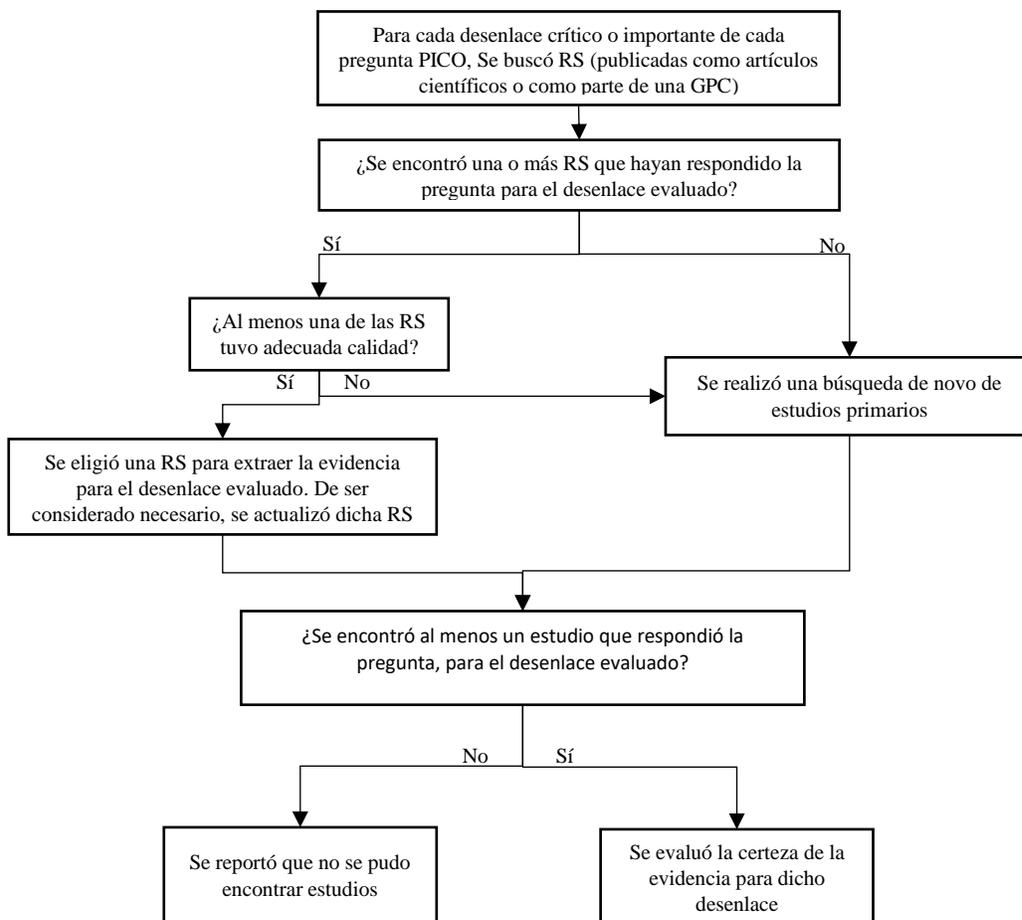
Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

d. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos (que se detallarán posteriormente):

1. Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) en GPCs, en organismos evaluadores de tecnologías sanitarias o publicadas como artículos científicos.
2. Cuando no se encontró ninguna RS que responda a nuestra PICO, se realizó una RS de novo.
3. Cuando se encontraron RS que respondieran a nuestra PICO, pero esta era de muy baja calidad, según criterios establecidos por el GEG; se realizó una RS de novo.
4. Cuando se encontraron RS que respondieron a nuestro PICO y calidad aceptable, según los criterios establecidos por el GEG; se eligió 1 o más RS en función a los desenlaces críticos e importantes priorizados.
5. Si la RS elegida realizó su búsqueda sistemática con una antigüedad mayor de 2 años, se evaluó la necesidad de actualizar la RS según el criterio del GEG.

Este proceso de selección de la evidencia se muestra en el siguiente flujograma:



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. Búsqueda y selección de RS realizadas dentro de las GPC:

Durante diciembre del 2018, se realizó una búsqueda sistemática en diversas bases de datos, con el objetivo de recolectar GPC publicadas durante los últimos 5 años, que

hayan realizado RS de novo o basen sus recomendaciones en RS, y aborden el ámbito planteado para la GPC local.

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>) (1). Se discutieron los ítems de AGREE-II con diferencias mayores a 2 puntos para llegar a un consenso, y un tercer metodólogo participó cuando no hubiese acuerdo. Se seleccionaron aquellas GPC con un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico), punto de corte propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (2).

En el **Anexo N° 2** se presentan las bases de datos y las estrategias de búsqueda utilizadas, el número de resultados obtenidos en cada base de datos y la lista de GPC recolectadas.

Luego de valorar y seleccionar las GPC con el instrumento AGREE-II, se seleccionaron las RS que respondieron a la PICO de interés

ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos Pubmed y/o CENTRAL. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 3**.

iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos). En la medida de lo posible, se prefirió aquellas RS que hayan recolectado ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática *de novo* de estudios primarios en Pubmed y/o y CENTRAL. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas *de novo* se detallan en el **Anexo N° 3**.

Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-II* (AMSTAR-II) (3), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La precisión o certeza de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales fueron poco precisos o tuvieran una baja certeza de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Pubmed y/o CENTRAL, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 3**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un MA, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho MA.
- Si la RS seleccionada no realizó un MA o realizó un MA que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, o si no se encontró una RS y se realizó una búsqueda de estudios primarios, se realizó un MA siempre que sea considerado útil y siempre que sea posible realizarlo con los datos recolectados. Para ello, se prefirió usar modelos aleatorios, debido a la heterogeneidad de los estudios.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un MA, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

e. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 4**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (4)
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (5)
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (6)

ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (7). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas de *Summary of Findings* para cada pregunta PICO (**Anexo N° 5**). Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

f. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.

Para la formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión por mayoría simple.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología *Evidence to Decision* (EtD) (8, 9) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Las tablas que resumen el marco EtD para cada pregunta se muestran en el **Anexo N° 5** Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valores y preferencias de los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (10).

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica), notas de implementación (NI) (enunciados que en opinión del GEG deberían ser tomados en cuenta por la institución para ser desarrollados en nuestro contexto) y se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

g. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con especialistas clínicos

Se realizó una reunión con un grupo de especialistas clínicos en la condición a tratar, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Seguidamente, se realizó la técnica Delphi para que los especialistas puedan evaluar qué tan adecuada fue cada una de las recomendaciones y puntos de BPC. Las observaciones y los puntajes obtenidos fueron tomados en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen a continuación:

Nombre y apellidos	Institución	Profesión/Cargo
Juan Manuel Angulo Solimano	Sociedad Peruana de Medicina Interna	Especialista en Medicina Interna/ Especialista en Reumatología
Mirella Gutierrez Vargas	Hospital III Suárez Angamos	Especialista en Reumatología
Manuel Ugarte Gil	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Especialista en Reumatología
Ariel Reynaldo Salinas Meneses	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Especialista en Reumatología
Julia Elena Calderón Gallegos	Hospital II Alberto Leonardo Barton Thompson	Especialista en Reumatología
José Luis Alfaro Lozano	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Especialista en Reumatología

Validación con tomadores de decisiones.

Se realizó una reunión con tomadores de decisiones de EsSalud, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC; con especial énfasis en la su aceptabilidad y aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Las observaciones brindadas fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen a continuación:

Nombre	Gerencia
Rubé Darío Hermoza Ibañez	GCSyPE - Sub Gerencia de Auditoría de Seguros
Jesús Angel Marcelo Chachi	Gerencia Central de Prestaciones en Salud

Validación con Pacientes

Se realizó una reunión con personas que tienen el diagnóstico de artritis reumatoide, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Se recogieron las observaciones de los pacientes, que fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con pacientes se exponen a continuación:

Nombre	Hospital
Luz Elvira Vásquez Saavedra	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
Noemí Vargas Rivera	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
Ángela Vega Flores	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
Isabel López Huamán	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
Sebastiana Huamán de la Cruz	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

h. Revisión externa.

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

Dra. Graciela S. Alarcón. MD, MPH.

Profesora Emérita de The University of Alabama at Birmingham, Estados Unidos. Profesora Emérita de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Miembro *Académico de Número* de la Academia Nacional de Medicina del Perú.

Anexo N° 2: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica que realizaron revisiones sistemáticas

Periodo de búsqueda: enero desde 2014 a dic del 2018

Detalles de la búsqueda (base de datos, términos de búsqueda y número de resultados que abordaron el ámbito de la guía):

Base de datos	Link	Términos de búsqueda	Resultados que abordaron el ámbito de la guía (2014-2018)
Organismos recopiladores de GPC:			
Trip database	https://www.tripdatabase.com	rheumatoid arthritis	124
Canadian Medical Association Infobase: Clinical Practice Guidelines (CPG)	https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx	rheumatoid arthritis arthritis	4
Guidelines International Network (G-I-N)	http://www.g-in.net/	rheumatoid arthritis	3
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE)	https://www.nice.org.uk/	rheumatoid arthritis	6 (hasta 3 años de antigüedad)
Organismos elaboradores de GPC:			
GuíaSalud. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España	http://portal.guiasalud.es	"rheumatoid arthritis" OR "artritis reumatoide"	2
IETS Colombia	http://www.iets.org.co/	"rheumatoid arthritis" AND "arthritis rheumatoid"	3 (hasta 6 años)
Bases de datos:			
Pubmed	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	35
Google Scholar	https://scholar.google.com.pe/	allintitle: Artritis reumatoide Guía allintitle: rheumatoid arthritis guideline	26

Guías encontradas:

Se encontraron 26 GPC que abordaron algún ámbito relacionado con la presente GPC, de las cuales se preseleccionaron las GPC que cumplieron con realizar búsquedas sistemáticas para responder al menos una de las preguntas establecidas para la presente GPC. Estas guías se presentan a continuación:

Institución o autor	Título	País o región	Año	Realizaron revisiones sistemáticas para responder sus preguntas clínicas
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE – 2018)	Guidelines for the management of Rheumatoid Arthritis	UK	2018	Sí
2015 American College of Rheumatology	Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis	USA	2015	Sí
EULAR 2016	EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update	Europa	2016	Si

Evaluación con AGREE-II:

Los puntajes obtenidos por las GPC preseleccionadas en el dominio 3 del instrumento AGREE-II se detallan a continuación:

Ítems	GPC NICE	GPC ACR	GCP EULAR
1 Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	97.2%	66.7%	66.7%
2 Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	69.4%	44.4%	52.4%
3 Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	80%	80%	58.3%
4 Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	100.0%	86.1%	61.5%
5 Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	75.0%	66.7%	58.3%
6 Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	100.0%	58.3%	61.5%
7 La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	83.3%	66.7%	61.5%
8 Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	82.3%	61.7%	75%
Total	86%	66%	62%

GPC NICE 2018. (11)

GPC ACR 2015. (12)

GPC EULAR 2016. (13)

Anexo N° 3: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

Para todas las preguntas, se buscaron documentos cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés.

Abreviaturas:

- ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
- RS: Revisiones sistemáticas

Pregunta 1: En los pacientes con artralgia, ¿cuáles son las características clínicas que determinan un alto riesgo para progresión de AR?

Formulación de la PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 PICO, cuyas características se resumen a continuación:

PICO N°	Paciente / Problema	Prueba Índice / Prueba de Referencia	Desenlaces
1	Pacientes con artralgia con riesgo de desarrollo de AR	Criterios de ACS / Otros criterios u sospecha clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Exactitud diagnóstica • SROC • AUC • LR + • LR – • DOR • Sensibilidad • Especificidad • Progresión a AR • Precisión

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed

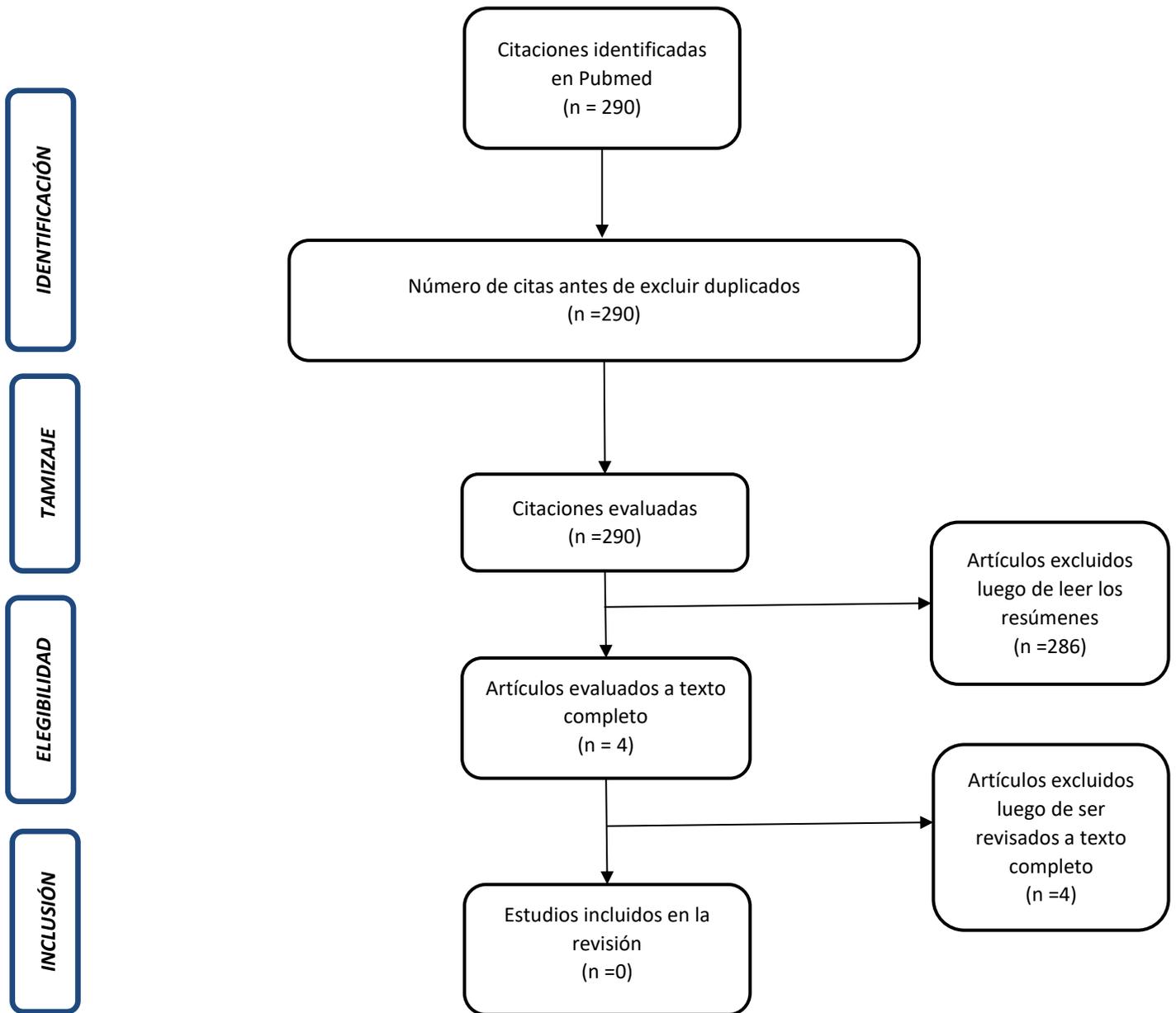
Fecha de búsqueda: diciembre 2017

Filtros:

- Ninguno

	Descripción	Término
#1	Población	Arthritis, Rheumatoid [Mesh] or (rheumatoid and (arthritis or arthrosis)) or ((inflammatory or idiopathic or deforman* or rheumatic) and arthritis)
#2	Desenlace	((((((((sensitivity[tiab] or specificity[tiab]))) OR (((pre test[tiab] or pretest[tiab] or post test[tiab]) and probability[tiab]))) OR ((predictive value*[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab]))) OR (likelihood ratio[tiab] or likelihood functions[tiab])) OR (ROC curve*[tiab] or AUC[tiab] or (receiver operative characteristic[tiab]))) OR (((diagnos*[tiab] and (performance*[tiab] or accurac*[tiab] or utilit*[tiab] or value*[tiab] or efficien*[tiab] or effectiveness[tiab]))) OR ((diagnostic accuracy[tiab] or (diagnostic test[tiab]) or (accuracy study[tiab]))) OR ((differential[tiab] and diagnos*[tiab]))
#4	Tipo de estudio	((Systematic[sb]) or (meta-analysis[tiab]) or (meta analy*[tiab] or metanaly*[tiab] or metaanaly*[tiab]))
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3 = 290

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Listado de citas evaluadas a texto completo y excluidas:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Huizinga TW, van der Helm-van Mil A. A quantitative approach to early rheumatoid arthritis. Bulletin of the NYU hospital for joint diseases. 2011;69(2):116-21. 	Revisión de la literatura	Intervención y diseño de estudio diferente
<ul style="list-style-type: none"> Detecting the earliest signs of rheumatoid arthritis: symptoms and examination. Rheumatic diseases clinics of North America. 2014;40(4):669-83. 	Revisión de la literatura	Diseño de estudio diferente a RS
<ul style="list-style-type: none"> McNally E, Keogh C, Galvin R, Fahey T. Diagnostic accuracy of a clinical prediction rule (CPR) for identifying patients with recent-onset undifferentiated arthritis who are at a high risk of developing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Seminars in arthritis and rheumatism. 2014;43(4):498-507. 	RS	Población diferente
<ul style="list-style-type: none"> Zeidler H. The need to better classify and diagnose early and very early rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2012;39(2):212-7 	Revisión de la literatura	Población y diseño de estudio diferente

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

Estudios	Diseño
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 	-

Listado de citas extraídas de otras fuentes e incluidas:

Estudios	Diseño
<ul style="list-style-type: none"> Burgers LE, Siljehult F, Ten Brinck RM, van Steenberg HW, Landewe RBM, Rantapaa-Dahlqvist S, et al. Validation of the EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2017;56(12):2123-8. 	EO

Pregunta 2: En los pacientes con artritis temprana ¿cuál es la mejor herramienta diagnóstica para confirmar artritis reumatoide?

Formulación de la PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 PICO, cuyas características se resumen a continuación:

PICO N°	Pacientes / Población	Prueba Índice / Prueba de Referencia	Desenlaces
2	Pacientes con artritis	Criterios diagnósticos ACR 1987 vs 2010 vs otros criterios o pruebas diagnósticas / Diagnóstico de AR confirmado con evolución clínica o consenso de expertos en AR	<ul style="list-style-type: none"> Exactitud diagnóstica SROC AUC LR + LR – DOR Sensibilidad Especificidad

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

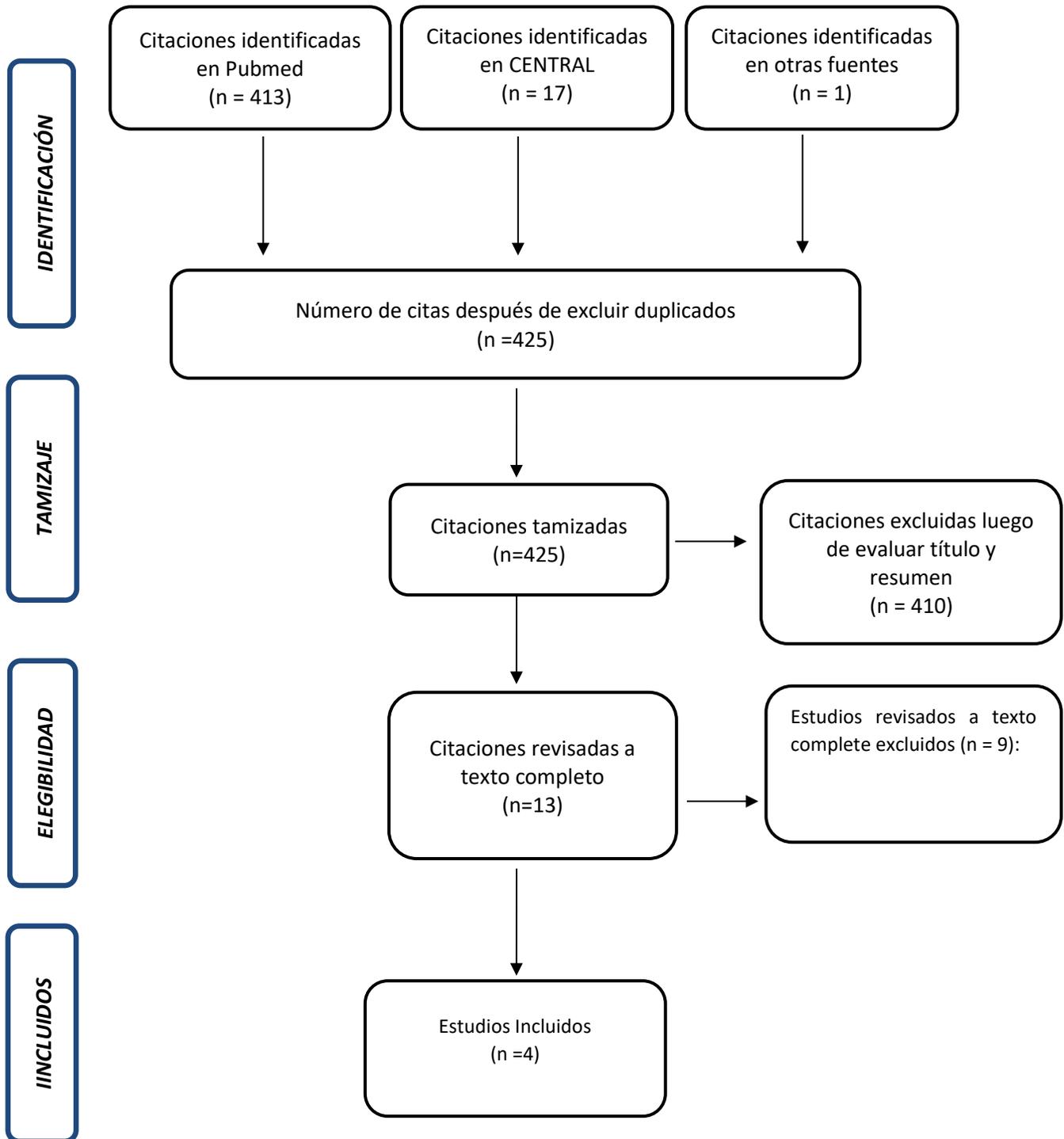
Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 2:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: 06/02/19 – Actualizada 21/03/19		
<ul style="list-style-type: none"> Filtros: Fecha de publicación: sin límite inferior hasta 06/02/2019 		
	Descripción	Término
#1	Población	((rheumat*[TI] AND arthr*[TI]) OR ((inflammatory [TIAB] OR idiopathic[TIAB] OR deforman*[TIAB]) AND arthr*[TIAB]) OR "Arthritis, Rheumatoid"[MeSH] OR "Arthritis"[MeSH])
#2	Intervención	(((((((((sensitivity[tiab] or specificity[tiab]))) OR (((pre test[tiab] or pretest[tiab] or post test[tiab]) and probability[tiab]))) OR ((predictive value*[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab]))) OR (likelihood ratio[tiab] or likelihood functions[tiab])) OR (ROC curve*[tiab] or AUC[tiab] or (receiver operative characteristic[tiab]))) OR (((diagnos*[tiab]) and (performance*[tiab] or accurac*[tiab] or utilit*[tiab] or value*[tiab] or efficien*[tiab] or effectiveness[tiab]))) OR ((diagnostic accuracy[tiab]) or (diagnostic test[tiab]) or (accuracy study[tiab]))) OR ((differential[tiab] and diagnos*[tiab]))
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"(4) OR "Meta-Analysis"(4) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB])

		OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR “Meta Analyses”[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3 AND #4 = 162

Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: 21/03/2019		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
ID	Término de búsqueda	Número de resultados
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	74
#2	MeSH descriptor: [Arthritis] explode all trees	154
#3	(rheumat* AND arthr*):ti	67
#4	((inflammatory OR idiopathic OR deoforman*) AND arthr*):ti,ab,kw	9
#5	(((((((((sensitivity or specificity)))) OR (((pre test or pretest or post test) and probability)))) OR ((predictive value* or PPV or NPV))) OR (likelihood ratio or likelihood functions)) OR (ROC curve*] or AUC or (receiver operative characteristic)) OR (((diagnos*) and (performance* or accurac* or utilit* or value* or efficien* or effectiveness)))) OR ((diagnostic accuracy) or (diagnostic test) or (accuracy study))) OR ((differential and diagnos*)): ti,ab,kw	1818
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND #5	17

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Listado de citas evaluadas a texto completo y excluidas:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Jilani AA, Mackworth-Young CG. The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. <i>Int J Rheumatol.</i> 2015;2015:728610	RS	Existe un metanálisis más actual
Zhang WC, Wu H, Chen WX. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide 2 antibody and anti-cyclic citrullinated peptide 3 antibody in rheumatoid arthritis. <i>Clin Chem Lab Med.</i> 2014 Jun;52(6):779-90.	RS	Una de las pruebas no está disponible en la institución
McNally E, Keogh C, Galvin R, Fahey T. Diagnostic accuracy of a clinical prediction rule (CPR) for identifying patients with recent-onset undifferentiated arthritis who are at a high risk of developing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2014 Feb;43(4):498-507.	RS	Se concentra en un solo test que ya está incluido en criterios más elaborados
Gao F, Ren L, Zhang CQ, Mu FY, You YQ, Liu YH. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody for rheumatoid arthritis in a Chinese population: a meta-analysis. <i>Rheumatol Int.</i> 2012 Oct;32(10):3201-18.	RS	Existe un metanálisis más actual
Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creeden J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated Peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. <i>Autoimmune Dis.</i> 2011;2011:815038.	RS	Existe un metanálisis más actual
Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, Beynon R, Ben-Shlomo Y, Axford J, Dieppe P. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. <i>Ann Intern Med.</i> 2010 Apr 6;152(7):456-64	RS	Existe un metanálisis más actual
Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. <i>Ann Intern Med.</i> 2007 Jun 5;146(11):797-808	RS	Existe un metanálisis más actual
Huang QS, Wan LG, Luo ZQ, Le AP, Wang WQ. [Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody for rheumatoid arthritis: a meta-analysis]. <i>Zhonghua Yi Xue Za Zhi.</i> 2006 Aug 22;86(31):2182-7.	RS	Artículo en chino
Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2006 Jul;65(7):845-51.	RS	Existe un metanálisis más actual

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

Estudios	Diseño
Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):114-23	RS
Sakellariou G, Scirè CA, Zambon A, Caporali R, Montecucco C. Performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review and a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(2):e56528.	RS
Banal F, Dougados M, Combescurre C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2009 Jul;68(7):1184-91.	RS
Sun J, Zhang Y, Liu L, Liu G. Diagnostic accuracy of combined tests of anti cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Clin Exp Rheumatol. 2014 Jan-Feb;32(1):11-21.	RS

Pregunta 3: En los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, ¿cuál es el mejor índice para estratificar la actividad de la enfermedad?

Formulación de la PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 PICO, cuyas características se resumen a continuación:

PICO N°	Paciente / Problema	Prueba Índice / Prueba de Referencia	Desenlaces
3	Pacientes con AR	Escalas: <ul style="list-style-type: none"> • DAS28 • CDAI • SDAI • PAS • PAS-II • RAPID3 	<ul style="list-style-type: none"> • Discriminación o exactitud diagnóstica • SROC • AUC • LR + • LR – • DOR • Sensibilidad • Especificidad • Progresión • Precisión • Concordancia • Validez de constructo

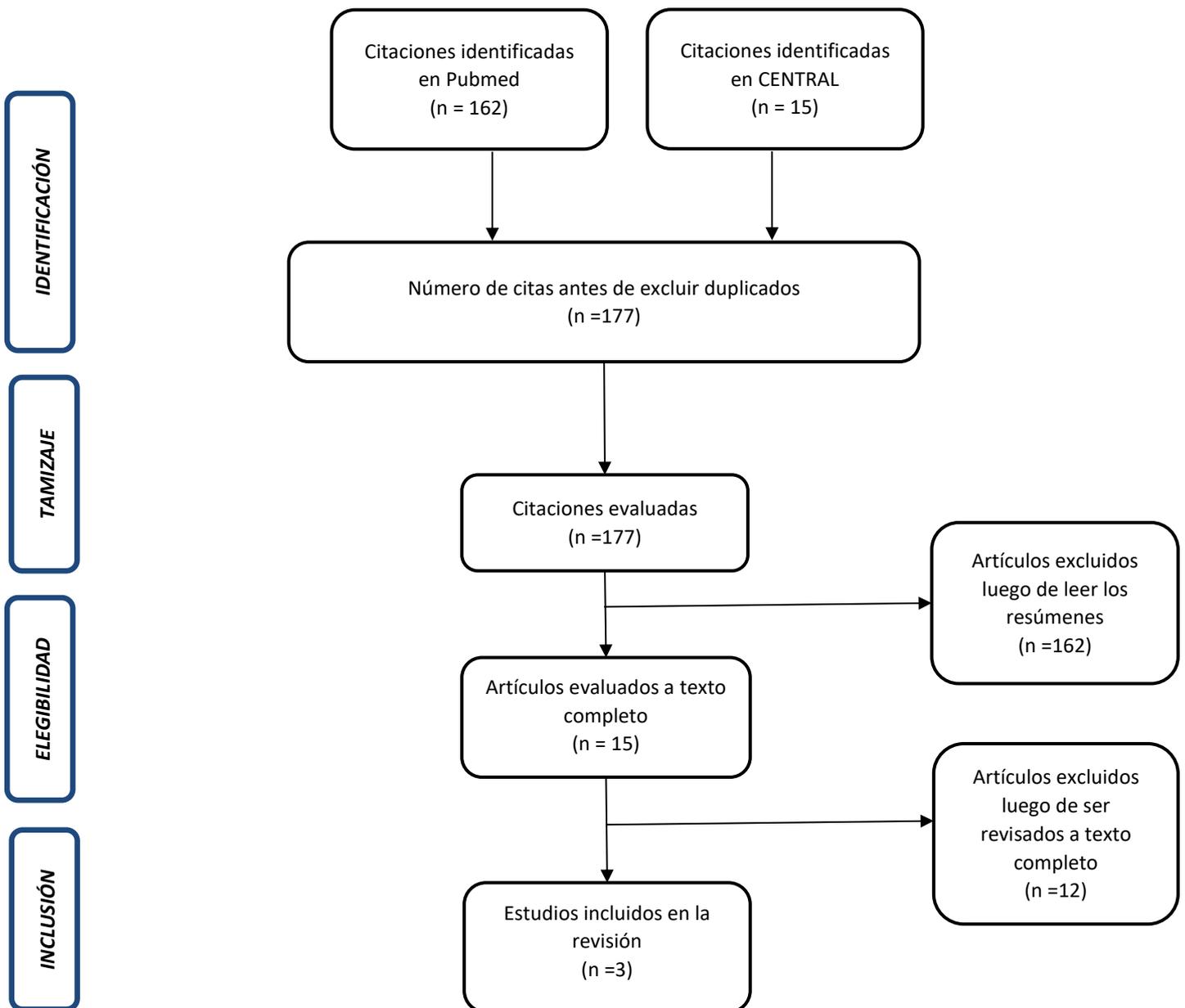
Estrategias de las búsquedas sistemáticas realizadas:

Para responder a la pregunta PICO, se realizaron las siguientes estrategias de búsqueda bibliográfica sistemática:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: 06/02/19 – Actualizada 21/03/19		
<ul style="list-style-type: none"> Filtros: Fecha de publicación: sin límite inferior hasta 06/02/2019 		
	Descripción	Término
#1	Población	((rheumat*[TI] AND arthr*[TI]) OR ((inflammatory [TIAB] OR idiopathic[TIAB] OR deforman*[TIAB]) AND arthr*[TIAB]) OR "Arthritis, Rheumatoid"[MeSH] OR "Arthritis"[MeSH])
#2	Intervención	("Disease Activity Score" [TIAB] OR "DAS"[TIAB] OR "Disease Activity Score 28" [TIAB] OR "DAS28"[TIAB] OR "Clinical Disease Activity Index"[TIAB] OR "CDAI"[TIAB] OR "Simplified Disease Activity Index"[TIAB] OR "SDAI"[TIAB] OR "Disease Activity Indexes"[TIAB] OR "Patient Activity Scale" [TIAB] OR "PAS"[TIAB] OR "Patient Activity Scale II" [TIAB] OR "PASII"[TIAB] OR "Routine Assessment of Patient Index Data with 3 measures"[TIAB] OR "RAPID3"[TIAB] OR "Health Assessment Questionnaire"[TIAB] OR "HAQ" [TIAB])
#3	Desenlace	("disease activity"[Title/Abstract] OR "quality of life"[MeSH Terms] OR "life quality"[Title/Abstract] OR "health related quality of life"[Title/Abstract] OR "functionality"[Title/Abstract] OR "pain"[MeSH Terms] OR "pain"[Title/Abstract] OR "remission induction"[MeSH Terms] OR "remission"[Title/Abstract])
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"(4) OR "Meta-Analysis"(4) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3 AND #4 = 162
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: 21/03/2019		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
ID	Término de búsqueda	Número de resultados
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	74

#2	MeSH descriptor: [Arthritis] explode all trees	154
#3	(rheumat* AND arthr*):ti	67
#4	((inflammatory OR idiopathic OR deoforman*) AND arthr*):ti,ab,kw	9
#5	((("Disease Activity Score" OR "DAS" OR "Disease Activity Score 28" OR "DAS28" OR "Clinical Disease Activity Index" OR "CDAI" OR "Simplified Disease Activity Index" OR "SDAI" OR "Patient Activity Scale" OR "PAS" OR "Patient Activity Scale II" OR "PASII" OR "Routine Assessment of Patient Index Data with 3 measures" OR "RAPID3" OR "Health Assessment Questionnaire" OR "HAQ"))):ti,ab,kw	106
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND #5	15

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Estudios Excluidos

Listado de citas evaluadas a texto completo y excluidas:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1:		
Hojgaard P, Klokke L, Orbai AM, Holmsted K, Bartels EM, Leung YY, et al. A systematic review of measurement properties of patient reported outcome measures in psoriatic arthritis: A GRAPPA-OMERACT initiative. Seminars in arthritis and rheumatism. 2017;47(5):654-65.	RS	Diferente Población
Vidal C, Barnetche T, Morel J, Combe B, Daien C. Association of Body Mass Index Categories with Disease Activity and Radiographic Joint Damage in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Metaanalysis. The Journal of rheumatology. 2015;42(12):2261-9.	RS	Diferentes intervenciones y resultados
van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM. Early predictors of prognosis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. Annals of the rheumatic diseases. 2014;74(11):1996-2005.	RS	Diferente Población
van Mater HA, Williams JW, Jr., Coeytaux RR, Sanders GD, Kemper AR. Psychometric characteristics of outcome measures in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. Arthritis care & research. 2011;64(4):554-62.	RS	Diferente Población
Yu C, Jin S, Wang Y, Jiang N, Wu C, Wang Q, et al. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. Clinical rheumatology. 2018.	RS	Diferentes intervenciones y resultados
Kalyoncu U, Dougados M, Daures JP, Gossec L. Reporting of patient-reported outcomes in recent trials in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Annals of the rheumatic diseases. 2008;68(2):183-90.	RS	Diferentes intervenciones y resultados
Archer R, Hock E, Hamilton J, Stevens J, Essat M, Poku E, et al. Assessing prognosis and prediction of treatment response in early rheumatoid arthritis: systematic reviews. Health technology assessment (Winchester, England). 2018;22(66):1-294.	RS	Evalúa escala para predicción de pronóstico no para actividad de enfermedad
Gwinnutt JM, Sharp CA, Symmons DPM, Lunt M, Verstappen SMM. Baseline patient reported outcomes are more consistent predictors of long-term functional disability than laboratory, imaging or joint count data in	RS	Diferente intervención

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
patients with early inflammatory arthritis: A systematic review. <i>Seminars in arthritis and rheumatism</i> . 2018;48(3):384-98.		
Castrejon I, Silva-Fernandez L, Bombardier C, Carmona L. Clinical composite measures of disease activity for diagnosis and followup of undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a systematic review. <i>The Journal of rheumatology Supplement</i> . 2011;87:48-53.	RS	Diferente intervención
Oude Voshaar MA, ten Klooster PM, Taal E, van de Laar MA. Measurement properties of physical function scales validated for use in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. <i>Health and quality of life outcomes</i> . 2011;9:99.	RS	Diferente intervención
Scott DL, Smith C, Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. <i>Clinical and experimental rheumatology</i> . 2004;21(5 Suppl 31):S20-7.	RS	Diferente intervención
Hendrikx J, de Jonge MJ, Fransen J, Kievit W, van Riel PL. Systematic review of patient-reported outcome measures (PROMs) for assessing disease activity in rheumatoid arthritis. <i>RMD open</i> . 2016;2(2):e000202.	RS	Diferentes outcomes

Estudios Excluidos

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

Estudios	Diseño
PICO N° 1:	
<ul style="list-style-type: none"> Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loet X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. <i>Joint, bone, spine : revue du rhumatisme</i>. 2011;79(2):149-55. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Toledano E, Garcia de Yébenes MJ, Gonzalez-Alvaro I, Carmona L. Severity indices in rheumatoid arthritis: A systematic review. <i>Reumatología clínica</i>. 2017. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. <i>Arthritis care & research</i>. 2012;64(5):640-7. 	RS

Pregunta 4: En pacientes con artritis reumatoide, ¿qué estrategia de tratamiento se debería usar: la estrategia Treatment-To-Target (TTT) o el tratamiento usual?

Formulación de la PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 PICO, cuyas características se resumen a continuación:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4	Pacientes con AR	Estrategia T2T / Tratamiento usual (no T2T)	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad de Enfermedad • Remisión • Baja actividad de enfermedad • Calidad de Vida • Capacidad Funcional

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

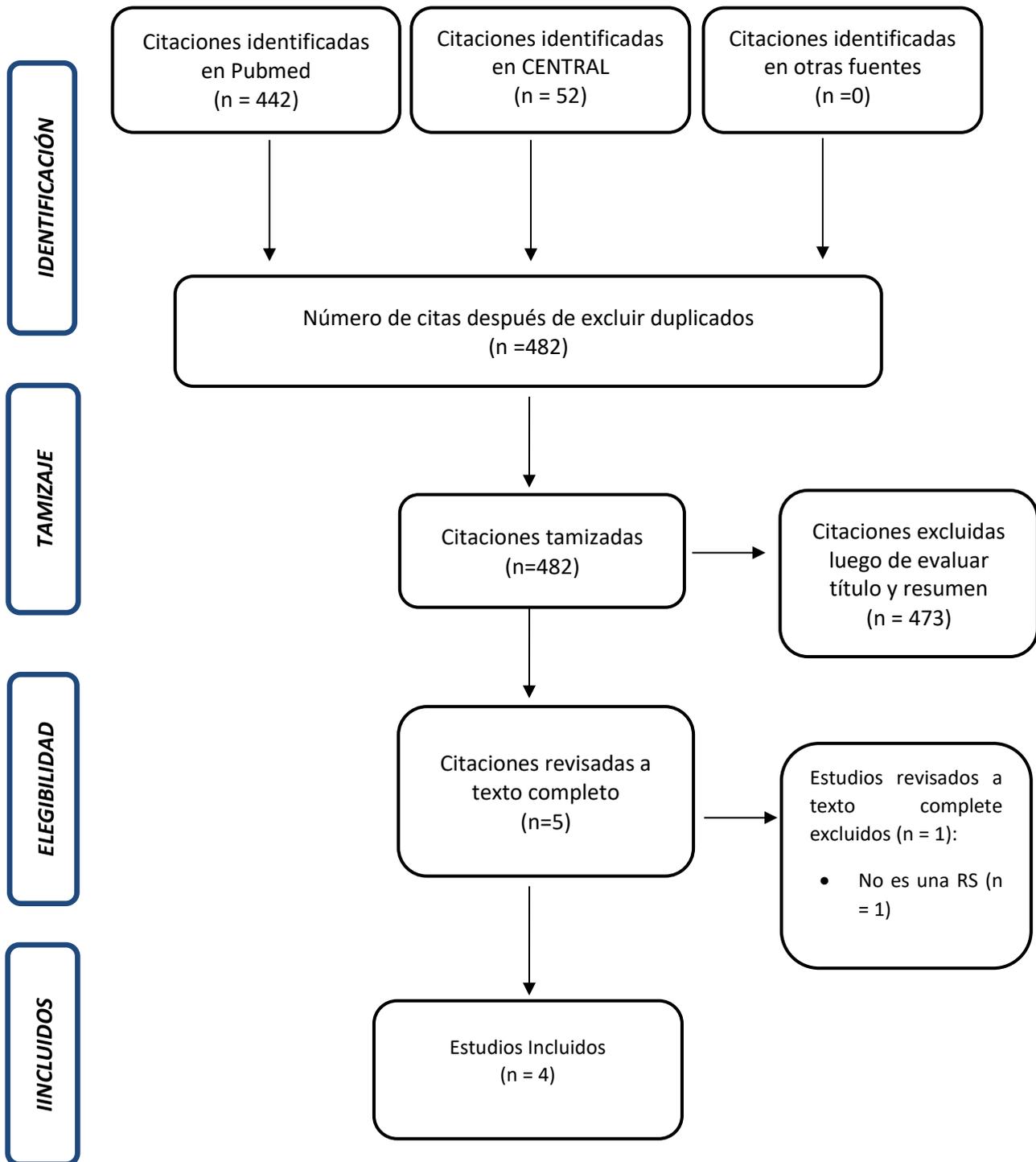
Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 4:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: abril 2019		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Arthritis, Rheumatoid"[MeSH] OR "Arthritis"[MeSH] OR (rheumat*[Title/Abstract] AND arthr*[Title/Abstract]) OR ((inflammatory [Title/Abstract] OR idiopathic [Title/Abstract] OR deforman* [Title/Abstract]) AND arthr* [Title/Abstract]))
#2	Intervención	(mission [Title/Abstract] OR aim* [Title/Abstract] OR achiev* [Title/Abstract] OR sustain* [Title/Abstract] OR reach* [Title/Abstract] OR treat* [Title/Abstract] OR reduc* [Title/Abstract] OR improv* [Title/Abstract] OR control* [Title/Abstract] OR optimi* [Title/Abstract] OR therap* [Title/Abstract] OR target* [Title/Abstract] OR goal* [Title/Abstract])
#3	Desenlace	("disease activity"[Title/Abstract] OR "remission induction"[MeSH Terms] OR "remission"[Title/Abstract] OR "low disease activity" [Title/Abstract] OR "remission rate" [Title/Abstract] OR "prevalence of remission" [Title/Abstract])

#4	Tipo de estudio	("Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "Systematic Review" [Title/Abstract] OR "Meta Analysis" [Title/Abstract] OR Metanalysis [Title/Abstract] OR Metaanalysis [Title/Abstract])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Base de datos: CENTRAL	
Fecha de búsqueda: marzo 2019	
Filtros:	
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 	
Descripción	Término
#1	rheumat*:ti,ab
#2	arthr*:ti,ab
#3	#1 AND #2
#4	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
#5	inflammatory:ti,ab
#6	idiopathic:ti,ab
#7	deforman:ti,ab
#8	(#5 OR #6 OR #7)
#9	#2 AND #8
#10	(#4 OR #3 OR #9)
#11	(mission:ti,ab) or (aim*:ti,ab) or (achiev*:ti,ab) or (sustain*:ti,ab) or (reach*:ti,ab) or (treat*:ti,ab) or (reduc*:ti,ab) or (improv*:ti,ab) or (control*:ti,ab) or (optimi*:ti,ab) OR (therap*:ti,ab) or (target*:ti,ab) or (goal*:ti,ab)
#12	MeSH descriptor: [Remission Induction] explode all trees
#13	("disease activity":ti,ab) OR (remission:ti,ab) or ("low disease activity":ti,ab) or ("remission rate":ti,ab) or ("prevalence of remission":ti,ab)
#14	#10 AND #11 AND (#12 OR #13)
#15	MeSH descriptor: [Arthritis] explode all trees
#16	(#10 OR #15) AND #11 AND (#12 OR #13)

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Listado de citas evaluadas a texto completo, y excluidas:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4	-	-
Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(8):1479-85.	OBS	No es RS

Listado de citas evaluadas a texto completo, e incluidas:

Estudios	Diseño
PICO N° 4:	
Schipper LG, Van Hulst LT, Groel R, Van Riel PL, Hulscher ME, Fransen J. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. Rheumatology. 2010;49(11):2154-64.	RS
Jurgens MS, Welsing PM, Jacobs JW. Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting on remission. Clinical and experimental rheumatology. 2012;30(4 Suppl 73):S56-63.	RS
Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(1):16-22.	RS
Wailoo A, Hock ES, Stevenson M, James M-S, Rawdin A, Simpson E, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technology Assessment. 2017;21(71).	RS

Adicionalmente, incluimos la RS de la GPC de NICE 2018

Estudios	Diseño
PICO N° 4:	
National Institute for Health and Care Excellence. Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management. NICE guideline NG100. Excellence NifHaC, editor. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2018.	RS dentro de GPC

Pregunta 5: En pacientes con diagnóstico de AR ¿se debería iniciar el tratamiento con monoterapia o terapia combinada con FARMEsc?

Formulación de la PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 PICO, cuyas características se resumen a continuación:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5	Pacientes con AR	FARMEsc monoterapia vs FARMEsc combinado	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión • Respuesta • Actividad de enfermedad • Calidad de vida • Funcionalidad • Progresión radiológica • Eventos adversos

Estrategias de las búsquedas sistemáticas realizadas:

Para responder a la pregunta PICO, se realizaron las siguientes estrategias de búsqueda bibliográfica sistemática:

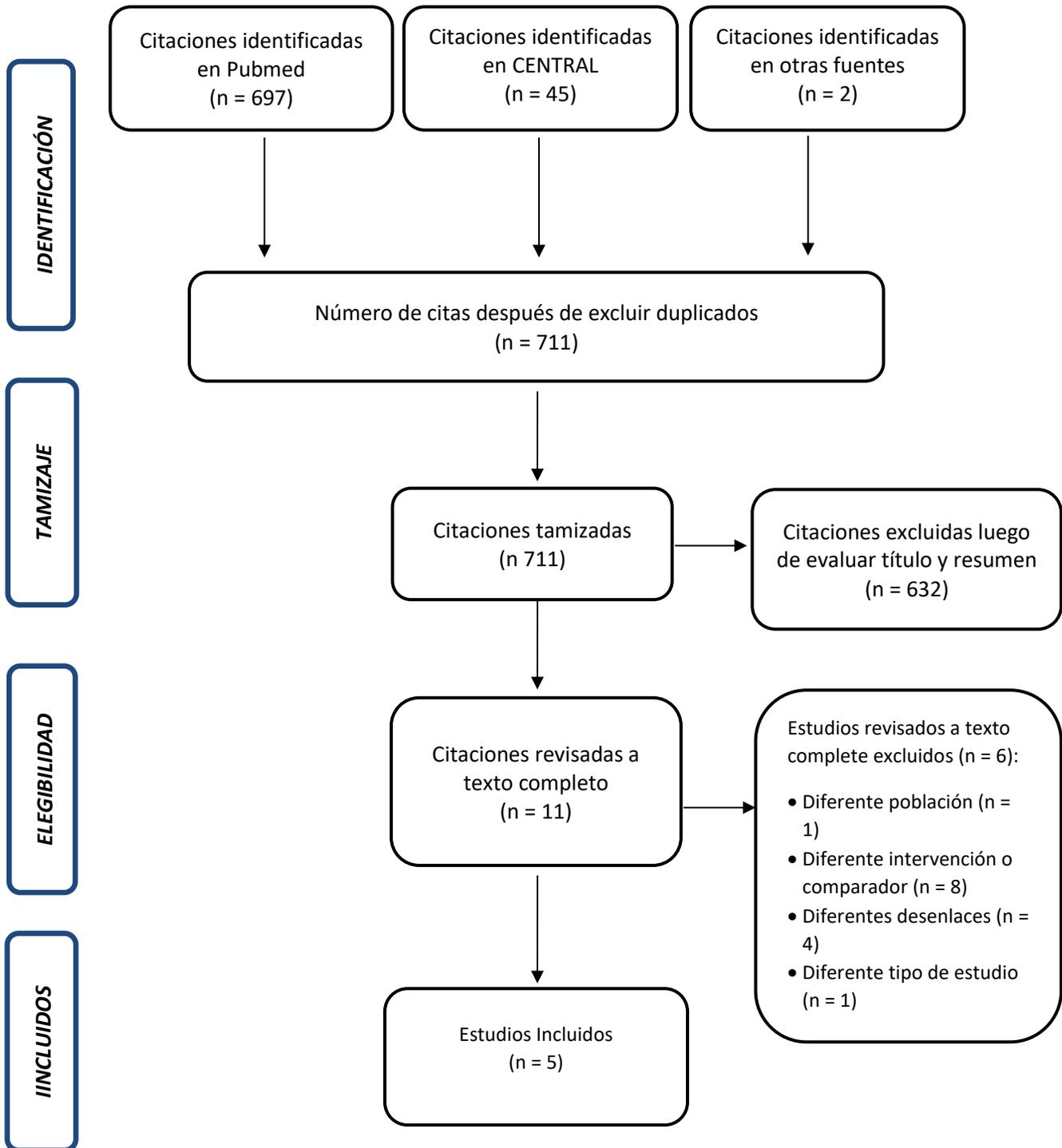
Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: 01-05-2019		
Búsqueda desde la fecha de publicación: desde el origen de los tiempos		
Filtros: Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	“Arthritis, Rheumatoid”[Mesh] or (rheumatoid and (arthritis or arthrosis)) or ((inflammatory or idiopathic or deforman* or rheumatic) and arthritis)

#2	Intervención Y Comparador	("Methotrexate"[Mesh] or Methotrexate[tiab] or ametopterin*[tiab] or mexate[tiab] or Abitrexate[tiab] or Antifolan[tiab] or Emtexate[tiab] or Folex[tiab] or Ledertrexate[tiab] or Methoblastin*[tiab] or Methylaminopterin*[tiab] or Metotrexate[tiab] or Mtx[tiab] or Novatrex[tiab] or Rheumatrex[tiab] or maxtrex[tiab]) or ("Hydroxychloroquine"[Mesh] or "Chloroquine"[Mesh] or hydroxychloroquin*[tiab] or Plaquenil[tiab] or hydroxychlorochin*[tiab] or oxychlorochin*[tiab] or Chloroquine[tiab] or Chlorochin[tiab] or Khingamin[tiab] or Nivaquine[tiab] or Aralen[tiab] or Arequin[tiab] or Arechine[tiab]) or ("Sulfasalazine"[Mesh] or sulfasalazin[tiab] or Salazopyrin*[tiab] or Sulazin*[tiab] or asulfidin*[tiab] or azulfidin*[tiab] or colo-pleon[tiab] or pleon[tiab] or pyralin*[tiab] or salazosulfapyridin*[tiab] or salicylazosulfapyridin*[tiab] or ucine[tiab] or Sulphasalazine[tiab] or Azulfadine [tiab] or Ulcol[tiab] or Salazopyrin[tiab]) or ("Leflunomide"[Mesh] or leflunomide[tiab] or Arava[tiab]) or (DMARD*[tiab] or conventional DMARD therapy[tiab] or DMARD therapy[tiab] or csDMARD therapy[tiab] or sDMARD therapy[tiab] or cDMARD therapy[tiab] or Anti-Rheumatic Drugs[tiab] or Anti Rheumatic Drugs[tiab] or Antirheumatic Drugs[tiab] or Anti-Rheumatic Agents[tiab] or Anti Rheumatic Agents[tiab] or Antirheumatic Drugs, Disease-Modifying[tiab] or Disease-Modifying Antirheumatic Drugs[tiab] or Disease Modifying Antirheumatic Drugs[tiab]) or (Combination[tiab] and Disease Modifying Antirheumatic Drugs[tiab]) or (Combination therapy[tiab] and arthritis[tiab]) or (Combination DMARD[tiab] or (DMARD combination[tiab]) or (DMARDs combination[tiab]) or (Triple therapy[tiab] and arthritis[tiab]) or (triple therapy[tiab])
#3	Tipo de estudio	((((("Systematic Review"(4) OR "Meta-Analysis"(4) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[tiab] OR "Meta Analysis"[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Metaanalysis[tiab]) OR "Meta Analyses"[TIAB] or ("Network Meta-Analysis"[Mesh] or Network Meta Analysis[tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab])))
#6	Término final	#1 AND #2 AND #3 == 697

Base de datos: CENTRAL
Fecha de búsqueda: 21-03-2019

Busqueda desde la fecha de publicación: Desde el origen de los tiempos	
Filtros: Ninguno	
	Término
ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees 5457
#2	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees 3770
#3	MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees 889
#4	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees 266
#5	MeSH descriptor: [Leflunomide] explode all trees 96
#6	MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all trees 9498
#7	Methotrexate:ti ab or mexate:ti,ab or Abitrexate:ti,ab or Antifolan:ti,ab or Emtexate:ti,ab or Folex:ti,ab or Ledertrexate:ti,ab or Methoblastin*:ti,ab or Methylaminopterin*:ti,ab or Metotrexate:ti,ab or Mtx:ti,ab or Novatrex:ti,ab or Rheumatrex:ti,ab or maxtrex:ti,ab 4260
#8	hydroxychloroquine:ti,ab or Plaquenil:ti,ab or hydroxychlorochin*:ti,ab or oxychlorochin*:ti,ab or Chloroquine:ti,ab or Chlorochin:ti,ab or Khingamin:ti,ab or Nivaquine:ti,ab or Aralen:ti,ab or Arequin:ti,ab or Arechine:ti,ab 1946
#9	sulfasalazin:ti,ab or Salazopyrin*:ti,ab or Sulazin*:ti,ab or asulfidin*:ti,ab or azulfidin*:ti,ab or colo-pleon:ti,ab or pleon:ti,ab or pyralin*:ti,ab or salazosulfapyridin*:ti,ab or salicylazosulfapyridin*:ti,ab or ucine:ti,ab or Sulphasalazine:ti,ab or Azulfadine:ti,ab or Ulcol:ti,ab or Salazopyrin:ti,ab 494
#10	leflunomide:ti,ab or Arava:ti,ab 503
#11	#7 or #8 or #9 or #10 6690
#12	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 13129
#13	#11 or #12 17725
#14	#13 and #1 2381
#15	#13 and filtro Systematic review 45
Término Final	#13 and filtro Systematic review
N° citas encontradas:	45

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Estudios Excluidos

Listado de citas evaluadas a texto completo y excluidas:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease- modifying medications for rheumatoid arthritis. <i>Annals of internal medicine</i> . 2008;148(2):124-34	RS	Es una RS pero no realiza MA, solo realiza una análisis crítico de los estudios primarios o de RS previas
Ma K et al. Efficacy and safety of various anti-rheumatic treatments for patients with rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. <i>Arch Med Sci</i> . 2019 Jan;15(1):33-54	RS	No evalúa las intervenciones de interés
Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. <i>Seminars in arthritis and rheumatism</i> . 2014;43(5):613-26	RS	Es una RS de reporte de casos y series de casos, no realiza MA.
Bergstra SA, Allaart CF, Stijnen T, Landewe RBM. Meta-Regression of a Dose-Response Relationship of Methotrexate in Mono- and Combination Therapy in Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naïve Early Rheumatoid Arthritis Patients. <i>Arthritis care & research</i> . 2017;69(10):1473-83	RS	No evalúa las intervenciones de interés
Cai W GY, Cui H, et al. . The Efficacy and Safety of Mainstream Medications for Patients With cDMARD-Naïve Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. . <i>Front Pharmacol</i> . 2018;9(138)	RS	No evalúa las intervenciones de interés
Donahue KE, Schulman ER, Gartlehner G, Jonas BL, Coker-Schwimmer E, Patel SV, Weber RP, Bann CM, Viswanathan M. Comparative Effectiveness of Combining MTX with Biologic Drug Therapy Versus Either MTX or Biologics Alone for Early Rheumatoid Arthritis in Adults: a Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>J Gen Intern Med</i> . 2019 Aug 6;. doi: 10.1007/s11606-019-05230-0. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31388915.	RS	No evalúa las intervenciones de interés.

Estudios Incluidos

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

Estudios	Diseño
Donahue KE, Gartlehner G, Schulman ER, et al. Drug Therapy for Early Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Jul. (Comparative Effectiveness Review, No. 211.) Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK524950/	RS
NGC. Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management. . London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2018 Jul. ;NICE Guideline, No. 100:Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519103/ .	RS
Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews. 2016(8):Cd010227.	RS
Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(4):Cd008495.	RS
Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. Arthritis care & research. 2019	RS

Pregunta 6: En pacientes con AR en los que se decide administrar monoterapia con FARMEsc ¿Cuál FARMEsc es más clínicamente efectivo y seguro?

Formulación de la PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 PICO, cuyas características se resumen a continuación:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6	Pacientes con AR	FARMEsc monoterapia vs FARMEsc monoterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión • Respuesta • Actividad de enfermedad • Calidad de vida • Funcionalidad • Progresión radiológica • Eventos adversos

Estrategias de las búsquedas sistemáticas realizadas:

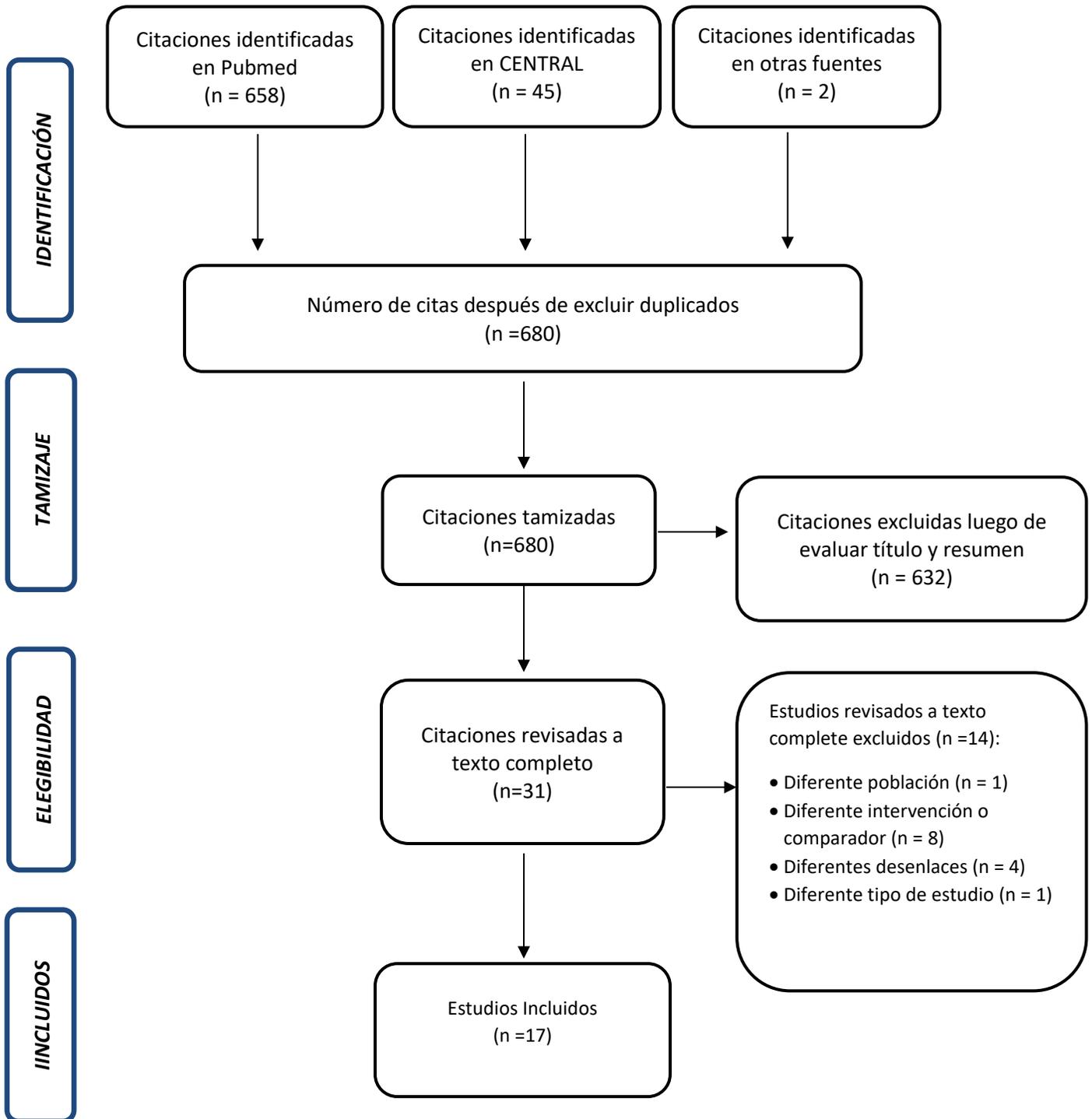
Para responder a la pregunta PICO, se realizaron las siguientes estrategias de búsqueda bibliográfica sistemática:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: 21-03-2019		
Búsqueda desde la fecha de publicación: desde el origen de los tiempos		
Filtros: Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	“Arthritis, Rheumatoid”[Mesh] or (rheumatoid and (arthritis or arthrosis)) or ((inflammatory or idiopathic or deforman* or rheumatic) and arthritis)

#2	Intervención y Comparador	("Methotrexate"[Mesh] or Methotrexate[tiab] or ametopterin*[tiab] or mexate[tiab] or Abitrexate[tiab] or Antifolan[tiab] or Emtexate[tiab] or Folex[tiab] or Ledertrexate[tiab] or Methoblastin*[tiab] or Methylaminopterin*[tiab] or Metotrexate[tiab] or Mtx[tiab] or Novatrex[tiab] or Rheumatrex[tiab] or maxtrex[tiab]) or ("Hydroxychloroquine"[Mesh] or "Chloroquine"[Mesh] or hydroxychloroquin*[tiab] or Plaquenil[tiab] or hydroxychlorochin*[tiab] or oxychlorochin*[tiab] or Chloroquine[tiab] or Chlorochin[tiab] or Khingamin[tiab] or Nivaquine[tiab] or Aralen[tiab] or Arequin[tiab] or Arechine[tiab]) or ("Sulfasalazine"[Mesh] or sulfasalazin[tiab] or Salazopyrin*[tiab] or Sulazin*[tiab] or asulfidin*[tiab] or azulfidin*[tiab] or colo-pleon[tiab] or pleon[tiab] or pyralin*[tiab] or salazosulfapyridin*[tiab] or salicylazosulfapyridin*[tiab] or ucine[tiab] or Sulphasalazine[tiab] or Azulfadine [tiab] or Ulcol[tiab] or Salazopyrin[tiab]) or ("Leflunomide"[Mesh] or leflunomide[tiab] or Arava[tiab]) or (DMARD*[tiab] or conventional DMARD therapy[tiab] or DMARD therapy[tiab] or csDMARD therapy[tiab] or sDMARD therapy[tiab] or cDMARD therapy[tiab] or Anti-Rheumatic Drugs[tiab] or Anti Rheumatic Drugs[tiab] or Antirheumatic Drugs[tiab] or Anti-Rheumatic Agents[tiab] or Anti Rheumatic Agents[tiab] or Antirheumatic Drugs, Disease-Modifying[tiab] or Disease-Modifying Antirheumatic Drugs[tiab] or Disease Modifying Antirheumatic Drugs[tiab])
#3	Tipo de estudio	((((("Systematic Review"(4) OR "Meta-Analysis"(4) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[tiab] OR "Meta Analysis"[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Metaanalysis[tiab]) OR "Meta Analyses"[TIAB] or ("Network Meta-Analysis"[Mesh] or Network Meta Analysis[tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab])))
#6	Término final	#1 AND #2 AND #3 == 658

Base de datos: CENTRAL	
Fecha de búsqueda: 21-03-2019	
Busqueda desde la fecha de publicación: Desde el origen de los tiempos	
Filtros: Ninguno	
	Término
ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees 5457
#2	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees 3770
#3	MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees 889
#4	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees 266
#5	MeSH descriptor: [Leflunomide] explode all trees 96
#6	MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all trees 9498
#7	Methotrexate:ti,ab or mexate:ti,ab or Abitrexate:ti,ab or Antifolan:ti,ab or Emtexate:ti,ab or Folex:ti,ab or Ledertrexate:ti,ab or Methoblastin*:ti,ab or Methylaminopterin*:ti,ab or Metotrexate:ti,ab or Mtx:ti,ab or Novatrex:ti,ab or Rheumatrex:ti,ab or maxtrex:ti,ab 4260
#8	hydroxychloroquine:ti,ab or Plaquenil:ti,ab or hydroxychlorochin*:ti,ab or oxychlorochin*:ti,ab or Chloroquine:ti,ab or Chlorochin:ti,ab or Khingamin:ti,ab or Nivaquine:ti,ab or Aralen:ti,ab or Arequin:ti,ab or Arechine:ti,ab 1946
#9	sulfasalazin:ti,ab or Salazopyrin*:ti,ab or Sulazin*:ti,ab or asulfidin*:ti,ab or azulfidin*:ti,ab or colo-pleon:ti,ab or pleon:ti,ab or pyralin*:ti,ab or salazosulfapyridin*:ti,ab or salicylazosulfapyridin*:ti,ab or ucine:ti,ab or Sulphasalazine:ti,ab or Azulfadine:ti,ab or Ulcol:ti,ab or Salazopyrin:ti,ab 494
#10	leflunomide:ti,ab or Arava:ti,ab 503
#11	#7 or #8 or #9 or #10 6690
#12	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 13129
#13	#11 or #12 17725
#14	#13 and #1 2381
#15	#13 and filtro Systematic review 45
Término Final	#13 and filtro Systematic review
N° citas encontradas:	45

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Estudios Excluidos

Listado de citas evaluadas a texto completo y excluidas:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Donahue KE, Gartlehner G, Schulman ER, et al. Drug Therapy for Early Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Jul.	RS	Se centra en otros tipos de intervenciones, no en DMARDsc
Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. Arthritis care & research. 2019	RS	La RS no realiza un MA, sólo hace un análisis crítico de los estudios primarios. La intervención evaluada es solo HCQ
Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Annals of internal medicine. 2008;148(2):124-34	RS	Es una RS pero no realiza MA, solo realiza una análisis crítico de los estudios primarios o de RS previas
Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. European journal of medicinal chemistry. 2018;158:502-16	RN	Revisión narrativa.
Weinblatt ME, Reda D, Henderson W, Giobbie-Hurder A, Williams D, Diani A, et al. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. The Journal of rheumatology. 1999;26(10):2123-30	RS	Es una RS, pero sólo compara SSZ contra otras intervenciones que no son de interés para la PICO
Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and tolerability of monotherapy with leflunomide or tacrolimus for the treatment of rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical rheumatology. 2018;37(2):323-30	RS y NMA	Es una RS con NMA, pero no toma en consideración nuestras intervenciones de interés
Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Seminars in arthritis and rheumatism. 2014;43(5):613-26	RS	Es una RS de reporte de casos y series de casos, no realiza MA.
Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid	RS	Es una RS, pero no evalúa los desenlaces

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
arthritis: a systematic review and meta-analysis. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(1):98-103.		priorizados. Evalúa desenlaces subrogados no importantes
Bourre-Tessier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. The Journal of rheumatology. 2010;37(7):1416-21.	RS	Es una RS, que no hace MA. No evalúa los desenlaces priorizados
Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. The American journal of cardiology. 2011;108(9):1362-70	RS	Es una RS que no evalúa los desenlaces priorizados
Bergstra SA, Allaart CF, Stijnen T, Landewe RBM. Meta-Regression of a Dose-Response Relationship of Methotrexate in Mono- and Combination Therapy in Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Early Rheumatoid Arthritis Patients. Arthritis care & research. 2017;69(10):1473-83	RS	Es una RS que no evalúa los desenlaces priorizados
Goodman et al. Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Clin Exp Rheumatol. 2015 Mar-Apr;33(2):272-8	RS	Es una RS de estudios primarios y secundarios. No evalúa los desenlaces priorizados
Liu L, Liu S, Wang C, Guan W, Zhang Y, Hu W, et al. Folate Supplementation for Methotrexate Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 2019;25(5):197-202	RS	Es una RS que no evalúa los desenlaces priorizados
Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(5):Cd000951	RS	Es una RS que no evalúa los desenlaces priorizados

Estudios Incluidos

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

Estudios	Diseño
Liu D, Li X, Zhang Y, Kwong JS, Li L, Zhang Y, Xu C, Li Q, Sun X, Tian H, Li S. Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2018 Jun 11;12:1685-1695.	RS
Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Reumatologia clinica.</i> 2019;15(3):133-9	RS
Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).</i> 2014;66(4):803-12	RS
Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Seminars in arthritis and rheumatism.</i> 2015;45(2):156-62	RS
Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. <i>The Journal of rheumatology.</i> 2016;43(5):855-60	RS
Golicki D, Newada M, Lis J, Pol K, Hermanowski T, Tlustochowicz M. Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.</i> 2012;122(1-2):22-32.	RS
Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, Carey JJ. Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Journal of clinical medicine.</i> 2018;8(1)	RS
Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. <i>Seminars in arthritis and rheumatism.</i> 2016;45(6):656-62	RS
Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. <i>The Cochrane database of systematic reviews.</i> 2014(6):Cd000957	RS
Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Wendling D, Le Loet X, et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. <i>Joint, bone, spine : revue du rhumatisme.</i> 2011;78(6):587-92	RS
Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. <i>The Cochrane database of systematic reviews.</i> 2010(1):Cd002047.	RS

Estudios	Diseño
Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> . 2009;68(7):1100-4	RS
Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2000(4):Cd000959	RS
Visser K, van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. <i>Clinical and experimental rheumatology</i> . 2009;27(6):1017-25	RS
Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. <i>Rheumatology (Oxford, England)</i> . 2010;49(2):295-307	RS
Zhang N, Wilkinson S, Riaz M, Ostor AJ, Nisar MK. Does methotrexate increase the risk of varicella or herpes zoster infection in patients with rheumatoid arthritis? A systematic literature review. <i>Clinical and experimental rheumatology</i> . 2012;30(6):962-71	RS
Allen A, Carville S, McKenna F. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis in adults: summary of updated NICE guidance. <i>BMJ (Clinical research ed)</i> . 2018;362:k3015	RS de GPC

Pregunta 7: En pacientes con AR en los que se decide administrar terapia combinada, ¿Cuál terapia combinada con FARMEsc es la más clínicamente efectiva y segura?

Formulación de la PICO:

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
7	Pacientes con AR	Terapia combinada con FARMEsc / Terapia combinada con FARMEsc	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión • Actividad de la enfermedad • Funcionalidad • Calidad de vida • Erosión radiográfica • Efectos adversos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
Búsqueda para la pregunta PICO N° 11	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a julio del 2018	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 612 • CENTRAL: 24 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 76 	PICO N° 11	6	1
Búsqueda para la pregunta PICO N° 11	Búsqueda de novo de ECA	Desde el inicio de los tiempos a julio del 2018	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 2494 • CENTRAL: 1896 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 3384 	PICO N° 11	3	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 7:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: julio 2019		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	Arthritis, Rheumatoid [Mesh] or (rheumatoid and (arthritis or arthrosis)) or ((inflammatory or idiopathic or deforman* or rheumatic) and arthritis)
#2	Intervención	((((((((((((((((((((Drug Polytherapy[Title/Abstract]) OR Drug Polytherapy[MeSH Terms]) OR Drug Polytherapies[Title/Abstract]) OR Drug Polytherapies[MeSH Terms]) OR Combination Chemotherapies[Title/Abstract]) OR Combination Chemotherapies[MeSH Terms]) OR Combination Drug Therapy[Title/Abstract]) OR Combination Drug Therapy[MeSH Terms]) OR Combination Drug Therapies[Title/Abstract]) OR Combination Drug Therapies[MeSH Terms]) OR Polychemotherapy[Title/Abstract]) OR Polychemotherapy[MeSH Terms]) OR Polychemotherapies[Title/Abstract]) OR Polychemotherapies[MeSH Terms])) AND (((((((((((((((((((Disease-Modifying Antirheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Disease Modifying Antirheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Disease-Modifying Antirheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR Disease Modifying Antirheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR DMARD[Title/Abstract]) OR DMARD[MeSH Terms]) OR Antirheumatic Disease-Modifying Second-Line Drugs[Title/Abstract]) OR Antirheumatic Disease Modifying Second Line Drugs[Title/Abstract]) OR Non-Steroidal Anti-Rheumatic Agents[Title/Abstract]) OR Non-Steroidal Anti-Rheumatic Agents[MeSH Terms]) OR Non Steroidal Anti-Rheumatic Agents[Title/Abstract]) OR Non Steroidal Anti-Rheumatic Agents[MeSH Terms]) OR Non-Steroidal Anti Rheumatic Agents[Title/Abstract]) OR Non-Steroidal Anti Rheumatic Agents[MeSH Terms]) OR Non Steroidal Anti Rheumatic Agents[Title/Abstract]) OR Non Steroidal Anti Rheumatic Agents[MeSH Terms]) OR Antirheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Antirheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR Anti Rheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Anti Rheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR Anti-Rheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Anti-Rheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR Antirheumatic Disease-Modifying Second-Line Drugs[MeSH Terms]) OR Antirheumatic Disease Modifying Second Line Drugs[MeSH Terms])))) OR (((((((((((((((((((Drug

		DMARD therapy[tiab] or DMARD therapy[tiab] or csDMARD therapy[tiab] or sDMARD therapy[tiab] or cDMARD therapy[tiab]))
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: julio 2019		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	[Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
#2	Intervención	(Combination Drug Therapy):ti,ab,kw OR (Combination Drug Therapies):ti,ab,kw OR (Drug Polytherapies):ti,ab,kw OR (Polychemotherapy):ti,ab,kw
#3	Intervención	("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw OR (Hydroxychloroquine):kw OR ("hydroxychloroquine sulfate"):ti,ab,kw OR ("hydroxychloroquine sulfate"):kw OR ("hydroxychloroquine sulphate"):ti,ab,kw OR ("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw OR (Hydroxychloroquine):kw OR ("hydroxychloroquine sulfate"):ti,ab,kw OR ("hydroxychloroquine sulfate"):kw OR ("hydroxychloroquine sulphate"):ti,ab,kw OR (Pyralin):ti,ab,kw OR (Salicylazosulfapyridine):ti,ab,kw OR (Salazosulfapyridine):ti,ab,kw OR (Sulphasalazine):ti,ab,kw OR (Sulfasalazin-Hey):ti,ab,kw OR (Sulfasalazine):ti,ab,kw OR (Sulfasalazin medac):ti,ab,kw OR (Salazopyrin):ti,ab,kw OR (Pleon):ti,ab,kw OR (Ucine):ti,ab,kw OR (Azulfidine):ti,ab,kw OR (Asulfidine):ti,ab,kw OR (Ulcol):ti,ab,kw OR (Sulfasalazine):ti,ab,kw OR (ratio Sulfasalazine):ti,ab,kw OR (Leflunomide):ti,ab,kw OR (HWA 486):ti,ab,kw OR (SU101):ti,ab,kw OR (Arava):ti,ab,kw OR (Methotrexate):ti,ab,kw OR (Hydrate):ti,ab,kw OR (Disodium Salt):ti,ab,kw OR (Dicesium Salt):ti,ab,kw OR (Amethopterin):ti,ab,kw
#4	Intervención	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees
#5	Intervención	MeSH descriptor: [Sulfasalazine] explode all trees
#6	Intervención	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees
#7	Intervención	MeSH descriptor: [Leflunomide] explode all trees
#8	Intervención	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#3	Término final	#1 AND #8

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 7:		
Donahue KE, Gartlehner G, Schulman ER, Jonas B, Coker-Schwimmer E, Patel SV, et al. Drug Therapy for Early Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 [citado 13 de junio de 2019]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews).	RS	Las intervenciones comparan monoterapias con politerapias y la comparación entre politerapias incluye biológicos
Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ</i> . 2016;353:i1777.	RS	Las intervenciones comparan monoterapias con politerapias
Steiman AJ, Pope JE, Thiessen-Philbrook H, Li L, Barnabe C, Kalache F, et al. Non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) improve pain in inflammatory arthritis (IA): a systematic literature review of randomized controlled trials. <i>Rheumatol Int</i> . mayo de 2013;33(5):1105-20.	RS	Las intervenciones comparan monoterapias con politerapias
Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. <i>Cochrane Musculoskeletal Group</i> , editor. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> [Internet]. 2016 Aug 29 [cited 2019 Jul 4]; Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010227.pub2	RS	Las intervenciones comparan monoterapias con politerapias
Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. A meta-analysis. <i>Arthritis Rheum</i> . octubre de 1994;37(10):1487-91.	RS	Las intervenciones comparan monoterapias con politerapias
Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. <i>Arthritis Rheum</i> . octubre de 1992;35(10):1117-25.	RS	Las intervenciones comparan monoterapias con politerapias

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

Estudios	Diseño
PICO N° 7:	
Graudal N, Hubeck-Graudal T, Tarp S, Christensen R, Jürgens G. Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. PloS One. 2014;9(9):e106408	RS

Búsqueda B: búsqueda de ECA para la pregunta PICO N° 7:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: julio 2019		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Clinical trial 		
	Descripción	Término
#1	Población	Arthritis, Rheumatoid [Mesh] or (rheumatoid and (arthritis or arthrosis)) or ((inflammatory or idiopathic or deforman* or rheumatic) and arthritis)
#2	Intervención	((((((((((((((((((((Drug Polytherapy[Title/Abstract]) OR Drug Polytherapy[MeSH Terms]) OR Drug Polytherapies[Title/Abstract]) OR Drug Polytherapies[MeSH Terms]) OR Combination Chemotherapies[Title/Abstract]) OR Combination Chemotherapies[MeSH Terms]) OR Combination Drug Therapy[Title/Abstract]) OR Combination Drug Therapy[MeSH Terms]) OR Combination Drug Therapies[Title/Abstract]) OR Combination Drug Therapies[MeSH Terms]) OR Polychemotherapy[Title/Abstract]) OR Polychemotherapy[MeSH Terms]) OR Polychemotherapies[Title/Abstract]) OR Polychemotherapies[MeSH Terms])))) AND (((((((((((((((((((Disease-Modifying Antirheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Disease Modifying Antirheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Disease-Modifying Antirheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR Disease Modifying Antirheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR DMARD[Title/Abstract]) OR DMARD[MeSH Terms]) OR Antirheumatic Disease-Modifying Second-Line Drugs[Title/Abstract]) OR Antirheumatic Disease Modifying Second Line Drugs[Title/Abstract]) OR Non-Steroidal Anti-Rheumatic Agents[Title/Abstract]) OR Non-Steroidal Anti-Rheumatic Agents[MeSH Terms]) OR Non Steroidal Anti-Rheumatic Agents[Title/Abstract]) OR Non Steroidal Anti-Rheumatic Agents[MeSH Terms]) OR Non-Steroidal Anti Rheumatic Agents[Title/Abstract]) OR Non-Steroidal Anti

		<p>Rheumatic Agents[MeSH Terms]) OR Non Steroidal Anti Rheumatic Agents[Title/Abstract]) OR Non Steroidal Anti Rheumatic Agents[MeSH Terms]) OR Antirheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Antirheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR Anti Rheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Anti Rheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR Anti-Rheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Anti-Rheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR Antirheumatic Disease-Modifying Second-Line Drugs[MeSH Terms]) OR Antirheumatic Disease Modifying Second Line Drugs[MeSH Terms])) OR (((((((((((((((((Drug Polytherapy[Title/Abstract]) OR Drug Polytherapy[MeSH Terms]) OR Drug Polytherapies[Title/Abstract]) OR Drug Polytherapies[MeSH Terms]) OR Combination Chemotherapies[Title/Abstract]) OR Combination Chemotherapies[MeSH Terms]) OR Combination Drug Therapy[Title/Abstract]) OR Combination Drug Therapy[MeSH Terms]) OR Combination Drug Therapies[Title/Abstract]) OR Combination Drug Therapies[MeSH Terms]) OR Polychemotherapy[Title/Abstract]) OR Polychemotherapy[MeSH Terms]) OR Polychemotherapies[Title/Abstract]) OR Polychemotherapies[MeSH Terms])) AND (((((((((((((((((((Disease-Modifying Antirheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Disease Modifying Antirheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Disease-Modifying Antirheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR Disease Modifying Antirheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR DMARD[Title/Abstract]) OR DMARD[MeSH Terms]) OR Antirheumatic Disease-Modifying Second-Line Drugs[Title/Abstract]) OR Antirheumatic Disease Modifying Second Line Drugs[Title/Abstract]) OR Non-Steroidal Anti-Rheumatic Agents[Title/Abstract]) OR Non-Steroidal Anti-Rheumatic Agents[MeSH Terms]) OR Non-Steroidal Anti Rheumatic Agents[Title/Abstract]) OR Non-Steroidal Anti Rheumatic Agents[MeSH Terms]) OR Non Steroidal Anti Rheumatic Agents[Title/Abstract]) OR Non Steroidal Anti Rheumatic Agents[MeSH Terms]) OR Antirheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Antirheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR Anti Rheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Anti Rheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR Anti-Rheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Anti-Rheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR Antirheumatic Disease-Modifying Second-Line Drugs[MeSH Terms]) OR Antirheumatic Disease Modifying Second Line Drugs[MeSH Terms])) AND nonbiologic[Title/Abstract])) OR ("Methotrexate"[Mesh] or Methotrexate[tiab] or ametopterin*[tiab] or mexate[tiab] or Abitrexate[tiab] or Antifolan[tiab] or Emtexate[tiab] or Folex[tiab] or</p>
--	--	--

		Ledertrexate[tiab] or Methoblastin*[tiab] or Methylaminopterin*[tiab] or Metotrexate[tiab] or Mtx[tiab] or Novatrex[tiab] or Rheumatrex[tiab] or maxtrex[tiab] or ("Hydroxychloroquine"[Mesh] or "Chloroquine"[Mesh] or hydroxychloroquin*[tiab] or Plaquenil[tiab] or hydroxychlorochin*[tiab] or oxychlorochin*[tiab] or Chloroquine[tiab] or Chlorochin[tiab] or Khingamin[tiab] or Nivaquine[tiab] or Aralen[tiab] or Arequin[tiab] or Arechine[tiab]) or ("Sulfasalazine"[Mesh] or sulfasalazin[tiab] or Salazopyrin*[tiab] or Sulazin*[tiab] or asulfidin*[tiab] or azulfidin*[tiab] or colo-pleon[tiab] or pleon[tiab] or pyralin*[tiab] or salazosulfapyridin*[tiab] or salicylazosulfapyridin*[tiab] or ucine[tiab] or Sulphasalazine[tiab] or Azulfadine [tiab] or Ulcol[tiab] or Salazopyrin[tiab] or ("Leflunomide"[Mesh] or leflunomide[tiab] or Arava[tiab]) or (disease-modifying antirheumatic drug[tiab] or DMARD*[tiab] or conventional DMARD therapy[tiab] or DMARD therapy[tiab] or csDMARD therapy[tiab] or sDMARD therapy[tiab] or cDMARD therapy[tiab]))
#4	Tipo de estudio	((clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR clinical trials as topic[MeSH] OR clinical trial(4) OR random*[TIAB] OR "random allocation"[MeSH] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: julio 2019		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	[Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
#2	Intervención	(Combination Drug Therapy):ti,ab,kw OR (Combination Drug Therapies):ti,ab,kw OR (Drug Polytherapies):ti,ab,kw OR (Polychemotherapy):ti,ab,kw
#3	Intervención	("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw OR (Hydroxychloroquine):kw OR ("hydroxychloroquine sulfate"):ti,ab,kw OR ("hydroxychloroquine sulfate"):kw OR ("hydroxychloroquine sulphate"):ti,ab,kw OR ("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw OR (Hydroxychloroquine):kw OR ("hydroxychloroquine sulfate"):ti,ab,kw OR ("hydroxychloroquine sulfate"):kw OR

		("hydroxychloroquine sulphate"):ti,ab,kw OR (Pyralin):ti,ab,kw OR (Salicylazosulfapyridine):ti,ab,kw OR (Salazosulfapyridine):ti,ab,kw OR (Sulphasalazine):ti,ab,kw OR (Sulfasalazin-Hey):ti,ab,kw OR (Sulfasalazine):ti,ab,kw OR (Sulfasalazin medac):ti,ab,kw OR (Salazopyrin):ti,ab,kw OR (Pleon):ti,ab,kw OR (Ucine):ti,ab,kw OR (Azulfidine):ti,ab,kw OR (Asulfidine):ti,ab,kw OR (Ulcol):ti,ab,kw OR (Sulfasalazine):ti,ab,kw OR (ratio Sulfasalazine):ti,ab,kw OR (Leflunomide):ti,ab,kw OR (HWA 486):ti,ab,kw OR (SU101):ti,ab,kw OR (Arava):ti,ab,kw OR (Methotrexate):ti,ab,kw OR (Hydrate):ti,ab,kw OR (Disodium Salt):ti,ab,kw OR (Dicesium Salt):ti,ab,kw OR (Amethopterin):ti,ab,kw
#4	Intervención	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees
#5	Intervención	MeSH descriptor: [Sulfasalazine] explode all trees
#6	Intervención	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees
#7	Intervención	MeSH descriptor: [Leflunomide] explode all trees
#8	Intervención	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#3	Término final	#1 AND #8

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. N Engl J Med. 25 de julio de 2013;369(4):307-18.	ECA	Las intervenciones no comparan terapias combinadas
Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 17 de julio de 2004;364(9430):263-9.	ECA	Las intervenciones no comparan terapias combinadas
Wijesinghe H, Galappatthy P, de Silva R, Seneviratne SL, Saravanamuttu U, Udagama P, et al. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with methotrexate: results from a randomized double blind controlled clinical trial. BMC Musculoskelet Disord. 19 de julio de 2017;18(1):310.	ECA	Las intervenciones no comparan terapias combinadas
Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. Ann Rheum Dis. enero de 2015;74(1):27-34.	ECA	Las intervenciones no comparan terapias combinadas
Peper SM, Lew R, Mikuls T, Brophy M, Rybin D, Wu H, et al. Rheumatoid Arthritis Treatment After Methotrexate: The Durability of Triple Therapy Versus Etanercept. Arthritis Care Res. 2017;69(10):1467-72	ECA	Las intervenciones no comparan terapias combinadas
Konijn NPC, van Tuyl LHD, Boers M, den Uyl D, Ter Wee MM, van der Wijden LKM, et al. Similar efficacy and safety of initial COBRA-light and COBRA therapy in rheumatoid arthritis: 4-year results from the COBRA-light trial. Rheumatol Oxf Engl. 01 de 2017;56(9):1586-96	ECA	Las intervenciones no comparan terapias combinadas
O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. N Engl J Med. 25 de julio de 2013;369(4):307-18	ECA	Las intervenciones no comparan terapias combinadas

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
Calgüneri M, Pay S, Calışkaner Z, Apraş S, Kiraz S, Ertenli I, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. diciembre de 1999;17(6):699-704.	ECA
Ghosh B, Halder S, Ghosh A, Dhar S. Early rheumatoid arthritis: clinical and therapeutic evaluation in a tertiary care centre in India. Indian J Rheumatol. junio de 2008;3(2):48-51.	ECA
Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. Ann Rheum Dis. marzo de 2017;76(3):511-20	ECA

Pregunta 8: En pacientes con artritis reumatoide, ¿el uso de corticoides sistémicos es clínicamente efectivo y seguro?

Formulación de la PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 PICO, cuyas características se resumen a continuación:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
8	Pacientes con AR	CS vs placebo o no tratamiento con CS	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión • Respuesta • Actividad de enfermedad • Calidad de vida • Funcionalidad • Progresión radiológica • Eventos adversos

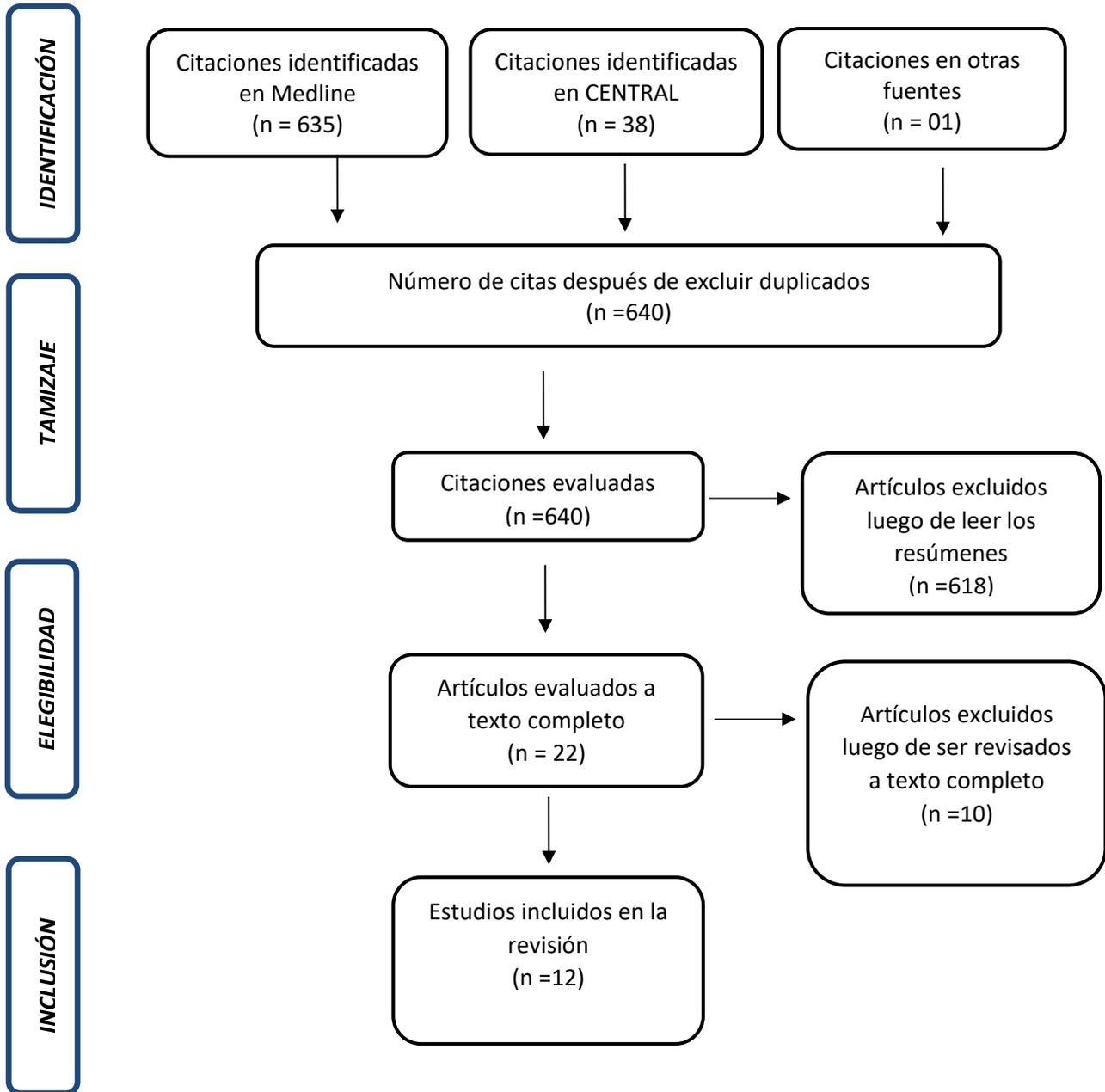
Estrategias de las búsquedas sistemáticas realizadas:

Para responder a la pregunta PICO, se realizaron las siguientes estrategias de búsqueda bibliográfica sistemática:

Se realizó una búsqueda de Revisiones Sistemáticas en la base de Datos Medline y CENTRAL

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: 04 - 11 – 2018		
Filtros: Fecha de publicación: desde el origen de los tiempos hasta 07/10/2018		
	Descripción	Término
#1	Población	Arthritis, Rheumatoid [Mesh] or (rheumatoid and (arthritis or arthrosis)) or ((inflammatory or idiopathic or deforman* or rheumatic) and arthritis)
#2	Intervención	(("Glucocorticoids"[Mesh]) or (corticosteroid*[tiab] or steroid*[tiab] or glucocorticoid[tiab]) or (prednisolone[tiab] or dexametaso*[tiab] or methylprednisolone[tiab] or medrone[tiab] or depo-medrone[tiab] or solu-medrone[tiab] or prednisone[tiab]))
#3	Tipo de estudio	((((Systematic[sb]) or (meta-analysis[tiab]) or (meta analy*[tiab] or metanaly*[tiab] or metaanaly*[tiab])) or (Network Meta Analysis[tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis[tiab])))
#5	Término final	(#1 AND #2) AND #3 = 635
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: 04 - 11 - 2018		
Filtros: Fecha de publicación desde el origen de los tiempos hasta 07/10/2018		
	Descripción	Término
#1	Población	[Arthritis, Rheumatoid] explode all trees Rheumatoid Arthritis:ti,ab
#2	Población	((inflammatory or idiopathic or deforman* or rheumatic) and arthritis):ti,ab
#3	Intervención	MeSH descriptor: [Glucocorticoids] or
#4	Intervención	(corticosteroid):ti,ab or (steroid):ti,ab or (glucocorticoid):ti,ab or (prednisolone):ti,ab or (methylprednisolone):ti,ab or (solu-medrone):ti,ab or (prednisone):ti,ab or (dexametasone):ti,ab
#5	Término final	(#1 OR # 2) AND (#3 OR #4)= Revisiones Sistemáticas = 38

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Listado de citas evaluadas a texto completo **incluidas**:

Estudios	Diseño
Gøtzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005(1)	RS
Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(1):Cd006356.	RS
Centre NG. Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management. . London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2018 Jul. ;NICE Guideline, No. 100:Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519103/	RS
Blavnsfeldt AG, de Thurah A, Thomsen MD, Tarp S, Langdahl B, Hauge EM. The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Bone. 2018;114:172-80	RS
Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. Arthritis research & therapy. 2011;13(4):R139.	RS
Graudal N, Jurgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. Arthritis and rheumatism. 2010;62(10):2852-63	RS
Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(6):1010-4	RS
Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewe R, Buch MH, Smolen JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(3):510-5	RS
Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, Dougados M, Bijlsma J, Burmester G, Scholte M, van Vollenhoven R, Landewé R. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):1102-1107	RS
Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effects of low-dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis.	RS

Estudios	Diseño
Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research. 2008;56(8):1011-8	
Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le Loet X, Pham T. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2011;78(1):23-30	RS
Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le-Loet X, Pham T. Infections induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2010;77(3):246-51.	RS

Listado de citas evaluadas a texto completo **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells G, Suarez-Almazor ME. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001158	RS	No incluye a la Población de interés.
Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. Arthritis Rheum. 1996 Nov;39(11):1818-25.	RS	No incluye a la Población de interés.
van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkens MA, Buttgerit F, et al. Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(6):1015-21	RN	No es una RS, es una Revisión Narrativa del tema por un experto o grupo de expertos
Palmowski Y, Buttgerit T, Dejaco C, Bijlsma JW, Matteson EL, Voshaar M, et al. "Official View" on Glucocorticoids in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of International Guidelines and Consensus Statements. Arthritis care & research. 2017;69(8):1134-41	RN	No es una RS, es una Revisión Narrativa del tema por un experto o grupo de expertos
Luis M, Freitas J, Costa F, Buttgerit F, Boers M, Jap DS, et al. An updated review of glucocorticoid-related adverse events in patients with rheumatoid arthritis. Expert opinion on drug safety. 2019;18(7):581-90	RN	No es una RS, es una Revisión Narrativa del tema por un experto o grupo de expertos

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Bijlsma JW, Jacobs JW, Buttgereit F. Glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis. Clinical and experimental rheumatology. 2015;33(4 Suppl 92):S34-6.	RN	No es una RS, es una Revisión Narrativa del tema por un experto o grupo de expertos
Gaujoux-Viala C, Gossec L. When and for how long should glucocorticoids be used in rheumatoid arthritis? International guidelines and recommendations. Annals of the New York Academy of Sciences. 2014;1318:32-40	RN	No es una RS, es una Revisión Narrativa del tema por un experto o grupo de expertos
Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells G, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. The Cochrane database of systematic reviews. 2000(2):Cd001158	RS	No era la población de interés, además la RS fue bastante antigua.
Ravindran V, Rachapalli S, Choy EH. Safety of medium- to long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Rheumatology (Oxford, England). 2009;48(7):807-11	RS	La dosis evaluada de CS no es la de interés. Además la Rs es demasiado antigua
Black RJ, Hill CL, Lester S, Dixon WG. The Association between Systemic Glucocorticoid Use and the Risk of Cataract and Glaucoma in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS one. 2016;11(11):e0166468	RS	Es una RS cuyo objetivo es determinar el riesgo de catarata y glaucoma, pero esto no fue un desenlace de interés.

Pregunta 9: En pacientes con artritis reumatoide, ¿el uso de corticoides locales intraarticulares es clínicamente efectivo y seguro?

Formulación de la PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 PICO, cuyas características se resumen a continuación:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
9	Pacientes con AR	Corticoides locales Intraarticulares / Placebo o control	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad de la enfermedad (DAS28, ACR, CDAI, SDAI) • Funcionalidad (HAQ) • Calidad de vida (SF36) • Rigidez matutina • Articulaciones inflamadas • Dolor (VAS) • Efectos adversos

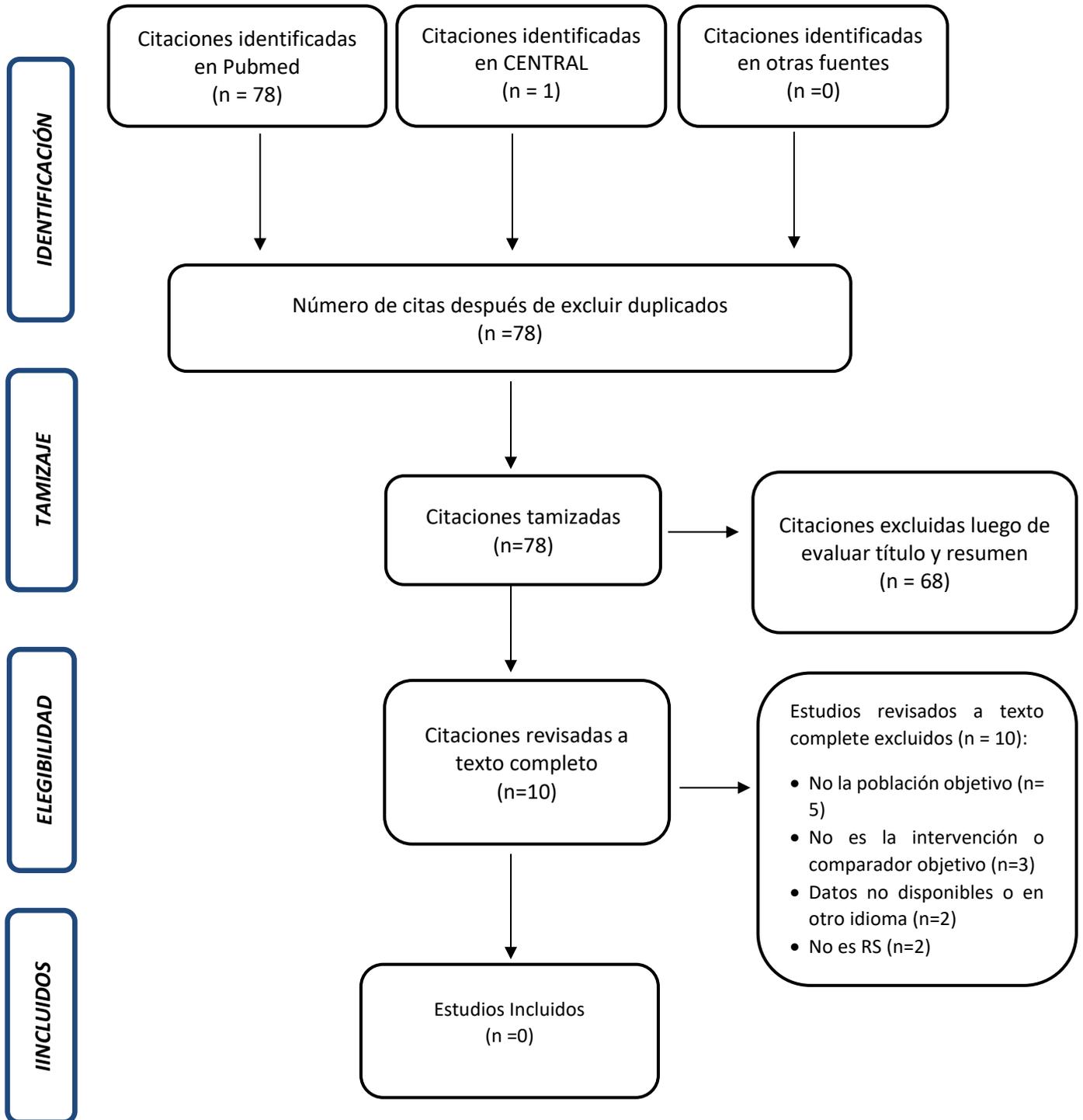
A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 9:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: marzo 2019		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	"Arthritis, Rheumatoid"[mh] or (rheumatoid and (arthritis or arthrosis)) or ((inflammatory or idiopathic or deforman* or rheumatic) and arthritis)
#2	Intervención	((local OR intraarticular OR intra-articular OR infiltrat* OR inject*) AND (("Glucocorticoids"[Mesh] or "Prednisone"[Mesh] or "Prednisolone"[Mesh] or "Methylprednisolone"[Mesh] or "Methylprednisolone Acetate"[Mesh] or "Methylprednisolone Hemisuccinate"[Mesh] or "Desonide"[Mesh] or "Beclomethasone"[Mesh] or "Clobetasol"[Mesh] or "Betamethasone"[Mesh] or "Dexamethasone"[Mesh] or "Hydrocortisone"[Mesh] or "Triamcinolone"[Mesh]) or (glucocorticoid*[tiab] or prednison*[tiab] or prednisolone[tiab] or methylprednisolon*[tiab] or methylprednisolone Acetate[tiab] or Methylprednisolone Hemisuccinate[tiab] or Desonide[tiab] or Beclomethasone[tiab] or Clobetasol[tiab] or Betamethasone[tiab] or Dexamethasone[tiab] or Hydrocortisone[tiab] or Triamcinolone[tiab] or cortison*[tiab] or cortisol[tiab] or cortan*[tiab] or decortin*[tiab] or encorton*[tiab] or meticorten*[tiab] or Panasol*[tiab] or Predni*[tiab] or Desoximetason*[tiab] or Dexamethason*[tiab] or corticosteroid*[tiab] or dexametaso*[tiab] or medrone[tiab] or depo-medrone[tiab] or solu-medrone[tiab] or solumedron*[tiab])))
#3	Tipo de estudio	((("Systematic Review"(4) OR "Meta-Analysis"(4) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[tiab] OR "Meta Analysis"[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Metaanalysis[tiab]) OR "Meta Analyses"[TIAB] or ("Network Meta-Analysis"[Mesh] or Network Meta Analysis[tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab]))))
#4	Desenlace	-
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: CENTRAL	
Fecha de búsqueda: marzo 2019	
Filtros: <ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 	
Descripción	Término
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
#2	"Arthritis Rheumatoid":ti,ab,kw
#3	MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees
#4	(glucocorticoid* or prednison* or prednisolone or methylprednisolon* or methylprednisolone Acetate or Methylprednisolone Hemisuccinate or Desonide or Beclomethasone or Clobetasol or Betamethasone or Dexamethasone or Hydrocortisone or Triamcinolone or cortison* or cortisol or cortan* or decortin* or encorton* or meticorten* or Panasol* or Predni* or Desoximetason* or Dexamethason* or corticosteroid* or dexametaso* or medrone or depo-medrone or solu-medrone or solumedron*):ti,ab,kw
#5	(local OR intraarticular OR intra-articular OR infiltrat* OR inject*):ti,ab,kw
#6	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND #5)

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Listado de citas evaluadas a texto completo, y excluidas:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 9:		
Cushman DM, Ofek E, Syed RH, Clements N, Gardner JE, Sams JM, et al. The Effectiveness of Injected Corticosteroid Type, Dose, and Volume for the Treatment of Pain in Small- and Intermediate-size Joints: A Systematic Review. <i>PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation</i> . 2018.	RS	Información y datos no disponibles
Babatunde OO, Legha A, Littlewood C, Chesterton LS, Thomas MJ, Menz HB, et al. Comparative effectiveness of treatment options for plantar heel pain: a systematic review with network meta-analysis. <i>British journal of sports medicine</i> . 2019;53(3):182-94.	RS	Población diversa, no hace análisis por subgrupo de tipo de pacientes.
Vannabouathong C, Del Fabbro G, Sales B, Smith C, Li CS, Yardley D, et al. Intra-articular Injections in the Treatment of Symptoms from Ankle Arthritis: A Systematic Review. <i>Foot & ankle international</i> . 2018;39(10):1141-50.	RS	Población diversa, no hace análisis por subgrupo de tipo de pacientes.
Lopez-Olivo MA, Kakpovbia-Eshareturi V, des Bordes JK, Barbo A, Christensen R, Suarez-Almazor ME. Treating Early Undifferentiated Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Direct and Indirect Trial Evidence. <i>Arthritis care & research</i> . 2018;70(9):1355-65.	RS	La población no es de Artritis Reumatoide, sino artritis indiferenciada.
Thornton J, Rangaraj S. Anti-inflammatory drugs and analgesics for managing symptoms in people with cystic fibrosis-related arthritis. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2016(1):Cd006838.	RS	La población no es de Artritis Reumatoide, sino artritis por complicación de fibrosis quística
Graudal N, Hubeck-Graudal T, Tarp S, Christensen R, Jurgens G. Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>PloS one</i> . 2014;9(9):e106408.	RS	No evalúa corticoides locales
Garg N, Perry L, Deodhar A. Intra-articular and soft tissue injections, a systematic review of relative efficacy of various corticosteroids. <i>Clinical rheumatology</i> . 2014;33(12):1695-706.	RS	No incluye a un placebo o control como comparador, solo incluye 1 estudio con pacientes con AR.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Wevers-de Boer KV, Heimans L, Huizinga TW, Allaart CF. Drug therapy in undifferentiated arthritis: a systematic literature review. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> . 2013;72(9):1436-44.	RS	La población no es de Artritis Reumatoide, sino artritis indiferenciada.
Dubreuil M, Greger S, LaValley M, Cunnington J, Sibbitt WL, Jr., Kissin EY. Improvement in wrist pain with ultrasound-guided glucocorticoid injections: a meta-analysis of individual patient data. <i>Seminars in arthritis and rheumatism</i> . 2013;42(5):492-7.	RS	Se comparan 2 técnicas de administración de corticoide intra-articular
von Stechow D, Rittmeister M. [Intra-articular injection. Substances and techniques]. <i>Der Orthopade</i> . 2003;32(12):1127-35.	RS	Otro idioma diferente a inglés o español

Listado de citas evaluadas a texto completo, e **incluidas**: 0

Estudios	Diseño
PICO N° 9:	
• -	

Al no encontrar ninguna RS que abordara el tema se procedió a realizar una segunda búsqueda dirigida a encontrar estudios primarios.

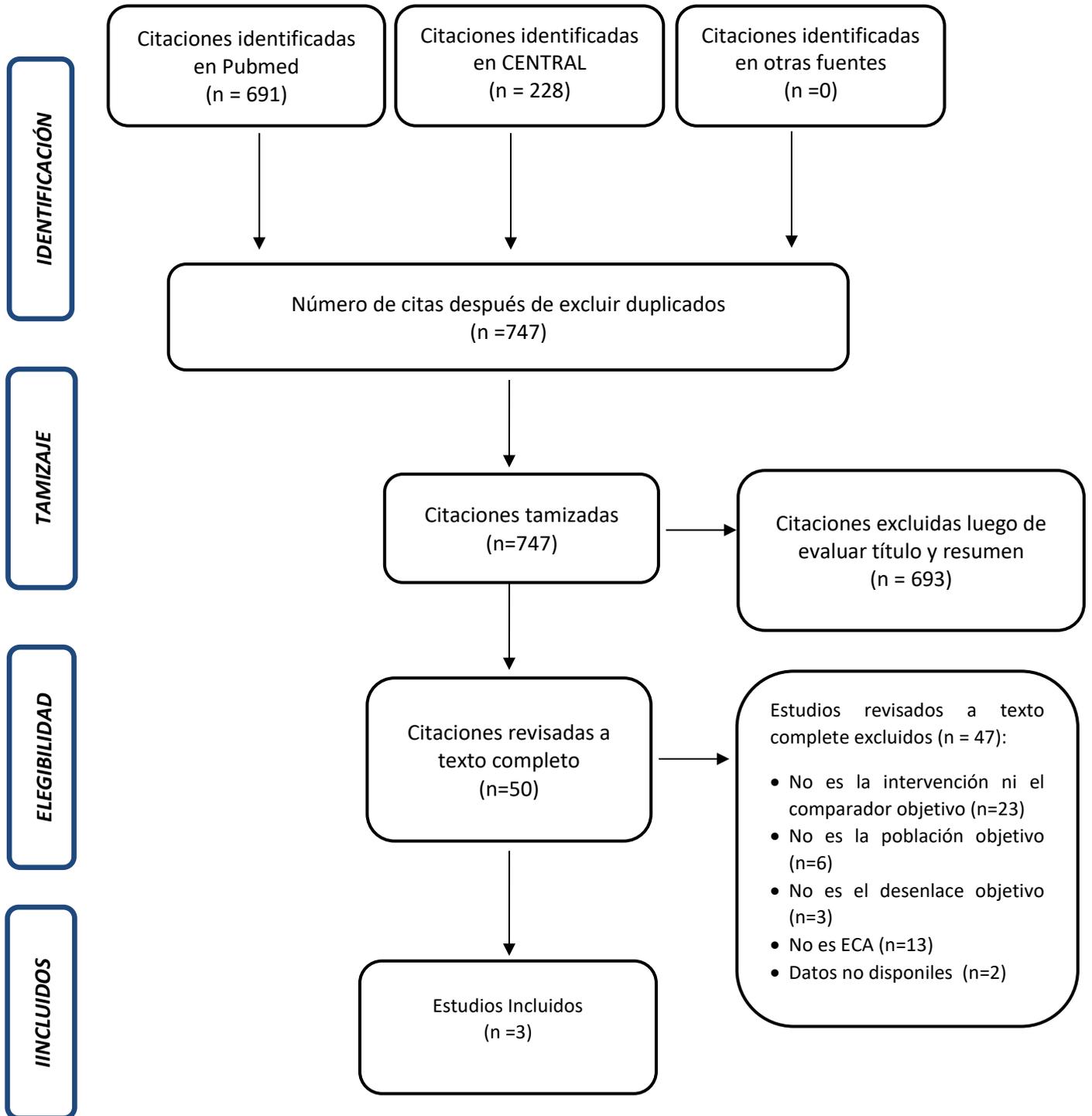
Búsqueda B: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 9:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: marzo 2019		
Filtros:		
• Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	"Arthritis, Rheumatoid"[mh] or (rheumatoid and (arthritis or arthrosis)) or ((inflammatory or idiopathic or deforman* or rheumatic) and arthritis)
#2	Intervención	((local OR intraarticular OR intra-articular OR infiltrat* OR inject*) AND (("Glucocorticoids"[Mesh] or "Prednisone"[Mesh] or

		"Prednisolone"[Mesh] or "Methylprednisolone"[Mesh] or "Methylprednisolone Acetate"[Mesh] or "Methylprednisolone Hemisuccinate"[Mesh] or "Desonide"[Mesh] or "Beclomethasone"[Mesh] or "Clobetasol"[Mesh] or "Betamethasone"[Mesh] or "Dexamethasone"[Mesh] or "Hydrocortisone"[Mesh] or "Triamcinolone"[Mesh]) or (glucocorticoid*[tiab] or prednison*[tiab] or prednisolone[tiab] or methylprednisolon*[tiab] or methylprednisolone Acetate[tiab] or Methylprednisolone Hemisuccinate[tiab] or Desonide[tiab] or Beclomethasone[tiab] or Clobetasol[tiab] or Betamethasone[tiab] or Dexamethasone[tiab] or Hydrocortisone[tiab] or Triamcinolone[tiab] or cortison*[tiab] or cortisol[tiab] or cortan*[tiab] or decortin*[tiab] or encorton*[tiab] or meticorten*[tiab] or Panasol*[tiab] or Predni*[tiab] or Desoximetason*[tiab] or Dexamethason*[tiab] or corticosteroid*[tiab] or dexametaso*[tiab] or medrone[tiab] or depo-medrone[tiab] or solu-medrone[tiab] or solumedron*[tiab]))
#3	Tipo de estudio	(randomized controlled trial(4)) OR(controlled clinical trial(4)) OR (clinical trial(4)) OR (randomized[TIAB]OR randomised[TIAB]) or (placebo[TIAB] OR "Placebos"[Mesh]) OR(randomly[TIAB]) OR (trial[TIAB]) OR (groups [TIAB])
#4	Desenlace	-
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: marzo 2019		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
Descripción	Término	
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	
#2	"Arthritis Rheumatoid":ti,ab,kw	
#3	MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees	
#4	(glucocorticoid* or prednison* or prednisolone or methylprednisolon* or methylprednisolone Acetate or Methylprednisolone Hemisuccinate or Desonide or Beclomethasone or Clobetasol or Betamethasone or Dexamethasone or Hydrocortisone or Triamcinolone or cortison* or cortisol or cortan* or decortin* or encorton* or meticorten* or Panasol* or Predni* or Desoximetason* or Dexamethason* or corticosteroid* or dexametaso* or medrone or depo-medrone or solu-medrone or solumedron*):ti,ab,kw	
#5	(local OR intraarticular OR intra-articular OR infiltrat* OR inject*):ti,ab,kw	
#6	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND #5)	

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Listado de citaciones evaluadas a texto completo, y excluidas:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 9:		
Weitoft T, Oberg K. Dosing of intra-articular triamcinolone hexacetonide for knee synovitis in chronic polyarthritis: a randomized controlled study. Scandinavian journal of rheumatology. 2019;1-5.	ECA	Compara do dosis de un mismo Corticoide sin grupo control
Li ZQ, Zheng ZH, Pang LX, Ding J, Du WL, Li XY, et al. Cost-effectiveness of Different Intra-articular Drug Injections on Wrist and/or Elbow Compromise in Patients With Established Rheumatoid Arthritis: Short-term Results of an Open Observational Evaluation. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 2018.	OBS	No es ECA, Datos insuficientes
Mortada MA, Abdelwhab SM, Elgawish MH. Intra-articular methotrexate versus corticosteroid injections in medium-sized joints of rheumatoid arthritis patients-an intervention study. Clinical rheumatology. 2018;37(2):331-7.	OBS	NO ES ECA, compara Metotrexate con Triamcinolone.
Kumar A, Dhir V, Sharma S, Sharma A, Singh S. Efficacy of Methylprednisolone Acetate Versus Triamcinolone Acetonide Intra-articular Knee Injection in Patients With Chronic Inflammatory Arthritis: A 24-Week Randomized Controlled Trial. Clinical therapeutics. 2017;39(1):150-8.	ECA	Compara dos corticoides entre sí, sin grupo control.
Ammitzboll-Danielsen M, Ostergaard M, Fana V, Glinatsi D, Dohn UM, Ornbjerg LM, et al. Intramuscular versus ultrasound-guided intratenosynovial glucocorticoid injection for tenosynovitis in patients with rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, controlled study. Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(4):666-72.	ECA	Compara dos formas de administrar corticoide intra-articular
Hajjalilo M, Ghorbanihaghjo A, Valaee L, Kolahi S, Rashtchizadeh N, Amirkhiz MB, et al. A double-blind randomized comparative study of triamcinolone hexacetonide and dexamethasone intra-articular injection for the treatment of knee joint arthritis in rheumatoid arthritis. Clinical rheumatology. 2016;35(12):2887-91.	ECA	Compara dos corticoides entre sí, sin grupo control.
Kuusalo LA, Puolakka KT, Kautiainen H, Alasaarela EM, Hannonen PJ, Julkunen HA, et al. Intra-articular glucocorticoid injections should not be neglected in the remission targeted	ECA	Artículo completo no disponible

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
treatment of early rheumatoid arthritis: a post hoc analysis from the NEO-RACo trial. Clinical and experimental rheumatology. 2016;34(6):1038-44.		
Kanbe K, Chiba J, Inoue Y, Taguchi M, Yabuki A, Deguchi T. Simultaneous Treatment with Subcutaneous Injection of Golimumab and Intra-articular Injection of Triamcinolone Acetonide (K-Method) in Patients with Rheumatoid Arthritis Undergoing Switching of Biologics: Retrospective Case-Control Study. Clinical medicine insights Arthritis and musculoskeletal disorders. 2016;9:45-9.	OBS	No es ECA, se enfoca en la efectividad en el cambio de una droga biológica a otra.
Davila-Parrilla A, Santaella-Sante B, Otero-Lopez A. Does Injection Site Matter? A Randomized Controlled Trial to Evaluate Different Entry Site Efficacy of Knee Intra-articular Injections. Boletin de la Asociacion Medica de Puerto Rico. 2015;107(2):78-81.	ECA	Compara zonas a inyectar.
Popma JW, Snel FW, Haagsma CJ, Brummelhuis-Visser P, Oldenhof HG, van der Palen J, et al. Comparison of 2 Dosages of Intraarticular Triamcinolone for the Treatment of Knee Arthritis: Results of a 12-week Randomized Controlled Clinical Trial. The Journal of rheumatology. 2015;42(10):1865-8.	ECA	Compara dos dosis diferentes de corticoide.
Pereira DF, Natour J, Machado NP, Furtado RN. Effectiveness of intra-articular injection in wrist joints according to triamcinolone hexacetonide dose in rheumatoid arthritis: a randomized controlled double-blind study. American journal of physical medicine & rehabilitation. 2015;94(2):131-8.	ECA	Compara dos dosis diferentes de corticoide.
Gencer ZK, Ozkiris M, Okur A, Korkmaz M, Saydam L. A comparative study on the impact of intra-articular injections of hyaluronic acid, tenoxicam and betametazon on the relief of temporomandibular joint disorder complaints. Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2014;42(7):1117-21.	OBS	No todos son pacientes con AR, y no hay análisis por subgrupo de tipo de paciente.
Jensen TW, Hansen MS, Horslev-Petersen K, Hyldstrup L, Abrahamsen B, Langdahl B, et al. Periarticular and generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis: influence of alendronate and intra-articular glucocorticoid treatment. Post hoc analyses from the CIMESTRA trial. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(6):1123-9.	OBS	No es ECA, evalúa la efectividad de alendronato con corticoide intra-articular.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Hetland ML, Horslev-Petersen K. The CIMESTRA study: intra-articular glucocorticosteroids and synthetic DMARDs in a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis. Clinical and experimental rheumatology. 2012;30(4 Suppl 73):S44-9.	ECA	No se evalúa la efectividad de los corticoides.
Hetland ML, Ostergaard M, Ejbjerg B, Jacobsen S, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al. Short- and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint area, repeated injections, MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(6):851-6.	OBS	No es ECA, no tiene control.
Roux CH, Breuil V, Valerio L, Amoretti N, Brocq O, Albert C, et al. Etanercept compared to intraarticular corticosteroid injection in rheumatoid arthritis: double-blind, randomized pilot study. The Journal of rheumatology. 2011;38(6):1009-11.	ECA	Compara factor anti-tumoral vs corticoide intra-articular.
Jahangier ZN, Jacobs JW, Swen WA, Moolenburgh JD, Bruyn GA, Griep EN, et al. Can simple ultrasonography predict the clinical effect of intra-articular injection therapy of the knee joint? Clinical rheumatology. 2011;30(6):749-55.	OBS	Compara Yttriumcitrate + GC vs placebo + GC
Konai MS, Vilar Furtado RN, Dos Santos MF, Natour J. Monoarticular corticosteroid injection versus systemic administration in the treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind controlled study. Clinical and experimental rheumatology. 2009;27(2):214-21.	ECA	Compara un glucocorticoide local vs uno sistémico.
Sadreddini S, Noshad H, Molaeefard M, Ardalan MR, Ghojzadeh M, Shakouri SK. Unguided sacroiliac injection: effect on refractory buttock pain in patients with spondyloarthropathies. Presse medicale (Paris, France : 1983). 2009;38(5):710-6.	OBS	No es ECA, no tiene grupo comparador.
Lopes RV, Furtado RN, Parmigiani L, Rosenfeld A, Fernandes AR, Natour J. Accuracy of intra-articular injections in peripheral joints performed blindly in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2008;47(12):1792-4.	ECA	Compara inyección intra-articular vs extra-articular.
Peters-Veluthamaningal C, Winters JC, Groenier KH, Jong BM. Corticosteroid injections effective for trigger finger in adults in general practice: a double-blinded randomised placebo	ECA	Población diversa, no menciona qué

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
controlled trial. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(9):1262-6.		tipo de pacientes son.
Marzo-Ortega H, Green MJ, Keenan AM, Wakefield RJ, Proudman S, Emery P. A randomized controlled trial of early intervention with intraarticular corticosteroids followed by sulfasalazine versus conservative treatment in early oligoarthritis. Arthritis and rheumatism. 2007;57(1):154-60.	ECA	Población diversa, la mayoría nos son pacientes de AR
Wittkowski H, Foell D, af Klint E, De Rycke L, De Keyser F, Frosch M, et al. Effects of intra-articular corticosteroids and anti-TNF therapy on neutrophil activation in rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2007;66(8):1020-5.	ECA	Compara factor anti-tumoral vs corticoide intra-articular.
Bliddal H, Terslev L, Qvistgaard E, Konig M, Holm CC, Rogind H, et al. A randomized, controlled study of a single intra-articular injection of etanercept or glucocorticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. Scandinavian journal of rheumatology. 2006;35(5):341-5.	ECA	Compara factor anti-tumoral vs corticoide intra-articular.
Harris ED, Jr. Glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: intra-articular injections versus systemic administration. Nature clinical practice Rheumatology. 2006;2(4):184-5.	ECA	Comapra corticoide local vs corticoide sistémico
Stahl S, Karsh-Zafirir I, Ratzon N, Rosenberg N. Comparison of intraarticular injection of depot corticosteroid and hyaluronic acid for treatment of degenerative trapeziometacarpal joints. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 2005;11(6):299-302.	ECA	Población diversa, no menciona qué tipo de pacientes son.
Jahangier ZN, Jacobs JW, Lafeber FP, Moolenburgh JD, Swen WA, Bruyn GA, et al. Is radiation synovectomy for arthritis of the knee more effective than intraarticular treatment with glucocorticoids? Results of an eighteen-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Arthritis and rheumatism. 2005;52(11):3391-402.	ECA	No compara GC, sino radiation synovectomy. A ambos brazos se les da GC.
Furtado RN, Oliveira LM, Natour J. Polyarticular corticosteroid injection versus systemic administration in treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled study. The Journal of rheumatology. 2005;32(9):1691-8.	ECA	Compara CS intra-articular vs intramuscular
Straub RH, Gunzler C, Miller LE, Cutolo M, Scholmerich J, Schill S. Anti-inflammatory cooperativity of corticosteroids and	OBS	No evalúa la efectividad de lo

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
norepinephrine in rheumatoid arthritis synovial tissue in vivo and in vitro. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2002;16(9):993-1000.		corticoesteroides intra-articulares en base a los desenlaces de interés
Green M, Marzo-Ortega H, Wakefield RJ, Astin P, Proudman S, Conaghan PG, et al. Predictors of outcome in patients with oligoarthritis: results of a protocol of intraarticular corticosteroids to all clinically active joints. Arthritis and rheumatism. 2001;44(5):1177-83.	ECA	No evalúa efectividad de corticoide intra-articular.
Stein A, Yassouridis A, Szopko C, Helmke K, Stein C. Intraarticular morphine versus dexamethasone in chronic arthritis. Pain. 1999;83(3):525-32.	ECA	Población diversa, incluye a pacientes con OA y no hace análisis por subgrupo
Srinivasan A, Amos M, Webley M. The effects of joint washout and steroid injection compared with either joint washout or steroid injection alone in rheumatoid knee effusion. British journal of rheumatology. 1995;34(8):771-3.	ECA	No reporta los desenlaces de interés
Gevers G, Dequeker J, van Holsbeeck M, van Vliet-Daskalopoulou E. A high dose (up to 200 mg) tolerance and efficacy study of intra-articular rimexolone (Org 6216) in rheumatoid synovitis of the knee. Clinical rheumatology. 1994;13(1):103-9.	OBS	Se compara distintas dosis de cortioides, sin grupo control
Menninger H, Reinhardt S, Sondgen W. Intra-articular treatment of rheumatoid knee-joint effusion with triamcinolone hexacetonide versus sodium morrhuate. A prospective study. Scandinavian journal of rheumatology. 1994;23(5):249-54.	ECA	Compara GC vs una droga anti-tumoral
Kopp S, Akerman S, Nilner M. Short-term effects of intra-articular sodium hyaluronate, glucocorticoid, and saline injections on rheumatoid arthritis of the temporomandibular joint. Journal of craniomandibular disorders : facial & oral pain. 1991;5(4):231-8.	-	La información no está disponible
Mielants H, Raeman F, Proot F, Veys EM. Intra-articular treatment of inflammatory arthritis: double-blind trial comparing bufexamac with methylprednisolone acetate. Clinical rheumatology. 1987;6(1):55-60.	ECA	Población diversa, no hay análisis por subgrupo

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Bertouch JV, Meffin PJ, Sallustio BC, Brooks PM. A comparison of plasma methylprednisolone concentrations following intra-articular injection in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Australian and New Zealand journal of medicine. 1983;13(6):583-6.	OBS	No es ECA Compara pacientes con AR vs pacientes con OA
Jalava S, Saario R. Treatment of finger joints with local steroids. A double-blind study. Scandinavian journal of rheumatology. 1983;12(1):12-4.	ECA	Compara dos corticoides
Goebel KM, Storck U. Effect of intra-articular orgotein versus a corticosteroid on rheumatoid arthritis of the knees. The American journal of medicine. 1983;74(1):124-8.	ECA	Compara GC vs una droga anti-tumoral
Jalava S, Virsiheimo B. Triamcinolone hexacetonide in the treatment of therapy-refractory gonitis. The Journal of international medical research. 1982;10(1):53-8.	ECA	Compara diferentes corticoides
Bird HA, Ring EF, Bacon PA. A thermographic and clinical comparison of three intra-articular steroid preparations in rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 1979;38(1):36-9.	ECA	Compara diferentes corticoides
Esselinckx W, Bacon PA, Ring EF, Crooke D, Collins AJ, Demottaz D. A thermographic assessment of three intra-articular prednisolone analogues given in rheumatoid synovitis. British journal of clinical pharmacology. 1978;5(5):447-51.	ECA	Compara diferentes corticoides
Gray RG, Kiem IM, Gottlieb NL. Intratendon sheath corticosteroid treatment of rheumatoid arthritis-associated and idiopathic hand flexor tenosynovitis. Arthritis and rheumatism. 1978;21(1):92-6.	OBS	No es ECA, población diversa, compara diferentes corticoides
Bird HA, Ring EF, Daniel R, Bacon PA. Comparison of intra-articular methotrexate with intra-articular triamcinolone hexacetonide by thermography. Current medical research and opinion. 1977;5(2):141-6.	ECA	Compara GC vs una droga anti-tumoral
Husby G, Kass E, Spongsveen KL. Comparative double-blind trial of intra-articular injections of two long-acting forms of betamethasone. Scandinavian journal of rheumatology. 1975;4(3):118-20.	ECA	Compara diferentes corticoides

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Sturrock RD, Watkins C, Lee P, Brooks PM, Dick WC. Double-blind controlled assessment of the effect of intra-articular hydrocortisone and urokinase in rheumatoid arthritis. Current medical research and opinion. 1974;2(5):288-90.	ECA	Poca población para análisis adecuado
Corbett M, Seifert MH, Hacking C, Webb S. Comparison between local injections of silicone oil and hydrocortisone acetate in chronic arthritis. British medical journal. 1970;1(5687):24-5.	ECA	Población diversa, no hay análisis de subgrupo.

Listado de citas evaluadas a texto completo, e incluidas:

Estudios	Diseño
PICO N° 9:	
<ul style="list-style-type: none"> Menon N, Kothari SY, Gogna A, Sharma R. Comparison of intra-articular glucocorticoid injections with DMARDs versus DMARDs alone in rheumatoid arthritis. The Journal of the Association of Physicians of India. 2014;62(8):673-6. 	ECA
<ul style="list-style-type: none"> Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 2003;48(1):64-71. 	ECA
<ul style="list-style-type: none"> Haugeberg G, Morton S, Emery P, Conaghan PG. Effect of intra-articular corticosteroid injections and inflammation on periarticular and generalised bone loss in early rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(1):184-7. 	ECA

Adicionalmente se decidió incluyó un ECA proveniente de la GPC NICE 2009

Estudios	Diseño
PICO N° 9:	
<ul style="list-style-type: none"> van Vliet-Daskalopoulou E, Jentjens T, Scheffer RT. Intra-articular rimexolone in the rheumatoid knee: a placebo-controlled, double-blind, multicentre trial of three doses. British journal of rheumatology. 1987;26(6):450-3. 	ECA

Pregunta 10: En pacientes con artritis reumatoide que alcanzaron la remisión clínica, ¿Se debería utilizar el ultrasonido como método para confirmar la remisión?

Formulación de la PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 PICO, cuyas características se resumen a continuación:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
10	Pacientes con AR y Remisión clínica	Evaluación con Ecografía / Sin evaluación con ecografía	• Sensibilidad y • Especificidad • Articulaciones inflamadas • Recaída • Progresión estructural

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 10:

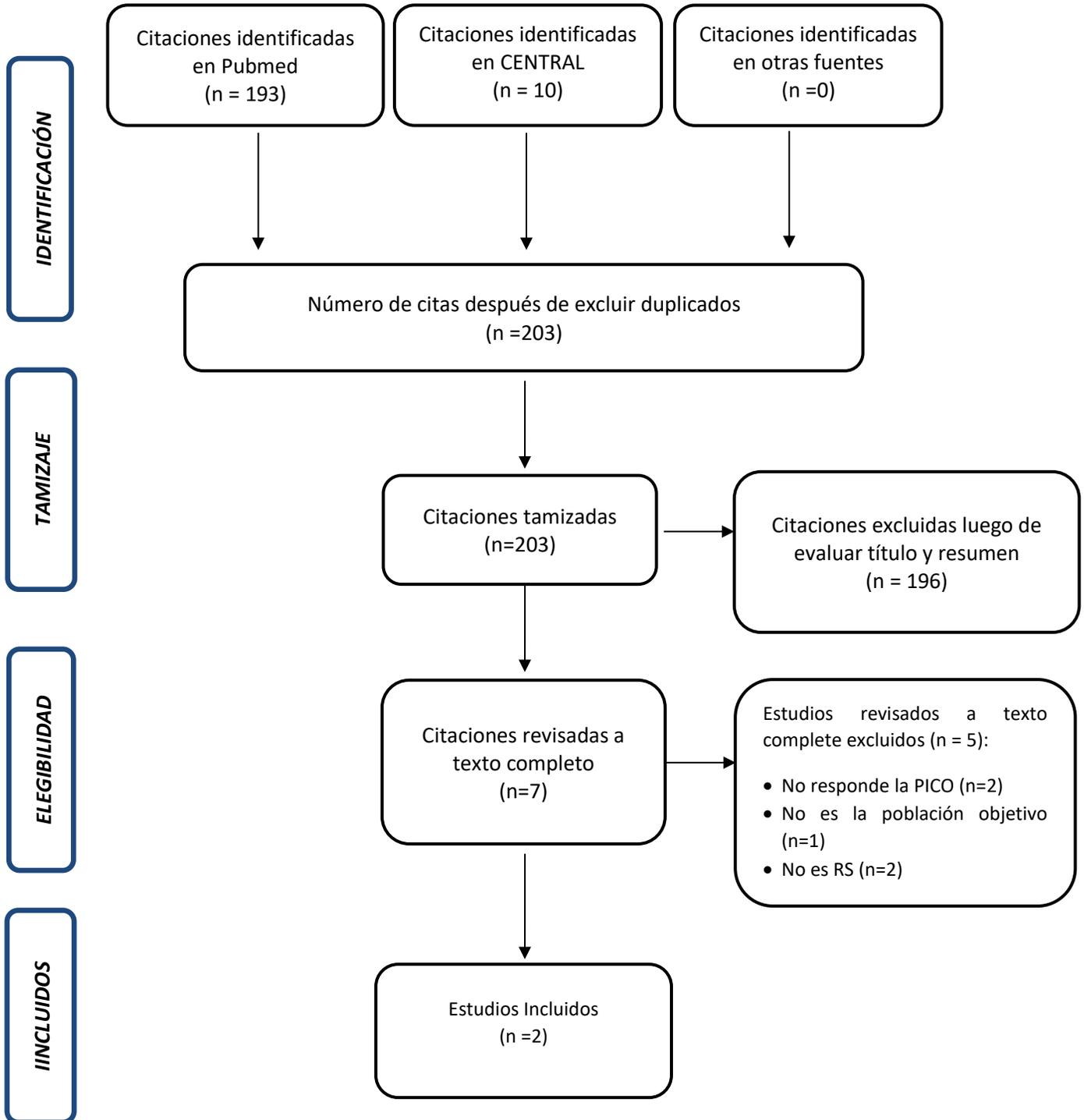
Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: Junio 2019		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Arthritis, Rheumatoid"[MeSH] OR "Arthritis"[MeSH] OR (rheumat*[Title/Abstract] AND arthr*[Title/Abstract]) OR ((inflammatory [Title/Abstract] OR idiopathic [Title/Abstract] OR deforman* [Title/Abstract]) AND arthr* [Title/Abstract])) AND ((remission[tiab] or "Remission Induction"[Mesh]) OR residual[TIAB] OR joint[TIAB] OR synovi*[TIAB])
#2	Intervención	("Ultrasonography"[Mesh] or ultrasound[tiab] OR Ultrasonography[TIAB] OR Ultrasonographic[TIAB] OR "Radiography"[Mesh] OR Radiography[TIAB] OR imaging[TIAB] OR imag*[TIAB])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "Systematic Review" [Title/Abstract] OR "Meta Analysis" [Title/Abstract] OR Metanalysis [Title/Abstract] OR Metaanalysis [Title/Abstract])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Base de datos: CENTRAL	
Fecha de búsqueda: junio 2019	
Filtros:	
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 	
Descripción	Término
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees

#2	rheumat*:ti,ab AND arthr*:ti,ab
#3	inflammatory:ti,ab OR idiopathic:ti,ab OR deformat:ti,ab
#4	arthr*:ti,ab
#5	#3 AND #4
#6	#1 OR #2 OR #5
#7	remission:ti,ab OR residual:ti,ab OR joint:ti,ab OR synovi*:ti,ab
#8	#6 AND #7
#9	MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees
#10	ultrasound:ti,ab OR ultrasonography:ti,ab OR ultrasonographic:ti,ab
#11	MeSH descriptor: [Radiography] explode all trees
#12	Radiography:ti,ab OR imaging:ti,ab OR imag*:ti,ab
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#8 AND #13

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Listado de citas evaluadas a texto completo, y excluidas:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Archer R, Hock E, Hamilton J, Stevens J, Essat M, Poku E, et al. Assessing prognosis and prediction of treatment response in early rheumatoid arthritis: systematic reviews. Health technology assessment (Winchester, England). 2018;22(66):1-294.	RS	No responde la PICO
Simpson E, Hock E, Stevenson M, Wong R, Dracup N, Wailoo A, et al. What is the added value of ultrasound joint examination for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis and can it be used to guide treatment decisions? A systematic review and cost-effectiveness analysis. Health technology assessment (Winchester, England). 2018;22(20):1-258	RS	No responde la PICO
Takase-Minegishi K, Horita N, Kobayashi K, Yoshimi R, Kirino Y, Ohno S, et al. Diagnostic test accuracy of ultrasound for synovitis in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford, England). 2018;57(1):49-58.	RS	No es la población objetivo
Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(6):804-14	RS	No es RS
Ten Cate DF, Luime JJ, Swen N, Gerards AH, De Jager MH, Basoski NM, et al. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis--a systematic review of the literature. Arthritis research & therapy. 2013;15(1):R4.	RS	No es RS

Listado de citas evaluadas a texto completo, e incluidas: 4

Estudios	Diseño
<ul style="list-style-type: none"> Nguyen H, Ruyssen-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford, England). 2014;53(11):2110-8 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Han J, Geng Y, Deng X, Zhang Z. Subclinical Synovitis Assessed by Ultrasound Predicts Flare and Progressive Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis Patients with Clinical Remission: A Systematic Review and Metaanalysis. The Journal of rheumatology. 2016;43(11):2010-8. 	RS

Anexo N° 4: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios

Pregunta 1: En los pacientes con artralgia, ¿cuáles son las características clínicas que determinan un alto riesgo para progresión de AR?

Evaluación de estudio observacional de tipo diagnóstico mediante la herramienta QUADAS-2:

Probabilidad de Sesgo	Steenbergen 2017
Selección de los individuos	Bajo
Prueba Índice	Moderado
Prueba de referencia	Bajo
Flujos y tiempos	Moderado

Pregunta 2: En los pacientes con artritis temprana ¿cuál es la mejor herramienta diagnóstica para confirmar artritis reumatoide?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Radner (2014)	Sakellar iou (2010)	Banal (2009)	Sun (2014)
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO		X		X
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	X	X	X	X
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X	X	X	X
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X	X	X	X
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X	X	X	X
6. Se realizó una extracción de data duplicada	X	X	X	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación				
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X	X		X

9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	X	X	X	X
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	X	X		
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X	X	X	X
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis	X	X	X	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados;	X		X	X
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	X	X	X	X
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	X	X	X	X
16. Declaración de conflicto de intereses	X	X	X	X
Puntaje	14	14	12	14
Confianza General	Modera do	Modera do	Baja	Modera do

Pregunta 3: En los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, ¿cuál es el mejor índice para estratificar la actividad de la enfermedad?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

AMSTAR - II	Toledano (2017)	Anderson (2012)	Gaujoux-Viala (2011)
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	sí	sí	sí
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	no	no	no
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	no	no	no
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	no	no	sí
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	no	no	no
6. Se realizó una extracción de data duplicada	no	no	no
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	no	sí	no
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	no	no	sí
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	sí	no	no
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	no	no	no
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	na	na	na
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis	na	na	na
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados;	no	no	no
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	na	na	na
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	no	no	no
16. Declaración de conflicto de intereses	sí	sí	sí
Puntaje	3	3	4
Confianza General	críticamente bajo	críticamente bajo	críticamente bajo

Pregunta 4: En pacientes con artritis reumatoide, ¿qué estrategia de tratamiento se debería usar: la estrategia Treatment-To-Target (TTT) o el tratamiento usual?

Evaluación de las RS incluidas con el instrumento de evaluación AMSTAR 2:

Ítems del instrumento	NICE (2018)	Wailoo (2017)	Jurgens (2012)	Stoffer (2015)	Schipper (2010)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X	X	X	X	x
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	X	X			
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X	X		X	
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X	X	X	X	
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X	X			x
6. Se realizó una extracción de data duplicada	X	X			
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	X	X			
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X	X	X	X	
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	X	X	X		
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	X	X	X		
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X			X	x
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis	X				x
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	X	X			x
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	X	X		X	
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	X	X			
16. Declaración de conflicto de intereses	X	X	X		x
Puntaje	16	14	6	6	6
Confianza General	Alto	Bajo	Críticamente bajo	Críticamente bajo	Críticamente bajo

Pregunta 5: En pacientes con diagnóstico de AR ¿se debería iniciar el tratamiento con monoterapia o terapia combinada con FARMEsc?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Arora (2017)	Witberg (2018)	Arora (2016)	Sardar (2017)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X	X	X	X
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo		X		
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión		X		
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva				
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X		X	
6. Se realizó una extracción de data duplicada		X		X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación				
8. Descripción de estudios incluidos en detalle				
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados		X		
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos				
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X	X	X	X
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis		X		
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados		X		X
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	X			X
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados		X		
16. Declaración de conflicto de intereses	X	X	X	
Puntaje	4	10	3	5
Confianza General	Críticam ente bajo	Críticam ente bajo	Críticam ente bajo	Críticam ente bajo

**Pregunta 6: En pacientes con AR en los que se decide administrar monoterapia con FARMEsc
¿Cuál FARMEsc es más clínicamente efectivo y seguro?**

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	NICE (2018)	Alfaro-Lara (2018)	Golicki (2012)	Osiri (2010)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X	X	X	X
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	X	X	X	X
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X	X	X	X
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X	X	X	X
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X	X	X	X
6. Se realizó una extracción de data duplicada	X	X	X	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación				
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X			X
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	X	X	X	X
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos				
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X	X	X	X
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis	X	X		X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	X	X		X
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	X	X	X	X
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	X			X
16. Declaración de conflicto de intereses	X			X
Puntaje	14	11	9	14
Confianza General	Moderado	Bajo	Críticamente bajo	Moderado

Pregunta 7: En pacientes con AR en los que se decide administrar terapia combinada, ¿Cuál terapia combinada con FARMEsc es la más clínicamente efectiva y segura?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Graudal (2014)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	X
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	X
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	
16. Se declararon los conflictos de interés	X
Puntaje	10
Confianza General	Críticamente bajo

Evaluación de los ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	Calgüneri (1999)	Ghosh (2008)	Verschueren (2017)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	alto riesgo	alto riesgo	alto riesgo
	Ocultamiento de la asignación	alto riesgo	poco claro	poco claro
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	bajo riesgo	bajo riesgo	bajo riesgo
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	alto riesgo	poco claro	alto riesgo
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	alto riesgo	alto riesgo	alto riesgo
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	alto riesgo	alto riesgo	poco claro
Otros sesgos	Otros sesgos	alto riesgo	alto riesgo	alto riesgo

Pregunta 8: En pacientes con artritis reumatoide, ¿el uso de corticoides sistémicos es clínicamente efectivo y seguro?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Chatzidionysiou 2016	Gaujoux-Viala 2013	Gortler 2010	Kirwan 2007	NICE 2018
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X	X	X	X	X
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	X	X	X	X	X
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X	X	X	X	X
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X	X	X	X	X
5. Se realizó una selección de estudios duplicados				X	X
6. Se realizó una extracción de data duplicada				X	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación				X	X
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X	X	X	X	X
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados			X	X	X
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos					
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X	X	X	X	X
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis				X	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados;				X	X
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados			X	X	
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados				X	X
16. Declaración de conflicto de intereses					X
Puntaje	6	6	8	14	14
Confianza General	Criticamente bajo	Criticamente bajo	Criticamente bajo	Moderado	Moderado

Pregunta 9: En pacientes con artritis reumatoide, ¿el uso de corticoides locales intraarticulares es clínicamente efectivo y seguro?

Evaluación de los ECAS incluidos con el instrumento de evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane.:

Tipo de Sesgo	Ítems del instrumento	Menon 2014	Vliet-daskalopoulou, 1987	Conaghan, 2003	Haugeberg, 2010
Sesgo de selección	Generación aleatoria de la secuencia	Bajo Riesgo	Riesgo incierto	Bajo riesgo	Bajo riesgo
	Ocultación de la asignación	Riesgo Incierto	Riesgo incierto	Riesgo incierto	Riesgo incierto
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo Incierto	Riesgo incierto	Riesgo incierto	Riesgo incierto
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo Incierto	Riesgo incierto	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo
Sesgo de desgaste	Datos de resultado incompletos	Bajo Riesgo	Alto Riesgo	Riesgo incierto	Riesgo incierto
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	Alto Riesgo	Alto riesgo	Riesgo incierto	Alto Riesgo
Otros sesgos	Otros sesgos	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo

Pregunta 10: En pacientes con artritis reumatoide que alcanzaron la remisión clínica, ¿Se debería utilizar el ultrasonido como método para confirmar la remisión?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Han (2016)	Nguyen (2014)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	x	x
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	x	
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión		
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva		
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	x	
6. Se realizó una extracción de data duplicada	x	x
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación		
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	x	x
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados		x
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos		
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	x	x
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis		
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados		
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	x	
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados		
16. Declaración de conflicto de intereses		x
Puntaje	7	6
Confianza General	Críticamente Bajo	Críticamente Bajo

Anexo N° 5: Tablas GRADE y EtD

Pregunta 1: En los pacientes con artralgia, ¿cuáles son las características clínicas que determinan un alto riesgo para progresión de AR?

Tabla GRADE

Autor(es): Wendy Nieto-Gutierrez

Pregunta: Criterios de para artralgia clínicamente sospechosa con riesgo de progresión hacia AR para pacientes con artralgia.

Bibliografía: Burgers LE, Siljehult F, Ten Brinck RM, van Steenberg HW, Landewe RBM, Rantapaa-Dahlqvist S, et al. Validation of the EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(12):2123-8.

Evaluación de la Certeza							Efecto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Progresión a artritis reumatoide (AR)									
1	Estudio diagnóstico observacional	Serio ^{a,b}	No es serio	No es serio	Serio ^c	ninguna	Se evidenció que al combinar los 7 parámetros y ponderarlos por los coeficientes β obtenidos de la regresión logística, se obtuvo un AUC 0.93 (IC95% 0.89 a 0.97). Así mismo, se reportó que al tomar 4 parámetros como punto de corte, se obtuvo una sensibilidad de 70.5% y una especificidad de 93.6%.	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO

Explicaciones

a. Dentro del estudio no se reporta el tiempo de seguimiento de los participantes para determinar AR, así mismo, no se especifica como se evaluó el desenlace de progresión a AR.

b. Un estudio realizado en otra población identificó una especificidad mucho menor de los parámetros, cuando se estableció un punto de corte de 3.

c. Se decidió disminuir un punto por imprecisión debido a que el estudio reclutó una muestra pequeña para la fase 1 y 2 de la identificación de los parámetros de ACS.

Marcos: Evidence to decision (EtD): De la evidencia a la recomendación

Pregunta 1: En los pacientes con artralgia, ¿cuáles son las características clínicas que determinan un alto riesgo para progresión de artritis reumatoide?

¿Debería usarse criterios de EULAR 2017 para ACS?

POBLACIÓN: Población adulta con artralgia
 INTERVENCIÓN: Criterios EULAR 2017 para ACS
 COMPARADOR: -
 DESENLACES PRINCIPALES: Progresión a artritis reumatoide
 ESCENARIO: EsSalud
 PERSPECTIVA: Recomendación diagnóstico – poblacional
 CONFLICTOS DE INTERESES: Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta.

Problema ¿El problema es una prioridad?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ No se sabe 	La artralgia con algunas características específicas es considerada como un factor predictor para progresión a artritis reumatoide (14). Esta se puede presentar incluso antes de una artritis clínica (15), por lo que se considera como una ventana de oportunidad para el tratamiento de AR (16), conllevando a un mejor pronóstico de la enfermedad (17, 18). Sin embargo, muchos autores cuentan con conceptos heterogéneos sobre las características que definen artralgia sospechosas para progresión a AR (19).	Al plantear una estandarización sobre las características para definir ACS proporcionarían un método de screening estandarizado que identificaría precozmente a los pacientes con riesgo a progresión a AR.
Exactitud de la prueba ¿Qué tan precisa es la prueba?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Muy imprecisa <input type="radio"/> Imprecisa <input type="radio"/> Precisa <input type="radio"/> Muy precisa <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No se sabe 		Debido a que en la actualidad existe muy poca evidencia sobre la precisión de la prueba, y no se ha encontrado estudios validados en una población con características similares a la población peruana. Se considera que no es posible determinar la precisión de la prueba.
Efectos deseables ¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No se sabe 	Un estudio ha evidenciado que aproximadamente el 20% de los pacientes que fueron definidos con ACS progresaron a AR y pudieron ser diagnosticados precozmente y tratados oportunamente (14); sin embargo, no se realizó un seguimiento posterior ni una evaluación del efecto del tratamiento precoz.	Existe muy poca evidencia sobre los beneficios que podría conllevar el clasificar a una artritis como ACS según el EULAR 2017, por lo que el panel considera que no es posible emitir un juicio sobre los efectos deseables.
Efectos indeseables ¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados indeseables?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	Dos estudios determinaron que el definir ACS bajo las características propuestas por el EULAR 2017 presentaban una baja especificidad para predecir artritis reumatoide (14, 20), que podía oscilar entre 27 a 47% (20); sin embargo, en el estudio de validación madre (19) se determinó una especificidad mayor, según el punto de corte usado, pudiendo llegar a 100% con ≥ 4 características presentes.	El clasificar a pacientes como ACS erróneamente puede implicar que estos reciban tratamientos innecesarios. Es por este motivo que idealmente esta herramienta de screening cuente con una buena especificidad; sin embargo, estudios han determinado porcentajes de especificidad heterogéneos. Por lo antes descrito, el panel considera que los efectos indeseables pueden variar según la población donde se aplique la herramienta.
Certeza de la evidencia de exactitud de la prueba ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de la exactitud de la prueba?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Muy bajo <input checked="" type="radio"/> Bajo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> No incluye estudios 		El panel de expertos consideró que debido a que sólo se tomó en cuenta un estudio con un muestra relativamente baja, y con un probable riesgo de sesgo por el tiempo de seguimiento a los participantes, se decidió plantear una certeza de la evidencia baja.
Certeza de la evidencia de los efectos de la prueba		

¿Cuál es la certeza general de la evidencia de cualquier beneficio directo, crítico o importante, efectos adversos o carga de la prueba?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy bajo <input type="radio"/> Bajo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> No incluye estudios		El panel de expertos consideró que no se cuenta con evidencia sobre la certeza de los efectos tanto benéficos como dañinos que podría causar el uso de esta herramienta.
Certeza de la evidencia de los efectos de la gerencia		
¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos del manejo que se guía por los resultados de la prueba?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy bajo <input type="radio"/> Bajo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> No incluye estudios		El panel de expertos considera que debido a que el uso de la definición del EULAR 2017 sobre ACS es nuevo, no se cuenta con la evidencia ni la experiencia sobre los efectos de la gerencia en el uso de esta herramienta.
Certeza de la evidencia del resultado de la prueba / manejo		
¿Qué tan seguro es el vínculo entre los resultados de las pruebas y las decisiones de gestión?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy bajo <input type="radio"/> Bajo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> No incluye estudios		No se cuenta con estudios disponibles, por lo que los expertos consideran que no tienen evidencia para asegurar algún tipo de opinión sobre este punto.
Certeza de los efectos		
¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos de la prueba?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy bajo <input type="radio"/> Bajo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> No incluye estudios		No se cuenta con estudios disponibles, por lo que los expertos consideran que no tienen evidencia para asegurar algún tipo de opinión sobre este punto.
Valores		
¿Existe una incertidumbre importante o variabilidad en cuanto a la cantidad de personas que valoran los resultados principales?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Probablemente importante incertidumbre o variabilidad ● Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad ○ No importante incertidumbre o variabilidad 		<p>El panel de expertos considera que los pacientes valorarían el uso de esta herramienta clínica para la identificación y el manejo temprano de su enfermedad, y que no tendrían variabilidad en su valoración entre ellos.</p>
<p>Balance de los efectos ¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?</p>		
<p>JUICIO</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ● Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No se sabe 	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p> <p>El panel considera que debido a que esta herramienta disminuye la subjetividad y estandariza las características para definir ACS y por consiguiente mejora la identificación de potenciales pacientes en riesgo, los efectos deseables son mayores que los indeseables, por lo que se favorece a la intervención. Sin embargo, se necesita de más estudios para confirmar dicha opinión.</p>
<p>Recursos requeridos</p>		

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandes costos ○ Costos moderados ● Costes y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No se sabe 		El panel de expertos considera que debido a que la herramienta propuesta es de tipo clínica, los costos de aplicación serían mínimos. Sin embargo, sería necesario contar con recurso humano capacitado en el examen clínico articular, por lo que probablemente se necesite implementar estrategias de entrenamiento para los médicos de todos los niveles de atención. Es por estos motivos que se considera que los ahorros y costos serían
Certeza de la evidencia de recursos requeridos		
¿Cuál es la certeza de la evidencia de requerimientos de recursos (costos)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Muy bajo ○ Bajo ○ Moderado ○ Alto ● No se incluye estudios 		No se cuenta con evidencia para determinar la certeza del requerimiento de recursos necesarios para el uso de esta herramienta.
Costo-efectividad		
¿La costo-efectividad favorece a la intervención o al comparador?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<p> <input type="radio"/> Favor de la comparación <input type="radio"/> Probablemente a favor de la comparación <input type="radio"/> No favorece a la comparación ni a la intervención <input type="radio"/> Probablemente a favor de la intervención <input type="radio"/> A favor de la intervención <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No incluye estudios </p>	<p>No se cuenta con estudios de costo-efectividad en Perú sobre el uso de esta herramienta. Sin embargo, debido a que la herramienta clínica ayudaría a identificar a pacientes en riesgo y por consiguiente iniciar una terapia precoz, un estudio realizado en Estados Unidos determinó que el inicio de una terapia precoz en pacientes con AR disminuye la discapacidad y es costo efectiva (21).</p>	<p>No se cuenta con estudios al respecto; sin embargo, el panel de expertos considera que probablemente la herramienta pueda ser costo-efectiva debido a que se compone de parámetros clínicos que implican mayores costos.</p>
<p>Equidad ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</p>		
<p>JUICIO</p> <p> <input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no haya impacto <input checked="" type="radio"/> Probablemente incrementada <input type="radio"/> Incrementada <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe </p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p> <p>No se cuenta con evidencia al respecto; sin embargo, el panel de expertos considera que, según su experticia clínica, el uso de esta herramienta podría ser utilizada en todos los pacientes, generando equitativamente una mejor captación con una consecuente identificación y manejo precoz.</p>
<p>Aceptabilidad ¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>

<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe		Debido a que la herramienta es de fácil aplicación y no requiere de métodos invasivos, el panel de expertos considera que será aceptado por los médicos de todos los niveles de atención, así como, por parte de los pacientes.
Factibilidad ¿Es factible la implementación de la intervención?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe	La definición del EULAR 2017 sobre ACS (19) especifica 7 parámetros clínicos, 5 que pueden ser recolectados por historia clínica y 2 por examen físico.	El panel de expertos considera que debido a que es una herramienta que se basa en parámetros clínicos probablemente los costos sean mínimos tanto para su implementación y ejecución, pudiendo realizarse en cualquier nivel de atención de salud

Tipo de recomendación

Recomendación fuerte en contra de la opción <input type="radio"/>	Recomendación condicional en contra de la opción <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la opción o la comparación <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la opción <input checked="" type="radio"/>	Recomendación fuerte a favor de la opción <input type="radio"/>
--	---	--	---	--

Conclusiones

Consideraciones de implementación

Crear un formato con las características clínicas de ACS, propuestas por el EULAR 2017, para facilitar el reporte cuando se realice la referencia. Así mismo, para la implementación de esta herramienta se debe realizar capacitaciones a los médicos no reumatólogos para la realización de un examen articular dirigido que conlleve a una buena identificación de ACS.

Monitoreo y evaluación

Se considera necesario el monitoreo de la incidencia y prevalencia de AR temprana para la evaluación del impacto de la implementación de los criterios del EULAR 2017 como herramienta de screening en pacientes con artralgia.

Prioridades de investigación

- Incidencia de artritis reumatoide en pacientes identificados como ACS seguidos.
- Validación de características clínicas de ACS, propuestas por EULAR 2017, en el Perú
- Estudio piloto sobre implementación de centro de artritis temprana

Pregunta 2: En los pacientes con artritis temprana ¿cuál es la mejor herramienta diagnóstica para confirmar artritis reumatoide?

Tabla GRADE

Autor: Jesús De la Jara

Pregunta: ¿Debería usarse Criterios EULAR ACR 2010 para diagnosticar Artritis reumatoide en Artritis?

Sensibilidad 0.82 (95% CI: 0.79 a 0.84)

Prevalencias 0.5% 1% 2%

Especificidad 0.61 (95% CI: 0.59 a 0.64)

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de evidencia					Efecto por 1.000 pacientes evaluados			Test accuracy CoE
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0.5%	probabilidad pre-test de 1%	probabilidad pre-test de 2%	
verdaderos positivos (pacientes con)	34 Estudios 10820 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4 (4 a 4)	8 (8 a 8)	16 (16 a 17)	⊕ ⊕ ⊕ ⊙ MODERADO
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								1 (1 a 1)	2 (2 a 2)	4 (3 a 4)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	34 Estudios 10820 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	607 (587 a 637)	604 (584 a 634)	598 (578 a 627)	⊕ ⊕ ⊕ ⊙ MODERADO
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								388 (358 a 408)	386 (356 a 406)	382 (353 a 402)	

Explicaciones

a. Los resultados se comparan con gold standard diferentes

Marcos: Evidence to decision (EtD): De la evidencia a la recomendación

PREGUNTA 2

Debería usarse ACR/EULAR 2010 para el diagnóstico de Artritis reumatoide en pacientes con artritis temprana?

POBLACIÓN: Pacientes con sospecha de artritis reumatoide
 INTERVENCIÓN: ACR/EULAR 2010
 PROPÓSITO DEL TEST: DIANÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE
 ROL DEL TEST: TEST DIAGNÓSTICO CONFIRMATORIO
 PERSPECTIVA: POBLACIONAL
 CONFLICTO DE INTERÉS: Los autores refieren no tener conflictos de interés

Problema ¿Es el problema una prioridad?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No sé		El diagnóstico precoz de AR ayudará a identificar y tratar de manera precoz, evitando erosión ósea, deformaciones y por lo tanto una mejor funcionalidad del paciente en su vida diaria.
Precisión del test ¿Qué tan preciso es el test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy impreciso <input type="radio"/> Impreciso <input checked="" type="radio"/> Preciso <input type="radio"/> Muy preciso		Debido a que no tiene una sensibilidad y especificidad muy alta, no podríamos catalogarlo como muy precisa

<input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No sé		
Efectos Deseables ¿Cuán sustanciales son los efectos deseables anticipados?		
JUICIO <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No sé	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES Debido a que tiene una buena sensibilidad pero su especificidad no es tan alta los diagnósticos obtenidos no son certeros.
Efectos indeseables ¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables anticipados?		
JUICIO <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No sé	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES Podría haber pacientes que reciban una medicación que no necesitan si son diagnosticados erróneamente. Posiblemente, no se pueda captar la totalidad de pacientes con artritis reumatoidea al ser el test de sensibilidad no absoluta.
Certeza de la evidencia de la precisión del test ¿Cuál es la certeza de la evidencia de la precisión del test?		
JUICIO <input type="radio"/> Muy Baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se incluyeron estudios	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES La evidencia encontrada y evaluada bajo la herramienta AMSTAR muestra que es de baja calidad. Así mismo, se utilizaron diferentes pruebas de comparación en muchos de los estudios que fueron incluidos por las revisiones sistemáticas. No todos usaron el mismo Gold Estándar. En algunos casos se consideró a los criterios del ACR de 1987, otros el uso posterior de medicamentos tales como Metotrexate u otro inmunosupresor.
Certeza de la evidencia de los efectos del test ¿Cuál es la Certeza global y la evidencia de los beneficios directos importantes o críticos, efectos adversos o peso del test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<ul style="list-style-type: none"> ● Muy Baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se incluyeron estudios 		El panel de expertos consideró que no se cuenta con evidencia sobre la certeza de los efectos tanto benéficos como dañinos que podría causar el uso de esta herramienta.
Certeza de la evidencia de los efectos de manejo ¿Cuál es la Certeza global de la evidencia de los efectos del manejo que es indicada por los resultados del test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Muy Baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ● No se incluyeron estudios 		
Certeza de la evidencia del resultado/manejo del test ¿Qué tan cierta es la relación entre los resultados del test y las decisiones de manejo?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Muy Baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ● No se incluyeron estudios 		
Certeza de efectos ¿Cuál es la Certeza global de la evidencia de los efectos de este test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Muy Baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ● No se incluyeron estudios 		Existe heterogeneidad de los estudios y los comparadores. Sin embargo, se ha encontrado resultados similares entre los distintos estudios por lo que se considera que la certeza de los efectos es moderada
Valores ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto las personas valoran los desenlaces principales?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ● Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante 		<p>Se considera que los pacientes valorarían el resultado del uso del ACR/EULAR 2010 debido a la importancia del tratamiento oportuno para evitar mayores secuelas por la enfermedad.</p>
<p>Balance de efectos ¿El balance entre los efectos deseable e indeseables favorece la intervención o el comparador?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ● Probablemente favorezca la intervención. ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No sé 		<p>Se considera que el uso del ACR/EULAR 2010, debido a su buena sensibilidad y su validación en artritis temprana, tendrían un mejor balance de los efectos deseables e indeseables comparados con otras herramientas</p>
<p>Recursos requeridos ¿Cuán grandes son los recursos requeridos? (costos)</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos Grandes ● Costos Moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé 		<p>Debido a que se incluyen pruebas de laboratorio como componentes de los criterios (FR[30-40] y anti-CCP[300]), se considera que se incrementarían los costos para su aplicación</p>
<p>Certeza de Evidencia de recursos requeridos</p>		

¿Cuál es la Certeza de la evidencia de los recursos requeridos (costos)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy Baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> No se incluyeron estudios		
Costo efectividad		
¿El estudio de costo-efectividad de la intervención favorece a la intervención o al comparador?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorezca la intervención. <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No sé		Debido a que esta herramienta se enfoca en un diagnóstico precoz y con ello disminuirían las secuelas en los pacientes se considera que probablemente la relación costo/beneficio favorecería a la intervención. Al requerir los pacientes de no ser diagnosticados a tiempo un gasto por el tratamiento de rehabilitación prolongado que deben recibir por sus secuelas.
Equidad		
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Reducida <input checked="" type="radio"/> Probablemente reducida <input type="radio"/> Probablemente no hay impacto <input type="radio"/> Probablemente incrementado <input type="radio"/> Incrementado <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No sé		Debido a que la herramienta incluye exámenes de laboratorio (anti-CCP) que no se encuentran accesibles en todos los establecimientos de EsSalud, sólo algunos pacientes tendrán disponible una herramienta para el diagnóstico precoz.
Aceptabilidad		

¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No sé		Debido a que es una herramienta de fácil aplicación, no implica riesgo en los pacientes y los médicos tienen conocimiento sobre esta herramienta
Factibilidad		
¿La Intervención es factible de implementar?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No	no sí sé	Debido a que los parámetros clínicos de la herramienta son de fácil aplicación podría ser factible su implementación, por otro lado, debido a la necesidad de ciertos exámenes de laboratorio podrían dificultar a que se efective

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé
PRECISIÓN DEL TEST	Muy impreciso	Impreciso	Preciso	Muy preciso		Varía	No sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	No sé

	JUICIO						
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE PRECISIÓN DEL TEST	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE LOS EFECTOS DEL TEST	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE LOS EFECTOS DEL MANEJO	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DEL RESULTADO/MANEJO DEL TEST	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios
CERTEZA DE EFECTOS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	Favorece la intervención	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costos Grandes	Costos Moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Grandes ahorros	Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE RECURSOS REQUERIDOS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios
COSTO EFECTIVIDAD	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se incluyeron estudios
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente no hay impacto	Probablemente incrementada	Incrementada	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé

	JUICIO						
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Fuerte recomendación contra la intervención.	Recomendación condicional contra la intervención.	Recomendación condicional para la intervención o la comparación.	Recomendación condicional para la intervención.	Recomendación fuerte para la intervención
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

CONCLUSIONES

Recomendación

En pacientes con artritis temprana se sugiere utilizar la clasificación del ACR/EULAR 2010 para el diagnóstico de AR temprana

Justificación

El GEG consideró que el uso del ACR/EULAR 2010, debido a su buena sensibilidad y su validación en artritis temprana, tendrían un mejor balance de los efectos deseables e indeseables comparados con otras herramientas. Sin embargo, toma en cuenta que la evidencia es de muy baja certeza y los recursos necesarios son moderados por lo que se emite una *recomendación condicional*.

Consideraciones de subgrupos

En aquellos que no cumplan con el puntaje de los criterios de clasificación de ACR/EULAR 2010 pero que se considere una alta sospecha clínica de AR, se deberá utilizar ultrasonido articular.

Se considerará como AR temprana aquellos que tengan una duración de síntomas ≤ 1 año sin daño articular

Se considerará como AR establecida aquellos que tengan una duración de síntomas > 1 año con o sin daño articular o ≤ 1 año con daño articular evidenciado por estudio de imagenología

Aquellos pacientes con artritis temprana que no cumplan los criterios de clasificación del ACR/EULAR 2010 se considerará como artritis indiferenciada, y se hará un monitoreo trimestral.

Consideraciones de implementación

En cada red asistencial se deberá tener los recursos necesarios para la realización de ecografía articular

En cada red asistencial se deberá tener los recursos necesarios para la implementación del dosaje de anti-CCP.

Monitoreo y evaluación

Se propone una revisión de esta presente recomendación en 1 año.

Prioridades de investigación

Evaluación de costos de implementación

Cohortes de seguimiento de AR temprana, establecida y artritis indiferenciada

Costo-beneficios de identificación precoz

Pregunta 3: En los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, ¿cuál es el mejor índice para estratificar la actividad de la enfermedad?

Tabla GRADE

CDAI VS DAS28

Autor(es): Wendy Nieto-Gutierrez

Pregunta: ¿Debería usarse CDAI vs DAS28 para evaluación de actividad de enfermedad en pacientes con AR?

Bibliografía: Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loet X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2011;79(2):149-55.

Evaluación de la Certeza							Efecto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Concordancia en evaluación de remisión									
3	Estudio observacional	No es serio	Serio ^a	No es serio	No es serio	ninguna	Se obtuvo un índice de kappa para remisión de 0.52, 0.58, 0.63, y 0.79.	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Concordancia en evaluación de baja actividad de la enfermedad									
1	Estudio observacional	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	Se obtuvo un índice de kappa de 0.67	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Validez de constructo									
1	Ensayo clínico aleatorio	no es serio	no es serio	serio ^c	serio ^d	ninguno	La correlación entre los resultados obtenido por la escala CDAI y DAS28 fue de 0.89	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Los índices de kappas fueron variables entre cada uno de los estudios
- b. Sólo se incluyó un sólo estudio observacional con una muestra pequeña
- c. Se incluyeron pacientes con AR de larga data así como pacientes con AR temprana
- d. Sólo se incluyó un estudio para el análisis.

SDAI VS DAS28

Autor(es): Wendy Nieto-Gutierrez

Pregunta: ¿Debería usarse SDAI vs DAS28 para evaluación de actividad de enfermedad en pacientes con AR?

Bibliografía: Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudopierre P, Fautrel B, Le Loet X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2011;79(2):149-55.

Evaluación de la Certeza							Efecto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Concordancia en evaluación de remisión									
1	Estudio observacional	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	Se reporta un índice kappa de 0.48	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Concordancia en evaluación de baja actividad de la enfermedad									
1	Estudio observacional	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	Se obtuvo un índice de kappa de 0.68	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Validez de constructo									
1	Ensayo clínico aleatorio	no es serio	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	La correlación entre los resultados obtenido por la escala SDAI y DAS28 fue de 0.91	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Se incluyó sólo un estudio con una muestra pequeña
- b. Se incluyeron pacientes con AR de larga data y AR temprana
- c. Sólo se incluyó un estudio

CDAI VS SDAI

Autor(es): Wendy Nieto-Gutierrez

Pregunta: ¿Debería usarse CDAI vs SDAI para evaluación de actividad de enfermedad en pacientes con AR?

Bibliografía: Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loet X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2011;79(2):149-55.

Evaluación de la Certeza							Efecto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Concordancia en evaluación de remisión									
1	Estudio observacional	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	ninguno	Se reporta un índice kappa de 0.97	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO

Explicaciones

Sólo se incluyó un estudio observacional con una muestra pequeña

Marcos: Evidence to decision (EtD): De la evidencia a la recomendación

POBLACIÓN:	Población adulta con diagnóstico de artritis reumatoide
INTERVENCIÓN:	Escalas de actividad de enfermedad: DAS28, CDAI, SDAI
COMPARADOR:	Escalas de actividad de enfermedad: DAS28, CDAI, SDAI
DESENLACES PRINCIPALES:	Concordancia y validez de constructo
ESCENARIO:	EsSalud
PERSPECTIVA:	Recomendación diagnóstico – poblacional
CONFLICTOS DE INTERESES:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta.

Problema ¿El problema es una prioridad?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<p>En la actualidad, la evaluación de la actividad de enfermedad es de vital importancia para establecer inicio, cambios terapéuticos y discontinuación del tratamiento en artritis reumatoide (12).</p> <p>Sin embargo, existen diferentes índices para la evaluación de la actividad de enfermedad, cada una con puntos de corte diferentes para establecer actividad de enfermedad (22). Esto imposibilita que las terapias puedan ser directamente comparadas, proporcionando una barrera para la realización de estudios sobre la evaluación de fármacos en AR (23).</p>	<p>Se consideró que este problema es una prioridad en nuestro contexto, debido a que la actividad de enfermedad es necesaria para definir tratamiento, cambios terapéuticos, y evidenciar pronóstico. Por lo cual se decidió formular una pregunta al respecto.</p>
Exactitud de la prueba ¿Qué tan precisa es la prueba?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy imprecisa <input type="radio"/> Imprecisa <input checked="" type="radio"/> Precisa	<p>El CDAI es una herramienta con una buena correlación con el DAS28 y SDAI, así mismo, cuenta con una validez similar a los otros índices.</p>	<p>La evidencia muestra que el CDAI es una prueba exacta que se correlaciona con las definiciones de actividad de algunos organismos internacionales e índices de funcionalidad. Sin embargo, no se</p>

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Muy precisa <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>cuenta con muchos estudios al respecto por lo que probablemente puede haber pacientes que pueden tener enfermedad inactiva según la escala y que esta no se correlacione con el estudio imagenológico. Es por este motivo que el panel de expertos consideró que es una prueba precisa para la evaluación de actividad de enfermedad</p>
<p>Efectos deseables ¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?</p>		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	<p>En los últimos años, el tratamiento de artritis reumatoide se ha basa en la metodología “treat to target”, por lo que hace necesario un monitoreo continuo de la actividad de la enfermedad por el médico especialista (24). El índice CDAI es una herramienta clínica de fácil aplicación y con una validez robusta (22, 25), que proporciona, sobre todo en países subdesarrollados, un estimación confiable de la actividad de enfermedad (26).</p>	<p>La evidencia muestra que el uso del CDAI estratifica a los pacientes de manera que proporciona mejores resultados en el tratamiento.</p>
<p>Efectos indeseables ¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados indeseables?</p>		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	<p>Un estudio ha evidenciado que la medición de la actividad de enfermedad mediante la herramienta CDAI establece una discriminación más estricta de remisión y con una buena correlación con la resonancia magnética (27).</p>	<p>El panel de expertos considera que debido a la poca evidencia disponible sobre la correlación entre los criterios de actividad de enfermedad del CDAI y el estudio imagenológico. Probablemente existan pacientes que se encuentran en remisión según la escala, pero cuenten con actividad de enfermedad mínima según imagenología. Sin embargo, por la experiencia clínica del panel de expertos se considera que estos potenciales efectos indeseables son pequeños.</p>
<p>Certeza de la evidencia de exactitud de la prueba ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de la exactitud de la prueba?</p>		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta 		<p>El panel de expertos considera que, si bien existe evidencia sobre la exactitud de la medición de actividad del CDAI con respecto a otras escalas de actividad y escalas de funcionalidad, existe pocos estudios con respecto a su relación con el gold estándar (resonancia</p>

○ No incluye estudios		magnética). Es por este motivo, que se considera que la exactitud de la evidencia es baja.
Certeza de la evidencia de los efectos de la prueba ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de cualquier beneficio directo, crítico o importante, efectos adversos o carga de la prueba?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ● No incluye estudios		Se considera moderado debido a que la escala CDAl tienen una buena capacidad discriminativa de la actividad de la enfermedad, sin embargo, no se tiene mayor evidencia con respecto a su relación con el gold estándar.
Certeza de la evidencia de los efectos de la gerencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos del manejo que se guía por los resultados de la prueba?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ● No incluye estudios		No se cuenta con estudios al respecto, por lo que se considera que no es posible emitir un juicio al respecto.
Certeza de la evidencia del resultado de la prueba / manejo ¿Qué tan seguro es el vínculo entre los resultados de las pruebas y las decisiones de gestión?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy bajo ○ Bajo ○ Moderado ○ Alto ● No incluye estudios		No se cuenta con estudios al respecto, por lo que se considera que no es posible emitir un juicio sobre la certeza de la evidencia del resultado de la prueba y las decisiones de gestión.
Certeza de los efectos ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos de la prueba?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy bajo ○ Bajo ○ Moderado		No se han encontrado estudios al respecto, sin embargo, el panel considera que los efectos de la prueba serían beneficiosos debido a su buena correlación con la actividad de enfermedad medida por el

<input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> No incluye estudios		gold estándar y su simplicidad para su aplicación.
Valores ¿Existe una incertidumbre importante o variabilidad en cuanto a la cantidad de personas que valoran los resultados principales?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Importante incertidumbre o variabilidad <input type="radio"/> Probablemente importante incertidumbre o variabilidad <input type="radio"/> Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad <input checked="" type="radio"/> No importante incertidumbre o variabilidad		El panel considera que las escalas CDAI toma en cuenta la autopercepción del paciente sobre su salud global por lo que no existirá importante incertidumbre o variabilidad sobre la cantidad de paciente que valoraría sus resultados.
Balance de los efectos ¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni a la intervención ni a la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input checked="" type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe	Se ha reportado que el CDAI cuenta con una buena correlación con el DAS28 y la resonancia magnética para la medición de la actividad de enfermedad (25, 27). Además, se considera como una escala simple de fácil aplicación (28), que al incluir la perspectiva del pacientes es considerada como una escala más global (29).	Se favorece a la intervención debido a que los efectos deseables son mayores que los efectos indeseables, por lo que se considera que la aplicación de la escala CDAI optimiza el manejo del paciente en mayor proporción.
Recursos requeridos ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandes costos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ● Grandes ahorros ○ Varía ○ No se sabe 	<p>La escala CDAI es una simplificación de la escala SDAI, que fue creada específicamente para países de bajos recursos, debido a que no cuenta con estudios de laboratorio dentro de sus parámetros (26)</p>	<p>Se considera que utilizar el CDAI como herramienta para la evaluación de actividad de enfermedad produce grandes ahorros de recursos debido a que no utiliza pruebas de laboratorio para su estratificación.</p>
<p>Certeza de la evidencia de recursos requeridos ¿Cuál es la certeza de la evidencia de requerimientos de recursos (costos)?</p>		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Muy bajo ○ Bajo ○ Moderado ○ Alto ● No incluye estudios 	<p>Una revisión sistemática identifica los recursos necesarios para la realización de algunas escalas de actividad de enfermedad como el CDAI, sin embargo, no establece los costos requeridos para su realización (22).</p>	<p>No se encontraron estudios sobre la certeza de la evidencia de los recursos requeridos.</p>
<p>Costo efectividad ¿La costo efectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación?</p>		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ● No incluye estudios 		<p>No se encontró estudios al respecto, sin embargo, el panel de expertos considera que, según su experiencia laboral, los costos de la intervención favorecerán a la intervención. Principalmente debido a que el CDAI es una herramienta que dentro de sus parámetros sólo incluye parámetros clínicos y no exámenes de laboratorio, representando costos bajos, y que su efectividad superará los costos por la mejora la estratificación de pacientes para los diferentes niveles de terapia farmacológica</p>
<p>Equidad ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</p>		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reducida <input type="radio"/> Probablemente reducida <input type="radio"/> Probablemente no impacta <input type="radio"/> Probablemente incrementada <input checked="" type="radio"/> Incrementada <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 		<p>Debido a que la escala CDAI se compone únicamente de criterios clínicos, se considera que es una escala de fácil aplicación, que sería accesible para todos los pacientes, por lo que la equidad estaría incrementada.</p>
<p>Aceptabilidad ¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	<p>Una revisión sistemática evidenció que el CDAI contaba con una excelente aceptabilidad de todos sus componentes por parte de los médicos, principalmente debido a que es una escala de rápida aplicación (tiempo promedio <2 minutos) (22).</p>	<p>Debido a que el CDAI incluye la percepción del paciente sobre su estado de salud dentro de sus criterios para clasificar actividad de enfermedad, y no cuenta con pruebas invasivas, el panel considera que el uso del CDAI será aceptado por los pacientes con artritis reumatoide. Así mismo, debido a que el CDAI es una escala conocida por los médicos reumatólogos e inclusive recomendada por organismos internacionales (ACR y EULAR) para la medición de actividad de enfermedad, será aceptada por el personal médico.</p>
<p>Factibilidad ¿Es factible la implementación de la intervención?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 		<p>El panel de expertos considera que, al ser una herramienta de tipo clínica, su implementación es factible. Sin embargo, toma en consideración que es necesario que los profesionales médicos deban encontrarse capacitados para desarrollar una correcta medición del recuento articular, criterio necesario para el CDAI.</p>

Tipo de recomendación

Recomendación fuerte en contra de la opción ○	Recomendación condicional en contra de la opción ○	Recomendación condicional a favor de la opción o la comparación ○	Recomendación condicional a favor de la opción ●	Recomendación fuerte a favor de la opción ○
--	---	--	--	--

Conclusiones

Consideración de subgrupos

En centros de los primeros niveles de atención (I o II) no cuentan en la gran mayoría de casos médicos especialistas en reumatología, por lo que la evaluación del paciente con artritis reumatoide sea realizada por médicos generales, pudiendo existir falencias durante la evaluación del examen articular, y por consiguiente una mala clasificación de la actividad de la enfermedad.

Consideraciones de implementación

Se considera la necesidad de la realización de capacitaciones en clinimetría a los médicos especialistas en reumatología y no reumatólogos. Así mismo, la creación de un espacio dentro del horario de atención de consultas externas de reumatología para la realización de procedimiento de clinimetría.

Monitoreo y evaluación

Se debe evaluar como indicador el porcentaje de pacientes considerados en remisión y su correlación con algún estudio imagenológico (ecografía o resonancia magnética). Así mismo, se debe realizar un monitoreo de las capacitaciones para médicos no reumatólogos en la evaluación de escalas de actividad (CDAI), principalmente en centros de nivel de atención primaria.

Prioridades de investigación

- Nivel de actividad de enfermedad y su progreso a cirugías ortopédicas en pacientes con artritis reumatoide
- Estudio de costo efectividad sobre el uso de escalas de actividad en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide
- Fracaso al tratamiento asociado al nivel de actividad de enfermedad medido por escala CDAI
- Evaluación de la captación de artritis temprana en el nivel periférico utilizando las escalas de actividad

1. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2016;68(1):1-26.
2. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis care & research*. 2012;64(5):640-7.
3. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis and rheumatism*. 1993;36(6):729-40.
4. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Dhakad U. Performances of Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) appear to be better than the gold standard Disease Assessment Score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21(11):1933-9.
5. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loet X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2012;79(2):149-55.
6. Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis research & therapy*. 2015;17:181.
7. Ranganath VK, Motamedi K, Haavardsholm EA, Maranian P, Elashoff D, McQueen F, et al. Comprehensive appraisal of magnetic resonance imaging findings in sustained rheumatoid arthritis remission: a substudy. *Arthritis care & research*. 2015;67(7):929-39.
8. Slama IB, Allali F, Lakhdar T, El Kabbaj S, Medrare L, Ngeuleu A, et al. Reliability and validity of CDAI and SDAI indices in comparison to DAS-28 index in Moroccan patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:268-.
9. Rintelen B, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Hartl E, Leeb BF. SDAI/CDAI levels in rheumatoid arthritis patients are highly dependent on patient's pain perception and gender. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2008;37(6):410-3.

Pregunta 4: En pacientes con artritis reumatoide, ¿qué estrategia de tratamiento se debería usar: la estrategia Treatment-To-Target (TTT) o el tratamiento usual?

Tabla GRADE

Autor(es): Naysha Becerra-Chauca

Pregunta: Target to Treatment (TTT) comparado con Tratamiento usual para pacientes con Artritis Reumatoide.

Bibliografía: National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians; 2018.

Evaluación de la Certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TTT	Tratamiento usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cambio en Actividad de Enfermedad (Según DAS28) (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses)												
3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	281	186	-	MD 0.78 menos (1.57 menos a 0.01 más)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Remisión definida como DAS <1.6 o DAS28 <2.6 u otro (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses)												
4	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	217/537 (40.4%)	63/317 (19.9%)	RR 1.71 (1.05 a 2.78)	141 más por 1.000 (de 10 más a 354 más)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Baja actividad de la enfermedad definida como DAS28 < 3.2 (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses)												
2	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	96/211 (45.5%)	42/133 (31.6%)	RR 1.12 (0.69 a 1.81)	38 más por 1.000 (de 98 menos a 256 más)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la Certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TTT	Tratamiento usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cambio en el puntaje de Capacidad funcional HAQ (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses)												
4	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	570	362	-	MD 0.03 menos (0.18 menos a 0.12 más)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Progresión radiológica (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses)												
2	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	257	164	-	MD 0.92 menos (1.58 menos a 0.26 menos)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Calidad de Vida (Cambio en SF12 - físico) (seguimiento: media 18 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	53	50	-	MD 5.3 más (0.86 más a 9.74 más)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	IMPORTANTE
Calidad de Vida / CambioSF12 - mental (seguimiento: 12 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	53	50	-	MD 4.9 más (1.69 menos a 11.49 más)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Se decidió disminuir 2 niveles por Alto e Incierto riesgo de sesgo de evaluación (incertidumbre entre si los evaluadores fueron cegados o no) y sesgo de desgaste (pérdidas de más del 10% en los estudios)
- b. Se decidió disminuir un nivel por heterogeneidad I²=mayor a 40%
- c. Se decidió disminuir un nivel de imprecisión por el amplio IC y/o el pequeño tamaño de muestra o de eventos.
- d. Se decidió disminuir un nivel por riesgo incierto de evaluación (incertidumbre si los participantes fueron cegados o no)
- e. Se decidió disminuir un nivel por imprecisión por la pequeña cantidad de muestra

Marcos: Evidence to decision (EtD): De la evidencia a la recomendación

En pacientes con Artritis Reumatoide, ¿se debería usar la estrategia Treatment-To-Target (TTT) como tratamiento en comparación con el tratamiento usual (no TTT)?

POBLACIÓN:	Pacientes con AR
INTERVENCIÓN	Treatment to target (TTT)
COMPARADOR:	Tratamiento no treatment to target (TTT)
RESULTADOS PRINCIPALES:	Críticos: DAS28, Calidad de Vida, Capacidad Funcional; Importante: Remisión, Baja actividad de enfermedad.
CONTEXTO:	EsSalud
PERSPECTIVA:	Recomendación clínica – poblacional
CONFLICTO DE INTERÉS	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta.

Problema		
¿Es el problema una prioridad?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		Artritis reumatoide es una entidad crónica caracterizada por daño articular progresivo e irreversible. Recientemente, se está aplicando un nuevo paradigma en el tratamiento de esta enfermedad, el concepto de Treatment-To-Target (TTT) donde se dirige el tratamiento a un objetivo previamente establecido que permite prevenir el daño articular de una manera más direccionada (30). Esta estrategia ya se ha implementado en el tratamiento de otras enfermedades crónicas (como diabetes mellitus e hipertensión) con buenos resultados (30), es por ello que el GEG consideró conveniente incluir esta pregunta para evaluar los posibles beneficios y daños del TTT en el tratamiento de pacientes con AR.
Efectos deseables		

¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?					
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No lo sé	Desenlace	TTT	NO TTT	Resultado	El GEG valoró la evidencia encontrada y la tendencia a favorecer la estrategia de TTT, al mismo tiempo tomó en cuenta que las diferencias encontradas solo fueron estadísticamente significativas en tres desenlaces: aumento del riesgo (probabilidad) de remisión en base a índice DAS, en el cambio del puntaje de progresión radiológica y en el puntaje de calidad de vida física; y de estos desenlaces, solo uno era crítico y los dos restantes, importantes. Adicionalmente el GEG también valora el tamaño del efecto encontrado y considera que, en base a los intervalos de confianza presentados, el efecto en la población sería pequeño. Considerando la tendencia a favorecer la estrategia TTT, pero los amplios intervalos de confianza, decide juzgar como PEQUEÑOS los efectos deseables de la intervención.
	Cambio en Actividad de Enfermedad (Según DAS28) (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses)	-	-	MD 0.78 menos (1.57 menos a 0.01 menos)	
	Remisión definida como DAS <1.6 o DAS28 <2.6 u otro (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses)	217/537 (40.4%)	63/317 (19.9%)	RR 1.71 (1.05 a 2.78)	
	Baja actividad de la enfermedad definida como DAS28 < 3.2 (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses)	96/211 (45.5%)	42/133 (31.6%)	RR 1.12 (0.69 a 1.81)	
	Cambio en el puntaje de Capacidad funcional HAQ (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses)	-	-	MD 0.03 menos (0.18 menos a 0.12 más)	
	Progresión radiológica (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses)	-	-	MD 0.92 menos (1.58 menos a 0.26 menos)	
	Calidad de Vida (Cambio en SF12 - físico) (seguimiento: media 18 meses)	-	-	MD 5.3 más (0.86 más a 9.74 más)	
	Calidad de Vida / CambioSF12 - mental (seguimiento: 12 meses)	-	-	MD 4.9 más (1.69 menos a 11.49 más)	
Efectos indeseables					
¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?					
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Pequeña <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No lo sé 	<p>No se hallaron desenlaces</p>	<p>Para este punto, la evidencia presentada no reportó desenlaces de daños; por ende, el GEG consideró que no tiene bases suficientes para afirmar o negar la existencia de efectos adversos, por lo que decide no emitir un juicio sobre este punto.</p>																				
<p>Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?</p>																						
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>																				
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido 	<p>Se presenta la evaluación de la certeza de los desenlaces priorizados.</p> <table border="1" data-bbox="510 563 1339 1348"> <thead> <tr> <th data-bbox="510 563 835 699">Desenlaces</th> <th data-bbox="835 563 947 699">N° de estudios</th> <th data-bbox="947 563 1099 699">Importancia</th> <th data-bbox="1099 563 1339 699">Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="510 699 835 863">Cambio en Actividad de Enfermedad (Según DAS28) (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses)</td> <td data-bbox="835 699 947 863">3</td> <td data-bbox="947 699 1099 863">Crítico</td> <td data-bbox="1099 699 1339 863">⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="510 863 835 1027">Remisión definida como DAS <1.6 o DAS28 <2.6 u otro (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses)</td> <td data-bbox="835 863 947 1027">4</td> <td data-bbox="947 863 1099 1027">Crítico</td> <td data-bbox="1099 863 1339 1027">⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="510 1027 835 1192">Baja actividad de la enfermedad definida como DAS28 < 3.2 (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses)</td> <td data-bbox="835 1027 947 1192">2</td> <td data-bbox="947 1027 1099 1192">Crítico</td> <td data-bbox="1099 1027 1339 1192">⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="510 1192 835 1348">Cambio en el puntaje de Capacidad funcional HAQ (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses)</td> <td data-bbox="835 1192 947 1348">4</td> <td data-bbox="947 1192 1099 1348">Importante</td> <td data-bbox="1099 1192 1339 1348">⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	N° de estudios	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Cambio en Actividad de Enfermedad (Según DAS28) (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses)	3	Crítico	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	Remisión definida como DAS <1.6 o DAS28 <2.6 u otro (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses)	4	Crítico	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	Baja actividad de la enfermedad definida como DAS28 < 3.2 (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses)	2	Crítico	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	Cambio en el puntaje de Capacidad funcional HAQ (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses)	4	Importante	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	<p>La evidencia presentada está basada en una RS actualizada que incluyó solo ensayos clínicos aleatorizados. Esta evidencia, evaluada con la metodología GRADE, fue de MUY BAJA certeza.</p>
Desenlaces	N° de estudios	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)																			
Cambio en Actividad de Enfermedad (Según DAS28) (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses)	3	Crítico	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA																			
Remisión definida como DAS <1.6 o DAS28 <2.6 u otro (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses)	4	Crítico	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA																			
Baja actividad de la enfermedad definida como DAS28 < 3.2 (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses)	2	Crítico	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA																			
Cambio en el puntaje de Capacidad funcional HAQ (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses)	4	Importante	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA																			

	<table border="1"> <tr> <td>Progresión radiológica (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses)</td> <td>2</td> <td>Importante</td> <td>⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td>Calidad de Vida (Cambio en SF12 - físico) (seguimiento: media 18 meses)</td> <td>1</td> <td>Importante</td> <td>⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td>Calidad de Vida / CambioSF12 - mental (seguimiento: 12 meses)</td> <td>1</td> <td>Importante</td> <td>⊕ ○ ○ ○ BAJA</td> </tr> </table> <p>a. Se decidió disminuir 2 niveles por Alto e Incierto riesgo de sesgo de evaluación (incertidumbre entre si los evaluadores fueron cegados o no) y sesgo de desgaste (pérdidas de más del 10% en los estudios) b. Se decidió disminuir un nivel por heterogeneidad I²=mayor a 40% c. Se decidió disminuir un nivel de imprecisión por el amplio IC y/o el pequeño tamaño de muestra o de eventos. d. Se decidió disminuir un nivel por riesgo incierto de evaluación (incertidumbre si los participantes fueron cegados o no) e. Se decidió disminuir un nivel por imprecisión por la pequeña cantidad de muestra</p>	Progresión radiológica (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses)	2	Importante	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	Calidad de Vida (Cambio en SF12 - físico) (seguimiento: media 18 meses)	1	Importante	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	Calidad de Vida / CambioSF12 - mental (seguimiento: 12 meses)	1	Importante	⊕ ○ ○ ○ BAJA	
Progresión radiológica (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses)	2	Importante	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA											
Calidad de Vida (Cambio en SF12 - físico) (seguimiento: media 18 meses)	1	Importante	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA											
Calidad de Vida / CambioSF12 - mental (seguimiento: 12 meses)	1	Importante	⊕ ○ ○ ○ BAJA											
Valores														
¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
○ Incertidumbre o variabilidad importantes ○ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ● Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	El estudio de Sanderson 2010 (31), elaboró una lista de los desenlaces priorizados por los pacientes con AR. Dicho estudio se realizó en Inglaterra y a través de entrevistas a profundidad (n=26) con los pacientes se identificó 63 desenlaces importantes para ellos, que luego fueron priorizados a través de una encuesta (n=254). El desenlace más importante para los pacientes fue "Menos dolor" seguido de "Hacer cosas del diario", "No más daño en articulaciones", "Mayor movilidad", "disfrutar de la vida", "mayor independencia física", "Menos fatiga", y "Posibilidad de hacer las cosas que	Según la evidencia de Sanderson 2010 (31), entre los desenlaces priorizados para los pacientes con AR se encuentran el dolor, hacer cosas diarias y no más daño articular. Para esta pregunta, los desenlaces priorizados se enfocaron en medir directa (como la Capacidad funcional HAQ y progresión articular) o indirectamente (Actividad de la enfermedad) dichos desenlaces. Adicionalmente el GEG tomó en cuenta que no se presentaron desenlaces de daño; sin												

<p>o No hay variabilidad o incertidumbre importante</p>	<p>se desean”. En general, se puede concluir que los pacientes buscan sentirse bien y mejorar su calidad de vida.</p>	<p>embargo, consideró que los pacientes estarían de acuerdo con estos desenlaces propuestos para esta evaluación y decidió juzgar como que PROBABLEMENTE NO HAY INCERTIDUMBRE NI VARIABILIDAD IMPORTANTES en los valores de los pacientes.</p>
<p>Balance de efectos ¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<p>o Favorece la comparación o Probablemente favorece la comparación o No favorece la intervención ni la comparación ● Probablemente favorece la intervención o Favorece la intervención o Varía o No lo sé</p>		<p>El GEG tomó en consideración la evidencia que tiende a favorecer a la intervención, pero solo encuentra diferencias estadísticamente significativas en uno de los desenlaces críticos y en dos desenlaces principales, con un tamaño de efecto considerado pequeño. Valora, además, que la certeza de la evidencia fue muy baja y que la probable inexistencia de incertidumbre de valor de los pacientes asignado a los desenlaces priorizados. Con todo, el GEG determinó que existe evidencia de un beneficio pequeño del uso de TTT en comparación no usarlo y decidió juzgar el balance como que PROBABLEMENTE FAVORECE LA INTERVENCIÓN.</p>
<p>Recursos necesarios ¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<p>o Costos extensos o Costos moderados ● Costos y ahorros despreciables o Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía o No lo sé</p>		<p>Debido a que la intervención consiste en una metodología o forma de dar el tratamiento que se basa fundamentalmente en la práctica del médico tratante y no necesariamente en recursos materiales, el GEG consideró que la estrategia TTT no implicaría costos relevantes para su implementación en comparación con no hacer estrategia TTT.</p>
<p>Certeza de la evidencia de recursos necesarios ¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costos)?</p>		

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Ningún estudio incluido 	No se encontró información acerca de la certeza de los recursos requeridos	
<p>Costo-efectividad ¿La costo-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?</p>		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Ningún estudio incluido 	No se encontró información acerca de la certeza de los recursos requeridos	
<p>Equidad ¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?</p>		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente ningún impacto <input checked="" type="radio"/> Probablemente aumentado <input type="radio"/> Aumentado 		La naturaleza de la estrategia evaluada TTT, requiere que se individualice el tratamiento al asignar un determinado objetivo terapéutico según el estado del paciente. Esto en sí mismo constituye una mejora en la equidad dado que se toman en cuenta las necesidades particulares de cada paciente y, según la definición de TTT, se hace un ajuste del tratamiento dependiendo del avance del paciente.

<input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		El GEG consideró estos puntos y decidió juzgar a la equidad como PROBABLEMENTE AUMENTADA.
Aceptabilidad ¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		La estrategia TTT requiere una evaluación médica más estricta, frecuente y personalizada, por lo que el GEG señala que la motivación de los profesionales de salud es vital para la sostenibilidad de dicha estrategia. Por otro lado, el GEG toma en cuenta que esta estrategia no solo beneficia aspectos clínicos del paciente, sino que al ser personalizada, puede beneficiar la experiencia de la atención en sí misma. Por lo anterior, el GEG considera que la intervención sería aceptada por las partes involucradas, pero sostiene que su implementación y sostenibilidad depende de la automotivación del personal de salud. De esta manera, El GEG considera juzgar la aceptabilidad de la intervención como PROBABLEMENTE SÍ.
Viabilidad ¿Es factible implementar la intervención?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		Debido a la naturaleza de la intervención y que el recurso esencial para su aplicación es intrínseco de los profesionales de salud (auto-motivación), el GEG considera que Sí es factible la implementación de esta intervención.

Tipo de recomendación

Recomendación fuerte en contra de la opción	Recomendación condicional en contra de la opción	Recomendación condicional a favor de la opción o la comparación	Recomendación condicional a favor de la opción	Recomendación fuerte a favor de la opción
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

Conclusiones

Recomendación

Para el manejo terapéutico de pacientes con artritis reumatoide se sugiere utilizar la estrategia treatment-to-target (TTT).

Justificación

El GEG consideró que la evidencia favorece a la estrategia TTT en términos de mayor probabilidad de alcanzar remisión, mejoría de la progresión radiológica y aumento de la calidad de vida física, pero no revela diferencias en otros desenlaces como actividad de enfermedad (medida con DAS28), alcanzar baja actividad (medida con DAS28 y DAS), cambio en puntaje de capacidad funcional y calidad de vida mental. Tomando en cuenta los beneficios encontrados, se decide emitir una **recomendación a favor**. Sin embargo, siendo la certeza de la evidencia muy baja y que el tamaño del efecto encontrado fue pequeño, se emite una **recomendación condicional**.

Consideraciones del subgrupo

Se debe tomar en cuenta el tiempo de enfermedad y el estado del paciente en el establecimiento del objetivo terapéutico.

Consideraciones de implementación

La elaboración del flujograma es requisito indispensable para la implementación.

Prioridades de investigación

Se recomienda realizar estudios en EsSalud en pacientes con AR que evalúen la implementación y el impacto económico de la estrategia TTT.

Referencias bibliográficas

1. Wailoo A, Hock ES, Stevenson M, James M-S, Rawdin A, Simpson E, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technology Assessment. 2017;21(71).
2. Sanderson T, Morris M, Calnan M, Richards P, Hewlett S. Patient perspective of measuring treatment efficacy: the rheumatoid arthritis patient priorities for pharmacologic interventions outcomes. Arthritis care & research. 2010;62(5):647-56.

Pregunta 5: En pacientes con diagnóstico de AR ¿se debería iniciar el tratamiento con monoterapia o terapia combinada con FARMEsc?

Tabla GRADE

Autor(es): Jorge Huaranga Marcelo, Víctor Velásquez-Rimachi

Fecha: Junio 2019

Pregunta: En pacientes con artritis reumatoide que tienen indicación de terapia con FARMEsc ¿se debería administrar monoterapia o terapia combinada con FARMEsc? .

Bibliografía: Centre NG. Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management. . London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2018 Jul. ;NICE Guideline, No. 100

Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews. 2016(8):Cd010227.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	terapia combinada	monoterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión: MTX + SSZ vs SSZ (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : ACR)												
1	ensayos aleatorios	no serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	13/81 (16.0%)	16/81 (19.8%)	RR 0.81 (0.42 a 1.58)	38 menos por 1000 (de 115 menos a 115 más)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Remisión: MTX + SSZ + HQ vs MTX (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : ACR)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	no es serio	muy serio ^d	ninguno	24/55 (43.6%)	10/30 (33.3%)	RR 1.31 (0.72 a 2.36)	103 más por 1000 (de 93 menos a 453 más)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta en pacientes nunca antes tratados: MTX + SSZ vs MTX (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : ACR 50)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^e	muy serio ^d	ninguno			OR 1.10 (0.41 a 2.78)	1 menos por 1000 (de 3 menos a 0 menos)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta en pacientes nunca antes tratados: MTX + HQ vs MTX (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : ACR 50)												

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^d	ninguno			OR 0.78 (0.23 a 2.90)	1 menos por 1000 (de 3 menos a 0 menos)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta en pacientes nunca antes tratados: MTX + SSZ + HQ vs MTX (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : ACR 50)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^e	no es serio	ninguno			OR 2.32 (1.17 a 4.49)	2 menos por 1000 (de 4 menos a 1 menos)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta en pacientes con RI a un FARMEsc previo: MTX + SSZ vs MTX (seguimiento: 6 - 12 meses ; evaluado con : ACR 50)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^e	muy serio ^d	ninguno			OR 2.50 (0.49 a 13.76)	3 menos por 1000 (de 14 menos a 0 menos)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta en pacientes con RI a un FARMEsc previo: MTX + LEF vs MTX (seguimiento: 6 - 12 meses ; evaluado con : ACR 50)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^e	no es serio	fuerte asociación			OR 5.69 (2.23 a 16.27)	6 menos por 1000 (de 16 menos a 2 menos)	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta en pacientes con RI a un FARMEsc previo: MTX + HQ vs MTX (seguimiento: 6 - 12 meses ; evaluado con : ACR 50)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^e	no es serio	fuerte asociación			OR 8.94 (2.18 a 46.14)	9 menos por 1000 (de 46 menos a 2 menos)	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta en pacientes con RI a un FARMEsc previo: MTX + SSZ + HQ vs MTX (seguimiento: 6 - 12 meses ; evaluado con : ACR 50)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^e	no es serio	asociación muy fuerte			OR 10.51 (4.46 a 30.81)	11 menos por 1000 (de 31 menos a 4 menos)	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ ALTA	CRÍTICO
Actividad de la Enfermedad (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : Cambio en el DAS)												
2	ensayos aleatorios	serio ^f	serio ^g	no es serio	no es serio	ninguno			-	MD 0.1 más (0.71 menos a 0.72 más)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Actividad de la Enfermedad (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : cambio en el DAS)												
3	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			-	MD 0.1 menos (0.28 menos a 0.09 más)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Funcionabilidad (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en la escala HAQ)												

2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^h	ninguno			-	MD 0.02 menos (0.36 menos a 0.32 más)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	IMPORTANTE
Funcionabilidad (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : Cambio en la escala HAQ)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ⁱ	ninguno			-	MD 0.23 menos (0.57 menos a 0.11 más)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	IMPORTANTE
Progresión Radiológica en pacientes nunca antes tratados con FARMEsc: MTX + SSZ + HQ vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en la escala Sharp)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^e	serio ^j	ninguno			-	MD 2.14 más (2.18 menos a 6.69 más)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	IMPORTANTE
Progresión Radiológica en pacientes con RI a un FARMEsc previo: MTX + SSZ + HQ vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en la escala Sharp)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^e	serio ^j	ninguno			-	MD 0.7 más (9.58 menos a 11.05 más)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Abandono por efectos adversos en pacientes nunca antes tratados con FARMEsc: MTX + HQ vs MTX (seguimiento: 12 meses)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio ^e	muy serio ^d	ninguno			RR 1.35 (0.40 a 5.26)	1 menos por 1000 (de 5 menos a 0 menos)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	IMPORTANTE
Abandono por efectos adversos en pacientes nunca antes tratados con FARMEsc: MTX + SSZ vs MTX (seguimiento: 12 meses)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio ^e	muy serio ^d	ninguno			RR 1.31 (0.67 a 2.78)	1 menos por 1000 (de 3 menos a 1 menos)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	IMPORTANTE
Abandono por efectos adversos en pacientes nunca antes tratados con FARMEsc: MTX + SSZ + HQ vs MTX (seguimiento: 12 meses)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^d	ninguno			RR 0.67 (0.28 a 1.51)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	IMPORTANTE
Abandono por efectos adversos en pacientes con RI a un FARMEsc previo: MTX + LEF vs MTX (seguimiento: 12 meses)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^d	ninguno			RR 1.86 (0.74 a 4.68)	2 menos por 1000 (de 5 menos a 1 menos)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	IMPORTANTE
Abandono por efectos adversos en pacientes con RI a un FARMEsc previo: MTX + SSZ + HQ vs MTX (seguimiento: 12 meses)												

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^k	ninguno				RR 1.82 (0.87 a 3.92)	2 menos por 1000 (de 4 menos a 1 menos)	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	--	--------------------------	--	---------------------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; OR: Razón de momios; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. En el ECA, tanto la generación como el ocultamiento de la secuencia aleatoria no son claras. Además tampoco es claro el cegamiento del personal de salud
- b. El IC 95% es relativamente ancho. El IC cruza el 0.75 pero no el 1.25.
- c. El ECA tiene alto riesgo de sesgo en la generación y ocultamiento de la secuencia aleatoria, además riesgo poco claro en el cegamiento
- d. Los IC de confianza son muy anchos, cruzan los rangos de 0.75 y 1.25
- e. Los datos son provenientes de un NMA, donde no todos los pacientes evaluados era nuestra población de interés
- f. Riesgo de sesgo poco claro en los dominios: generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la secuencia, perdida del cegamiento o sin cegamiento, sesgo de notificación y otros sesgos
- g. Elevada heterogeneidad ($I^2 > 50\%$) y/o baja tasa de eventos.
- h. el IC es relativamente ancho, llegando hasta 0.36 y 0.32 a ambos lados de la línea de no efecto. Para el desenlace HAQ, esta anchura del IC es importante
- i. El IC es ancho, va desde 0.57 a 0.11, y es clínicamente importante, por tal razón se baja un nivel por imprecisión
- j. El IC es relativamente ancho y clínicamente significativo.
- k. El IC es ancho, sobre todo es impreciso por un lado, donde llega hasta 3.92

Marcos: Evidence to decision (EtD): De la evidencia a la recomendación

¿Debería usarse terapia combinada con FARMEsc vs Monoterapia con FARMEsc para pacientes con Artritis Reumatoide sin tratamiento previo?

- POBLACIÓN:** Artritis reumatoide sin tratamiento previo
INTERVENCIÓN: terapia combinada con FARMEsc
COMPARACIÓN: Monoterapia con FARMEsc
DESENLACES PRINCIPALES: Actividad de la enfermedad, calidad de vida, funcionabilidad, remisión, respuesta, progresión radiológica y eventos adversos
ESCENARIO: EsSalud
PERSPECTIVA: Recomendación clínica – poblacional
CONFLICTOS DE INTERÉS: Los miembros del GEG-Local manifestaron no tener conflictos de interés para el desarrollo de esta pregunta.

EVALUACIÓN

Problema ¿El problema es una prioridad?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		<p>Los FARMEsc son el pilar del tratamiento en AR. Son los únicos fármacos que pueden modificar el curso de la enfermedad.</p> <p>La elección del tratamiento con FARMEsc para pacientes con AR que nunca recibieron ningún tratamiento es una prioridad para lograr un mejor control de la enfermedad.</p> <p>Decidir entre el usar FARMEsc en esquema de combinación o monoterapia debe estar sustentado en la eficacia y seguridad</p>
Efectos deseables ¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande		<p>En los pacientes con AR que nunca recibieron un FARMEsc, no se encontraron diferencias significativas los desenlaces deseables, ya sea que uno administre FARMEsc sintéticos como terapia combinada o como monoterapia.</p>

<input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		
Efectos indeseables ¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderada <input checked="" type="radio"/> Pequeña <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		<p>Se encontró en general una mayor tendencia para producir eventos adversos a los 6 y 12 meses con la administración de la terapia combinada con FARMEsc frente a monoterapia, pero esto no fue significativo.</p> <p>Teniendo en cuenta que la evidencia revisada fueron principalmente ECAs (donde no se suelen encontrar eventos adversos un poco frecuentes); es posible que la administra conjunta de 2 o más FARMEsc aumenta la probabilidad de tener un efecto adverso o aumente la posibilidad de discontinuar la medicación por efectos adversos. Sin embargo, el GEG refiere que es posible que exista mayor probabilidad de eventos adversos con terapia combinada, pero estas diferencias serían pequeñas y talvez no repercutirían en la continuación del tratamiento, así como se ha evidenciado en los ECAs.</p> <p>Talvez los pacientes con ciertas comorbilidades de fondo podrían sufrir una mayor cantidad de eventos adversos.</p>
Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Ver Tabla GRADE de la qPregunta N°5	<p>El GEG consideró que los desenlaces críticos son actividad de la enfermedad, remisión de la actividad de la enfermedad (medido con DAS) y eventos adversos. Se tomó el menor valor de certeza de la evidencia de los desenlaces críticos.</p> <p>Por otro lado, el GEG refirió que existe bastante consistencia de los hallazgos de los estudios y lo evidenciado en la práctica clínica.</p>
Valores ¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad importantes		<p>EL GEG considero que los desenlaces elegidos son bastante valorados por los médicos tratantes. Sin embargo, la forma para medir estos desenlaces en la práctica clínica no suele ser con DAS.</p>

<p>○ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes</p> <p>● Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes</p> <p>○ No hay hay variabilidad o incertidumbre importante</p>		<p>Pero uno de los scores más utilizados en la práctica clínica para medir estos resultados es el CDAI, estudios han demostrada similar capacidad para evaluar la actividad y la remisión de la enfermedad.</p> <p>El panel consideró que existen otros desenlaces importantes para los pacientes como la calidad de vida (autocuidado, desempeño laboral o académico), la funcionalidad y el alivio del dolor. Además, consideró que la importancia otorgada a cada desenlace varía de acuerdo a la condición laboral y al tipo de paciente asegurado.</p>
<p>Balance de efectos El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<p>○ Favorece la comparación</p> <p>● Probablemente favorece la comparación</p> <p>○ No favorece la intervención ni la comparación</p> <p>○ Probablemente favorece la intervención</p> <p>○ Favorece la intervención</p> <p>○ Varía</p> <p>○ No lo sé</p>		<p>El panel consideró que para pacientes con AR que no recibieron ningún tratamiento previo con FARMEsc, la terapia combinada no ofrece beneficios en ningún desenlace deseable comparado con la monoterapia con FARMEsc. Es posible que la terapia combinada podría aumentar los efectos adversos en los pacientes en la práctica clínica.</p> <p>Por tal motivo, consideró que el balance de eficacia y seguridad probablemente favorece la comparación (Monoterapia con FARMEsc).</p>
<p>Recursos necesarios ¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Costos y ahorros despreciables ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ No lo sé 		<p>Un tratamiento adecuado del paciente con AR que modifique historia natural de esta enfermedad podría generar un ahorro de recursos médicos y económicos para el paciente y el seguro social (EsSalud) al prevenir el desarrollo de discapacidades propias de esta enfermedad.</p> <p>Además, el panel consideró que la terapia combinada con FARMEsc podría incrementar los costos del tratamiento y podría generar complicaciones, sin un beneficio neto en la eficacia y control de la enfermedad</p>
<p>Costo-efectividad ¿La costo-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ● Ningún estudio incluido 		<p>No se encontraron estudios de costo-efectividad, ni se realizaron estudios de costo efectividad.</p> <p>No fue necesario realizarlo pues la eficacia es similar y los costos mayores con la terapia combinada.</p>
<p>Equidad ¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ○ Probablemente 		<p>El panel consideró que una correcta decisión del inicio y esquema de tratamiento para todos los asegurados a quienes se les diagnostique</p>

reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente ningún impacto <input type="radio"/> Probablemente aumentado <input type="radio"/> Aumentado <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		oportunamente AR, tendrían la oportunidad de ser tratados con terapias modificadoras de la enfermedad. En ese sentido el uso de monoterapia FARMEsc no generaría inequidad, pues todos podrían tener fácil acceso al tratamiento.
Aceptabilidad ¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?		
JUICIO <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES Probablemente la gran mayoría de médicos aceptarían iniciar el tratamiento con monoterapia con FARMEsc, podría existir un menor grupo de médicos que preferiría usar terapia combinada en los pacientes con factores de mal pronóstico. La gran mayoría de los pacientes aceptaría usar sólo monoterapia que terapia combinada por el hecho de tener que tomar el menor número de pastillas o medicamentos, podría existir un pequeño grupo de pacientes, que por la gran discapacidad o dolor aceptarían tomar mayor número de pastillas con la finalidad de recuperar funcionalidad.
Viabilidad ¿Es factible implementar la intervención?		
JUICIO <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES La disponibilidad de los medicamentos FARMEsc es variable a nivel nacional Es más probable tener al menos un FARMEsc que dos o más tipos de FARMEsc en los establecimientos de salud del país. Por otro lado, la presencia de especialistas en provincias es menor y por ende menos probable que se prescriba terapia combinada. La monoterapia suele ser de fácil administración y más accesible. Por tal motivo, sería más viable de administrar que la terapia combinada Por tal motivo la intervención (terapia combinada) es probablemente poco viable.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grande	Moderada	Pequeña	Trivial		Varía	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningún estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay hay variabilidad o incertidumbre importante			
BALANCE DE EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No lo sé
RECURSOS NECESARIOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
COSTO-EFECTIVIDAD	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Ningún estudio incluido
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
VIABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Recomendación fuerte en a favor de la comparación	Recomendación condicional a favor de la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención o la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
●	○	○	○	○

CONCLUSIONES

Recomendación

- En pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento previo con FARME, se recomienda iniciar tratamiento con monoterapia basada en FARMEsc.
- En pacientes con artritis reumatoide con antecedente de tratamiento previo con FARMEsc, se sugiere iniciar tratamiento con monoterapia basada en FARMEsc.
- En pacientes con artritis reumatoide con antecedente de tratamiento previo y respuesta inadecuada a un FARMEsc, se sugiere iniciar tratamiento con terapia combinada basada en FARMEsc.

Justificación

El panel consideró que no se hallaron beneficios de la terapia combinada sobre la monoterapia con FARMEsc, si bien es cierto que la certeza de la evidencia fue baja; la monoterapia tiene un buen perfil de eficacia y seguridad, además serían aceptado por la mayoría de médicos y de pacientes, sería de fácil acceso y viable en comparación a la terapia combinada. Por lo tanto, se optó por emitir una recomendación fuerte a favor de la monoterapia.

LA terapia combinada sólo sería una buena opción en los pacientes que previamente usaron un FARMEsc pero tuvieron una respuesta inadecuada al tratamiento.

Consideraciones del subgrupo

Existirían algún grupo de pacientes con "factores de mal pronóstico" en quienes se podría decidir desde el inicio un esquema con terapia combinada. Esto debería ser analizado según criterio clínico.

Consideraciones de implementación

La elección de esquemas de inicio con terapia combinada debería ser realizado por el médico especialista en reumatología.

Supervisión y evaluación

Se evaluará la tasa de remisión, la tasa de respuesta ACR 50, ACR 70. Asimismo, se reportará los efectos adversos y los abandonos de los tratamientos o los cambios de los mismos y se justificará las razones de los mismos.

Prioridades de investigación

Se recomendaría realizar estudios dentro de EsSalud para evaluar impacto de los tratamientos con FARMEsc en pacientes con AR, para comprobar la eficacia y la seguridad de los mismos, y/o reconocer subgrupos que podrían beneficiarse o perjudicarse ya sea con la monoterapia o la terapia combinada.

Pregunta 6: En pacientes con AR en los que se decide administrar monoterapia con FARMEsc ¿Cuál FARMEsc es más clínicamente efectivo y seguro?

Tabla GRADE

Author(s): Jorge Huaranga

Fecha: Mayo del 2019

Bibliografía:

Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. The Cochrane database of systematic reviews. 2003(1):Cd002047

Golicki D, Newada M, Lis J, Pol K, Hermanowski T, Tlustochowicz M. Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2012;122(1-2):22-32

Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Reumatol Clin. 2019;15(3):133-9

Centre NG. Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management. . London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2018 Jul. ;NICE Guideline, No. 100

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	monoterapia con FARMEsc	otra monoterapia con FARMEsc	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión: LEF vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : DAS)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno			RR 1.00 (0.22 a 4.56)	1 menos por 1000 (de 5 menos a 0 menos)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta SSZ vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : ACR 50)												
4	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	37.8/100 (37.8%)	57.1/100 (57.1%)	RR 0.66 (0.41 a 1.08)	194 menos por 1000 (de 337 menos a 46 más)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta: HCQ vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : ACR)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	15.9/100 (15.9%)	23.8/100 (23.8%)	RR 0.67 (0.38 a 1.16)	79 menos por 1000 (de 148 menos a 38 más)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta: MTX vs LEF (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : ACR 50)												
2	ensayos aleatorios	serio ^c	serio ^e	no es serio	muy serio ^b	ninguno	301/480 (62.7%)	288/455 (63.3%)	RR 0.86 (0.52 a 1.44)	89 menos por 1000 (de 304 menos a 279 más)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta: MTX vs LEF (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : ACR 50)												

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	53/190 (27.9%)	65/190 (34.2%)	RR 0.82 (0.60 a 1.10)	62 menos por 1000 (de 137 menos a 34 más)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta: SSZ vs LEF (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : ACR 50)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	29/74 (39.2%)	33/78 (42.3%)	RR 0.93 (0.63 a 1.36)	30 menos por 1000 (de 157 menos a 152 más)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta: SSZ vs LEF (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : ACR 50)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^f	ninguno	14/57 (24.6%)	31/60 (51.7%)	RR 0.48 (0.28 a 0.80)	269 menos por 1000 (de 372 menos a 103 menos)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Actividad de la enfermedad: SSZ vs MTX (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : Cambio en el DAS)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^g	no es serio	no es serio	serio ^h	ninguno	22	33	-	MD 0.1 menor (0.38 menor a 0.18 más alto.)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Actividad de la enfermedad: SSZ vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en el DAS)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^g	no es serio	no es serio	serio ^h	ninguno	22	33	-	MD 0.2 más alto. (0.41 menor a 0.81 más alto.)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Actividad de la enfermedad: LEF vs MTX (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : Cambio en el DAS)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^g	no es serio	no es serio	serio ^h	ninguno	29	33	-	MD 0.59 más alto. (0.11 menor a 1.29 más alto.)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Actividad de la enfermedad: LEF vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en el DAS)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^h	ninguno	31	32	-	MD 0.45 más alto. (0.78 menor a 1.68 más alto.)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Funcionabilidad: LEF vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en la escala HAQ)												
2	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	416	445	-	MD 0.02 menor (0.09 menor a 0.05 más alto.)	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADO	IMPORTANTE
Funcionabilidad: LEF vs MTX (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : Cambio en la escala HAQ)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	252	278	-	MD 0.05 más alto. (0.04 menor a 0.14 más alto.)	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADO	IMPORTANTE
Funcionabilidad: LEF vs SSZ (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en la escala HAQ)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	66	62	-	MD 0.14 menor (0.33 menor a 0.05 más alto.)	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADO	IMPORTANTE
Funcionabilidad: LEF vs SSZ (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : Cambio en la escala HAQ)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^h	ninguno	51	45	-	MD 0.29 menor (0.57 menor a 0.01 menor)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	IMPORTANTE
Funcionabilidad: MTX vs HCQ (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en la escala HAQ)												

2	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	serio ⁱ	no es serio	ninguno	107	105	-	MD 0.1 más alto. (0.08 menor a 0.28 más alto.)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	IMPORTANTE
Progresión radiológica: LEF vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en la escala Sharp)												
2	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^h	ninguno	433	460	-	MD 0.08 más alto. (1.07 menor a 1.23 más alto.)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	IMPORTANTE
Progresión radiológica (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : Cambio en la escala Sharp)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^j	ninguno	71	66	-	MD 0.4 más alto. (0.94 menor a 1.74 más alto.)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Progresión radiológica (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : Cambio en la escala Sharp)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^j	ninguno	87	84	-	MD 1.09 menor (3.33 menor a 1.15 más alto.)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Progresión radiológica (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en la escala Sharp)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^j	ninguno	60	53	-	MD 0.41 menor (2.14 menor a 1.32 más alto.)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. En el ECA tanto la generación como el ocultamiento de la secuencia aleatoria no son claras. Además tampoco es claro el cegamiento del personal de salud.
- b. Los IC de confianza son muy anchos, cruzan los rangos de 0.75 y 1.25
- c. En algunos ECAs la generación de la secuencia aleatoria y el ocultamiento fueron poco claros, además el cegamiento tampoco fue claro.
- d. El IC es ancho al lado izquierdo de la línea de no efecto.
- e. Los estimados puntuales difieren, aunq los IC se sobreponen, pero uno llega a ser tocar la línea de no efecto y el IC no la cruza, por tal motivo se baja un nivel por inconsistencia
- f. Un lado del IC cruza el 0.75
- g. Alto riesgo de sesgo para los dominios de la aleatorización y riesgo de sesgo poco claro para el cegamiento
- h. El IC es relativamente ancho, se considero que este rango del IC era impreciso para el desenlace evaluado
- i. Resultados evaluados en otro contexto de la enfermedad.
- j. Los IC son muy anchos para el desenlace que se evalúa. Se disminuye 2 puntos de confianza

Marcos: Evidence to decision (EtD): De la evidencia a la recomendación

Debería usarse Monoterapia DMARD (Szc, Lef o Hcq) vs monoterapia DMARD (Mtx) para Artritis reumatoide sin tratamiento previo?

Población:	Pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento previo
Intervención:	Monoterapia FARMEsc
Comparación:	Monoterapia FARMEsc
Desenlaces principales:	Remisión de la enfermedad; respuesta al tratamiento, funcionalidad, cambio en el DAS, eventos adversos; Retirada por ineficacia.
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Poblacional
Conflict of interests:	Los autores declaran no tener conflictos de interés

EVALUACIÓN

Problema ¿El problema es una prioridad?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		La elección del tratamiento con DMARD sintético para pacientes con AR que nunca recibieron ningún tratamiento es una prioridad para lograr un mejor control de la enfermedad. Decidir entre el usar DMARD sintético en esquema de politerapia o monoterapia debe estar sustentado en la eficacia.
Efectos deseables ¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande	Ver tabla GRADE de la pregunta 6	No se encontraron diferencias significativas entre los beneficios de administrar DMARD sintético tipo Mtx frente a cualquier otro (Ssz, Lef o Hcq) para alcanzar resultados como remisión de la enfermedad, mejora en

<input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		la funcionalidad, remisión de dolor tanto a los 6 como a los 12 meses
Efectos indeseables ¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderada <input checked="" type="radio"/> Pequeña <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	Ver tabla GRADE de la pregunta 6	Se encontró una menor tendencia a producir eventos adversos y retiro por ineficacia a los 12 meses al administrar DMARD sintético tipo Mtx frente a cualquier otro (Ssz, Lef o Hcq).
Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Ver tabla GRADE de la pregunta 6	El panel consider que los desenlaces críticos son remisión de la actividad de la enfermedad (medido con DAS) y eventos adversos. Se tomó el menor valor de certeza de la evidencia que fue muy baja.
Valores ¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad importantes <input type="radio"/> Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes <input checked="" type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni		El panel considera que los desenlaces como actividad de enfermedad y remisión son críticos y reflejarían el efecto de las terapias sobre la enfermedad de los pacientes.

<p>variabilidad importantes o No hay hay variabilidad o incertidumbre importante</p>		<p>Sin embargo tambien existirian otros desenlaces importantes para los pacientes como la calidad de vida (autocuidado, desempeño laboral o académico), la funcionalidad y el alivio del dolor. Además consideró que la importancia otorgada a cada desenlace varía de acuerdo a condición laboral y al tipo de asegurado.</p> <p>Por ejemplo, aquellos asegurados que trabajan considerarán como muy importante la calidad de vida y la funcionalidad que mejore el desempeño laboral.</p>
<p>Balance de efectos El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?</p>		
<p>JUICIO</p> <p>o Favorece la comparación o Probablemente favorece la comparación o No favorece la intervención ni la comparación ● Probablemente favorece la intervención o Favorece la intervención o Varía o No lo sé</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p> <p>El panel consideró que para pacienets con AR que no recibieron ningún tratamiento DMARD sintético previo la elección de Mtx no generaria mayores beneficios pero si podria generar menores daños que el inicio con cualquier otra monoterapia. Al ser la certeza de la evidencia muy baja, se consideró que el balance probablemente favorece la intervención.</p>
<p>Recursos necesarios ¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros despreciables ● Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ No lo sé 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Dosis</th> <th>Sector</th> <th>Costo unitario</th> <th>Esquema total/mes</th> <th>Costo Total/mes</th> <th>Razón</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MTX</td> <td>2.5 mg</td> <td>Público</td> <td>0.18</td> <td>40</td> <td>7.2</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>SSZ</td> <td>500 mg</td> <td>Público</td> <td>1.1</td> <td>60</td> <td>66</td> <td>9.2</td> </tr> <tr> <td>LF</td> <td>20 mg</td> <td>Privado</td> <td>1.53</td> <td>30</td> <td>45.9</td> <td>6.4</td> </tr> <tr> <td>HCQ</td> <td>400 mg</td> <td>Público</td> <td>1.42</td> <td>30</td> <td>42.6</td> <td>5.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fuente: Observatorio de precios - DIGEMID</p>						Fármaco	Dosis	Sector	Costo unitario	Esquema total/mes	Costo Total/mes	Razón	MTX	2.5 mg	Público	0.18	40	7.2	1.0	SSZ	500 mg	Público	1.1	60	66	9.2	LF	20 mg	Privado	1.53	30	45.9	6.4	HCQ	400 mg	Público	1.42	30	42.6	5.9	<p>Un tratamiento adecuado del paciente con AR que modifique historia natural de esta enfermedad podría generar un ahorro de recursos médicos y económicos para el paciente y ESSALUD al prevenir el desarrollo de discapacidades propias de esta enfermedad. Sin embargo el panel considero que el tratamiento en monoterapia con MTX sería el de menor coste por lo cual podría generar ahorros moderados.</p>
	Fármaco	Dosis	Sector	Costo unitario	Esquema total/mes	Costo Total/mes	Razón																																			
	MTX	2.5 mg	Público	0.18	40	7.2	1.0																																			
	SSZ	500 mg	Público	1.1	60	66	9.2																																			
	LF	20 mg	Privado	1.53	30	45.9	6.4																																			
HCQ	400 mg	Público	1.42	30	42.6	5.9																																				

Costo-efectividad
 ¿La costo-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ Ningún estudio incluido 		

Equidad
 ¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente ningún impacto <input checked="" type="radio"/> Probablemente aumentado <input type="radio"/> Aumentado <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		El panel consideró que una correcta decisión del inicio y esquema de tratamiento para todos los asegurados a quienes se les diagnostique oportunamente AR tendrían la oportunidad de ser tratados con terapias modificadoras de la enfermedad. Siendo que el Mtx es un medicamento ya disponible esta opción podría ser indicado sin mayores distinciones ni barreras de tipo económico, geográfica o cultural, con lo cual favorecería la equidad en el tratamiento de esta enfermedad.
Aceptabilidad ¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		
Viabilidad ¿Es factible implementar la intervención?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		el panel considero que es factible el uso de las diferentes alternativas de tratamiento con DMARD pues se encuentran disponibles en el petitorio de ESSALUD.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grande	Moderada	Pequeña	Trivial		Varía	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningún estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay hay variabilidad o incertidumbre importante			
BALANCE DE EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No lo sé
RECURSOS NECESARIOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
COSTO-EFECTIVIDAD	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Ningún estudio incluido
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
VIABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional a favor de la intervención o la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
○	○	○	●	○

CONCLUSIONES

Recomendación

En pacientes con diagnóstico de AR, se recomienda iniciar monoterapia con metotrexate como tratamiento de primera elección.

Cuando se inicie el tratamiento con metotrexate, se debe añadir siempre ácido fólico a una dosis mínima de 5 mg por semana

En aquellos pacientes que tengan contraindicación para usar metotrexate, o tengan que suspenderlo por los efectos adversos; se sugiere iniciar monoterapia con leflunomida o sulfasalazina, como terapias alternativas

Justificación

El MTX es tan efectivo como cualquier otra alternativa de FARMEsc y es el de menor costo.

Consideraciones del subgrupo

De acuerdo al inserto de los medicamentos.

Consideraciones de implementación

Los tratamientos deberían ser administrados y monitoreados por un médico especialista con experiencia en su uso.

Supervisión y evaluación

el indicador para evaluar el alcance de esta recomendación sería:

paciente con inicio de tratamiento con monoterapia/ paciente con AR de reciente diagnóstico sin tratamiento previo. (indicador de calidad > 90%).

Prioridades de investigación

Se recomendaría realizar estudios dentro de EsSalud para evaluar impacto de los tratamientos con FARMEsc en pacientes con AR, para comprobar la eficacia y la seguridad de los mismos, y/o reconocer subgrupos que podrían beneficiarse o perjudicarse ya sea con la monoterapia

Pregunta 7: En pacientes con AR en los que se decide administrar terapia combinada, ¿Cuál terapia combinada con FARMEsc es la más clínicamente efectiva y segura?

Tabla GRADE

Autor: David Garcia

Bibliografía: Graudal N, Hubeck-Graudal T, Tarp S, Christensen R, Jürgens G. Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. PloS One. 2014;9(9):e106408

Certeza de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia triple	Terapia doble	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Erosión radiográfica												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	60/120 (50%)	55/110(50%)	-	MD 0,14 [-0,003 a 031]	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Se bajó un nivel por alto riesgo de sesgo en el estudio de Calgunery et al.
- b. Se bajó un nivel porque la RS evalúa evidencia indirecta para la comparación de terapias dobles con terapias triples.
- c. Se bajó un nivel por imprecisión: Intervalo de confianza muy amplio

Autor: David Garcia

Bibliografía: Ghosh B, Halder S, Ghosh A, Dhar S. Early rheumatoid arthritis: clinical and therapeutic evaluation in a tertiary care centre in India. Indian J Rheumatol. Junio de 2008;3(2):48-51.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SSZ, HCQ	MTX, HCQ	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión (DAS28) a los 6 meses												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	20/54	14/56	RR 0.1,48 (0.84 a 2.62)	120 más por 1000 (de 40 menos a 405 más)	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Actividad de la enfermedad (DAS28) a los 6 meses												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	54	56	-	MD 0.8 menos (1.4 a 0.2 menos)	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Se bajó un nivel por alto riesgo de sesgo por falta de ocultamiento de la asignación.
- b. Se bajó un nivel por imprecisión pues el Intervalo de confianza cruza el 1.

Autor: David Garcia

Bibliografía: Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. 2017(1468-2060 (Electronic)).

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MTX, LFN	MTX, SSZ	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión (DAS28) a los 6 meses												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	82/94(87.2%)	83/98(84.7%)	RR 1.03 (0.92 a 1.15)	25 más por 1000 (desde 68 menos a 127 más)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Remisión (DAS28) a los 12 meses												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	58/93(62.4%)	63/98(64.3%)	RR 0.97 (0.78 a 1.2)	19 menos por 1000 (desde 141 menos a 129 más)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Actividad de la enfermedad (DAS28) a los 6 meses												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	Serio ^b	ninguno	85	90	-	MD 0.4 alta (0.05 menor a 0.75 mayor)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Actividad de la enfermedad (DAS28) a los 12 meses												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	94	98	-	MD 0.2 alta (0.24 menor a 0.64 mayor)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Funcionalidad (HAQ) a los 6 meses												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	94	98	-	MD 0.1 más alto (0.007 bajo a 0.27 mayor)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Funcionalidad (HAQ) a los 12 meses												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MTX, LFN	MTX, SSZ	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	85	90	-	MD 0.1 más alto (0.09 bajo a 0.29 mayor)	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Abandono por eventos adversos												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio	ninguno	0/91 (0%)	2/93 (2,2%)	RR 0.51 (0.05 a 5.48)	11 menor por 1000 (desde 10 menos a 96 más)	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	IMPORTANTE

a. Se bajó un nivel por alto riesgo de sesgo pues no se describe la generación de la secuencia de asignación.

b. Se bajó un nivel por imprecisión por muy poco número de eventos.

Autor: David Garcia

Bibliografía: Calguneri M, Pay S Fau - Caliskaner Z, Caliskaner Z Fau - Apras S, Apras S Fau - Kiraz S, Kiraz S Fau - Ertenli I, Ertenli I Fau - Cobankara V, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. (0392-856X (Print))

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SSZ, HCQ	MTX, HCQ	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión (ACR) a los 6 meses												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	27/60(45%)	37/60(61.7%)	RR 0.72 (-0.343 a 0.009)	173 más por 1000 (de 828 menos a 611 más)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Se bajó un nivel por alto riesgo de sesgo por falta de ocultamiento de la asignación.
- b. Se bajó un nivel por imprecisión pues el Intervalo de confianza cruza el 1.

Marcos: Evidence to decision (EtD): De la evidencia a la recomendación

Pregunta 11: En pacientes con artritis reumatoide, ¿Cuál es la terapia combinada de DMARD sintéticos convencionales más eficaz y segura?

POBLACIÓN: Población adulta con diagnóstico de artritis reumatoide

INTERVENCIÓN: Terapia combinada FARMEsc

COMPARADOR: Terapia combinada FARMEsc

DESENLACES PRINCIPALES: Remisión, actividad de la enfermedad, funcionalidad, calidad de vida, erosión radiográfica y efectos adversos

ESCENARIO: EsSalud

PERSPECTIVA: Recomendación tratamiento– poblacional

CONFLICTOS DE INTERESES: Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta.

Problema ¿El problema es una prioridad?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Cuando el paciente falla al tratamiento con monoterapia, debe de pasar a terapia combinada.
Efecto deseable ¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño		Podrían variar los efectos deseables en subgrupos específicos

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		
Efectos no deseables ¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados no deseables?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No se sabe 		No existe evidencia disponible para este tópico salvo para lo que se refiere a la tasa de abandono por eventos adversos
Certeza de evidencia ¿Cuál es la certeza global de evidencia?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No incluye estudios 		Según GRADE la certeza es muy baja
Valores ¿Existe una incertidumbre importante o variabilidad en cuanto a la cantidad de personas que valoran los desenlaces principales?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Importante incertidumbre o variabilidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente importante incertidumbre o variabilidad <input type="radio"/> Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad <input type="radio"/> No importante incertidumbre o variabilidad 		Los pacientes preferirían no tomar tantas pastillas. Los pacientes suelen pensar que a más pastillas mayor número de efectos adversos. La gran mayoría de los pacientes toma su medicación en función a sus síntomas.

Balance de los efectos		
¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni a la intervención ni a la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No se sabe		No hay evidencia disponible
Recursos requeridos		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Grandes costos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Grandes ahorros <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe		A mayor número de medicamentos, mayor costo, pero el costo no sería tan considerable debido a que estos medicamentos suelen ser relativamente baratos.
Certeza de la evidencia de recursos requeridos		
¿Cuál es la certeza de la evidencia de requerimientos de recursos (costos)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy bajo <input type="radio"/> Bajo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> No incluye estudios		No se encontraron estudios sobre la certeza de la evidencia de los recursos requeridos.
Costo efectividad		
¿La costo efectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No incluye estudios 		<p>No se encontró estudios al respecto.</p>
<p>Equidad ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reducida <input checked="" type="radio"/> Probablemente reducida <input type="radio"/> Probablemente no impacta <input type="radio"/> Probablemente incrementada <input type="radio"/> Incrementada <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 		<p>No todos los centros de salud tendrían todos los medicamentos disponibles ni personal médico especialista para prescribir los medicamentos.</p>
<p>Aceptabilidad ¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 		<p>Todos los médicos o la gran mayoría aceptarían usar terapia combinada cuando este indicada usarla</p>
<p>Factibilidad ¿Es factible la implementación de la intervención?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>

<p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe </p>		<p>La intervención es factible, pero podría ser que en algunos centros de salud no puedan adquirirlo o no se cuenta con los recursos para la adquisición de los medicamentos.</p>
---	--	---

CONCLUSIONES

Recomendación

En pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide, se sugiere utilizar una terapia combinada doble (MTX más SSZ o MTX más HCQ ó MTX más LEF) en el contexto de una respuesta inadecuada a la monoterapia o en casos de pobre pronóstico como terapia inicial, según las características individuales de los pacientes y el criterio médico.

En pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide, se sugiere utilizar una terapia combinada triple (MTX más HCQ más SSZ), en el contexto de una respuesta inadecuada a la terapia combinada doble o respuesta inadecuada a monoterapia cuando exista factores de pobre pronóstico; y según criterios médico

Consideración de subgrupos

Es probable que los centros de menor complejidad no cuenten con alguno de los medicamentos considerados en esta revisión.

Consideraciones de implementación

Se considera la necesidad de que los medicamentos se hallen disponibles en todo entorno de atención en el cual se atiendan a pacientes con artritis reumatoide.

Monitoreo y evaluación

Será importante la monitorización continua de los pacientes a los que se les administre terapia combinada, especialmente en aquellos pacientes en los que

Prioridades de investigación

- Revisiones sistemáticas que evalúen terapias combinadas con FARMEsc y consideren desenlaces críticos como actividad de la enfermedad, remisión, funcionalidad.
- Evaluación y reporte de eventos adversos de la combinación de FARMEsc

Pregunta 8: En pacientes con artritis reumatoide, ¿el uso de corticoides sistémicos es clínicamente efectivo y seguro?

Tabla GRADE

Autor(es): Jorge Huaranga Marcelo

Pregunta: Corticoides sistémicos comparado con No usar corticoides sistémicos para pacientes con artritis reumatoide

Bibliografía: Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):1102-7.

Centre NG. Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management. . London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2018 Jul. ;NICE Guideline, No. 100.

Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewe R, Buch MH, Smolen JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):510-5.

Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):1010-4.

Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(1):Cd006356.

Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):1102-7

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Corticoides sistémicos	No usar corticoides sistémicos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión (seguimiento: rango 6 meses a 2 años ; evaluado con : ACR)												
6	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	En los ECAs que comparan CS más FARMEsc vs FARMESC, se encontraron mejores tasas de remisión cuando se adicionó CS (rango: 44.8% a 76.7%) en comparación con la monoterapia sin CS (rango: 27.8% a 33.3%).				⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses ; evaluado con : ACR y DAS)												
8	ensayos aleatorios	serio ^a	muy serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	En general los resultados de los ECAs que evaluaron el uso de CS combinado con FARMEsc fueron mixtos, pero mostrando una tendencia de tener una mejor respuesta con el uso de CS combinado con FARMEsc en comparación con FARMEsc solo.				⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Progresión radiográfica (seguimiento: rango 12 meses a 24 meses ; evaluado con : Diferencia de porcentaje de tasa de progresión radiológica anual)												
14	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^c	no es serio	no es serio	ninguno			-	MD 0.7 menor (1.12 menor a 0.29 menor)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
Riesgo de Infección (seguimiento: rango 2 semanas a 4 años)												
42	estudios observacionales	no es serio	serio ^d	no es serio	no es serio	ninguno			RR 1.67 (1.49 a 1.87)	2 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Osteoporosis: región lumbar (seguimiento: rango 3 meses a 2 años ; evaluado con : Escala de Sharp)												
7	ensayos aleatorios	muy serio ^e	serio ^f	no es serio	no es serio	ninguno			-	SMD 0.48 SD menor (0.82 menor a 0.15 menor)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Mortalidad Cardiovascular (seguimiento: rango 12 meses a 5 años)												
2	non-randomised studies	serio ^g	serio ^h	no es serio	no es serio	ninguno		100 participantes	HR 2.03 (1.25 a 3.32) [Mortalidad Cardiovascular]	24 más por 1000 (de 6 más a 53 más)	⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	CRÍTICO
							-	2.4%				

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo; SMD: Diferencia media estandarizada; HR: Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

- a. En la mayoría de ECA la generación de la secuencia aleatoria es poco clara, además el ocultamiento también es poco claro; sin embargo, el cegamiento de los participantes, del personal y de los evaluadores de los resultados, es adecuado en la mayoría de los estudios.
- b. Los estudios son muy heterogéneos, no es posible realizar meta-análisis. Sólo es posible realizar un análisis narrativo de la evidencia encontrada
- c. Aproximadamente un tercio de los ECA no cruzan la línea de no efecto, mientras que el resto si lo hace. Los intervalos de confianza no se sobreponen del todo. Sin embargo, no existe ningún estudio que muestren algún efecto negativo de la intervención
- d. En los estudios de cohorte, cuando se toma en cuenta los estimados puntuales y los intervalos de confianza se observa una leve a moderada heterogeneidad, que contraste con la heterogeneidad estadística. En los estudios caso-control la heterogeneidad es mínima considerando los estimados puntuales y los intervalos de confianza, pero la heterogeneidad estadística es importante.
- e. La mayoría de los ECAs tuvieron alto riesgo de sesgo en el cegamiento de los participantes, personal de salud y evaluadores de los resultados. EL riesgo de sesgo fue bajo para los dominios de aleatorización. Por otro lado, algunos ECAs fueron análisis por intención a tratar y otros por protocolo.
- f. SE encontró una heterogeneidad importante, pues tanto los estimados puntuales como los IC no se sobreponían del todo y además el estadístico I² era bastante alto.
- g. Los estudios fueron 2 cohortes prospectivas de seguimiento largo entre 5 a 10 años. El riesgo de sesgo estaría en relación a las perdidas o retiros de los participantes
- h. Un estudio cruza la línea de no efecto y el otro no lo hace.

Marcos: Evidence to decision (EtD): De la evidencia a la recomendación

¿Debería usarse Corticoterapia vs No corticoterapia (placebo u otros) para Artritis reumatoide con tratamiento DMARD?

POBLACIÓN: Artritis reumatoide con tratamiento DMARD
INTERVENCIÓN: Corticoterapia
COMPARACIÓN: No corticoterapia (placebo u otros)
DESENLACES Remisión en la actividad de la enfermedad; Diferencia en la funcionalidad; Eventos Adversos;
PRINCIPALES:
ESCENARIO: EsSalud
PERSPECTIVA: Poblacional
CONFLICT OF INTERESTS: Los participantes refieren no tener conflictos de interés

Evaluación

Problema ¿El problema es una prioridad?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		La elección del tratamiento complementario con o sin corticoides sistémicos para pacientes con AR que reciben algún tratamiento con DMARD es una prioridad para lograr un mejor control de la enfermedad.
Efectos deseables ¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño	Ver tabla GRADE de la pregunta N° 8	Entre las evaluaciones basal y de seguimiento (3 meses):

<ul style="list-style-type: none"> ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No lo sé 		<p>En DAS la DCI es 1. En HAQ la DCI es 0.22</p> <p>Los beneficios podría estar a favor del tratamiento con corticoides sobretodo para el resultado funcionalidad.</p>
<p>Efectos indeseables ¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?</p>		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderada ● Pequeña ○ Trivial ○ Varía ○ No lo sé 	Ver tabla GRADE de la pregunta N° 8	Considerando el seguimiento a corto plazo los EA podrian ser equiparables. Sin embargo a largo plazo los EA podriar variar y ser importantes y dependeran de la dosis así como del tiempo de uso.
<p>Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?</p>		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido 	Ver tabla GRADE de la pregunta N° 8	
<p>Valores ¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales?</p>		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Incertidumbre o variabilidad importantes ○ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ○ Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes 		<p>Los desenlaces críticos como RA, funcionalidad y EA son bien valorados por los medicos tratantes y los pacientes. Uno de los scores más utilizados para medir RA es el CDAI asi como el DAS28 en la práctica clínica diaria.</p> <p>El panel consideró que existen otros desenlaces importantes para los pacientes como la calidad de</p>

<ul style="list-style-type: none"> ● No hay hay variabilidad o incertidumbre importante 		vida (autocuidado, desempeño laboral o académico) y el alivio del dolor.
Balance de efectos ¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ● Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No lo sé 		Es importante considerar que a mayor dosis podría generar mayor beneficio sin embargo tambien podria generar mayor eventos adversos. Sin embargo en AR se prefiere el uso de dosis bajas. El descenso de dosis dependerá del inicio del efecto del DMARD usado. Siempre considerar las comorbilidades y riesgos individuales de los pacientes para el desarrollo de EA por el uso de corticoides.
Recursos necesarios ¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ○ Costos moderados ● Costos y ahorros despreciables ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ No lo sé 		Los medicamentos son disponibles.
Costo-efectividad ¿La costo-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Ningún estudio incluido 		
<p>Equidad ¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?</p>		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente ningún impacto <input type="radio"/> Probablemente aumentado <input checked="" type="radio"/> Aumentado <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé 		<p>El panel consideró que una correcta decisión del inicio y esquema de tratamiento podrían apoyar a que todos los asegurados a quienes se les diagnóstique reciban oportunamente terapias modificadoras de la enfermedad.</p> <p>Es importante que los pacientes sean oportunamente referidos a los niveles de atención donde se pueda contar con el especialista que inicie y controle el tratamiento.</p>
<p>Aceptabilidad ¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?</p>		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé 		<p>El medicamento es de uso común.</p>
<p>Viabilidad ¿Es factible implementar la intervención?</p>		

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		La disponibilidad de los medicamentos es variable a nivel nacional y de acuerdo a la presencia de especialistas que los manejen según el nivel de atención.

Resumen de juicios

PROBLEMA	JUICIO						
	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grande	Moderada	Pequeña	Trivial		Varía	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningún estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay hay variabilidad o incertidumbre importante			
BALANCE DE EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No lo sé
RECURSOS NECESARIOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
COSTO-EFECTIVIDAD	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Ningún estudio incluido
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
VIABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé

Tipo de recomendación

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional a favor de la intervención o la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
○	○	○	●	○

Conclusiones

Recomendación

En pacientes adultos con artritis reumatoide en tratamiento de inicio con DMARD, se podría complementar con corticoides sistémicos (prednisona) a dosis bajas.

En pacientes adultos con artritis reumatoide que presentan falla al tratamiento DMARD, se podría complementar con corticoides sistémicos (prednisona).

Consideraciones del subgrupo

En pacientes adulto con AR que necesitan modificar el DMARD por EA el nuevo esquema de tratamiento se podría complementar con corticoides sistémicos.

Considerar que existen pacientes con comorbilidades en quienes el uso de corticoides estaría contraindicado.

El uso de MP parenteral podría ser administrado en pacientes con actividad severa y/o compromiso sistémico o extrarticular.

Supervisión y evaluación

Monitorizar y reportar potenciales EA del uso de corticoides.

Prioridades de investigación

Efectos adversos

Efectividad del uso parenteral de corticoides en pacientes con AR.

Pregunta 9: En pacientes con artritis reumatoide, ¿el uso de corticoides locales intraarticulares es clínicamente efectivo y seguro?

Tabla GRADE

Autor(es): Naysha Becerra Chauca

Pregunta: Metotrexate + Glucocorticoide intraarticular comparado con Solo Metotrexate para pacientes con AR

Bibliografía: Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(1):64-71.

Evaluación de la certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Metotrexate + Glucocorticoide local	Solo Metotrexate	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cambio en la duración de rigidez matutina (min) (seguimiento: 3 meses)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	-62.6	-36.8	-	MD 25.8 menos (24.78 menos a 26.82 menos)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cambio en el Visual Analog Score (seguimiento: 3 meses)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	-15.6	-11.3	-	MD 4.3 menos (5.06 menos a 3.54 menos)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cambio en el Nº Articulaciones inflamadas												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	-7.3	-4.5	-	MD 3 menos (3.53 menos a 2.47 menos)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. Se bajó 2 niveles por riesgo de sesgo poco claro en los siguientes dominios: ocultación de la asignación, cegamiento de participantes y personal, datos incompletos, notificación selectiva de resultados
- b. Se bajó un nivel por tamaño de muestra muy pequeño

Marcos: Evidence to decision (EtD): De la evidencia a la recomendación

Pregunta 10.

En pacientes con artritis reumatoide, ¿se debería usar corticoides locales como parte del tratamiento?

POBLACIÓN:	Pacientes con artritis reumatoide (AR) que están iniciando un tratamiento nuevo con DMARD
INTERVENCIÓN	Corticoides intra-articulares (IA)
COMPARADOR:	Placebo o control
RESULTADOS PRINCIPALES:	Actividad de enfermedad medida con DAS 28, Funcionalidad HAQ, Escala de Dolor VAS, Efectos adversos
CONTEXTO:	EsSalud
PERSPECTIVA:	Recomendación clínica – poblacional
CONFLICTO DE INTERÉS	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta.

Problema ¿Es el problema una prioridad?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		Los corticoides IA son ampliamente usados en la práctica clínica para el manejo de las articulaciones activas en pacientes con AR; sin embargo, en términos de efectividad y daños adversos no se cuenta con evidencia objetiva en esta población. Por ello, el GEG concluyó que esta pregunta, a pesar de su amplia utilización en el campo clínico, merece ser evaluada para establecer sus beneficios y posibles daños en base a evidencia por ser una intervención importante al ayudar a la disminución de la sinovitis en pacientes con AR.
Efectos Deseables ¿Cuán sustanciales son los efectos deseables anticipados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<p>○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé</p>	<p>Los ECA evidencian:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejora en la actividad de la enfermedad con el uso de corticoides intraarticulares hasta las 12 semanas post-inyección. (1 estudio con rimexolona de 10 a 40 mg/articulación, el otro estudio con triamcinolona 40mg/articulación – DAS 28, el otro Metilprednisolona 30 – 300 mg/paciente - VAS) (32-34). • Disminución estadísticamente significativa de articulaciones inflamadas (1 estudio con Metilprednisolona 30 – 300 mg/paciente y el otro estudio con triamcinolona 40mg/articulación) (32, 33). • Disminución en el VAS score para dolor (1 estudio con triamcinolona 40mg/articulación) (33). • Disminución del HAQ score – no fue posible calcular significancia estadística (1 estudio con Metilprednisolona 30 – 300 mg/paciente y el otro estudio con triamcinolona 40mg/articulación) (32, 33). • Disminución estadísticamente significativa de los minutos de rigidez matutina (1 estudio con Metilprednisolona 30 – 300 mg) (32). 	<p>El GEG consideró que la evidencia encontrada era escasa debido a que provenía de estudios primarios con muestras pequeñas y de diferentes tipos de corticoide, pero que mostraban una tendencia a favorecer el uso de corticoides IA. El panel de expertos añadió, en base a su experiencia clínica, que el uso de los corticoides IA es beneficioso para pacientes con AR y esto se ve reflejado en algunos estudios observacionales donde se evalúa la efectividad de los corticoides IA, pero no en nuestra población objetivo. Dada la tendencia favorable del uso de corticoides IA en un cuerpo de evidencia escaso y los beneficios evidenciados en experiencia clínica, el GEG decidió juzgar como PEQUEÑO los efectos deseables de esta intervención.</p>										
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="497 920 741 1011">Desenlace</th> <th data-bbox="741 920 949 1011">Metotrexate + Glucocorticoide local</th> <th data-bbox="949 920 1079 1011">Solo Metotrexate</th> <th data-bbox="1079 920 1346 1011">Diferencia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="497 1011 741 1174">Cambio en la duración de rigidez matutina (min) (seguimiento: 3 meses)</td> <td data-bbox="741 1011 949 1174">-62.6</td> <td data-bbox="949 1011 1079 1174">-36.8</td> <td data-bbox="1079 1011 1346 1174">MD 25.8 menos (33.54 menos a 18.06 menos)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="497 1174 741 1297">Cambio en el Visual Analog Score para actividad de la enfermedad</td> <td data-bbox="741 1174 949 1297">-15.6</td> <td data-bbox="949 1174 1079 1297">-11.3</td> <td data-bbox="1079 1174 1346 1297">MD 4.3 menos (0.56 menos a 2.01 menos)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlace	Metotrexate + Glucocorticoide local	Solo Metotrexate	Diferencia	Cambio en la duración de rigidez matutina (min) (seguimiento: 3 meses)	-62.6	-36.8	MD 25.8 menos (33.54 menos a 18.06 menos)	Cambio en el Visual Analog Score para actividad de la enfermedad	-15.6	-11.3	MD 4.3 menos (0.56 menos a 2.01 menos)
Desenlace	Metotrexate + Glucocorticoide local	Solo Metotrexate	Diferencia									
Cambio en la duración de rigidez matutina (min) (seguimiento: 3 meses)	-62.6	-36.8	MD 25.8 menos (33.54 menos a 18.06 menos)									
Cambio en el Visual Analog Score para actividad de la enfermedad	-15.6	-11.3	MD 4.3 menos (0.56 menos a 2.01 menos)									

	(seguimiento: 3 meses)				
	Cambio en el N° Articulaciones inflamadas	-7.3	-4.5	MD 3 menos (3.55 menos a 2.45 menos)	
Se presenta tabla de evidencia para 3 desenlaces de un solo ECA de Conaghan 2003 (32) donde se utilizó Metilprednisolona 30 – 300 mg, del que se logró obtener IC en base a los datos ofrecidos (Media y SE de línea base y evaluación a los 3 meses)					
Efectos indeseables					
¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables anticipados?					
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES	
<input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>La evidencia de efectos adversos proviene de un ECA Haugeberg 2010 (35) adicionalmente se decidió incluir una cohorte Jensen 2013 (36) proveniente del estudio CIMESTRA (37) para ampliar la discusión.</p> <p>El ECA de Haugeberg 2010 (35) que usó metilprednisolona 30 – 300 mg/paciente) señala que el uso de corticoide IA en pacientes con AR produce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor pérdida de densidad ósea medida, a los 3 meses, en falange proximal completa dígitos 2-5 y falange proximal dígitos 2-5 en comparación de no usar, estadísticamente significativo. • Menor pérdida de densidad ósea medida, a los 3 meses, en Ambas manos y en Falange metacarpiana distal MCP 2-5 en comparación de no usar, pero no es estadísticamente significativo. <p>La cohorte de Jensen 2013 (36) señala que el uso de corticoide IA no se evidenció pérdida significativa de densidad mineral ósea. Es un estudio de un solo brazo donde todos recibieron Betamethasone 7 mg/ml.</p> <p>Diversos estudios observacionales, a pesar de no haber sido realizados exclusivamente en pacientes con AR, nos orientan en torno a los posibles efectos secundarios del uso de corticoide IA.</p> <p>Entre los efectos adversos reportados se encuentran:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Locales (38): <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones en lugar de inyección (muy raro, pero se ha evidenciado que la cadera es la región donde se da con mayor frecuencia. 			<p>La evidencia en relación a efectos adversos del uso de corticoides IA en pacientes con AR es escasa y poco concluyente; sin embargo, la bibliografía los reconoce y reporta eventos adversos leves, moderados y hasta severos. El panel de expertos sostiene que estos efectos son muy infrecuentes en la práctica clínica y que, de darse, se debería a una inadecuada técnica del procedimiento. Por lo que advierte que este tipo de procedimientos debería realizarse por médicos con experiencia y con las técnicas adecuadas. A pesar de la infrecuencia de estos efectos en la práctica clínica, el panel de expertos toma en cuenta la escasa, pero existente evidencia sobre efectos adversos de los corticoides IA, considerando las altas dosis que se utilizaron en los estudios citados en pacientes con AR y los reportes de la bibliografía sobre eventos moderados y severos y, por ende, decide juzgar de manera conservadora los efectos adversos como MODERADO.</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia de la piel degeneración de epidermis y dermis) e hipopigmentación • Calcificaciones intraarticulares y periarticulares • Necrosis avascular, destrucción articular, tendinopatía, dislocación articular (poco común, rara o muy rara) • Sistémicos (39): <ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemia post inyección • Síndrome de Cushing (usualmente después de inyecciones repetidas, más reportado con el uso de acetodina de triamcinolone) • Supresión de cortisol sérico temporal (recuperación de 2 a 4 semanas) • Entre otros. 	
<p>Certeza de la Evidencia ¿Cuál es la Certeza global de la evidencia de los efectos?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy Baja ○ Baja ○ Moderado ○ Alta ○ No se incluyeron estudios 	<p>Se presentan la evaluación de la certeza de los desenlaces que tenían la información necesaria para hacerlo, provienen de un solo ECA Conaghan 2003 (32) y solo se presentan los desenlaces de eficacia.</p>	<p>Debido a la escasa evidencia encontrada tanto para los desenlaces de eficacia como para los de seguridad y la muy baja certeza de evidencia encontrada en el único estudio que se pudo evaluar mediante la metodología GRADE, el panel de expertos decidió juzgar la evidencia como MUY BAJA. Además, se desconoce el impacto, la incidencia real y el tipo de efectos adversos.</p>

	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	
	Cambio en la duración de rigidez matutina (min) (seguimiento: 3 meses)	Importante	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA ^{a,b}	
	Cambio en el Visual Analog Score para actividad de la enfermedad (seguimiento: 3 meses)	Importante	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA ^{a,b}	
	Cambio en el N° Articulaciones inflamadas	Importante	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA ^{a,b}	
<p>a. Se bajó 2 niveles por riesgo de sesgo poco claro en los siguientes dominios: ocultación de la asignación, cegamiento de participantes y personal, datos incompletos, notificación selectiva de resultados</p> <p>b. Se bajó un nivel por tamaño de muestra muy pequeño</p>				
<p>Valores ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto las personas valoran los desenlaces principales?</p>				
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN		CONSIDERACIONES ADICIONALES	
<p>○ Importante incertidumbre o variabilidad</p> <p>○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad</p> <p>○ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante</p>	<p>El estudio de Sanderson 2010 (31) elaboró una lista de los desenlaces priorizados por los pacientes con AR. Dicho estudio se realizó en Inglaterra y a través de entrevistas a profundidad (n=26) con los pacientes se identificó 63 desenlaces importantes para ellos, que luego fueron priorizados a través de una encuesta (n=254). El desenlace más importante para los pacientes fue “Menos dolor” seguido de “Hacer cosas del diario”, “No más daño en articulaciones”, “Mayor movilidad”, “disfrutar de la vida”, “mayor independencia física”, “Menos fatiga”, y “Posibilidad de hacer las cosas que se desean”. En general, se puede concluir que los pacientes buscan sentirse bien y mejorar su calidad de vida.</p>		<p>El estudio de Sanderson (31), nos indica que los pacientes con AR priorizan desenlaces de bienestar general con múltiples factores involucrados como dolor, movilidad, capacidad funcional, menor actividad de la enfermedad, entre otros. Esta evidencia es aceptada y corroborada por el panel de expertos.</p> <p>Los desenlaces evaluados reflejan los desenlaces priorizados por los pacientes, por ende, el panel de expertos decide que NO HAY INCERTIDUMBRE O VARIABILIDAD IMPORTANTE en cuánto las personas valoran los desenlaces priorizados.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ● Sin incertidumbre o variabilidad importante 												
<p>Balance de Efectos ¿El balance entre los efectos deseable e indeseables favorece la intervención o el comparador?</p>												
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES										
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención. ● Favorece la intervención ○ Varía ○ No sé 		<p>Considerando la escasa evidencia con tendencia a favorecer la intervención, la eficacia clínica evidenciada en la experiencia, los posibles efectos adversos moderados pero muy infrecuentes según los expertos, la muy baja certeza de esta evidencia y la importancia que los pacientes le otorgan a su bienestar medido en disminución de dolor y aumento de la movilidad y capacidad funcional (objetivo a los que apunta el uso de corticoides IA), el panel de expertos decida juzgar el balance como que PROBABLEMENTE FAVORECE A LA INTERVENCIÓN</p>										
<p>Recursos requeridos ¿Cuán grandes son los recursos requeridos? (costos)</p>												
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES										
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos Grandes ○ Costos Moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ● Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé 	<p>No se tiene información exacta de los costos de los recursos requeridos, lo que se tiene son los costos unitarios de cada medicamento.</p> <table border="1" data-bbox="667 1023 1167 1318"> <thead> <tr> <th>CORTICOIDE</th> <th>PRECIO UNITARIO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Triamcinolona 40Mg/ml</td> <td>52.54</td> </tr> <tr> <td>Metilprednisolona 500 iny</td> <td>7.32</td> </tr> <tr> <td>Betametasona 4mg/ml</td> <td>7.5</td> </tr> <tr> <td>Prednisona 5mg tab</td> <td>0.03</td> </tr> </tbody> </table>	CORTICOIDE	PRECIO UNITARIO	Triamcinolona 40Mg/ml	52.54	Metilprednisolona 500 iny	7.32	Betametasona 4mg/ml	7.5	Prednisona 5mg tab	0.03	<p>El costo promedio de los corticoides IA en general es bajo. No es un procedimiento de rutina y no todos los pacientes de AR lo necesitan (indicaciones según evaluación clínica), el panel de expertos señala que éstas se dan hasta 3 veces al año por cada paciente, dependiendo de la necesidad del mismo. Por otro lado, en el escenario contrario de no ofrecer la intervención, el costo sería mayor debido a la poca o nula funcionalidad de los pacientes y el deterioro físico que podría provocar la no aplicación de corticoide IA, derivando en hospitalización y hasta discapacidad, con impacto en la productividad laboral individual. El estudio de Cooper 2000</p>
CORTICOIDE	PRECIO UNITARIO											
Triamcinolona 40Mg/ml	52.54											
Metilprednisolona 500 iny	7.32											
Betametasona 4mg/ml	7.5											
Prednisona 5mg tab	0.03											

		(40) señala que el número promedio de ausencias al trabajo debido a AR es de 2.7 a 30 días por año. El GEG, tomando en consideración ambos escenarios, decide juzgar que los recursos necesarios generan AHORROS MODERADOS.
Certeza de Evidencia de recursos requeridos		
¿Cuál es la Certeza de la evidencia de los recursos requeridos (costos)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy Baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> No se incluyeron estudios	No se encontró información acerca de la certeza de los recursos requeridos	
Costo efectividad		
¿El estudio de costo-efectividad de la intervención favorece a la intervención o al comparador?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorezca la intervención. <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No estudios incluidos	No se encontraron estudios de costo-efectividad para el uso de corticoides intraarticulares	
Equidad		
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reducida <input checked="" type="radio"/> Probablemente reducida <input type="radio"/> Probablemente no hay impacto <input type="radio"/> Probablemente incrementado <input type="radio"/> Incrementado <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No sé 		<p>El GEG considera que la inyección IA es un procedimiento que requiere de médicos capacitados en la correcta técnica, profesionales que potencialmente no estén disponibles en todos los establecimientos de EsSalud en todo el Perú. Por ende, el GEG consideró que la intervención no podría ser eficazmente realizada en todos los establecimientos de EsSalud</p> <p>En lugares que no hay médicos capacitados para este procedimiento, el recomendar la intervención produciría una reducción de la equidad por la imposibilidad del acceso para realizar el procedimiento de manera adecuada.</p>
<p>Aceptabilidad ¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No sé 		<p>La inyección IA es un procedimiento ambulatorio, rápido, de bajo costo, pero que requiere de una técnica adecuada. Tomando esto en cuenta el GEG consideró que la intervención sería aceptada por los pacientes y por los médicos. Sin embargo, destaca que la disponibilidad de recurso humano especializado es menor a la necesaria, por lo que la aceptabilidad entre los profesionales de la salud estaría condicionada a su capacidad.</p> <p>Por lo antes mencionado el GEG decide juzgar la aceptabilidad como PROBABLEMENTE SÍ.</p>
<p>Factibilidad ¿La Intervención es factible de implementar?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No sé 		<p>La intervención requiere esencialmente de médicos capacitados en la técnica correcta para asegurar su efectividad, dichos médicos no están disponibles en todas las regiones; sin embargo, se debe tener en cuenta, además, la buena disponibilidad de los insumos en EsSalud y el bajo costos de los mismos.</p> <p>En base a esto, el GEG decidió que PROBABLEMENTE SÍ, la intervención sería viable.</p>
---	--	---

Tipo de recomendación

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

Conclusiones

Recomendación

En pacientes con artritis reumatoide activa en los que se ha iniciado DMARD o en cualquier momento de la enfermedad, que tengan alguna articulación persistentemente inflamada, se sugiere el uso de corticoide intraarticular.

Justificación

El GEG consideró que la evidencia, sumado a la experiencia clínica, muestra una tendencia a favorecer el uso de corticoides IA y que la intervención responde a los valores y preferencias de los pacientes, por ende, decide emitir una **recomendación a favor**, pero tomando en cuenta la muy baja certeza de la evidencia y los posibles efectos adversos decide otorgarle una **recomendación condicional**.

Consideraciones de Subgrupo

El panel señala que se debe tener precaución en el uso de corticoides IA en pacientes con infecciones a repetición, diabéticos no controlados, hipertensos no controlados, anticoagulado, y con úlcera gástrica.

Consideraciones de implementación

La intervención requiere la capacitación de médicos que traten pacientes con AR en la técnica apropiada de inyección IA con corticoides.

Prioridades de Investigación

Se recomienda realizar estudios en EsSalud sobre los beneficios y efectos negativos de los corticoides IA a mediano y largo plazo en pacientes con AR.

Referencias Bibliográficas

1. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(1):64-71.
2. Menon N, Kothari S, Gogna A, Sharma R. Comparison of intra-articular glucocorticoid injections with DMARDs versus DMARDs alone in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(8):673-6.
3. VLIET-DASKALOPOULOU Ev, Jentjens T, Scheffer R, GROUP IRS. Intra-articular rimexolone in the rheumatoid knee: a placebo-controlled, double-blind, multicentre trial of three doses. *Rheumatology*. 1987;26(6):450-3.
4. Haugeberg G, Morton S, Emery P, Conaghan PG. Effect of intra-articular corticosteroid injections and inflammation on periarticular and generalised bone loss in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):184-7.
5. Jensen TW, Hansen MS, Horslev-Petersen K, Hyldstrup L, Abrahamsen B, Langdahl B, et al. Periarticular and generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis: influence of alendronate and intra-articular glucocorticoid treatment. Post hoc analyses from the CIMESTRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1123-9.
6. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Ellingsen T, Andersen LS, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(5):1401-9.
7. Habib GS, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clinical rheumatology*. 2010;29(4):347-56.
8. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clinical rheumatology*. 2009;28(7):749-56.
9. Sanderson T, Morris M, Calnan M, Richards P, Hewlett S. Patient perspective of measuring treatment efficacy: the rheumatoid arthritis patient priorities for pharmacologic interventions outcomes. *Arthritis care & research*. 2010;62(5):647-56.
10. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2000;39(1):28-33.

Pregunta 10: En pacientes con artritis reumatoide que alcanzaron la remisión clínica, ¿Se debería utilizar el ultrasonido como método para confirmar la remisión?

Tabla GRADE

Autor(es): Naysha Becerra-Chauca

Pregunta: Doppler de Poder (+) comparado con Doppler de Poder (-) en pacientes con AR en remisión clínica

Bibliografía: Para recaída y daño estructural: Han J, Geng Y, Deng X, Zhang Z. Subclinical Synovitis Assessed by Ultrasound Predicts Flare and Progressive Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis Patients with Clinical Remission: A Systematic Review and Metaanalysis. The Journal of rheumatology. 2016;43(11):2010-8.

Evaluación de Certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Doppler de Poder +	Doppler de Poder -	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaída o brote en pacientes con remisión clínica (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses)												
5	estudios observacionales	serio a	no es serio b	serio b	no es serio	fuerte asociación	102/230 (44.3%)	51/271 (18.8%)	OR 4.52 (2.61 a 7.84)	323 más por 1,000 (de 189 más a 457 más)	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica (seguimiento: rango 12 meses a 24 meses)												
3	estudios observacionales	no es serio	serio c	no es serio	muy serio d	ninguno	24/73 (32.9%)	3/100 (3.0%)	OR 12.80 (1.29 a 126.81)	254 más por 1,000 (de 8 más a 767 más)	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

Explicaciones

- a. Se decidió disminuir un nivel por riesgo de sesgo de desgaste, medición de desenlaces y ajuste por confusores.
- b. Se decidió disminuir un nivel evidencia indirecta ya que los participantes de los estudios muestran diferentes características (especialmente en discontinuación de tratamiento, tiempo de enfermedad, tiempo de remisión)
- c. Se decidió disminuir un nivel por moderada heterogeneidad encontrada I²=52%
- d. Se decidió disminuir dos niveles por la poca cantidad de eventos y el amplio IC.

Marcos: Evidence to decision (EtD): De la evidencia a la recomendación

En pacientes con AR que alcanzan remisión clínica, ¿Se debería utilizar ultrasonido como método confirmatorio de remisión?

POBLACIÓN:	Pacientes con AR en remisión clínica
INTERVENCIÓN	Evaluación con ultrasonido
COMPARADOR:	Control o no evaluación ecográfica
RESULTADOS PRINCIPALES:	Sensibilidad y Especificidad; Articulaciones inflamadas; Recaída; Progresión estructural
CONTEXTO:	EsSalud
PERSPECTIVA:	Recomendación clínica – poblacional
CONFLICTO DE INTERÉS	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta.

Problema: ¿Es el problema una prioridad?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No sé		<p>Las recomendaciones de EULAR 2013 en cuanto al uso de imágenes en el manejo de pacientes con AR, indican que existe un porcentaje de pacientes que a pesar de estar clasificados clínicamente como en Remisión clínica (con diferentes escalas de medición de actividad de enfermedad) presentan signos imagenológicos de articulaciones activas (41).</p> <p>Teniendo como base que el ultrasonido es un buen método diagnóstico (42) de articulaciones activas el panel consideró importante formular la pregunta para conocer la importancia de la realización de ultrasonido en pacientes con remisión clínica.</p>

Efectos Deseables																						
¿Cuán sustanciales son los efectos deseables anticipados?																						
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																				
<p>○ Trivial</p> <p>○ Pequeño</p> <p>● Moderado</p> <p>○ Grande</p> <p>○ Varía</p> <p>○ No sé</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Desenlace</th> <th colspan="2">Riesgo con PD</th> <th rowspan="2">Efecto Relativo (95% IC)</th> <th rowspan="2">Nº de participantes (Estudios)</th> <th rowspan="2">Certeza de la Evidencia (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>(-)</th> <th>(+)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recaída o brote en pacientes con remisión clínica</td> <td>51/271 18.8%</td> <td>102/230 44.3%</td> <td>OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84</td> <td>501 (9)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW</td> </tr> <tr> <td>Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica</td> <td>3/100 3%</td> <td>24/73 32.8%</td> <td>OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81</td> <td>173 (3)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW</td> </tr> </tbody> </table> <p>Explicaciones</p> <p>a. Se decidió disminuir un nivel por riesgo de sesgo de desgaste, medición de desenlaces y ajuste por confusores.</p> <p>b. Se decidió disminuir un nivel evidencia indirecta ya que los participantes de los estudios muestran diferentes características (especialmente en discontinuación de tratamiento, tiempo de enfermedad, tiempo de remisión)</p> <p>c. Se decidió disminuir un nivel por moderada heterogeneidad encontrada I²=52%</p> <p>d. Se decidió disminuir dos niveles por la poca cantidad de eventos y el amplio IC.</p>	Desenlace	Riesgo con PD		Efecto Relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la Evidencia (GRADE)	(-)	(+)	Recaída o brote en pacientes con remisión clínica	51/271 18.8%	102/230 44.3%	OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84	501 (9)	⊕○○○ VERY LOW	Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica	3/100 3%	24/73 32.8%	OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81	173 (3)	⊕○○○ VERY LOW	<p>No se halló evidencia directa para evidenciar los efectos deseables del ultrasonido para confirmar remisión.</p> <p>La evidencia presentada es indirecta puesto que no responde directamente a nuestra PICO; sin embargo, nos reporta el riesgo de los pacientes en remisión clínica que tuvieron un Doppler de Poder (DP) positivo de presentar dos desenlaces importantes: recaída o erosión ósea, en comparación con pacientes con AR en remisión con PD negativo.</p> <p>El GEG consideró que esta información es relevante en tanto que evidencia la importancia de la realización del ultrasonido en la confirmación de diagnóstico de remisión clínica.</p>
Desenlace	Riesgo con PD		Efecto Relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)				Certeza de la Evidencia (GRADE)														
	(-)	(+)																				
Recaída o brote en pacientes con remisión clínica	51/271 18.8%	102/230 44.3%	OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84	501 (9)	⊕○○○ VERY LOW																	
Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica	3/100 3%	24/73 32.8%	OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81	173 (3)	⊕○○○ VERY LOW																	
Efectos indeseables																						
¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables anticipados?																						
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																				

<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ No sé 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Desenlace</th> <th colspan="2">Riesgo</th> <th rowspan="2">Efecto Relativo (95% IC)</th> <th rowspan="2">Nº de participantes (Estudios)</th> <th rowspan="2">Certeza de la Evidencia (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>con PD (-)</th> <th>con PD (+)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recaída o brote en pacientes con remisión clínica</td> <td>51/271 18.8%</td> <td>102/230 44.3%</td> <td>OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84</td> <td>501 (9)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW</td> </tr> <tr> <td>Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica</td> <td>3/100 3%</td> <td>24/73 32.8%</td> <td>OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81</td> <td>173 (3)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW</td> </tr> </tbody> </table> <p>Explicaciones</p> <p>a. Se decidió disminuir un nivel por riesgo de sesgo de desgaste, medición de desenlaces y ajuste por confusores.</p> <p>b. Se decidió disminuir un nivel evidencia indirecta ya que los participantes de los estudios muestran diferentes características (especialmente en discontinuación de tratamiento, tiempo de enfermedad, tiempo de remisión)</p> <p>c. Se decidió disminuir un nivel por moderada heterogeneidad encontrada $I^2=52\%$</p> <p>d. Se decidió disminuir dos niveles por la poca cantidad de eventos y el amplio IC.</p>	Desenlace	Riesgo		Efecto Relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la Evidencia (GRADE)	con PD (-)	con PD (+)	Recaída o brote en pacientes con remisión clínica	51/271 18.8%	102/230 44.3%	OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84	501 (9)	⊕○○○ VERY LOW	Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica	3/100 3%	24/73 32.8%	OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81	173 (3)	⊕○○○ VERY LOW	<p>No se halló evidencia sobre los efectos adversos del uso de ultrasonido en esta población; sin embargo, el GEG consideró que el ultrasonido, en comparación con no hacer ultrasonido, no tendría efectos negativos en el paciente.</p>
	Desenlace		Riesgo					Efecto Relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la Evidencia (GRADE)												
con PD (-)		con PD (+)																				
Recaída o brote en pacientes con remisión clínica	51/271 18.8%	102/230 44.3%	OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84	501 (9)	⊕○○○ VERY LOW																	
Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica	3/100 3%	24/73 32.8%	OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81	173 (3)	⊕○○○ VERY LOW																	
<p>Certeza de la Evidencia ¿Cuál es la Certeza global de la evidencia de los efectos?</p>																						
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES																		

<ul style="list-style-type: none"> ● Muy Baja ○ Baja ○ Moderado ○ Alta ○ No se incluyeron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Desenlace</th> <th colspan="2">Riesgo con PD</th> <th rowspan="2">Efecto Relativo (95% IC)</th> <th rowspan="2">Nº de participantes (Estudios)</th> <th rowspan="2">Certeza de la Evidencia (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>(-)</th> <th>(+)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recaída o brote en pacientes con remisión clínica</td> <td>51/271 18.8%</td> <td>102/230 44.3%</td> <td>OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84</td> <td>501 (9)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW</td> </tr> <tr> <td>Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica</td> <td>3/100 3%</td> <td>24/73 32.8%</td> <td>OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81</td> <td>173 (3)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW</td> </tr> </tbody> </table>					Desenlace	Riesgo con PD		Efecto Relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la Evidencia (GRADE)	(-)	(+)	Recaída o brote en pacientes con remisión clínica	51/271 18.8%	102/230 44.3%	OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84	501 (9)	⊕○○○ VERY LOW	Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica	3/100 3%	24/73 32.8%	OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81	173 (3)	⊕○○○ VERY LOW	<p>La certeza de la evidencia, evaluada según GRADE es Muy Baja, principalmente porque proviene de estudios observacionales.</p>
	Desenlace	Riesgo con PD		Efecto Relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)		Certeza de la Evidencia (GRADE)																			
		(-)	(+)																							
Recaída o brote en pacientes con remisión clínica	51/271 18.8%	102/230 44.3%	OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84	501 (9)	⊕○○○ VERY LOW																					
Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica	3/100 3%	24/73 32.8%	OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81	173 (3)	⊕○○○ VERY LOW																					

Valores
¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto las personas valoran los desenlaces principales?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ● Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante 		<p>Los pacientes clasificados como en Remisión Clínica valorarían ser evaluados con otra herramienta que les garantice la estabilidad de su salud, por lo que los desenlaces recaída y progresión daño, en estos pacientes, podrían ser bien valorados.</p> <p>Así, el GEG consideró que probablemente no habría incertidumbre o variabilidad importante.</p>

Balance de Efectos
¿El balance entre los efectos deseable e indeseables favorece la intervención o el comparador?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
--------	----------------------------	-----------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención. ● Favorece la intervención ○ Varía ○ No sé 		<p>No existe una comparación directa entre hacer y no hacer ultrasonido, y no se tienen datos de efectos indeseables, pero se debe tomar en cuenta la evidencia indirecta que señala que, en pacientes considerados en remisión clínica, el diagnóstico positivo de sinovitis a través de Doppler de poder aumenta el riesgo de daño estructural y de recaída en el paciente. Por ende, el GEG considera que la evidencia presentada favorece la utilización de ultrasonido como método confirmatorio de remisión de enfermedad.</p>
<p>Recursos requeridos ¿Cuán grandes son los recursos requeridos? (costos)</p>		
<p>JUICIO</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Costos Grandes ● Costos Moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé 	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p> <p>El GEG considera que los recursos necesarios significarían una gran inversión en cuanto se necesitarían la adquisición y/o mantenimiento de equipamiento especial, capacitación de personal y asignación de horas hombre para dicha tarea específica. Sin embargo, se debe tener en cuenta, los costos de no realizar la intervención y mantener el riesgo que el paciente desarrolle daño articular o recaiga, que no solo puede acarrear costos para la institución en términos de recuperación y rehabilitación de la salud sino también para el mismo paciente y su inestable salud que puede afectar su vida laboral.</p> <p>Por ende, el GEG consideró que se requerirían costos moderados.</p>
<p>Certeza de Evidencia de recursos requeridos ¿Cuál es la Certeza de la evidencia de los recursos requeridos (costos)?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Muy Baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> No se incluyeron estudios 		
<p>Costo efectividad ¿El estudio de costo-efectividad de la intervención favorece a la intervención o al comparador?</p>		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorezca la intervención. <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No sé 		
<p>Equidad ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</p>		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reducida <input checked="" type="radio"/> Probablemente reducida <input type="radio"/> Probablemente no hay impacto <input type="radio"/> Probablemente incrementado 		<p>El GEG considera que la utilización del ultrasonido como método confirmatorio de remisión de la enfermedad requiere de médicos capacitados en la técnica correcta, y de profesionales que potencialmente no estén disponibles en todos los establecimientos de EsSalud en todo el Perú. Por ende, el GEG consideró que la intervención no podría ser</p>

<input type="radio"/> Incrementado <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No sé		<p>eficazmente realizada en todos los establecimientos de EsSalud</p> <p>En lugares que no hay médicos capacitados para este procedimiento ni el equipamiento adecuado, el recomendar la intervención produciría una reducción de la equidad por la imposibilidad del acceso para realizar el procedimiento de manera adecuada.</p>
<p>Aceptabilidad ¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No sé		<p>El ultrasonido es un procedimiento rápido, seguro y muy sensible, que brinda la opción de confirmar del estado de remisión, pero requiere de cierto nivel de capacitación.</p> <p>Tomando esto en cuenta, el GEG consideró que la intervención sería aceptada por los pacientes y por los médicos. Sin embargo, destaca que la disponibilidad de recurso humano especializado es menor a la necesaria, por lo que la aceptabilidad entre los profesionales de la salud estaría condicionada a su capacidad en la técnica ecográfica. Por lo antes mencionado el GEG decide juzgar la aceptabilidad como PROBABLEMENTE SÍ</p>
<p>Factibilidad ¿La Intervención es factible de implementar?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No sé		<p>El GEG tomó en cuenta los recursos necesarios para la utilización del ultrasonido como método confirmatorio y consideró que es factible su implementación porque se dispone, de los equipos y los profesionales para realizarlo, aunque señala que éstos pueden y deben ser mejorados y ampliados.</p> <p>En base a esto, el GEG decidió que PROBABLEMENTE SÍ, la intervención sería viable.</p>

Tipo de recomendación

Fuerte recomendación contra la intervención.	Recomendación condicional contra la intervención.	Recomendación condicional para la intervención o la comparación.	Recomendación condicional para la intervención.	Recomendación fuerte para la intervención
○	○	○	●	○

Conclusiones

Recomendación

En pacientes con AR que alcanzan remisión clínica con CDAI, se sugiere realizar ecografía articular con Doppler de Poder para confirmar remisión de actividad de la enfermedad.

Justificación

El GEG consideró el beneficio que supone la utilización de ultrasonido como método confirmatorio en términos de prevención de recaída y daño articular al detectar actividad de enfermedad que con la evaluación clínica no se podría detectar, adicionalmente tomó en cuenta la valoración positiva de los pacientes por confirmar su diagnóstico y la relativa aceptabilidad y aplicabilidad de la intervención, por lo que se decide emitir una recomendación **a favor**. Sin embargo, toma en cuenta que la evidencia presentada es indirecta y de muy baja certeza y los recursos necesarios son moderados por lo que se emite una **recomendación condicional**.

Consideraciones de implementación

El GEG emitió algunas consideraciones para la implementación con relación a los recursos materiales y humanos necesarios.

Un equipo ecográfico inadecuado producirá imágenes ecográficas inadecuadas, por ende, para la adecuada implementación de la intervención serán necesarios equipos ecógrafos de alta resolución con transductores lineales de frecuencia de repetición pulsada (FRP) de 10 – 20 MHz para articulaciones pequeñas y de 10–12-MHz para articulaciones medianas con opciones de Doppler de Poder y de Color y Software para regiones músculo esqueléticas(43-46).

- Se necesita, además, facilitar y fomentar la capacitación de profesionales médicos especialistas en ecografía musculo-esqueléticas Doppler para la evaluación de pacientes con AR en remisión clínica.

Prioridades de Investigación

Se recomienda realizar estudios en EsSalud en pacientes con AR en remisión clínica según CDAI para evaluar efectividad de ecografía como método de confirmación de remisión.

Referencias Bibliográficas

1. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.
2. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSa; 2015.
3. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
4. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
5. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
6. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
7. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
8. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *bmj*. 2016;353:i2016.
9. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *bmj*. 2016;353:i2089.
10. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
11. Centre NG. Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management. . London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2018 Jul. ;NICE Guideline, No. 100:Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519103/>.
12. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016;68(1):1-26.
13. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):960-77.
14. van Steenberg HW, Mangnus L, Reijnerse M, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(10):1824-30.

15. Burgers LE, ten Brinck RM, van der Helm-van Mil AHM. Is joint pain in patients with arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis explained by subclinical inflammation? A cross-sectional MRI study. *Rheumatology*. 2018;58(1):86-93.
16. Boeters DM, Raza K, Vander Helm-van Mil AHM. Which patients presenting with arthralgia eventually develop rheumatoid arthritis? The current state of the art. *RMD open*. 2017;3(2):e000479.
17. Gwinnutt JM, Symmons DPM, MacGregor AJ, Chipping JR, Marshall T, Lunt M, et al. Twenty-Year Outcome and Association Between Early Treatment and Mortality and Disability in an Inception Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(8):1566-75.
18. van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AH. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(5):861-70.
19. van Steenbergen HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(3):491-6.
20. Burgers LE, Siljehult F, Ten Brinck RM, van Steenbergen HW, Landewe RBM, Rantapaa-Dahlqvist S, et al. Validation of the EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(12):2123-8.
21. Finckh A, Bansback N, Marra CA, Anis AH, Michaud K, Lubin S, et al. Treatment of Very Early Rheumatoid Arthritis With Symptomatic Therapy, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, or Biologic Agents: A Cost-Effectiveness Analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151(9):612-21.
22. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis care & research*. 2012;64(5):640-7.
23. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis and rheumatism*. 1993;36(6):729-40.
24. Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis research & therapy*. 2015;17:181.
25. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loet X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2012;79(2):149-55.
26. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Dhakad U. Performances of Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) appear to be better than the gold standard Disease Assessment Score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21(11):1933-9.
27. Ranganath VK, Motamedi K, Haavardsholm EA, Maranian P, Elashoff D, McQueen F, et al. Comprehensive appraisal of magnetic resonance imaging findings in sustained rheumatoid arthritis remission: a substudy. *Arthritis care & research*. 2015;67(7):929-39.

28. Slama IB, Allali F, Lakhdar T, El Kabbaj S, Medrare L, Ngeuleu A, et al. Reliability and validity of CDAI and SDAI indices in comparison to DAS-28 index in Moroccan patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:268-.
29. Rintelen B, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Hartl E, Leeb BF. SDAI/CDAI levels in rheumatoid arthritis patients are highly dependent on patient's pain perception and gender. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2008;37(6):410-3.
30. Wailoo A, Hock ES, Stevenson M, James M-S, Rawdin A, Simpson E, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*. 2017;21(71).
31. Sanderson T, Morris M, Calnan M, Richards P, Hewlett S. Patient perspective of measuring treatment efficacy: the rheumatoid arthritis patient priorities for pharmacologic interventions outcomes. *Arthritis care & research*. 2010;62(5):647-56.
32. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(1):64-71.
33. Menon N, Kothari S, Gogna A, Sharma R. Comparison of intra-articular glucocorticoid injections with DMARDs versus DMARDs alone in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(8):673-6.
34. VLIET-DASKALOPOULOU Ev, Jentjens T, Scheffer R, GROUP IRS. Intra-articular rimexolone in the rheumatoid knee: a placebo-controlled, double-blind, multicentre trial of three doses. *Rheumatology*. 1987;26(6):450-3.
35. Haugeberg G, Morton S, Emery P, Conaghan PG. Effect of intra-articular corticosteroid injections and inflammation on periarticular and generalised bone loss in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):184-7.
36. Jensen TW, Hansen MS, Horslev-Petersen K, Hyldstrup L, Abrahamsen B, Langdahl B, et al. Periarticular and generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis: influence of alendronate and intra-articular glucocorticoid treatment. Post hoc analyses from the CIMESTRA trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):1123-9.
37. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Ellingsen T, Andersen LS, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(5):1401-9.
38. Habib GS, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clinical rheumatology*. 2010;29(4):347-56.
39. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clinical rheumatology*. 2009;28(7):749-56.
40. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2000;39(1):28-33.
41. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, Van Der Heijde D, Balint PV, D'Agostino M-A, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(6):804-14.
42. Takase-Minegishi K, Horita N, Kobayashi K, Yoshimi R, Kirino Y, Ohno S, et al. Diagnostic test accuracy of ultrasound for synovitis in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2017;57(1):49-58.
43. Bhasin S, Cheung PP. The role of power Doppler ultrasonography as disease activity marker in rheumatoid arthritis. *Disease markers*. 2015;2015.

44. Backhaus M, Burmester G, Gerber T, Grassi W, Machold K, Swen W, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(7):641-9.
45. Ohrndorf S, Backhaus M. Musculoskeletal ultrasound scoring systems: assessing disease activity and therapeutic response in rheumatoid arthritis. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2011;6(1):57.
46. Torp-Pedersen ST, Terslev L. Settings and artefacts relevant in colour/power Doppler ultrasound in rheumatology. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(2):143-9.