



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

GUÍA EN VERSIÓN CORTA

GPC N° 28

2019

IETSI | INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
EsSalud | SALUD E
INVESTIGACIÓN

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 Corta. 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 – rtimanan@gmail.com
Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953 - 1978

Tabla de Contenido

I. FINALIDAD	5
II. OBJETIVOS	5
III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.....	5
IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR	5
NOMBRE Y CÓDIGO DE CIE-10	5
V. CONSIDERACIONES GENERALES	5
DEFINICIÓN.....	5
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	6
VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	7
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO	7
COMPLICACIONES	13
CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	13
FLUJOGRAMAS DE MANEJO	14
ANEXOS	18
Anexo N° 1: Tabla 5 Definiciones de grados de severidad	18
Anexo N° 2: Desarrollo metodológico	19
a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía	19
b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	20
c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces	20
d. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO	21
e. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.....	22
f. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.....	23
g. Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	24
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

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

VERSIÓN CORTA

I. FINALIDAD

Brindar recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico y manejo inicial de Artritis Reumatoide, 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.

II. OBJETIVOS

Establecer recomendaciones basadas en evidencia para el adecuado diagnóstico y manejo inicial de los pacientes con artritis reumatoide.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

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.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

NOMBRE Y CÓDIGO DE CIE-10

- Artritis Reumatoide (M05)

V. CONSIDERACIONES GENERALES

DEFINICIÓN

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. 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.

FISIOPATOLOGÍA

El inicio de la artritis reumatoide (AR) resulta de una combinación de eventos predeterminados (genéticos) y estocásticos (ambientales aleatorios):

- Los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) del antígeno leucocitario humano (HLA) son los más importantes, pero muchos otros genes están involucrados y contribuyen a la susceptibilidad y gravedad(1).
- El mecanismo más probable para el componente ambiental es la activación repetida de la inmunidad innata. Existe una propensión en la AR para que se desarrolle reactividad inmune a los neoepítomos creados por la modificación de proteínas, como la citrulinación, que resulta de estresores ambientales como fumar; esto conduce a la producción de anticuerpos anti-proteína citrulinada (ACPA) que podrían iniciar la inflamación mediante la fijación del complemento en los tejidos. Al igual que los anticuerpos, los niveles de múltiples citocinas aumentan gradualmente en los años anteriores a la aparición de los síntomas de la AR(2).
- Una vez que se establece el proceso autoinmune, la sinovia en la AR se organiza como un tejido invasivo que puede degradar el cartílago y el hueso. La sinovial reumatoide tiene muchas características de un tumor localmente invasivo(3).

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Estudios observacionales han evaluado la contribución de ciertos factores que se asocian a un aumento del riesgo el desarrollo de retinopatía diabética (4), algunos de ellos son:

- Factores Modificables(5)
 - Hiperglicemia
 - Hipertensión arterial
 - Dislipidemia
 - Obesidad
 - Anemia
- Factores No Modificables(6)
 - Duración de la diabetes
 - Nefropatía diabética
 - Otros:
 - Pubertad, factores genéticos, etnicidad, cirugía de catarata.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

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

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 (⊕⊕⊕⊖)

Puntos 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 un hospital 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?

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?

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?

Recomendaciones:

- 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?

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 más clínicamente efectivo y seguro?

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 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 más clínicamente efectiva y segura?

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?

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 \leq 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.
- 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?

Recomendación:

- 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.

Recomendación Condicional a favor

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

Puntos de BPC:

- En articulaciones grandes se dará la dosis de 40-50 mg de acetónida de triamcinolona o equivalentes.
- En articulaciones medianas se dará la dosis de 20-25 mg de acetónida de triamcinolona o equivalentes.
- En articulaciones pequeñas se dará dosis de 10-15 mg de acetónida 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?

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.

COMPLICACIONES

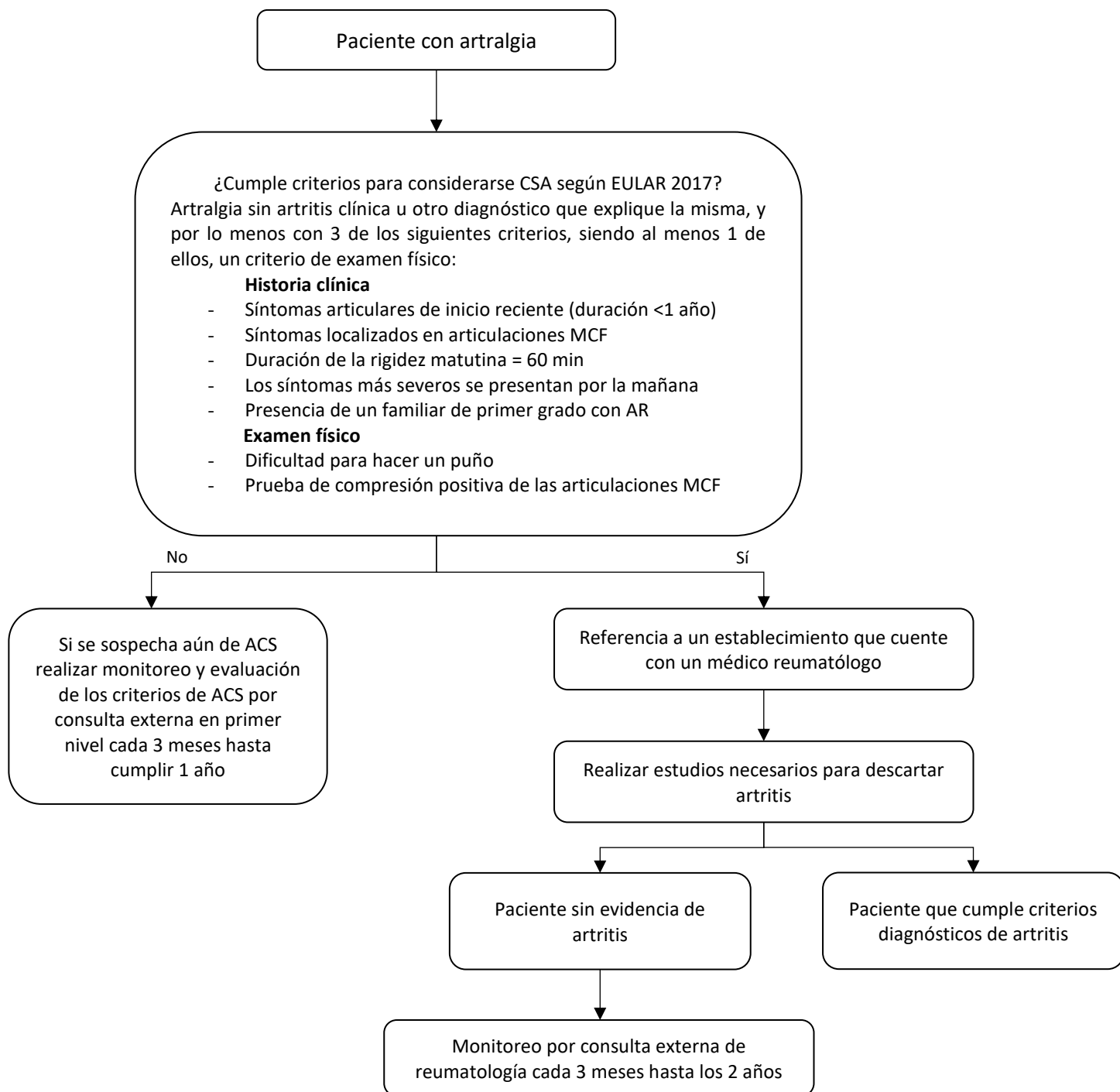
No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

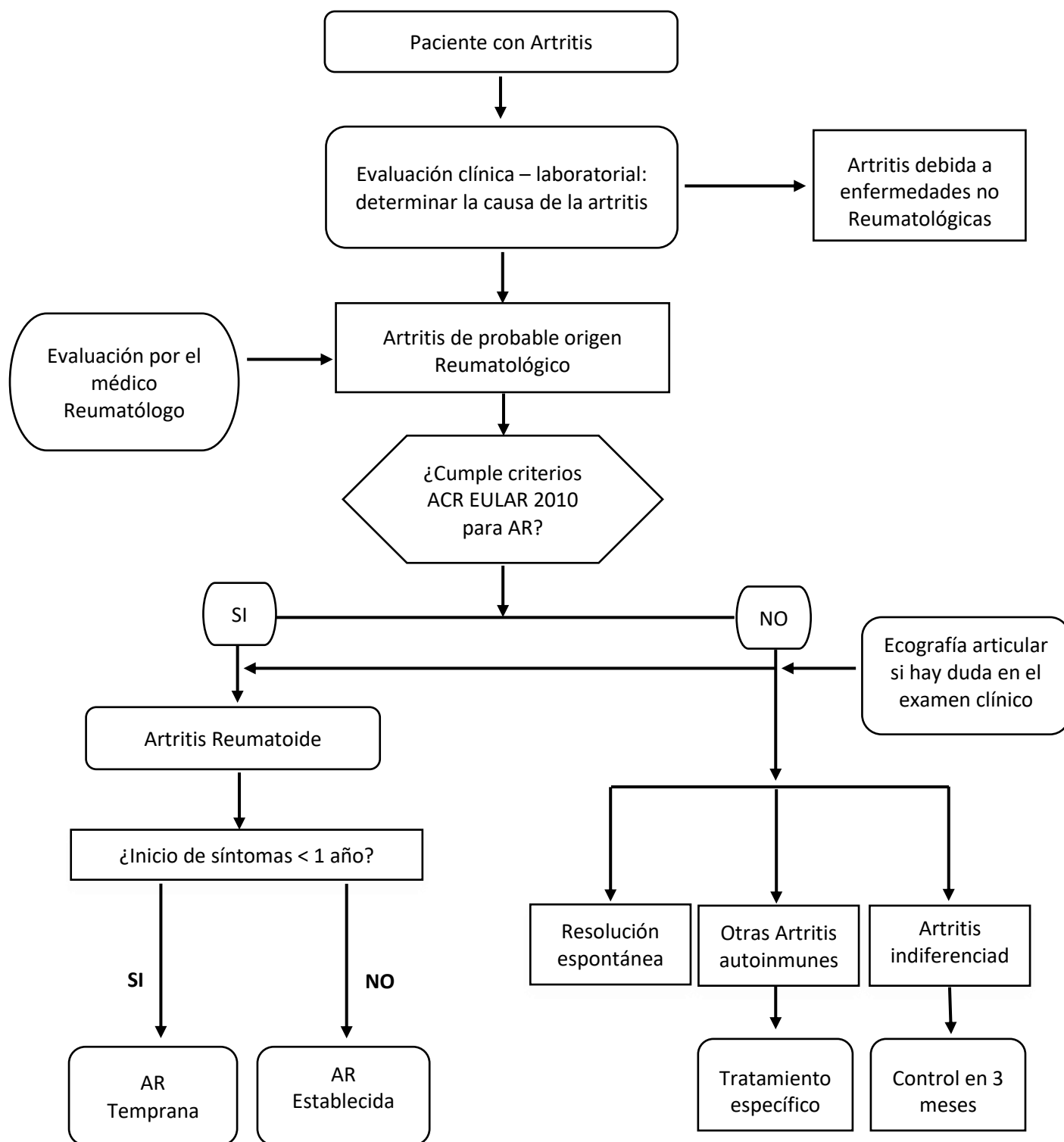
No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

FLUJOGRAMAS DE MANEJO

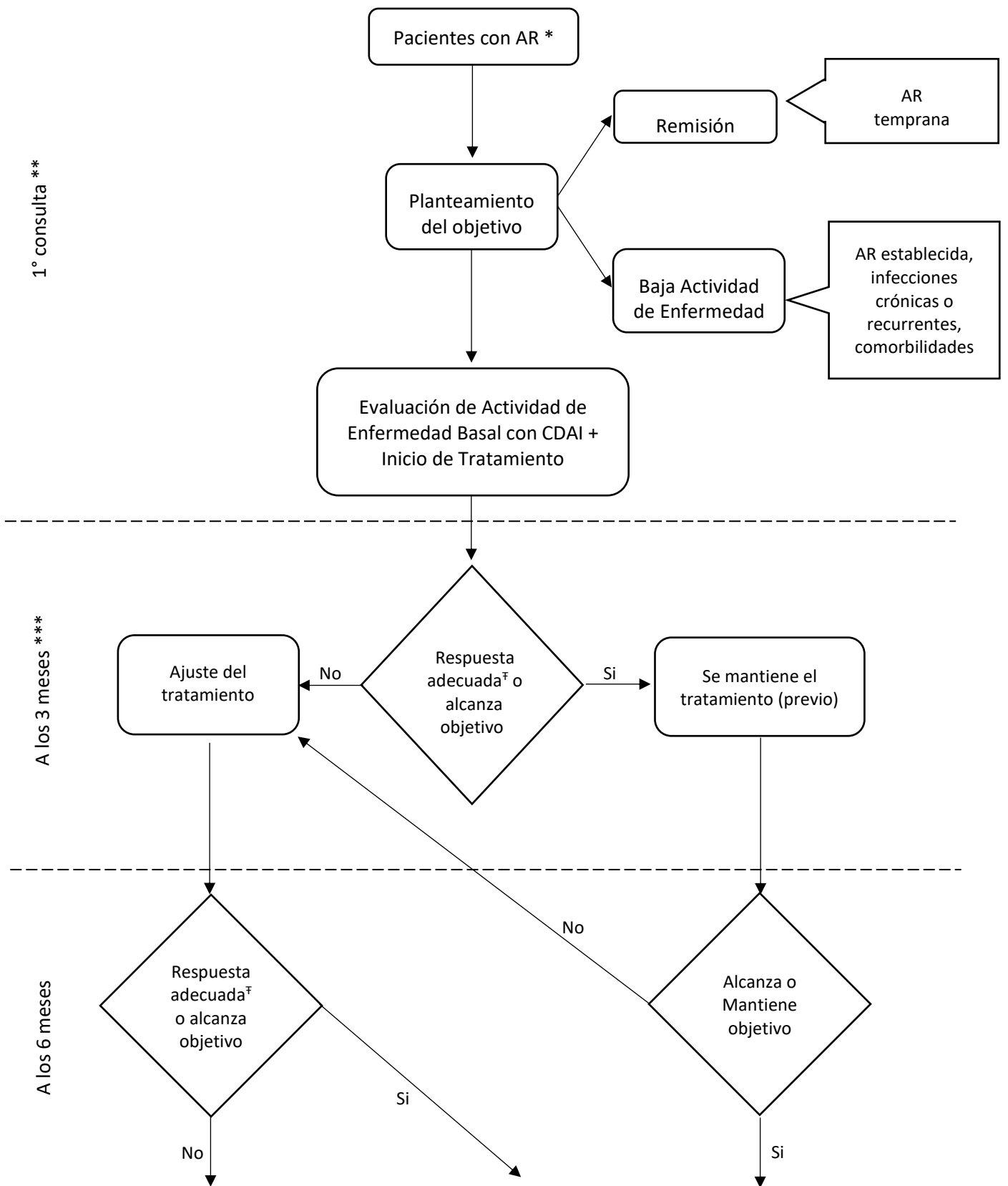
A. Flujoograma para identificación de los pacientes con Artralgia Clínicamente Sospechosa (ACS) de progresión hacia AR

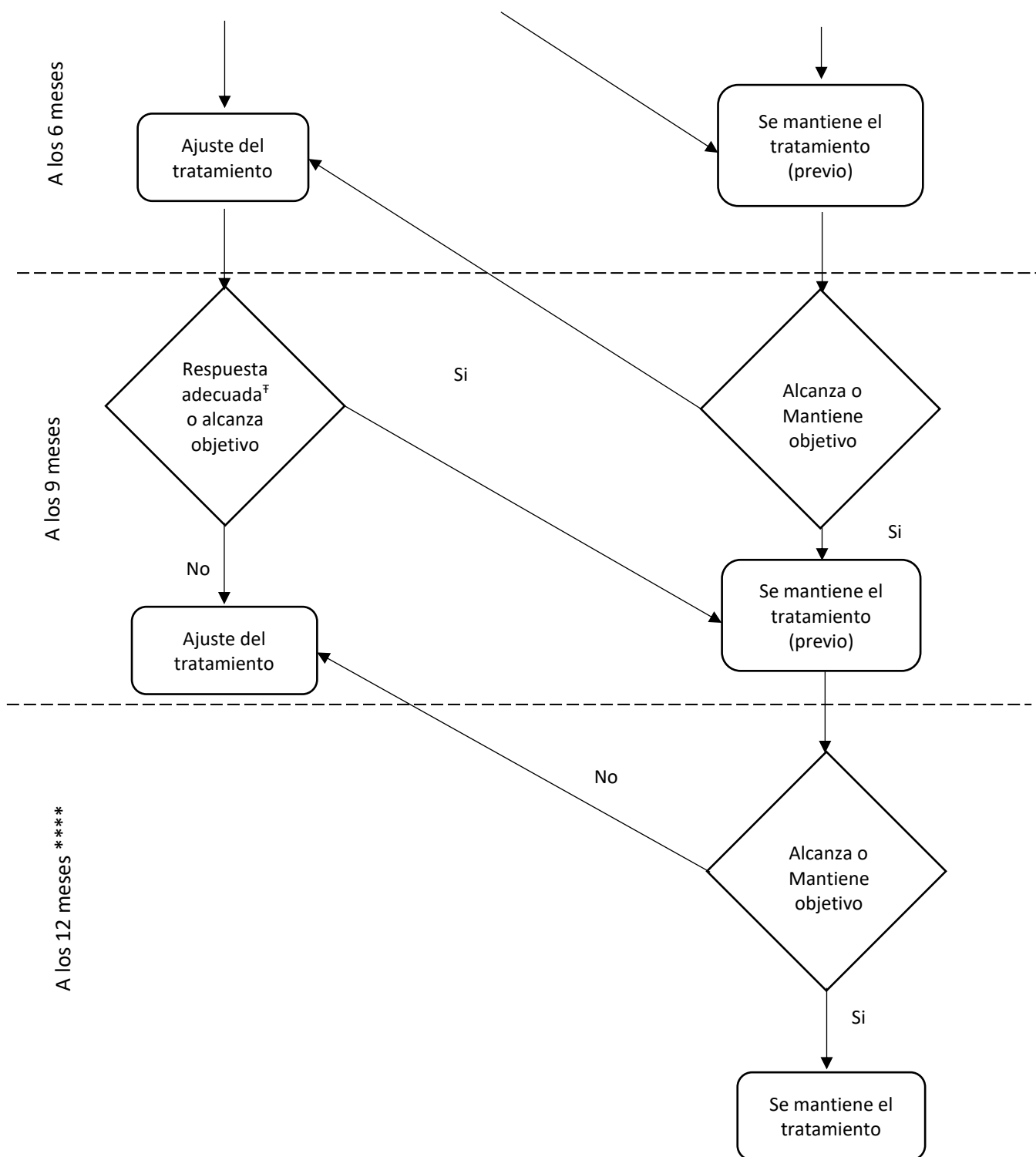


B. Flujograma para el diagnóstico de AR



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.

ANEXOS

Anexo N° 1: Tabla 5 Definiciones de grados de severidad

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).

Anexo N° 2: Desarrollo metodológico

El desarrollo metodológico, así como todos puntos señalados en el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, aprobado con Resolución Ministerial 141-2015-MINSA Julio 2015 se encuentran en la Versión en Extenso y sus anexos de esta GPC.

Para revisar estos documentos dirigirse a la siguiente dirección:

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html

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.

El GEG se conformó con fecha 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:

Tabla 1. Roles de los miembros del grupo elaborador de la GPC

Nombre	Institución	Rol o profesión	Funciones
Ariel Reynaldo Salinas Meneses	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud	Líder de la guía Especialista en Reumatología	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 en Reumatología	
Julia Elena Calderón Gallegos	Hospital II Alberto Leonardo Barton Thompson	Especialista en Reumatología	
César Augusto Flores Calderón	Hospital II Lima Norte Callao “Luis Negreiros Vega”	Especialista en Medicina Interna	
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 Gutiérrez	IETSI, EsSalud	Metodólogo	

David Santiago García Gomero	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Jesús de la Jara Cordero	Consultor independiente		
Raúl Alonso 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.

Tabla 2. Preguntas Clínicas

Tema	Preguntas clínicas
Diagnóstico	En los pacientes con artralgia, ¿cuáles son las características clínicas que determinan un alto riesgo para progresión de Artritis Reumatoide?
Diagnóstico	En los pacientes con artritis temprana, ¿cuál es la mejor herramienta diagnóstica para confirmar Artritis Reumatoide?
Diagnóstico	En los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide, ¿cuál es el mejor índice para estratificar la actividad de la enfermedad?
Diagnóstico	En pacientes con Artritis Reumatoide, ¿qué estrategia de tratamiento se debería usar: la estrategia Treat-To-Target (T2T) o el tratamiento usual?
Tratamiento	En pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide ¿se debería iniciar el tratamiento con monoterapia o terapia combinada con FARMEsc?
Tratamiento	En pacientes con Artritis Reumatoide en los que se decide administrar monoterapia con FARMEsc ¿Cuál FARMEsc es más clínicamente efectivo y seguro?

Tema	Preguntas clínicas
Tratamiento	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?
Tratamiento	En pacientes con Artritis Reumatoide, ¿el uso de Corticoides Sistémicos es clínicamente efectivo y seguro?
Tratamiento	En pacientes con Artritis Reumatoide, ¿el uso de Corticoides Locales Intraarticulares es clínicamente efectivo y seguro?
Monitorización del objetivo	En pacientes con Artritis Reumatoide que alcanzaron la remisión clínica, ¿Se debería utilizar la ecografía como método para confirmar la remisión clínica?

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.

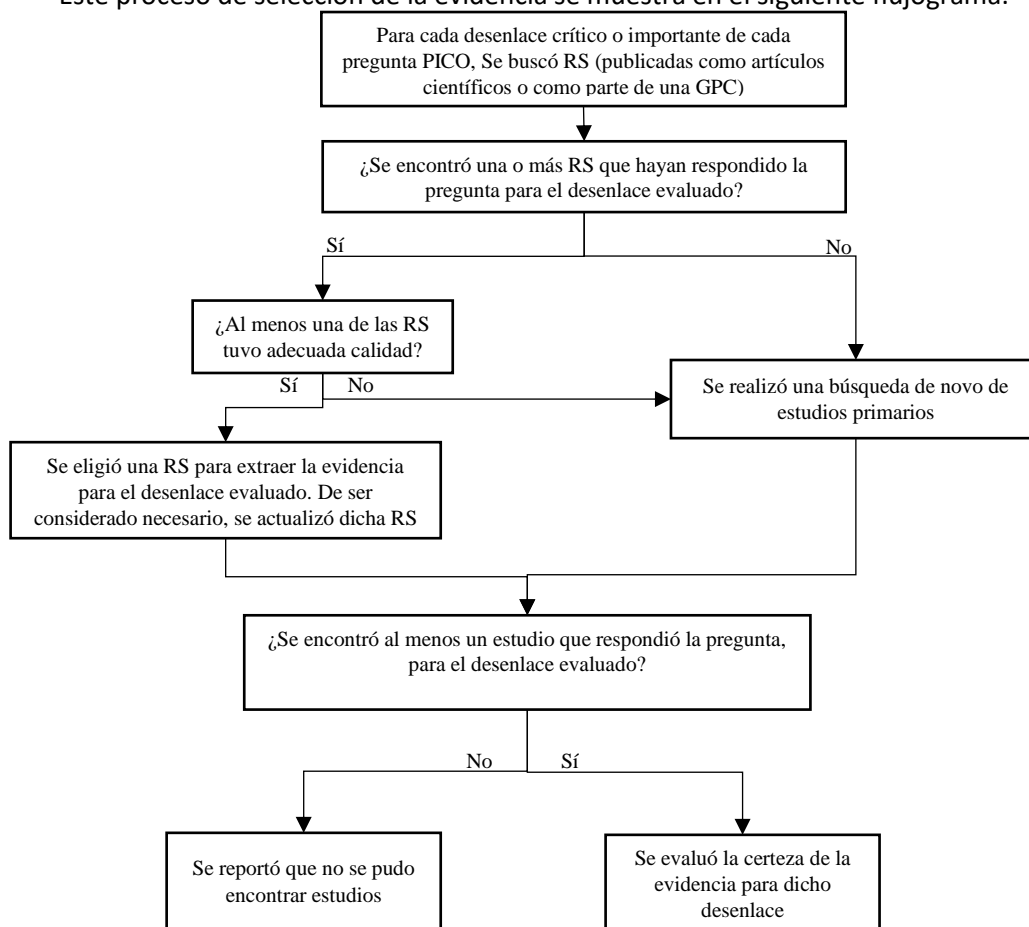
Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

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:



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 herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (10)
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (11)
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (12)

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) (13). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Tabla N° 3: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Calidad de la evidencia	Significado
⊕ ⊕ ⊕ ⊕ ALTA	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADA	Es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es posible que cambien el estimado.
⊕ ⊕ ○ ○ BAJA	Es muy probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es probable que cambien el estimado.
⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	El estimado del efecto no es certero

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) (14, 15) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. 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 (16).

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.

Tabla 4. Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerza de la recomendación:	
<ul style="list-style-type: none"> Recomendación fuerte 	El GEG cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”
<ul style="list-style-type: none"> Recomendación condicional 	El GEG cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales no la seguiría. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”
Dirección de la recomendación:	
<ul style="list-style-type: none"> A favor 	Se recomienda a favor de realizar cierta acción
<ul style="list-style-type: none"> En contra 	Se recomienda en contra de realizar cierta acción

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.

La metodología utilizada para este propósito fue, en primer lugar, exponer los objetivos y alcances de la Guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar, se procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos, las cuales fueron respondidas por el grupo expositor. En tercer lugar, se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la Guía. La validación se realizó con tres grupos; un grupo ampliado de expertos, un grupo de decisores, y un grupo de pacientes.

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.

i. Actualización de la Guía

La presente Guía tiene una validez de tres años. Al acercarse el fin de ese período, se procederá a una revisión de la literatura, luego de la cual se decidirá sobre su actualización de acuerdo a la información nueva que se encuentre.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. (1476-4687 (Electronic)).
2. Bottini N, Firestein GS. Epigenetics in rheumatoid arthritis: a primer for rheumatologists. (1534-6307 (Electronic)).
3. de Hair MJ, van de Sande Mg Fau - Ramwadhoebe TH, Ramwadhoebe Th Fau - Hansson M, Hansson M Fau - Landewe R, Landewe R Fau - van der Leij C, van der Leij C Fau - Maas M, et al. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. (2326-5205 (Electronic)).
4. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simo R. Diabetic retinopathy. Nature reviews Disease primers. 2016;2:16012.
5. Nielsen SF, Bojesen Se Fau - Schnohr P, Schnohr P Fau - Nordestgaard BG, Nordestgaard BG. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. (1756-1833 (Electronic)).
6. Sparks JA, Chen Cy Fau - Hiraki LT, Hiraki Lt Fau - Malspeis S, Malspeis S Fau - Costenbader KH, Costenbader Kh Fau - Karlson EW, Karlson EW. Contributions of familial rheumatoid arthritis or lupus and environmental factors to risk of rheumatoid arthritis in women: a prospective cohort study. (2151-4658 (Electronic)).
7. 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.
8. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

16. 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.

Para revisar la bibliografía completa dirigirse al documento en extenso de esta guía.