



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 006-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DE SALICILATO DE METILO Y MENTOL EN PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDE CON CONTROL INADECUADO DEL DOLOR ARTICULAR INDEPENDIENTEMENTE DEL GRADO DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Documento elaborado según Resolución de Instituto de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Marzo, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lucy Jesús Gendrau Castillo – directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. William Alexander Barzola Farfán – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jhonatan Ricardo Mejía Santiváñez – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLÍNICOS

- María Patricia Ramos Valencia, médico especialista en reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el especialista clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de salicilato de metilo y mentol en pacientes adultos con artritis reumatoide con control inadecuado del dolor articular independientemente del grado de actividad de la enfermedad. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 006-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* aprobada para la evaluación de solicitudes de tecnologías sanitarias, establecida mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024, se ha elaborado el presente dictamen. Este informe presenta la evaluación sobre la eficacia y seguridad de salicilato de metilo y mentol en pacientes adultos con artritis reumatoide con control inadecuado del dolor articular, independientemente del grado de actividad de la enfermedad.

De acuerdo con la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. María Patricia Ramos Valencia, médico especialista en reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, presentó al IETSI un requerimiento para el uso de salicilato de metilo y mentol. Este fármaco, que no forma parte del Petitorio Farmacológico de EsSalud, fue propuesto por la especialista como una alternativa complementaria de tratamiento para la población contemplada en este dictamen, dado su potencial para alcanzar el control del dolor articular y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes.

Para precisar los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica entre la médico especialista en Reumatología, la Dra. María Patricia Ramos Valencia, y los representantes del equipo evaluador del IETSI. Como resultado, se formuló la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con la especialista

Población	Pacientes adultos con artritis reumatoide con control inadecuado del dolor articular ¹ independientemente del grado de actividad de la enfermedad
Intervención	Terapia antiinflamatoria sistémica + salicilato de metilo y mentol ²
Comparador	Terapia antiinflamatoria sistémica
Desenlaces	• Control de dolor articular³ • Calidad de vida • Eventos adversos

¹ Pacientes que persisten con dolor articular pese a recibir terapia antiinflamatoria sistémica definida como el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARME), con o sin terapia antiinflamatoria adicional con corticoides o antiinflamatorios no esteroideos (AINES) sistémicos que pueden ser brindados por vía de administración oral, parenteral o transdérmica.

² Salicilato de metilo y mentol tópico a dosis recomendada según la etiqueta aprobada por DIGEMID (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, 2024).

³ Puntuación del dolor en la escala visual análoga (EVA) menor o igual a 20 mm en un rango de 0 a 100 mm o menor o igual a 2 en un rango de 0 a 10.

II. ASPECTOS GENERALES

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune que se caracteriza por la inflamación poliarticular debido a la infiltración de citoquinas proinflamatorias (Di Matteo et al., 2023; Liu et al., 2023). Esta condición autoinmune se encuentra asociada, además, con múltiples complicaciones sistémicas y discapacidad progresiva (Esposito et al., 2019; Jang et al., 2022). En consecuencia, la AR genera una significativa carga de enfermedad y presenta una alta tasa de mortalidad, la que reduce la esperanza de vida de los pacientes en un rango de 1 a 10 años (Chen et al., 2024).

La prevalencia de la AR oscila entre el 0,25 y el 1% de la población adulta a nivel mundial (Di Matteo et al., 2023). En el contexto latinoamericano, se estima que la prevalencia de esta condición varía entre el 0,15% y 2,8% (Papadimitropoulos et al., 2022), mientras que, en el Perú, su prevalencia oscila entre 0,25% y 0,51% (Gamboa et al., 2009). Esta enfermedad cuenta con una mayor incidencia en personas de entre los 50 y 60 años, con una relación de afectación de un varón por cada dos a tres mujeres (Di Matteo et al., 2023; Jang et al., 2022). Entre los factores de riesgo, se ha identificado un importante componente genético en ciertos loci de los antígenos leucocitarios humanos de clase II (HLA, por sus siglas en inglés) como el HLA-DRB1, el cual se ha asociado con una mayor susceptibilidad al desarrollo de AR (Jang et al., 2022). Asimismo, se han descrito factores ambientales que incrementan el riesgo de la enfermedad, como el tabaquismo, la exposición a la sílice, la obesidad, un nivel socioeconómico bajo y el antecedente de enfermedad periodontal (Di Matteo et al., 2023; Jang et al., 2022).

Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al desarrollo de la AR no se encuentran completamente dilucidados. Sin embargo, se ha identificado el rol de ciertos factores en su patogenia, como los autoanticuerpos, las células T, las interleucinas (ILs), y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés) (Di Matteo et al., 2023; Kaur et al., 2024). Entre los anticuerpos asociados a AR, se destaca el factor reumatoideo (FR) y, con mayor especificidad, los anticuerpos antiproteínas citrulinadas (AAC), especialmente, el anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP) (Di Matteo et al., 2023). En ese sentido, los antígenos endógenos y exógenos, generados por factores genéticos y ambientales, son presentados a las células B, lo que resulta en la formación de anticuerpos asociados a AR (Jang et al., 2022; Zhao et al., 2021). Adicionalmente, estos antígenos son presentados a las células T CD4+, lo que favorece su diferenciación hacia células T colaboradoras tipo 1 y 17 (Th1 y Th17, por sus siglas en inglés), ambas implicadas en la inducción de la respuesta inflamatoria (Zhao et al., 2021). Como consecuencia, estas células estimulan la secreción de citoquinas proinflamatorias, como el TNF y las IL-1 e IL-6, en la cavidad sinovial de las articulaciones (Di Matteo et al., 2023; Zhao et al., 2021). Estos mediadores, a su vez, promueven el aumento en la actividad de osteoclastos y condrocitos, lo que conduce a la destrucción ósea, angiogénesis, y a la inflamación sinovial (Di Matteo et al., 2023; Zhao et al., 2021). De

esta manera, estos procesos resultan en daño articular, alteraciones en el funcionamiento físico y dolor, lo que afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes con AR (Jurca et al., 2020).

La forma clínica principal de la AR se caracteriza por dolor y edema a predominio articular, particularmente en muñecas y pequeñas articulaciones de las manos, con un inicio insidioso y gradual que usualmente da lugar a un patrón simétrico de poliartritis (Di Matteo et al., 2023). Estos síntomas suelen ir acompañados de rigidez matutina, con una duración igual o superior a 30 minutos, fatiga, debilidad muscular, y, en casos de mayor severidad, anorexia, pérdida de peso y fiebre de baja intensidad (Di Matteo et al., 2023). Adicionalmente, se pueden presentar manifestaciones extraarticulares, como nódulos subcutáneos, alteraciones hematológicas, enfermedad pulmonar intersticial, pericarditis y, con menor frecuencia, vasculitis, neuropatía, serositis, glomerulonefritis, entre otras (Di Matteo et al., 2023; Sparks, 2019).

El diagnóstico de AR se basa en el cumplimiento de los criterios de clasificación establecidos en 2010 por el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) y la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR, por sus siglas en inglés) (Di Matteo et al., 2023). Los principales dominios de estos criterios incluyen el compromiso articular (edema o dolor articular), el estado serológico (seropositividad para factor reumatoide [FR] o los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados [AAC]), los reactantes de fase aguda, como la proteína C-reactiva (PCR) o la velocidad de sedimentación globular (VSG), y la duración de los síntomas (mayor o igual a 6 semanas) (Di Matteo et al., 2023; Jang et al., 2022). Los pacientes reciben un puntaje entre 0 y 10, donde un puntaje de al menos 6 se considera adecuado para el diagnóstico definitivo de AR (Jang et al., 2022). Es importante resaltar que la elevación de los marcadores serológicos puede ser detectable incluso años antes del inicio de síntomas, y hasta un tercio de pacientes pueden ser seronegativos (Sparks, 2019). En caso de duda diagnóstica, se considera el uso de los estudios por imágenes (Di Matteo et al., 2023), entre los cuales se incluyen la radiografía convencional, la ultrasonografía y la resonancia magnética, siendo estas dos últimas más sensibles para detectar daño estructural a nivel articular (Di Matteo et al., 2023).

El grado de actividad de la enfermedad, un indicador del nivel de inflamación en la AR, se evalúa con frecuencia en la práctica clínica, ya que se asocia con desenlaces positivos en términos de discapacidad y progresión de la enfermedad (Çakmak et al., 2021; Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2019). El ACR recomienda diversas escalas para medir la actividad de la enfermedad, entre ellas la escala de actividad de enfermedad (DAS-28, por sus siglas en inglés), una de las más utilizadas (Studenic et al., 2023). Esta escala evalúa el compromiso articular (dolor y/o edema) en 28 articulaciones, la autoevaluación del paciente sobre su bienestar general, y los reactantes de fase aguda (PCR o VSG) (Di Matteo et al., 2023; Sparks, 2019). Un puntaje menor o igual de 2,6 se considera indicativo de remisión, mientras que puntajes

entre 2,7 y 3,2 corresponden a actividad leve, entre 3,2 a 5,1 a actividad moderada, y puntajes superiores a 5,1 a actividad alta de enfermedad (Sparks, 2019).

Actualmente, según las guías de práctica clínica (GPC) del ACR y la EULAR, la conducta terapéutica en pacientes con AR debe iniciarse con la administración temprana de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (Fraenkel et al., 2021; Smolen et al., 2023). Estos fármacos se dividen en tres subgrupos: 1) FARME sintéticos convencionales, que incluyen metrotexato, hidroxicloroquina, leflunomida y sulfasalazina; 2) FARME biológicos, como los anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF; y 3) FARME sintéticos dirigidos a objetivos específicos, como los inhibidores de la vía Janus cinasa (JAK, por sus siglas en inglés) (Di Matteo et al., 2023). El inicio temprano de la terapia con estos agentes se ha asociado con una reducción significativa del daño estructural y la progresión de la enfermedad, así como una mejora en la funcionalidad física de los pacientes con AR (Di Matteo et al., 2023).

Se recomienda administrar estos agentes dentro de un esquema basado en la estrategia de tratar en función del objetivo o *“treat-to-target”* (Fraenkel et al., 2021; Smolen et al., 2023). Esta estrategia implica un seguimiento frecuente y continuo de la actividad de la enfermedad, con modificaciones en el tratamiento (como la adición o el cambio de FARME) en caso de no alcanzar la remisión o una actividad baja de enfermedad (Fraenkel et al., 2021). Adicionalmente, según las directrices de la EULAR, los corticoides deben ser empleados en pacientes con AR como un tratamiento temporal antes de iniciar los FARME o cuando sea necesario cambiar estos medicamentos, pero únicamente por un periodo corto de tiempo (Smolen et al., 2023). Por su parte, el ACR considera el uso de corticoides en estos casos de manera condicional, reconociendo la necesidad del alivio de síntomas previos al inicio de acción de los FARME o durante episodios de brotes (Di Matteo et al., 2023).

Por su parte, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son inhibidores de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y 2 (COX-2), enzimas responsables de la producción de la prostaglandina E2. Esta última contribuye a la inflamación sinovial y a la degradación del cartílago articular (Kaur et al., 2024). Los AINES se emplean de manera condicional para el control del dolor debido a su rápido inicio de acción (Sparks, 2019). Según la GPC del National Institute for Health and Care Excellence (NICE, por sus siglas en inglés), deben considerarse en caso de un control inadecuado del dolor o la rigidez, a pesar del uso de FARME de base (NICE, 2020). Sin embargo, su uso prolongado puede asociarse con eventos adversos a largo plazo, como un mayor riesgo cardiovascular, renal y gastrointestinal (Kaur et al., 2024; Sparks, 2019).

Por otro lado, existe un subgrupo de pacientes con AR que, a pesar de recibir tratamiento antiinflamatorio sistémico con FARME, con o sin corticoides y/o AINES por vía oral, siguen presentando episodios de dolor articular, independientemente del grado de actividad de enfermedad (NICE, 2020). En estos casos, la administración de agentes

antiinflamatorios tópicos podría ser un complemento al tratamiento. Estos agentes podrían ofrecer beneficios comparables con los AINES en ciertos casos, especialmente en términos de analgesia, mejora de la función física y la reducción de la rigidez (Jurca et al., 2020). Adicionalmente, los agentes antiinflamatorios tópicos podrían presentar una tolerabilidad favorable, ya que se asocian con una menor incidencia de eventos adversos, lo que sugiere un menor riesgo de intolerancia al ser añadido al tratamiento antiinflamatorio sistémico (Jurca et al., 2020; Lei et al., 2024).

Entre los agentes tópicos disponibles se encuentra el salicilato de metilo, un compuesto orgánico volátil de venta sin receta médica, sintetizado a partir de diversas especies de plantas (Jurca et al., 2020). Este agente de administración tópica se hidroliza a ácido salicílico en la piel, lo que genera un enrojecimiento debido a la vasodilatación (Derry et al., 2017; Gudin et al., 2020). Se postula que esta vasodilatación alcanza las terminaciones nerviosas sensoriales, lo que produce una acción analgésica en músculos, tendones y articulaciones subyacentes (Derry et al., 2017). Asimismo, se considera que este compuesto cuenta con actividad antiinflamatoria al inhibir las vías enzimáticas de los receptores de COX-1 y COX-2 (Gudin et al., 2020). Por otro lado, el mentol es otro compuesto comúnmente presente en las formulaciones de salicilato de metilo. Este alcohol monoterpénico cíclico se deriva principalmente de plantas aromáticas (Li et al., 2022). Se cree que el mentol ejerce un efecto analgésico tópico al reducir la sensibilidad de los nociceptores epidérmicos, contribuyendo así a la reducción del dolor (Gudin et al., 2020).

La formulación de salicilato de metilo y mentol, disponible en parches cutáneos bajo la denominación comercial de Salonpas® (con mentol al 3% y salicilato de metilo al 10%), recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA, por sus siglas en inglés) en febrero del 2008. Su indicación es el alivio temporal de dolor y las molestias leves a moderados en músculos y articulaciones, asociados con esguinces, lumbalgias, artritis o moretones (Food and Drug Administration, 2024). Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) no ha realizado una evaluación para la autorización comercial de estos compuestos hasta la fecha de redacción del presente dictamen (European Medicines Agency, 2024).

En Perú, el salicilato de metilo y mentol están registrados y aprobados para su comercialización por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Reumodol Forte®. Su composición incluye 29 g de salicilato de metilo y 7,6 g de mentol. Según su ficha técnica, este producto está indicado para el alivio temporal de condiciones como artritis, lumbalgia simple, tensión muscular, esguinces, contusiones y calambres (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, 2024). Se administra por vía tópica en pacientes adultos y niños mayores de 12 años. La aplicación debe realizarse en una capa fina sobre el área afectada, hasta lograr su absorción completa en la piel. Las aplicaciones pueden repetirse según sea necesario, con un máximo de cuatro veces al

día, aunque no establecen cada cuántas horas se brindaría. Los detalles del registro sanitario de Reumodol Forte® en DIGEMID se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Registro sanitario de Salicilato de metilo y mentol en DIGEMID.

Nombre	Registro Sanitario y vigencia	Titular de registro	Laboratorio/Fabricante	Presentación	Costo unitario*
Reumodol Forte®	EN04813 27-10-2026	MED FARMA S.A.C.	LABORATORIO FARMACEUTICO PERUANO S.R.L.	Pote de 100 g de ungüento de Salicilato de metilo 29 g y mentol 7,6 g	S/ 26.80

Fuente: Consulta en el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (DIGEMID) realizada el 28 de enero de 2025. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>.

*El precio se obtuvo del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos y hace referencia al precio unitario mínimo en el sector público de cada pote de ungüento de Reumodol Forte® de 100 g. (Fecha de consulta: 19 de febrero de 2025)

Según el Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos, el precio unitario de un pote de 100 g de ungüento de Reumodol Forte® es de S/ 26.80 (datos consultados el 19 de febrero de 2025). De acuerdo con las indicaciones de uso establecidas por DIGEMID y considerando el empleo de un pote mensual, el costo anual del tratamiento sería de S/ 321.60 por paciente. Sin embargo, cabe resaltar que la cantidad de potes a emplear dependerá de la extensión de las zonas afectadas por la artritis y la frecuencia de aplicaciones diarias, por lo que se estima que este costo podría ser mayor.

En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con AR que presentan un control inadecuado del dolor, independientemente del grado de actividad de la enfermedad, actualmente continúan recibiendo la terapia antiinflamatoria sistémica de base, que incluye el uso de FARME, con o sin corticoides y/o AINES sistémicos. En ese sentido, según la especialista clínica, el uso concurrente de salicilato de metilo y mentol, en conjunto con la terapia antiinflamatoria sistémica, podría proporcionar beneficios, como una mejoría en el control del dolor articular y en la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes.

Por consiguiente, el objetivo de este dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de salicilato de metilo y mentol en pacientes adultos con AR con control inadecuado del dolor articular, independientemente del grado de actividad de la enfermedad.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de salicilato de metilo y mentol en pacientes adultos con AR con control inadecuado del dolor articular, independientemente del grado de actividad de la enfermedad. La búsqueda se realizó en las bases de datos de PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Además, se amplió la búsqueda revisando la

evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). Entre estos grupos se incluyen a el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *International Database of GRADE Guidelines*, la *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la *Trip Database*, la *Guidelines International Network* (G-I-N), la *Haute Autorité de Santé* (HAS), el *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), la *Comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus* (CONITEC), la *Canadian Medical Association* (CMA), las *American College of Physicians Clinical Practice Guidelines*, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el repositorio institucional de la DIGEMID. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual de GPC en los sitios web de sociedades especializadas en AR, como el *American College of Rheumatology* (ACR), la *European League Against Rheumatism* (EULAR) y la *Canadian Rheumatology Association* (CRA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal *ClinicalTrials.gov* de los *National Institutes of Health* (NIH) y en la *International Clinical Trials registry platform* (ICTRP) de la OMS para identificar ensayos clínicos en desarrollo o cuyos resultados aún no hayan sido publicados. Las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron tanto términos controlados como de lenguaje libre relacionados con la población y la intervención de interés. La estrategia de búsqueda se diseñó de manera específica para cada base de datos utilizada. (Anexo 1 del Material suplementario)

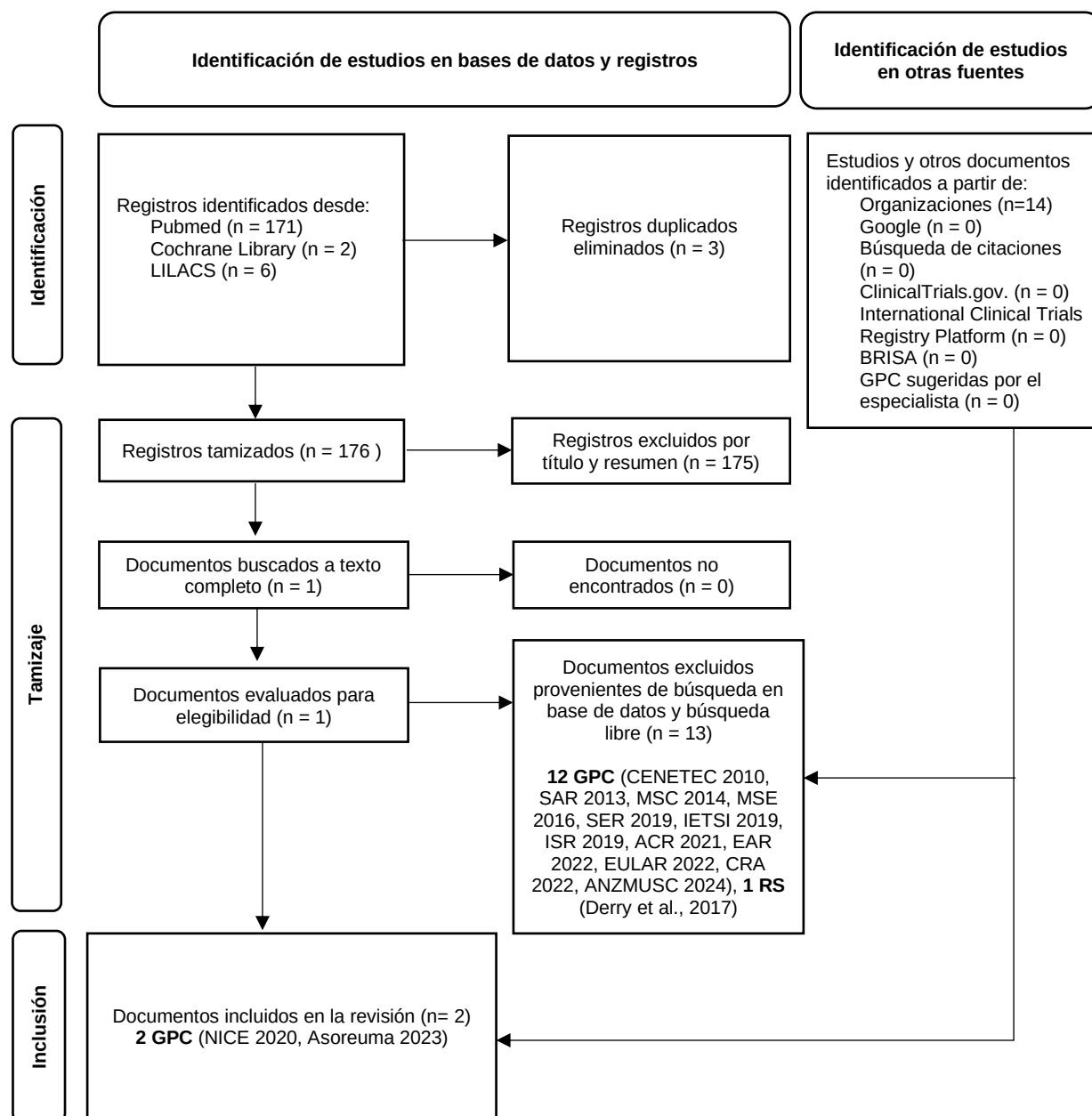
Para la selección de estudios, se priorizó la inclusión de GPC, ETS, RS con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III que respondieran a la pregunta PICO del presente dictamen. Ante la ausencia de ECA, se decidió complementar la búsqueda con estudios observacionales comparativos. De persistir la ausencia de evidencia, se buscaron estudios no comparativos que hayan estudiado la intervención y población de interés. Se incluyeron documentos sin restricción de idioma. En el caso de las GPC, se incluyeron aquellas publicadas luego de la aprobación de comercialización de salicilato de metilo y mentol por la FDA en febrero de 2008. Asimismo, se consideraron GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y que proporcionaron el grado de las recomendaciones. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

Los registros obtenidos se importaron a un programa de gestión de referencias para eliminar duplicados. Posteriormente, los registros filtrados fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.dcri.org/>). La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores del equipo técnico de IETSI revisaron de manera independiente los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o aquellos que requerían más información. En caso de discrepancias, se buscó alcanzar un consenso entre ambos para resolver los conflictos. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se presenta en la Figura 1 de la sección de resultados (Figura 1).

Para el análisis crítico de los documentos incluidos, se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) para las RS, y la herramienta *Risk of Bias (RoB)* de la colaboración Cochrane para los ECA. Además, se examinaron las limitaciones metodológicas principales de cada uno de estos documentos y se evaluó su aplicabilidad en el contexto específico de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ACR: *American College of Rheumatology*; Asoreuma: *Asociación Colombiana de Reumatología*; ANZMUSC: *Australia and New Zealand Musculoskeletal Clinical Trials Network*; CRA: *Canadian Rheumatology Association*; CENETEC: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; EAR: *Egyptian Academy of Rheumatology*; EULAR: *European Alliance of Associations for Rheumatology*; IETSI: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación; ISR: *Italian Society for Rheumatology*; MSC: Ministerio de Salud de Chile; MSE: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SAR: Sociedad Argentina de Reumatología; SER: Sociedad Española de Reumatología. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

La búsqueda bibliográfica se realizó el 31 de enero del 2025, y luego del proceso de selección, se incluyeron dos GPC que brindan recomendaciones dirigidas a la población objetivo del presente dictamen (NICE, 2020; Toro-Gutiérrez et al., 2024). Por otra parte, no se encontraron ETS ni ECA que respondan a la pregunta PICO. Además, no se encontraron estudios observacionales, tanto comparativos como no comparativos, que abordaran la pregunta planteada en el presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

El presente documento técnico fue elaborado con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad salicilato de metilo y mentol en pacientes adultos con AR con control inadecuado del dolor articular independientemente del grado de actividad de la enfermedad. Si bien no se identificaron GPC que brindaran recomendaciones específicas sobre la intervención de interés, se incluyeron las GPC que abordan a la población objetivo del presente dictamen.

La GPC elaborada por NICE en 2018 y actualizada en 2020 no emitió recomendaciones sobre el uso de salicilato de metilo y mentol ni otros agentes tópicos en pacientes adultos con AR y control inadecuado del dolor o rigidez (NICE, 2020). Por otra parte, el comité recomendó considerar el uso de AINES en esta población, enfatizando que se debe utilizar la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible, asociar un inhibidor de bomba de protones (IBP), y revisar periódicamente los factores de riesgo para eventos adversos. Para emitir esta recomendación, el comité evaluó un total de 41 ECA y elaboró una tabla resumen de la evidencia. A partir de los resultados de un ECA, el comité identificó que, por cada 1000 individuos con AR que recibieron AINES en lugar de placebo, el dolor medido con la Escala Visual Análoga (EVA)¹ probablemente se reduzca en promedio 2,5 puntos (de -4,94 a -0,06) tras dos semanas de seguimiento, con una calidad de evidencia moderada. Luego de realizar un metaanálisis de 14 ECA, se identificó que los pacientes con AR que recibieron AINES sin la adición de IBP podrían presentar un riesgo relativo (RR) de 2,23 (IC 95%: 1,31 a 3,79) para desarrollar eventos adversos gastrointestinales en comparación con el placebo, luego de un seguimiento promedio de 10 semanas. Esto sugiere que, por cada 1000 individuos con AR que recibieron AINES en lugar del placebo, se podrían causar 9 eventos adversos (de 2 a 21 más) a las 10 semanas de seguimiento, aunque la evidencia es muy incierta (calidad de evidencia muy baja). Con base en estos resultados, NICE concluyó que el uso de AINES no selectivos sin la adición de un IBP podría conllevar un mayor riesgo de eventos adversos gastrointestinales, considerándose como evidencia indirecta. Esto fue debido a la ausencia de estudios que hayan investigado el uso de AINES con la adición de IBP. En consecuencia, NICE consideró que minimizar los eventos adversos permitiría que los beneficios, aunque mínimos, de los AINES en el alivio sintomático superen los riesgos.

¹ En este estudio, se consideró un rango de valores de la EVA entre 0 y 100 puntos.

Esta GPC presentó una metodología adecuada conforme a los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II. Esto se debe a que los autores detallaron explícitamente la cantidad de estudios encontrados e incluidos, las estrategias de búsqueda utilizadas, la fecha de actualización, y la inclusión de un revisor externo. Además, ninguno de los once miembros del comité declaró conflictos de interés con Hisamitsu o Med Farma, fabricantes de salicilato de metilo y mentol, ni con otras compañías productoras de AINES o IBP. En conjunto, la GPC de NICE no ofrece una recomendación que aborde la pregunta PICO del presente dictamen, dado que sugiere el empleo de AINES, los cuales forman parte de la terapia antiinflamatoria sistémica que actualmente se administra en el contexto de EsSalud.

La GPC elaborada por la Asociación Colombiana de Reumatología (Asoreuma) en 2022 no emitió recomendaciones sobre el uso de salicilato de metilo y mentol ni otros agentes tópicos en pacientes adultos con AR que requieren manejo sintomático del dolor (Toro-Gutiérrez et al., 2024). En cambio, el comité recomendó el uso de AINES para esta población durante el menor tiempo posible (Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia baja). La guía enfatiza la necesidad de evaluar factores de riesgo gastrointestinales, renales y cardiovasculares, especialmente en pacientes que reciben AINES y glucocorticoides simultáneamente, debido al mayor riesgo de sangrado y perforación gastrointestinal (Punto de buena práctica). Además, sugiere evitar el uso combinado de AINES y, en pacientes con riesgo gastrointestinal, considerar la asociación de un IBP por tiempo limitado (Puntos de buena práctica). El comité señaló que, aunque la evidencia sobre analgésicos es escasa y de baja calidad, la mayoría de los estudios sugieren que los AINES presentan un perfil de riesgo-beneficio comparable al de otros tratamientos analgésicos. Esto se basó en un meta-análisis en red de 12 ECA, en el que se identificó que la eficacia de diclofenaco podría ser similar a la de otros AINES, como celecoxib, etoricoxib, naproxeno, e ibuprofeno, en términos de reducción del dolor articular medido por EVA luego de un seguimiento de entre 6 y 12 semanas en pacientes con AR (van Walsem et al., 2015). Sin embargo, los eventos adversos serios a corto plazo y eventos cardiovasculares continúan siendo inciertos. Esto se concluyó con base en una RS de 5 ECA, en la que se identificó que la incidencia de úlceras gastroduodenales, eventos cardiovasculares y otros eventos adversos a corto plazo en pacientes con AR tratados con celecoxib podría ser similar a la observada con otros AINES tradicionales, tras un seguimiento de entre 6 y 24 semanas (Fidahic et al., 2017). Por ello, el comité elaborador enfatizó la necesidad de evaluar individualmente a cada paciente con respecto a los potenciales riesgos y beneficios para la toma de decisión terapéutica, así como la vigilancia de pacientes en tratamiento concomitante con AINES y glucocorticoides u otros fármacos con potencial de aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal. Adicionalmente, el comité recalcó el uso racional de IBP debido a sus propios eventos adversos.

Esta GPC cuenta con una metodología adecuada de acuerdo con el dominio 3 del instrumento AGREE-II. Esto debido a que los autores detallaron los estudios tamizados

e incluidos, las estrategias de búsqueda empleadas, la fecha de actualización, y la participación de revisores externos. Sin embargo, esta GPC presenta limitaciones relacionadas con la independencia editorial según el dominio 6 del instrumento AGREE-II. Esto se debe a que, aunque ninguno de los miembros del comité reportó conflictos de interés con compañías farmacéuticas fabricantes de salicilato de metilo y mentol, ocho de los nueve miembros indicaron conflictos con farmacéuticas que producen medicamentos empleados en el tratamiento de AR. Además, si bien la GPC recibió financiamiento de AbbVie y se aclara que esta compañía no participó en la elaboración ni en la formulación de las recomendaciones finales, casi la totalidad de miembros del comité elaborador presentaron conflictos de interés con dicha compañía. Además, la evidencia que emplea Asoreuma para sustentar las recomendaciones sobre la evaluación de factores de riesgo y la adición de IBP para reducir eventos adversos gastrointestinales es indirecta, dado que los estudios incluidos se limitan a comparar la eficacia y seguridad entre distintos AINES, sin evidenciar estudios específicos que respalden directamente estas recomendaciones. Para el contexto de la presente ETS, la GPC de Asoreuma no brinda recomendaciones que aborden la pregunta PICO del presente dictamen, ya que recomiendan el uso de AINES, los que forman parte de la terapia antiinflamatoria sistémica que actualmente se administra en EsSalud.

En términos generales, las GPC de NICE y Asoreuma no emiten recomendaciones sobre el uso de salicilato de metilo y mentol, ni sobre otros agentes tópicos en pacientes con AR con control inadecuado del dolor. Ambas GPC, en base a la evidencia disponible, respaldan la eficacia de los AINES, los cuales forman parte de la terapia antiinflamatoria sistémica recibida por la población objetivo del presente dictamen. Sin embargo, considerando los riesgos asociados con la administración continua de estos agentes, ambas GPC brindan recomendaciones orientadas a minimizar la ocurrencia de eventos adversos y maximizar los beneficios terapéuticos en esta población. Cabe resaltar que, si bien las GPC están dirigidas a pacientes con AR con control inadecuado del dolor, la evidencia empleada para sustentar sus recomendaciones no se basa en estudios específicos en la población objetivo, lo que podría afectar la extrapolación de los resultados y/o recomendaciones a la PICO de interés del presente dictamen.

Luego de revisar la evidencia disponible, no se identificaron estudios primarios (ECA ni estudios observacionales) que evaluaran la intervención de interés en la población objetivo del presente dictamen. En contraste, se encontraron estudios que analizaron los efectos del salicilato de metilo en modelos animales e in vitro. En un estudio realizado en ratones con artritis inducida por colágeno, se identificó que la administración oral de un derivado del salicilato de metilo como monoterapia suprimió la respuesta inflamatoria y la destrucción articular, lo que se atribuyó a la inhibición de la actividad de la COX y a la supresión de la activación de las vías de señalización de mediadores proinflamatorios (Xin et al., 2014). De manera similar, en un estudio in vitro con macrófagos murinos tratados con lipopolisacáridos, obtenidos de ratones con artritis inducida por un adyuvante artrítico, se encontró que la administración de un derivado de salicilato

de metilo como monoterapia presentó efectos antiinflamatorios al inhibir la actividad de la COX-1 y COX-2 de manera dependiente de la dosis (Zhang et al., 2015). En ese sentido, aunque los hallazgos provenientes de estudios en modelos animales e in vitro parecen ser alentadores, la evidencia disponible resulta insuficiente para la toma de decisiones en salud dirigidas a la población consignada en el presente dictamen. Esto se debe a que los resultados provenientes de estudios en modelos animales cuentan con limitaciones significativas al ser extrapolados a los seres humanos. Estas limitaciones incluyen las diferencias biológicas entre especies, la variabilidad en los mecanismos fisiopatológicos, las particularidades en la farmacocinética de las intervenciones, entre otras (Lee, 2014). En conjunto, esto genera una alta variabilidad y reduce el potencial de predecir los desenlaces que se obtendrían en ensayos clínicos. Por estos motivos se requieren estudios realizados en humanos, especialmente que provengan de comparaciones directas o de ECA.

Considerando afecciones similares, los agentes tópicos con salicilato de metilo han sido evaluados en otras poblaciones. En una RS con meta-análisis de ECA, en pacientes con condiciones crónicas, como osteoartritis, bursitis y dolor lumbar crónico, que utilizaron derivados de salicilato de metilo se identificó un RR de 1,6 (IC 95% 1,2 a 2,0) para la reducción del 50% del dolor en comparación con el placebo (n=455 participantes, 6 estudios, $I^2=0\%$, calidad de evidencia muy baja) (Derry et al., 2014). Sin embargo, aquellos que usaron derivados de salicilato de metilo contaron con un RR de 2,2 (IC 95% 1,1 a 4,1) para el desarrollo de eventos adversos locales en comparación con el placebo (n=869 participantes, 10 estudios, $I^2=52\%$, calidad de evidencia muy baja). Si bien este resultado proviene de evidencia de muy baja calidad, es importante notar que se observa un mayor riesgo de ocurrencia de eventos adversos con el uso de salicilato de metilo. Sin embargo, futuros estudios de mayor rigor metodológico podrían encontrar resultados diferentes. En conjunto, la evidencia disponible sugiere aún la existencia de incertidumbre sobre la eficacia y seguridad de este agente tópico en poblaciones con condiciones inflamatorias crónicas que, en cierto modo, son similares a la AR. En el ámbito de la toma de decisiones en el contexto de EsSalud, esto configura un importante escenario de incertidumbre que resalta la necesidad de futuros estudios en la población de interés.

Adicionalmente, aunque la población objetivo del presente dictamen recibe actualmente terapia antiinflamatoria sistémica, es posible que existan otras opciones terapéuticas disponibles en EsSalud, además de las mencionadas en las GPC incluidas. Según lo señalado por EULAR 2022, en pacientes con AR de difícil tratamiento, es decir, aquellos pacientes con signos de actividad o progresión de enfermedad, fracaso a al menos dos FARME y un manejo de signos y síntomas percibido como complejo por el especialista de reumatología y/o el paciente, se recomienda la prescripción de intervenciones no farmacológicas (Nagy et al., 2022). Estas opciones incluyen ejercicio físico, intervenciones psicológicas como la terapia cognitivo-conductual u orientada al manejo del estrés, intervenciones educativas enfocadas en el conocimiento de la enfermedad y

las opciones de tratamiento, así como intervenciones de autocuidado, las cuales combinan las opciones anteriormente descritas. Estas estrategias no farmacológicas son valoradas por su potencial para optimizar el manejo de la fatiga, discapacidad funcional y el dolor, y, por lo tanto, podrían representar opciones prometedoras para la población objetivo del presente dictamen.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente se consideraron los siguientes aspectos: i) Los pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) y un control inadecuado del dolor articular, independientemente del grado de actividad de la enfermedad, reciben actualmente terapia antiinflamatoria sistémica en el contexto de EsSalud. Esta terapia incluye FARME, con o sin la adición de corticoides o AINES sistémicos; ii) Las GPC incluidas no emiten recomendaciones sobre el uso de salicilato de metilo y mentol en pacientes adultos con AR con control inadecuado del dolor articular, independientemente del grado de actividad de la enfermedad. En su lugar, sugieren otras alternativas terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, brindando estrategias para minimizar sus riesgos y maximizar sus beneficios. iii) No se identificó evidencia que demuestre técnicamente un perfil favorable de eficacia y seguridad sobre el uso de salicilato de metilo y mentol en la población objetivo del presente dictamen. iv) La evidencia disponible sobre esta tecnología sanitaria se basa únicamente en estudios en animales e in vitro, los cuales no son adecuados para la toma de decisiones en salud.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de salicilato de metilo y mentol en pacientes adultos con artritis reumatoide con control inadecuado del dolor articular independientemente del grado de actividad de la enfermedad.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Çakmak, E. Ö., Findikçioğlu, U., & Tezcan, M. E. (2021). Disease severity affects myocardial functions in patients with treatment-naïve early rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 24(4), 494–501. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13992>
- Chen, L., Wu, B., Mo, L., Chen, H., Zhao, Y., Tan, T., Chen, L., Li, Y., Yao, P., & Tang, Y. (2024). Associations between biological ageing and the risk of, genetic susceptibility to, and life expectancy associated with rheumatoid arthritis: a secondary analysis of two observational studies. *The Lancet Healthy Longevity*, 5(1), e45–e55. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(23\)00220-9](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00220-9)
- Derry, S., Matthews, P. R. L., Wiffen, P. J., & Moore, R. A. (2014). Salicylate-containing rubefacients for acute and chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007403.PUB3>
- Derry, S., Wiffen, P. J., Kalso, E. A., Bell, R. F., Aldington, D., Phillips, T., Gaskell, H., & Moore, R. A. (2017). Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of

- Cochrane Reviews. *Cochrane database of systematic reviews*, 5(5).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008609.PUB2>
- Di Matteo, A., Bathon, J. M., & Emery, P. (2023). Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 402(10416), 2019–2033. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01525-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01525-8)
- Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. (2024). *Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas. Reumodol Forte*.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2024/EN04813_FT_V01.pdf
- Esposito, A. J., Chu, S. G., Madan, R., Doyle, T. J., & Dellaripa, P. F. (2019). Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clinics in chest medicine*, 40(3), 545. <https://doi.org/10.1016/J.CCM.2019.05.003>
- European Medicines Agency. (2024, febrero). *European Medicines Agency (EMA)*.
<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
- Fidahic, M., Jelcic Kadic, A., Radic, M., & Puljak, L. (2017). Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews*, 6(6).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012095.PUB2>
- Food and Drug Administration. (2024). *Salonpas*.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022029Orig1s019lbl.pdf
- Fraenkel, L., Bathon, J. M., England, B. R., St.Clair, E. W., Arayssi, T., Carandang, K., Deane, K. D., Genovese, M., Huston, K. K., Kerr, G., Kremer, J., Nakamura, M. C., Russell, L. A., Singh, J. A., Smith, B. J., Sparks, J. A., Venkatachalam, S., Weinblatt, M. E., Al-Gibbawi, M., ... Akl, E. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care & research*, 73(7), 924–939. <https://doi.org/10.1002/ACR.24596>
- Gamboa, R., Medina, M., Acevedo, E., Pastor, C., Cucho, J., Gutiérrez, C., & Ugarte, M. (2009). Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbano-marginal: resultados del primer estudio COPCORD en el Perú. *Rev Peruana Reumatol*, 15(1), 40–46. <https://www.mendeley.com/reference-manager/library/collections/85144d9b-1522-4360-aff5-0d782c04b06d/all-references/?prompted=true>
- Gudin, J. A., Dietze, D. T., & Hurwitz, P. L. (2020). Improvement of Pain and Function After Use of a Topical Pain Relieving Patch: Results of the RELIEF Study. *Journal of pain research*, 13, 1557–1568. <https://doi.org/10.2147/JPR.S258883>
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2019). *Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo Inicial de Artritis Reumatoide: Guía en Versión Corta*.
https://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/tecnologias_sanitarias/GPC_de_AR_Version_Corta.pdf
- Jang, S., Kwon, E.-J., & Lee, J. J. (2022). Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 905. <https://doi.org/10.3390/IJMS23020905>
- Jurca, T., Józsa, L., Suciu, R., Pallag, A., Marian, E., Bácskay, I., Mureşan, M., Stan, R. L., Cevei, M., Cioară, F., Vicaş, L., & Fehér, P. (2020). Formulation of Topical Dosage Forms Containing Synthetic and Natural Anti-Inflammatory Agents for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Molecules*, 26(1). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26010024>
- Kaur, C., Mishra, Y., Kumar, R., Singh, G., Singh, S., Mishra, V., & Tambuwala, M. M. (2024). Pathophysiology, diagnosis, and herbal medicine-based therapeutic implication of rheumatoid arthritis: an overview. *Inflammopharmacology*, 32(3), 1705–1720. <https://doi.org/10.1007/S10787-024-01445-8>

- Lee, H. (2014). Genetically engineered mouse models for drug development and preclinical trials. *Biomolecules & therapeutics*, 22(4), 267–274. <https://doi.org/10.4062/BIOMOLTHER.2014.074>
- Lei, T., Jiang, C., Zhao, L., Zhang, J., Xiao, Q., Chen, Y., Zhang, J., Zhou, C., Wang, G., & Han, J. (2024). Exploring the Mechanism of Topical Application of Clematis Florida in the Treatment of Rheumatoid Arthritis through Network Pharmacology and Experimental Validation. *Pharmaceuticals*, 17(7). <https://doi.org/10.3390/PH17070914>
- Li, Z., Zhang, H., Wang, Y., Li, Y., Li, Q., & Zhang, L. (2022). The distinctive role of menthol in pain and analgesia: Mechanisms, practices, and advances. *Frontiers in molecular neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/FNMOL.2022.1006908>
- Liu, B., Wang, J., Li, Y. yan, Li, K. peng, & Zhang, Q. (2023). The association between systemic immune-inflammation index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 1999–2018. *Arthritis Research and Therapy*, 25(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S13075-023-03018-6/TABLES/4>
- Nagy, G., Roodenrijs, N. M. T., Welsing, P. M. J., Kedves, M., Hamar, A., van der Goes, M. C., Kent, A., Bakkers, M., Pchelnikova, P., Blaas, E., Senolt, L., Szekanecz, Z., Choy, E. H., Dougados, M., Jacobs, J. W. G., Geenen, R., Bijlsma, J. W. J., Zink, A., Aletaha, D., ... van Laar, J. M. (2022). EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 81(1), 20–33. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-220973>
- NICE. (2020). *Rheumatoid arthritis in adults: management*. www.nice.org.uk/guidance/ng100
- Papadimitropoulos, E., Brnabic, A., Vorstenbosch, E., Leonardi, F., Moyano, S., & Gomez, D. (2022). The burden of illness of rheumatoid arthritis in Latin America-A systematic literature review. *International journal of rheumatic diseases*, 25(4), 405–421. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14295>
- Smolen, J. S., Landewé, R. B. M., Bergstra, S. A., Kerschbaumer, A., Sepriano, A., Aletaha, D., Caporali, R., Edwards, C. J., Hyrich, K. L., Pope, J. E., De Souza, S., Stamm, T. A., Takeuchi, T., Verschueren, P., Winthrop, K. L., Balsa, A., Bathon, J. M., Buch, M. H., Burmester, G. R., ... Van Der Heijde, D. (2023). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), 3–18. <https://doi.org/10.1136/ARD-2022-223356>
- Sparks, J. A. (2019). Rheumatoid Arthritis. *Annals of internal medicine*, 170(1), ITC1–ITC15. <https://doi.org/10.7326/AITC201901010>
- Studenic, P., Aletaha, D., de Wit, M., Stamm, T. A., Alasti, F., Lacaille, D., Smolen, J. S., & Felson, D. T. (2023). American College of Rheumatology/EULAR Remission Criteria for Rheumatoid Arthritis: 2022 Revision. *Arthritis and Rheumatology*, 75(1), 15–22. <https://doi.org/10.1002/ART.42347/ABSTRACT>
- Toro-Gutiérrez, C. E., Arbeláez-Cortés, Á., Fernández-Aldana, A. R., Mejía-Romero, R. A., Méndez Patarroyo, P., Quintana L., G., Ruiz-Santacruz, O. O., Santos-Moreno, P., & Fernández-Ávila, D. G. (2024). Guía de práctica clínica para la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con artritis reumatoide. Asociación Colombiana de Reumatología, 2022. *Revista Colombiana de Reumatología*, 31(2), 205–222. <https://doi.org/10.1016/J.RCREU.2023.02.001>
- van Walsem, A., Pandhi, S., Nixon, R. M., Guyot, P., Karabis, A., & Moore, R. A. (2015). Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a

network meta-analysis. *Arthritis research & therapy*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S13075-015-0554-0>

- Xin, W., Huang, C., Zhang, X., Xin, S., Zhou, Y., Ma, X., Zhang, D., Li, Y., Zhou, S., Zhang, D., Zhang, T., & Du, G. (2014). Methyl salicylate lactoside inhibits inflammatory response of fibroblast-like synoviocytes and joint destruction in collagen-induced arthritis in mice. *British journal of pharmacology*, 171(14), 3526–3538. <https://doi.org/10.1111/BPH.12715>
- Zhang, X., Sun, J., Xin, W., Li, Y., Ni, L., Ma, X., Zhang, D., Zhang, D., Zhang, T., & Du, G. (2015). Anti-inflammation effect of methyl salicylate 2-O-β-D-lactoside on adjuvant induced-arthritis rats and lipopolysaccharide (LPS)-treated murine macrophages RAW264.7 cells. *International Immunopharmacology*, 25(1), 88–95. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2015.01.024>
- Zhao, J., Guo, S., Schrodi, S. J., & He, D. (2021). Molecular and Cellular Heterogeneity in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and Clinical Implications. *Frontiers in immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.790122>

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 31 de enero de 2025		Resultado
Estrategia	#1	(Arthritis, Rheumatoid[Mesh] OR Rheumatoid Arthrit*[tiab]) AND (Salicylates[Mesh] OR Salicylate*[tiab] OR Methyl Salicylate[Supplementary Concept] OR Methylsalicylate[tiab] OR Metsal[tiab] OR Rheumabal[tiab] OR Reumodol[tiab] OR Salonpas[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	171

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 31 de enero de 2025		Resultado
Estrategia	#1	MH Arthritis, Rheumatoid	462
	#2	(Rheumatoid NEAR/1 Arthrit*):ti,ab,kw	19551
	#3	#1 AND #2	299
	#4	MH Salicylates	18
	#5	Salicylate*:ti,ab,kw	1402
	#6	MH Methyl Salicylate	4
	#7	Methylsalicylate:ti,ab,kw	7
	#8	Metsal:ti,ab,kw	0
	#9	Rheumabal:ti,ab,kw	0
	#10	Reumodol:ti,ab,kw	0
	#11	Salonpas:ti,ab,kw	2
	#12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1419
	#13	#3 AND #12	2

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en Lilacs

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 31 de enero de 2025		Resultado
Estrategia	#1	((mh:(arthritis, rheumatoid) OR (rheumatoid arthrit*) OR (arthritis rematoide*) OR (artrite reumatoide*)) AND (mh:(salicylates) OR (salicylate*) OR (salicilato*) OR (methylsalicylate) OR (metilsalicilato*) OR (metsal) OR (rheumabal) OR (reumodol) OR (salonpas))) AND db:("LILACS") AND instance:"lilacsplus"	6