



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

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N°28

2019

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Víctor Javier Suárez Moreno

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

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

Raúl Alonso Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

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

Revisor Clínico

Dr. Manuel Francisco Ugarte Gil. Médico Reumatólogo

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

Dra. Gamboa Cárdenas Rocío. Médica Reumatóloga

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

Revisor Externo

Dra. Graciela S. Alarcón. MD, MPH.

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

Financiamiento

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

Citación

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

Agradecimientos

Salvador Salvador, Stefany

Mansilla Cáceres, Karla Giannina

Datos de contacto

Timaná Ruiz, Raúl Alonso

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

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

Tabla de contenido

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

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

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

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

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

I. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

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

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

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

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

Objetivo y población de la GPC

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

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

Usuarios y ámbito de la GPC

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

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

Siglas y Acrónimos

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

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

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

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

II. Métodos

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

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

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

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

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

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

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

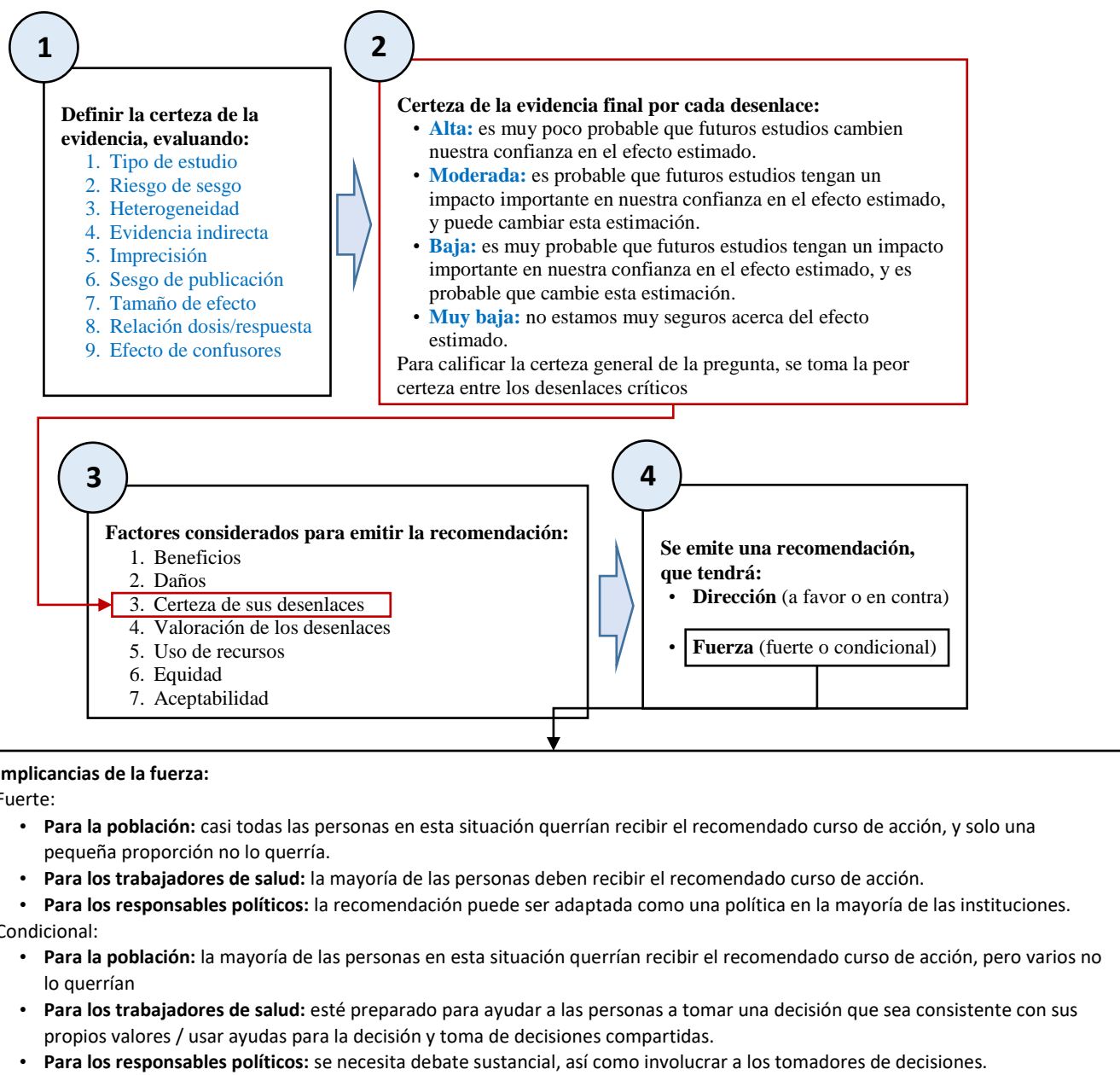
Actualización de la GPC: La presente GPC tiene una validez de tres años. Al acercarse al fin de este período, se realizará una búsqueda de la literatura para decidir si es pertinente ampliar el periodo de validez, actualizar la GPC, o realizar una nueva versión.

III. Cómo usar esta guía

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

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

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



IV. Lista de recomendaciones y puntos de BPC

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

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

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

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

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

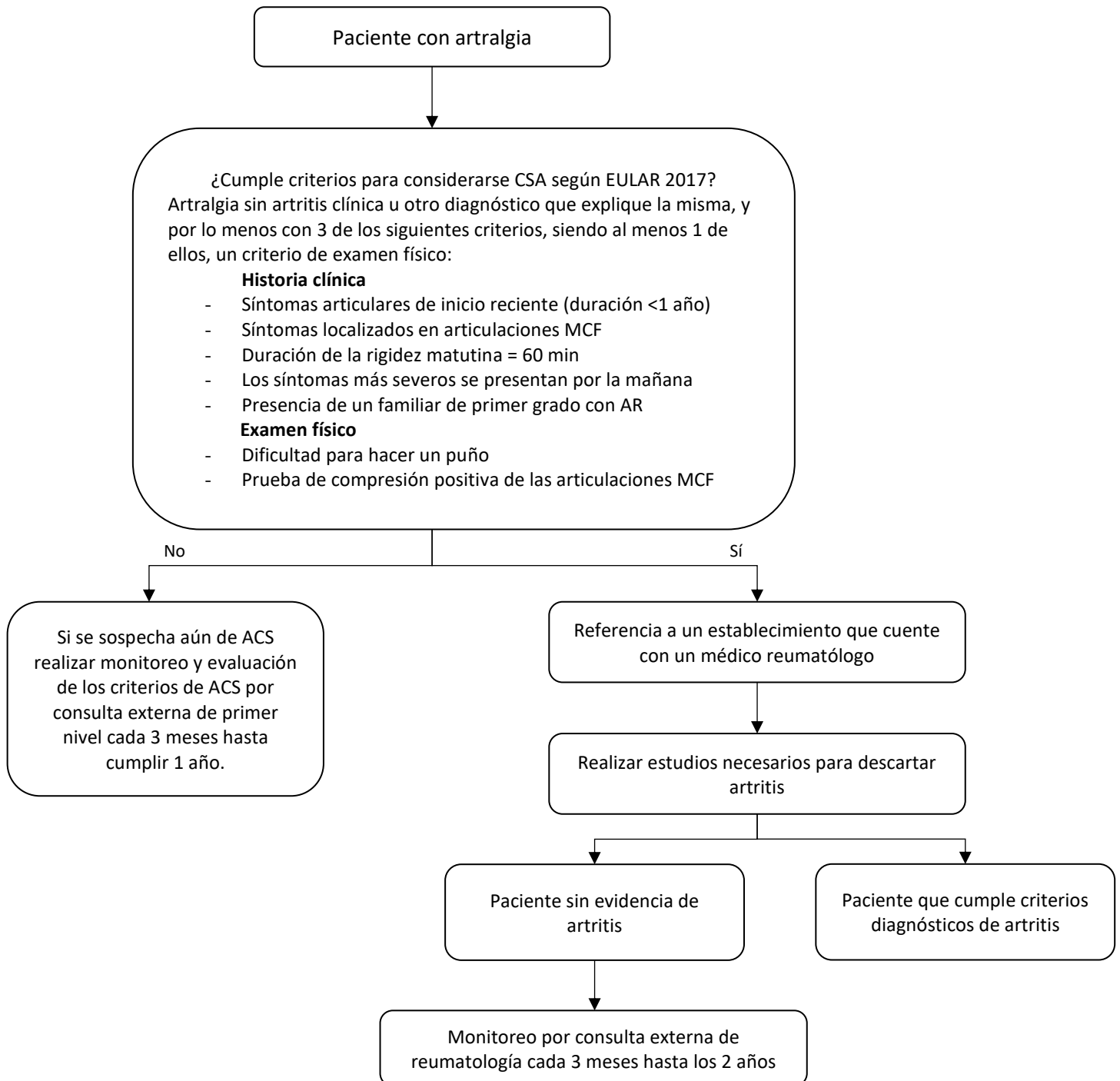
* Recomendación (R) o punto de BPC (BPC)

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

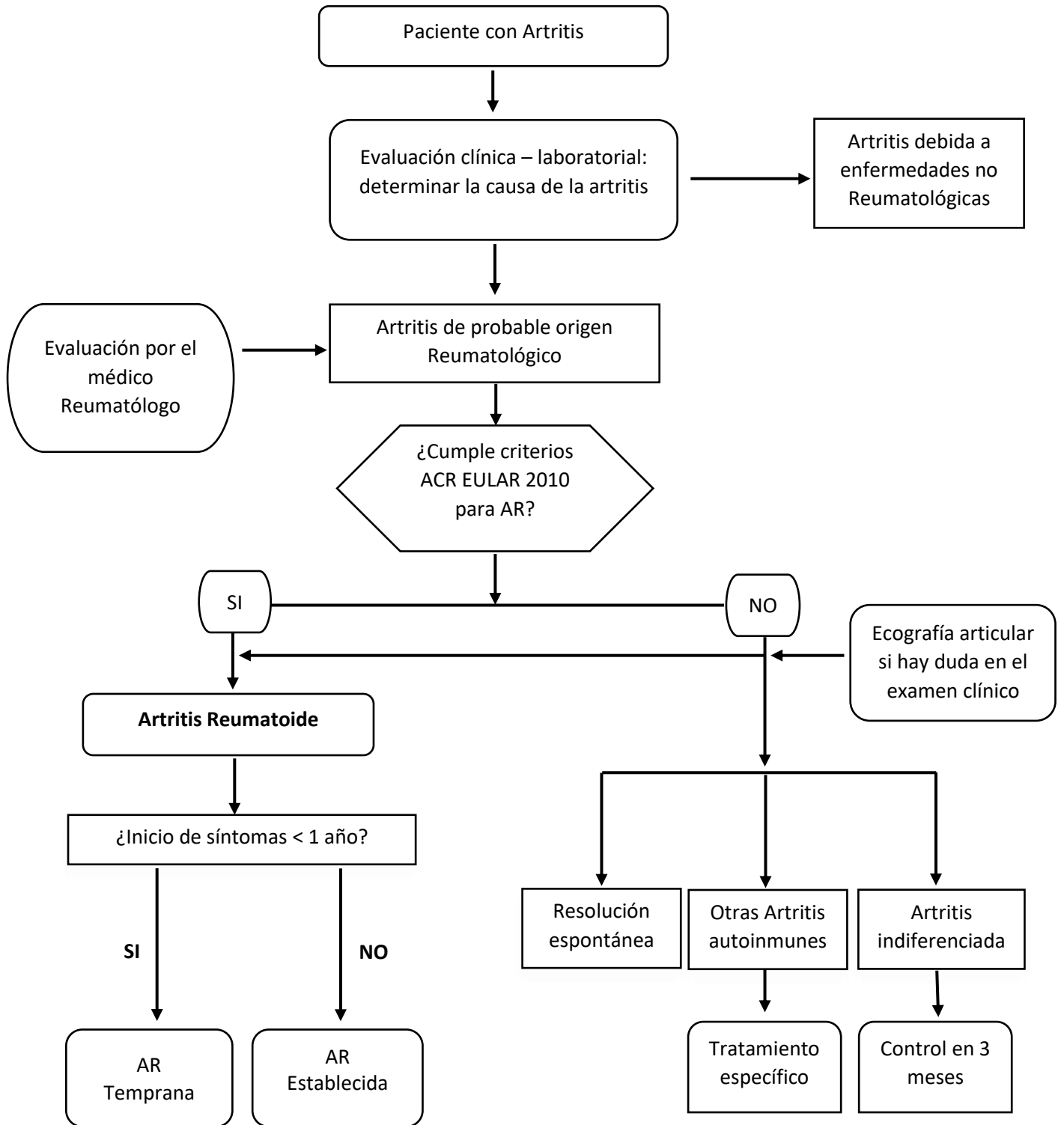
ACS: Artralgia Clínicamente Sospechosa, AR: Artritis Reumatoide, CDAI: Clinical Disease Activity Index, RAPID III: Routine Assessment of Patient Index Data, FARMEsc: Fármacos Modificadores de Enfermedad sintético convencional, MTX: Metotrexate, SSZ: Sulfasalazina, LEF: Leflunomida, HCQ: Hidroxicloroquina,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

V. Flujogramas

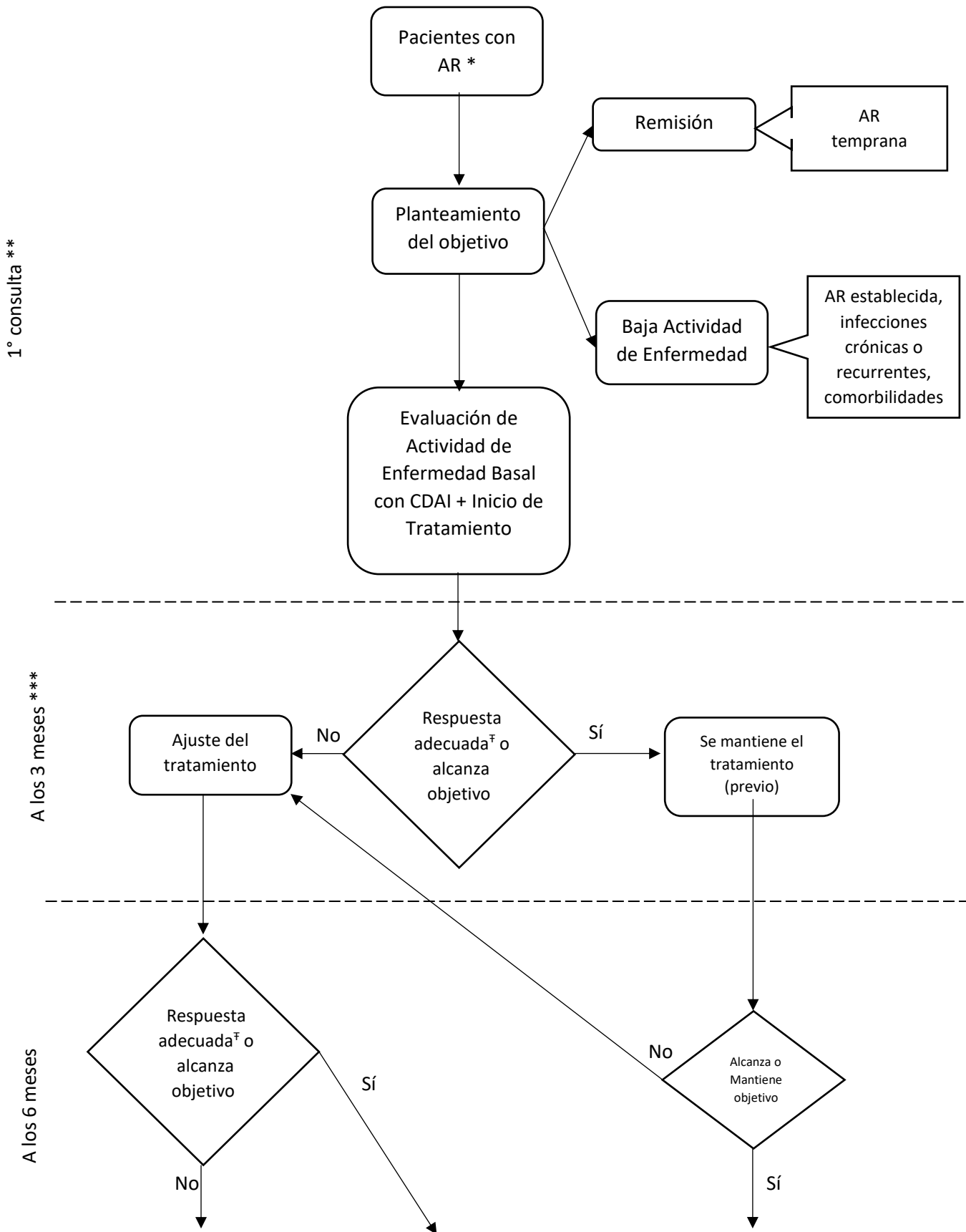
A. Flujograma para identificación de los pacientes con Artralgia Clínicamente Sospechosa (ACS) de progresión hacia AR

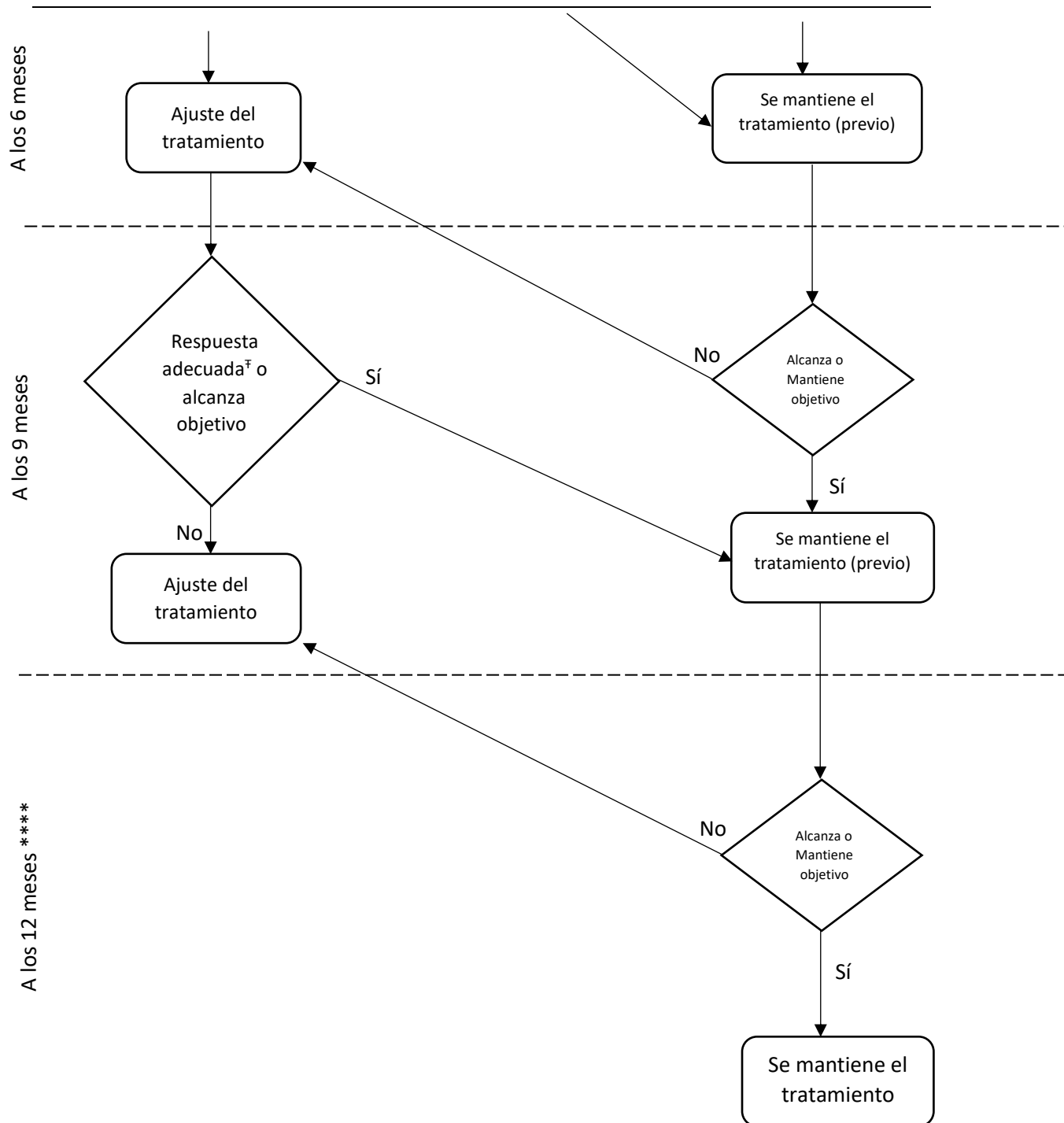


B. Flujoograma para el diagnóstico de AR.



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





Leyenda:

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

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

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

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

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

VI. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

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

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

Introducción

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

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

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

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

*Articulación metacarpofalángica

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

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

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

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

Búsqueda de RS para la PICO N°1

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

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

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:

PICO 1: Criterios diagnósticos de ACS

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

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

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

Certeza global de la Evidencia

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

De la evidencia a la Recomendación

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

Dirección y fuerza de la recomendación:

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

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

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

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

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

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 1

Recomendación:

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

Recomendación Condicional a favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊕⊖)

Punto de BPC

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

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

Introducción

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

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

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

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

Búsqueda de RS para la PICO N°2

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

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

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:

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

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

Certeza global de la Evidencia

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

De la evidencia a la Recomendación

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

Dirección y fuerza de la recomendación:

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

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

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

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

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

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

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 2

Puntos de BPC

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

Recomendación

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

Recomendación Fuerte a favor

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

Puntos de BPC

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

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

Introducción

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

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

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

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

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

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

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

Búsqueda de RS para la PICO N° 3

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

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

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

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:

PICO 3: Comparación de índices

- Reproductibilidad
 - Para este desenlace se tomó en cuenta la RS de Gaujoux-Viala et al. (23) reportando una reproductibilidad intraobservador similar entre todos los índices, con valores de 0.82-0.92, 0.88, y 0.89 para las escalas de DAS28, SDAI y CDAI, respectivamente.
- Validez de constructo
 - Se tomó en cuenta la RS de Gaujoux-Viala et al. (23) para los índices de DAS28, SDAI y SDAI, y la RS de Toledano et al. (24) para el índice de PAS.
 - Al comparar la escala SDAI con el DAS28 se encontraron valores de correlación entre 0.84 a 0.93, cifras similares a los reportados entre la comparación entre CDAI y el DAS28 (0.89)
 - Se reportó que el índice PAS contaba con una adecuada validez de constructo para la evaluación de actividad de enfermedad con una correlación fuerte con el DAS, pero siendo poco clara al reportar gravedad de la enfermedad.
- Concordancia
 - Para este desenlace se tomó en cuenta sólo la RS de Gaujoux-Viala et al. (23) que incluye la evaluación de la concordancia entra el SDAI-DAS28 y CDAI-DAS28.
 - Se reporta una concordancia de respuesta entre el SDAI y el DAS28 de 80% con valores kappa para detectar actividad baja de 0.68.
 - Para la comparación entre el CDAI y DAS28 se reportó una concordancia de 74% con valores kappa para detectar actividad baja de 0.67.
- Tiempo de administración
 - Se utilizó la RS de Anderson et al. (22) para abordar este desenlace, la cual evaluó las escalas PAS II, RAPID 3, CDAI, SDAI y DAS28.
 - Se encontró que el tiempo promedio para que el paciente sea evaluado por los parámetros de la escala fue <1.5 minutos para el PAS II, aproximadamente 1.5

- min. para el RAPID 3, y aproximadamente 10 segundos para el CDA, SDAI y DAS28.
- El tiempo promedio para evaluar los parámetros de la escala por el médico fue <30 segundos para el PAS II y RAPID 3, <2 min. para el CDAI, aproximadamente 2 min. para el SDAI, y de 3 a 5 minutos para el DAS28.
 - Sólo la escala SDAI y DAS28 cuentan con resultados de laboratorio que necesitan ser evaluados.
- **Aceptabilidad**
 - Se utilizó la RS de Anderson et al. (22) para abordar este desenlace priorizado, encontrando que tanto la escala PAS II y RAPID 3 son aceptables por sus componentes individuales, mientras que el CDAI, SDAI y DAS28 tiene una excelente aceptabilidad por todos sus componentes.

Análisis Cualitativo de la Evidencia Global

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

Certeza global de la Evidencia

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

De la evidencia a la Recomendación

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

Dirección y fuerza de la recomendación:

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

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

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

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

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 3

Recomendación:

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

Recomendación: Condicional a favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Punto de BPC

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

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

Introducción

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

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

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

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

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

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

Búsqueda de RS para la PICO N°4

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

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

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

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizado

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Certeza de la Evidencia Evaluada

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

De la evidencia a la recomendación

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

Dirección y fuerza de la recomendación:

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

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

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

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

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 4

Recomendación:

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

Recomendación Condicional a favor

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

Puntos de BPC:

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

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

Introducción

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

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

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

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

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

Búsqueda de RS para la PICO N°5

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

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

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

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

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:

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

- Para responder nuestra PICO se realizó una búsqueda sistemática de RS, de las cuales se seleccionaron 4 RS que fueron las que tuvieron mayor calidad, pertinencia e incluyeron la mayor cantidad de ECAs. Las RS seleccionadas fueron las siguientes: RS de la GPC de NICE (2018)(32), Hazlewood et al. (2016)(33), Katchamart et al. (2010)(34) y Donahue et al.(2018)(35).
- Asimismo, el GEG consideró necesario actualizar la búsqueda de las RS incluidas, debido a que no todas las intervenciones de interés tenían una búsqueda sistemática reciente. Por tal motivo se realizó la búsqueda sistemática de ECAs(36-50) y se decidió realizar un MA de ECAs que compararon monoterapia con FARMEsc vs terapia combinada con FARMEsc.

A continuación se mencionan de manera resumida los hallazgos de las RS incluidas que evaluaron nuestros desenlaces priorizados.

- Remisión
 - En general este desenlace fue poco evaluado en los ECAs y por ende en las RS de ECAs. En las RS y en los ECAs la remisión fue evaluada principalmente por el score DAS o por el score del ACR. En la RS de NICE (32), se evaluó la remisión a través del score de ACR; y se encontró que la monoterapia con MTX vs MTX + SSZ, la probabilidad de remisión fue similar para ambos grupos (RR = 0.81; IC 95%: 0.42 a 1.58). En la misma RS, cuando se evaluó la monoterapia con MTX vs la terapia triple (MTX + SSZ + HCQ), no se encontraron diferencias en la probabilidad de remisión (RR = 1.31; IC 95%: 0.73 a 2.36).
- Respuesta
 - En la gran mayoría de los ECAs, la respuesta fue evaluada a través del score del ACR (ACR 20, ACR 50 y ACR 70) muy pocos estudios evaluaron otros scores de respuesta como el de EULAR(32-35). Este desenlace fue evaluado en dos subgrupos de pacientes: pacientes sin uso previo de FARMEsc o en pacientes con respuesta inadecuada (RI) a un FARMEsc (33, 34).
 - En los pacientes sin uso previo de FARMEsc, no se encontró un beneficio con el uso de la terapia combinada vs la monoterapia con FARMEsc; para ningún tipo de esquema de combinación: MTX vs MTX + SSZ (OR = 1.1; ICr 95%: 0.41 a 2.78), MTX vs MTX + HCQ/CQ (OR = 0.78; ICr 95%: 0.41 a 2.78). No se evaluó este desenlace para la combinación de MTX + SSZ vs SSZ o MTX + LEF vs MTX. En relación a la terapia combinada triple MTX vs MTX + HQ + SSZ se encontró un

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

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

- Actividad de la enfermedad:

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

- Calidad de vida

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

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

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

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

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

Certeza global de la Evidencia

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

De la evidencia a la Recomendación

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

Dirección y fuerza de la recomendación:

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

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

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

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

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

Formulación de las Recomendaciones

| |
|--|
| <p>PICO 5</p> <p>Punto de BPC</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Recomendación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con AR sin tratamiento previo con FARME, se recomienda iniciar tratamiento con monoterapia basada en FARMEsc. Recomendación Fuerte a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖) • En pacientes con AR sin tratamiento actual con FARME, pero con antecedente de tratamiento previo favorable con FARMEsc, se sugiere iniciar tratamiento con monoterapia basada en FARMEsc. Recomendación Condicional a favor Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖) • En pacientes con AR sin tratamiento actual con FARME, con antecedente de tratamiento previo con FARMEsc y respuesta inadecuada a los mismos, se sugiere iniciar tratamiento con terapia combinada basada en FARMEsc. Recomendación Fuerte a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖) |
|--|

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

Introducción

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

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

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

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

Búsqueda de RS para la PICO N°6

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

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

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

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

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:

PICO 6: FARMEsc vs FARMEsc:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Certeza global de la Evidencia

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

De la evidencia a la Recomendación

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

Dirección y fuerza de la recomendación:

Dirección de la recomendación:

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

Fuerza de la recomendación:

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

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

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

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

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

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

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

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

| | Exámenes al inicio del tratamiento | Durante los primeros 3 meses de tratamiento | Entre 3 y 6 meses de tratamiento | Entre 6 y 12 meses de tratamiento | Más de 12 meses de tratamiento |
|---------------------------------------|---|--|---|--|---|
| | Creatinina | | | | |
| Hidroxilcloroquina⁴ | Hemograma Creatinina Evaluación oftalmológica, campimetría y fondo de ojo. TCO sólo para pacientes con daño macular | | - | - | Con factores de riesgo cada año, sin factores de riesgo podría ser luego de 5 años. |

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

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 6

Recomendación:

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

Recomendación Fuerte a Favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de BPC

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

Recomendación:

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

Recomendación Fuerte a Favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de BPC

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

Recomendación:

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

Recomendación condicional a Favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de BPC

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

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

Introducción

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

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

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

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

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

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

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

Búsqueda de RS para la PICO N°7

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

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

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

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

Búsqueda de ECA para la PICO N°7

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

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

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

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:

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

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

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

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

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

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

Certeza global de la Evidencia

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

De la evidencia a la Recomendación

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

Dirección y fuerza de la recomendación:

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

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

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

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 7

Recomendación:

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

Recomendación Condicional a favor

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

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

Recomendación Condicional a favor

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

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

Recomendación Condicional a favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de BPC

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

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

Introducción

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

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

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

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

Búsqueda de RS para la PICO N°8

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

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

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

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

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:

PICO 8: CS vs placebo o no tratamiento:

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

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

- Respuesta

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

- Progresión Radiológica

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

- Efectos Adversos

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

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

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

Certeza global de la Evidencia

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

De la evidencia a la Recomendación

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

Dirección y fuerza de la recomendación:

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

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

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

Formulación de las Recomendaciones

PICO 8

Recomendación:

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

Recomendación Condicional a favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de BPC:

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

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

Introducción

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

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

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

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

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

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

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

Búsqueda de RS para la PICO N°9

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

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

Evidencia por cada desenlace:

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

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

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

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

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

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

Certeza de la Evidencia Evaluada

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

De la evidencia a la recomendación

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

Dirección y fuerza de la recomendación:

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

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

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

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 9

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?

Introducción

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

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

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

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

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

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

Búsqueda de RS para la PICO N°10

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

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

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizado

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

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

Evidencia por cada desenlace:

PICO 10: Ecografía Doppler positivo vs ecografía Doppler negativo:

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

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

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

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

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

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

Certeza de la Evidencia Evaluada

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

De la evidencia a la recomendación

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

Dirección y fuerza de la recomendación:

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

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

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

Tabla 4: Definiciones de hallazgos (110)

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

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

Tabla 5: Definiciones de grados de severidad(113)

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

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 10

Recomendación:

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

Recomendación Condicional a favor

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

Puntos de BPC:

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

VII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

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

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

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

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

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

IX. Referencias

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

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

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

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

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

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

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

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