



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

**ANEXOS**

**GPC N°28**

**2019**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Fiorella Molinelli Aristondo

**Presidenta Ejecutiva, EsSalud**

Alfredo Barredo Moyano

**Gerente General, EsSalud**

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

Patricia Pimentel Álvarez

**Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación**

Fabián Fiestas Saldarriaga

**Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

Víctor Javier Suárez Moreno

**Gerente de la Dirección de Investigación en Salud**

Héctor Miguel Garavito Farro

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

Raúl Alonso Timaná Ruiz

**Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación**

### **Grupo elaborador**

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

### **Revisor Clínico**

Dr. Manuel Francisco Ugarte Gil. Médico Reumatólogo

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

Dra. Gamboa Cárdenas Rocío. Médica Reumatóloga

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

### **Revisor Externo**

Dra. Graciela S. Alarcón. MD, MPH.

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

### **Financiamiento**

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

### **Citación**

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

### **Agradecimientos**

Salvador Salvador, Stefany

Mansilla Cáceres, Karla Giannina

### **Datos de contacto**

Timaná Ruiz, Raúl Alonso

Correo electrónico: [raul.timana@essalud.gob.pe](mailto:raul.timana@essalud.gob.pe) – [rtimananar@gmail.com](mailto:rtimananar@gmail.com)

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

**Tabla de Contenido**

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

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

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

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

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

**ANEXOS**

**Anexo N° 1: Metodología**

**a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía**

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

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

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

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

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

**b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor**

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

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

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

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

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

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

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

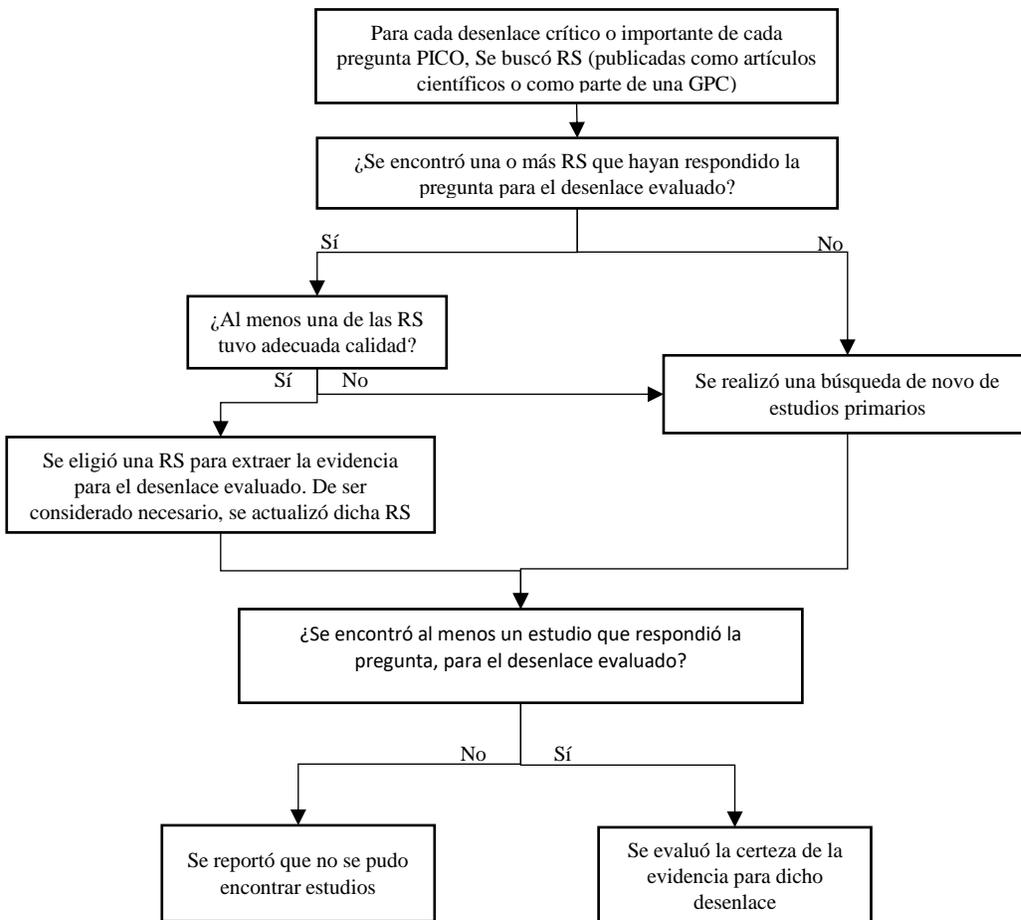
Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

**ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

##### **i. Evaluación de riesgo de sesgo**

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

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

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

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

## ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**g. Validación de la Guía de Práctica Clínica.**

***Validación con especialistas clínicos***

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

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

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

***Validación con tomadores de decisiones.***

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

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

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

### ***Validación con Pacientes***

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

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

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

### **h. Revisión externa.**

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

Dra. Graciela S. Alarcón. MD, MPH.

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

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

Periodo de búsqueda: enero desde 2014 a dic del 2018

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

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

**Guías encontradas:**

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

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

**Evaluación con AGREE-II:**

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

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

GPC NICE 2018. (11)

GPC ACR 2015. (12)

GPC EULAR 2016. (13)

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

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

Abreviaturas:

- ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
- RS: Revisiones sistemáticas

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

Formulación de la PICO:

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

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

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

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

Estrategia de búsqueda:

**Base de datos: Pubmed**

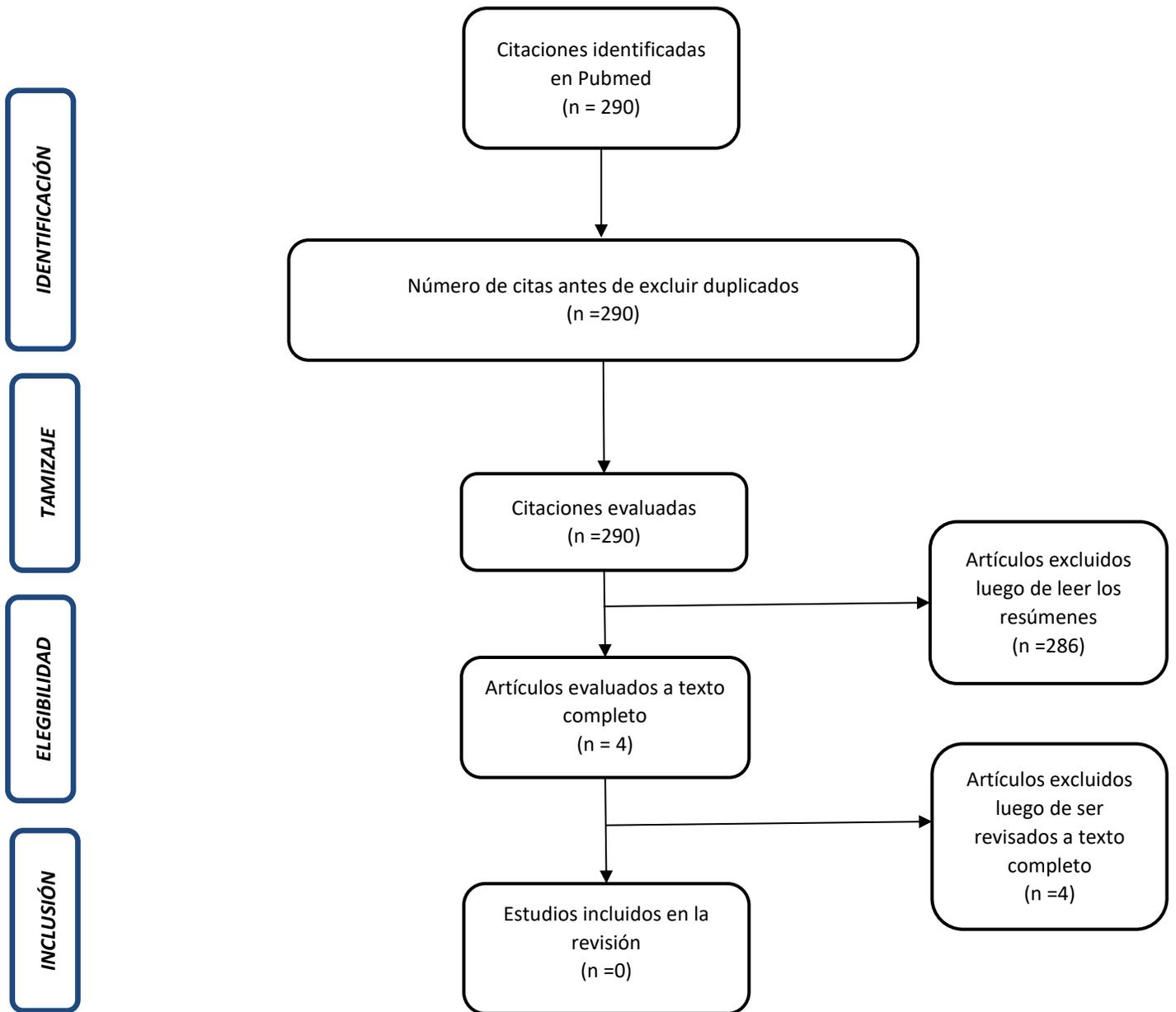
Fecha de búsqueda: diciembre 2017

Filtros:

- Ninguno

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

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Listado de citas evaluadas a texto completo y excluidas:

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

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

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

Listado de citas extraídas de otras fuentes e incluidas:

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

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

Formulación de la PICO:

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

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

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

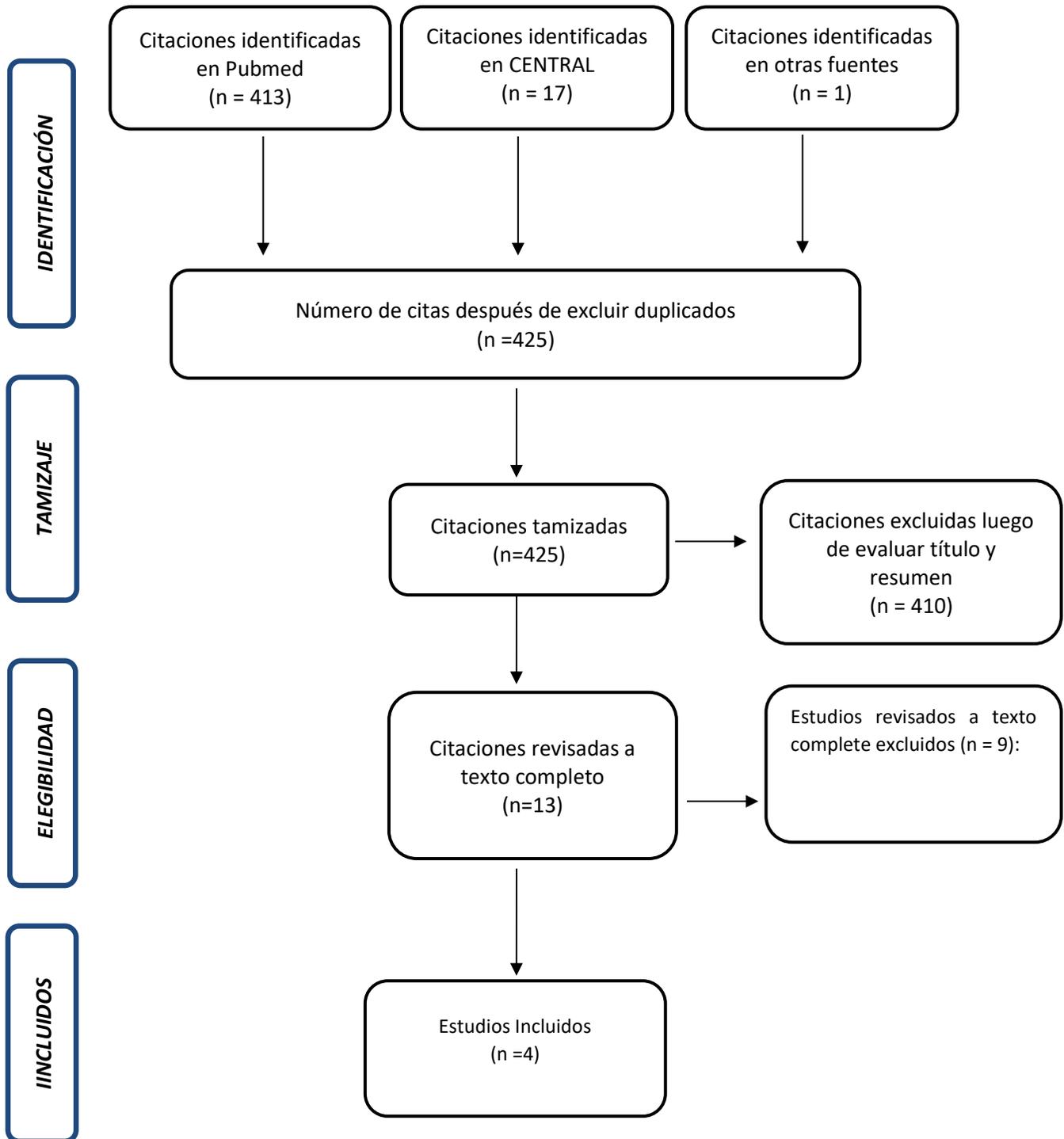
**Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 2:**

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

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

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

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Listado de citaciones evaluadas a texto completo y excluidas:

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

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

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

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

Formulación de la PICO:

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

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

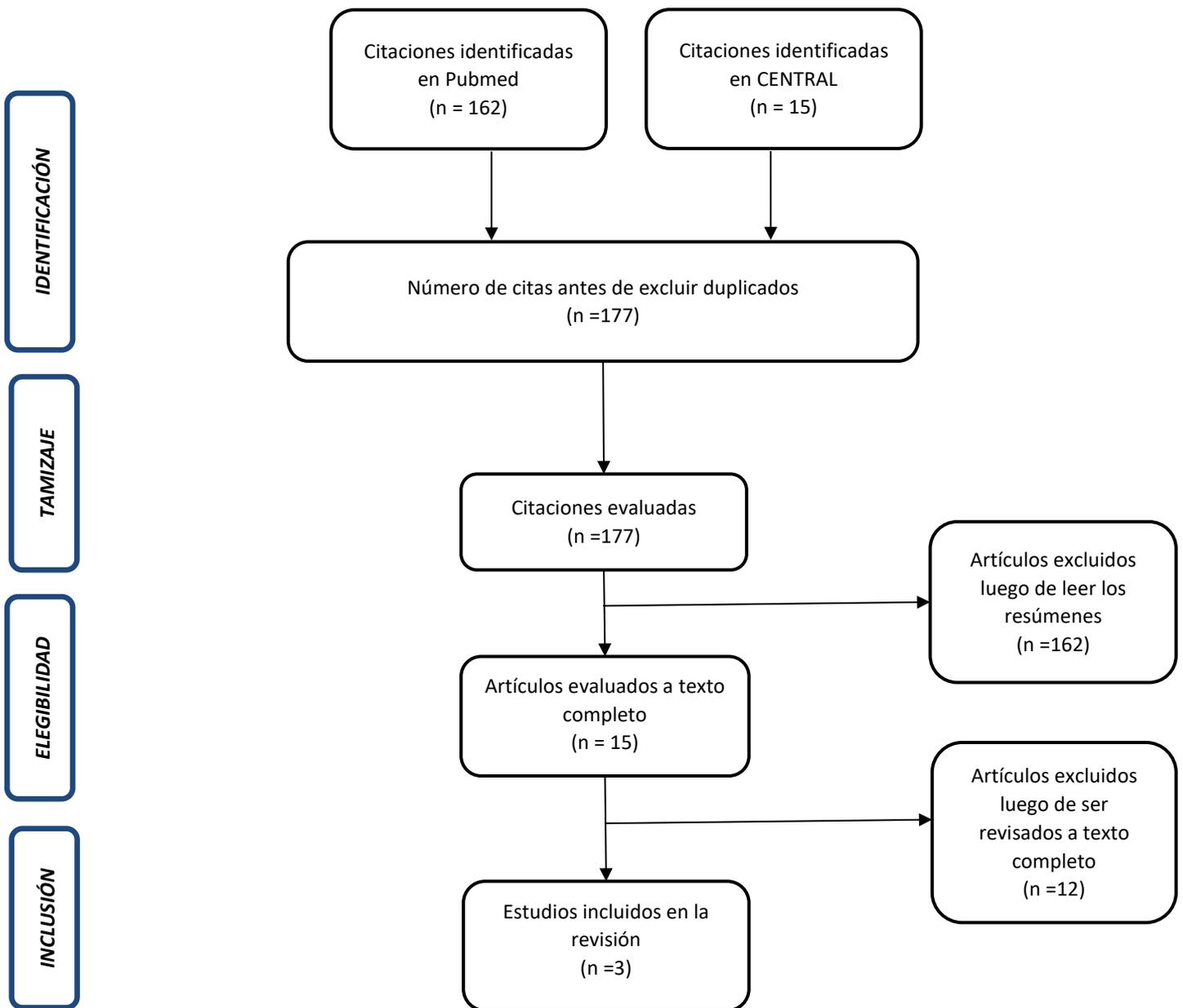
Estrategias de las búsquedas sistemáticas realizadas:

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

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

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

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Estudios Excluidos

Listado de citas evaluadas a texto completo y excluidas:

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

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

### Estudios Excluidos

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

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

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

Formulación de la PICO:

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

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

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

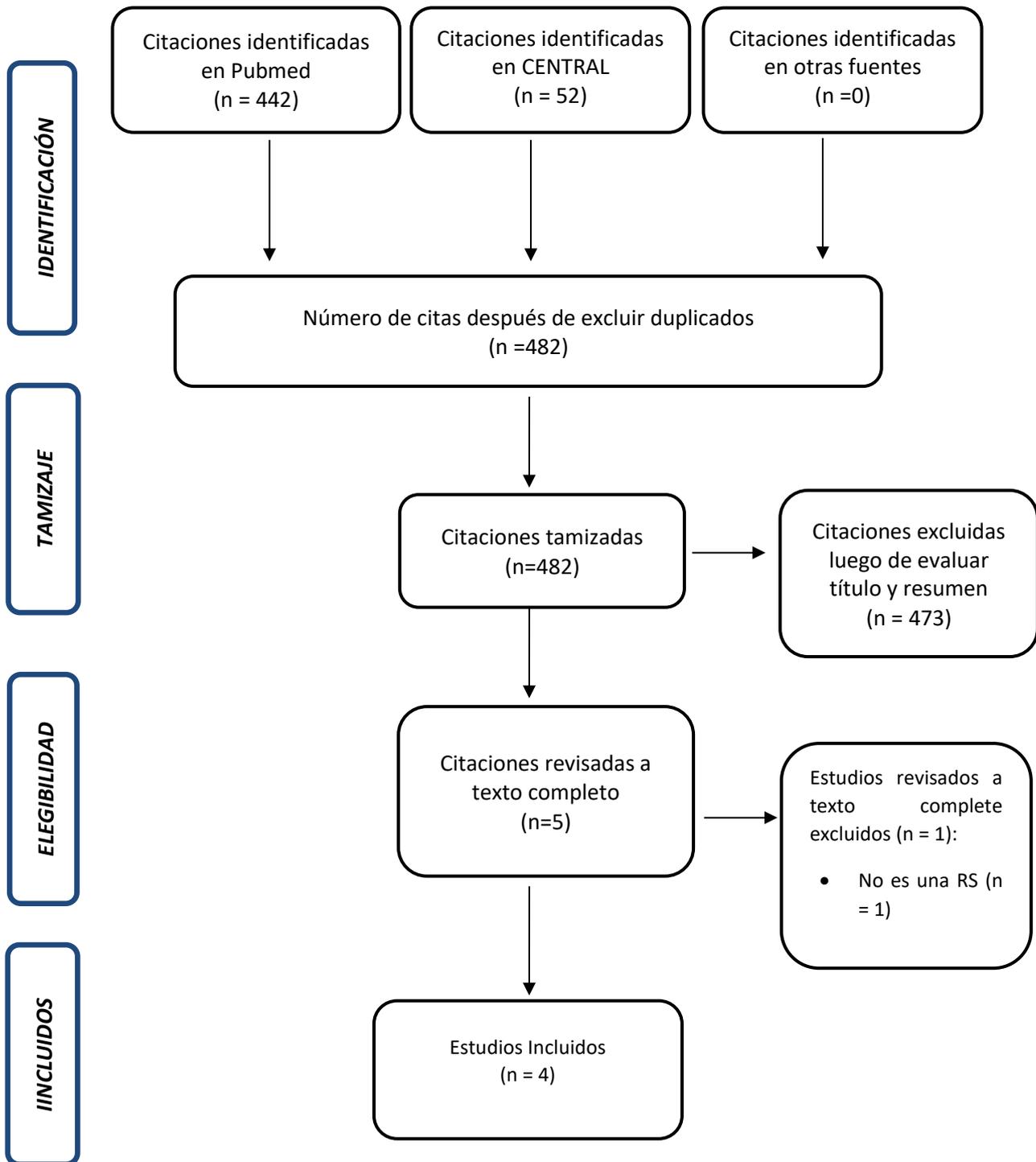
**Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 4:**

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

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

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

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Listado de citas evaluadas a texto completo, y excluidas:

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

Listado de citas evaluadas a texto completo, e incluidas:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 4:</b>	
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.	RS
Jurgens MS, Welsing PM, Jacobs JW. Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting on remission. Clinical and experimental rheumatology. 2012;30(4 Suppl 73):S56-63.	RS
Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(1):16-22.	RS
Wailoo A, Hock ES, Stevenson M, James M-S, Rawdin A, Simpson E, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technology Assessment. 2017;21(71).	RS

Adicionalmente, incluimos la RS de la GPC de NICE 2018

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

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

Formulación de la PICO:

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

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

Estrategias de las búsquedas sistemáticas realizadas:

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

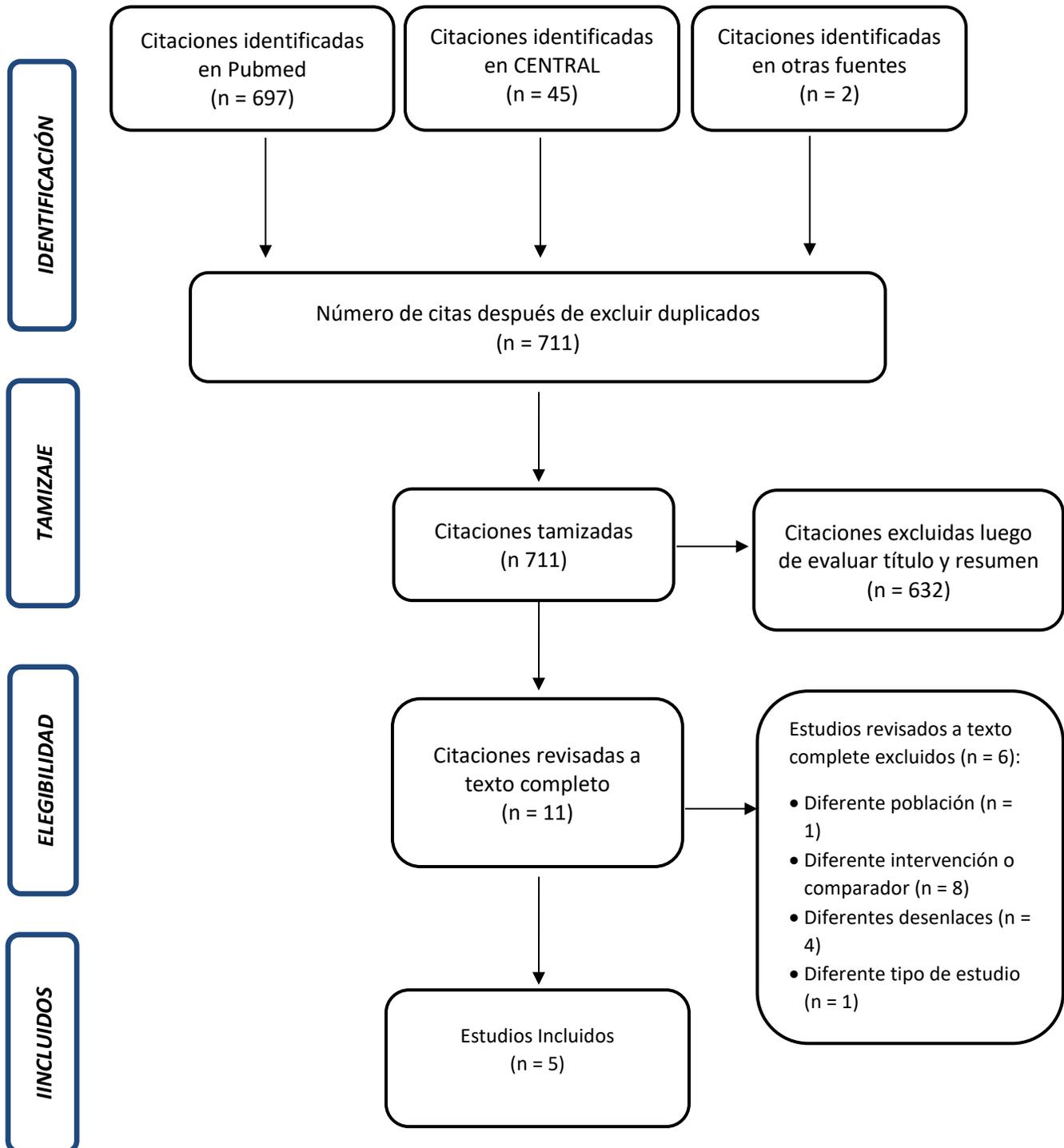
<b>Base de datos: Pubmed</b>		
Fecha de búsqueda: 01-05-2019		
Búsqueda desde la fecha de publicación: desde el origen de los tiempos		
Filtros: Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	“Arthritis, Rheumatoid”[Mesh] or (rheumatoid and (arthritis or arthrosis)) or ((inflammatory or idiopathic or deforman*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

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

<b>Base de datos: CENTRAL</b>
Fecha de búsqueda: 21-03-2019

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

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Estudios Excluidos

Listado de citas evaluadas a texto completo y excluidas:

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

Estudios Incluidos

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

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

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

Formulación de la PICO:

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

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

Estrategias de las búsquedas sistemáticas realizadas:

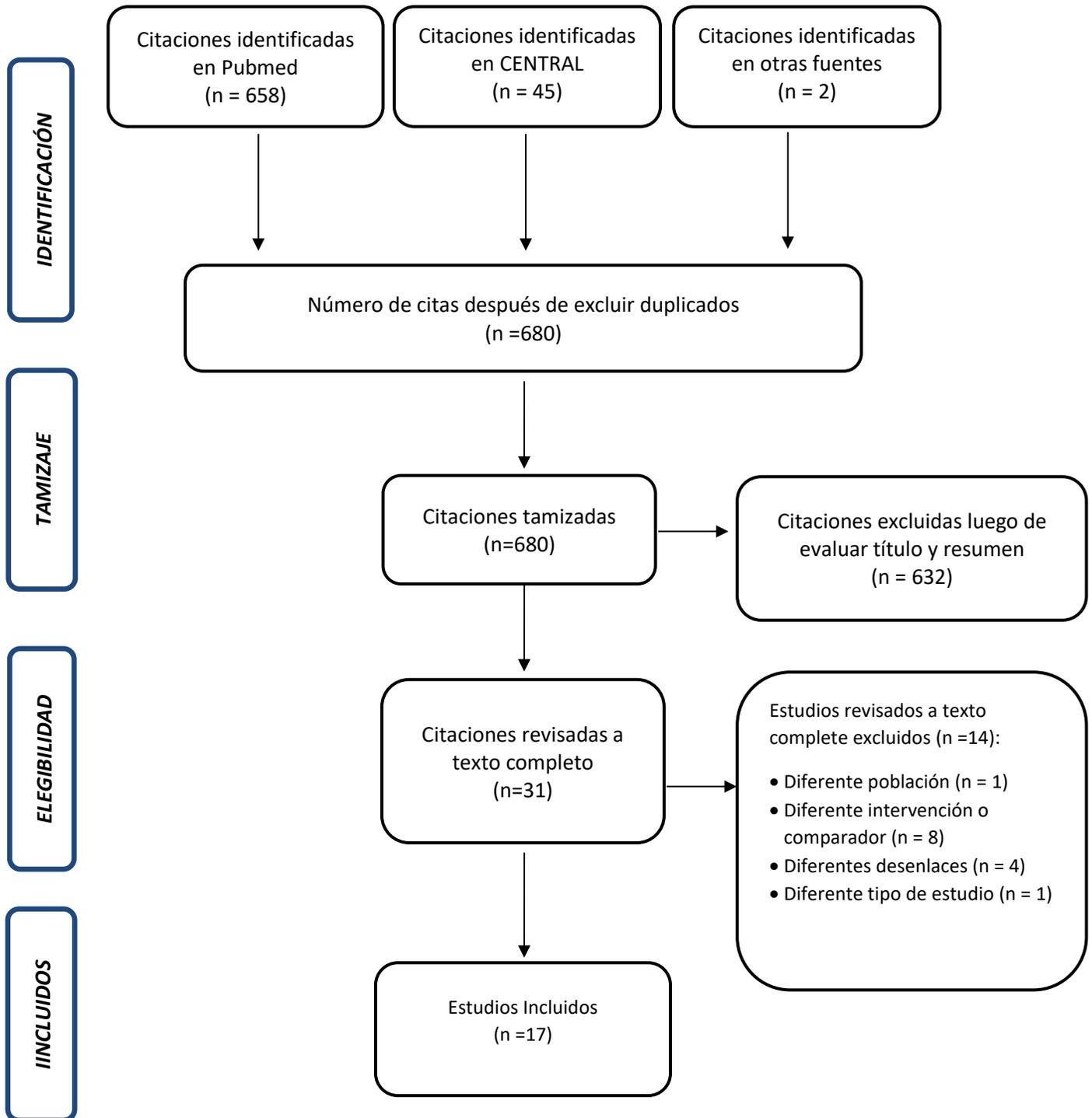
Para responder a la pregunta PICO, se realizaron las siguientes estrategias de búsqueda bibliográfica sistemática:

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

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

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

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Estudios Excluidos

Listado de citas evaluadas a texto completo y excluidas:

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

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

Estudios Incluidos

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

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

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

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

Formulación de la PICO:

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

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

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

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

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

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

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

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

Estrategia de búsqueda:

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



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

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

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

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Formulación de la PICO:

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

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

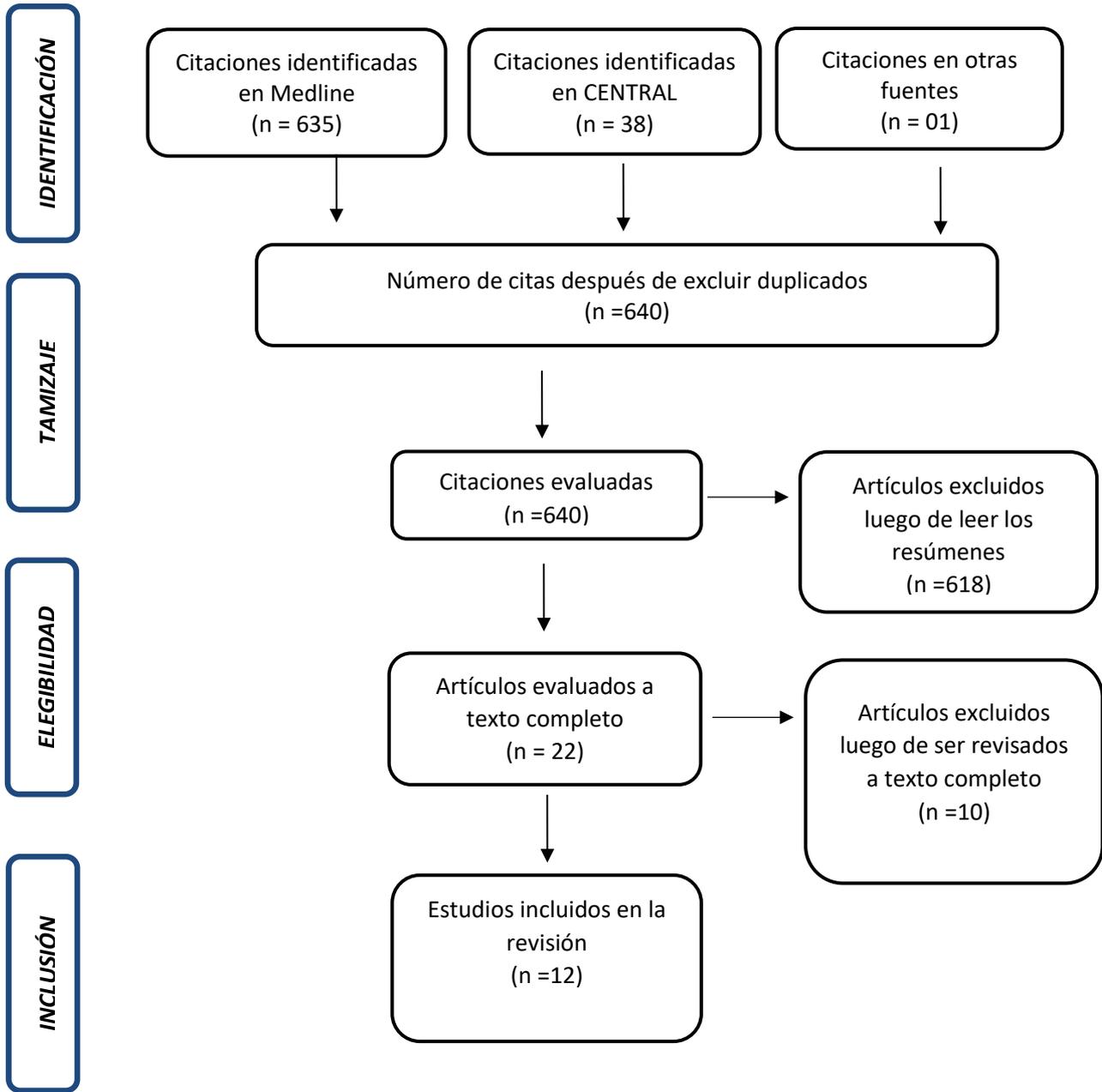
Estrategias de las búsquedas sistemáticas realizadas:

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

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

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

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



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

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

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

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

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

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

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

Formulación de la PICO:

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

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

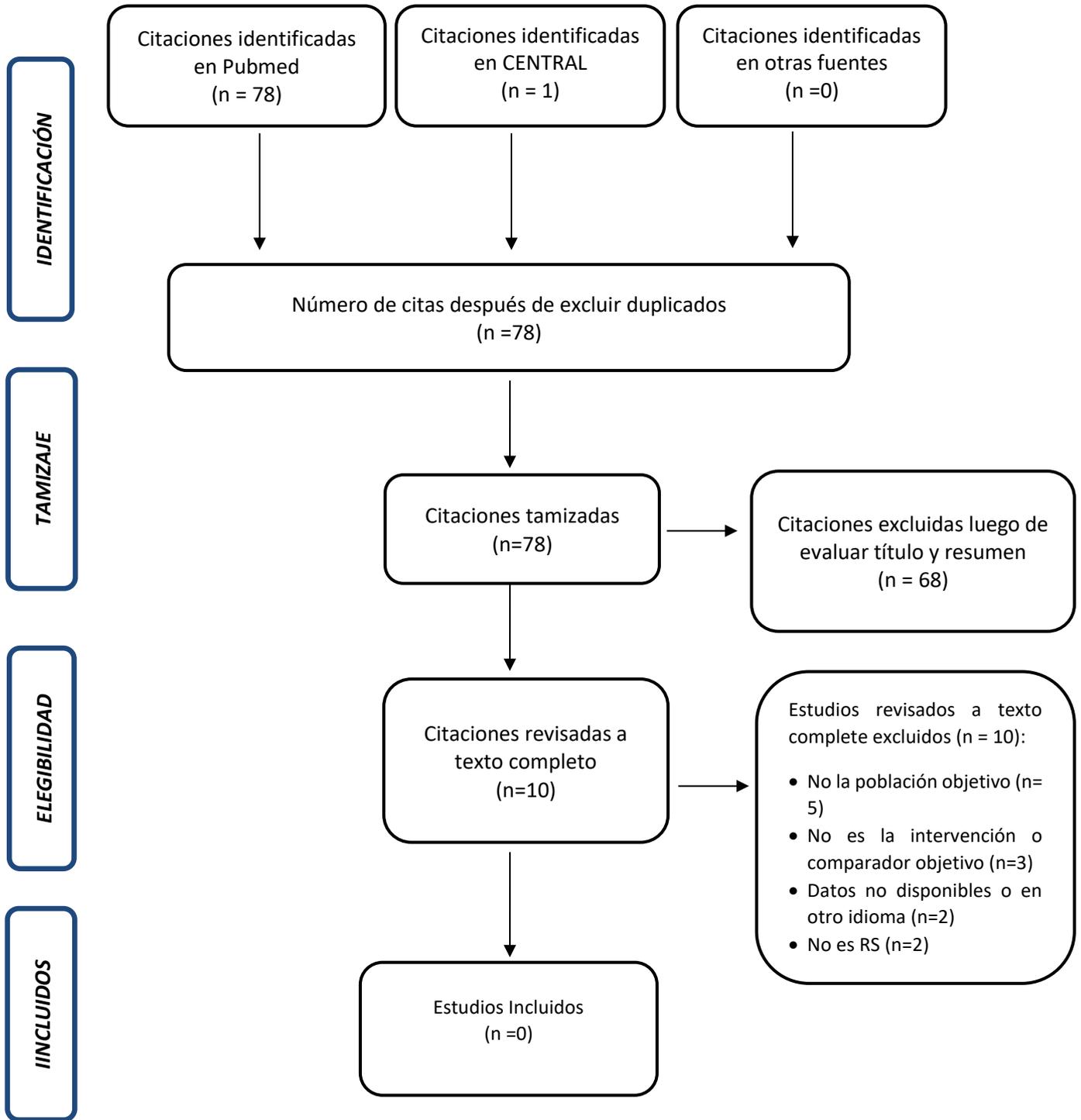
A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

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

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

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

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Listado de citas evaluadas a texto completo, y excluidas:

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

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

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

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 9:</b>	
• -	

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

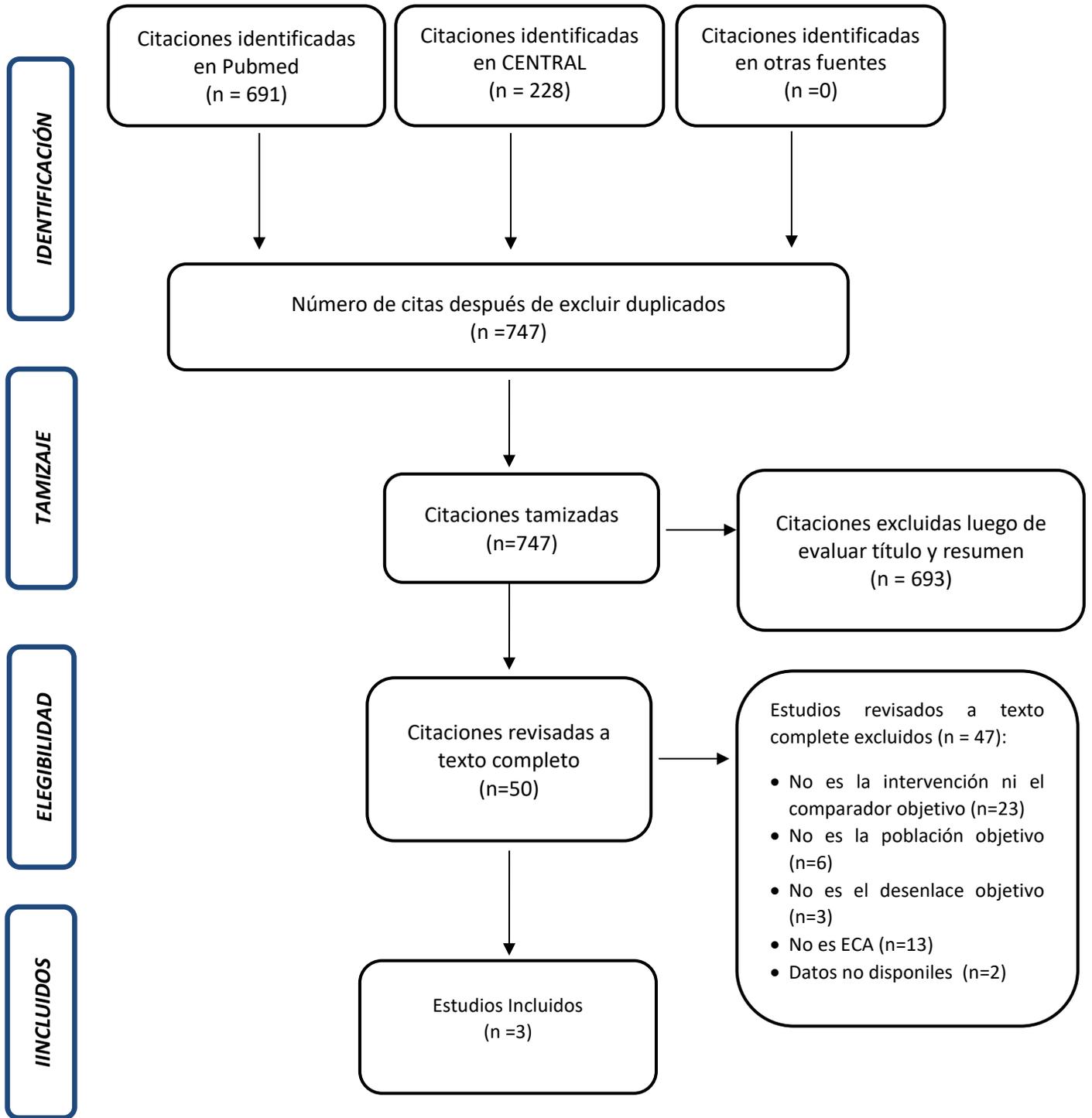
**Búsqueda B: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 9:**

Estrategia de búsqueda:

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

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

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Listado de citas evaluadas a texto completo, y excluidas:

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

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

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

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

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

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

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

Listado de citas evaluadas a texto completo, e incluidas:

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

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

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

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

Formulación de la PICO:

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

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

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

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

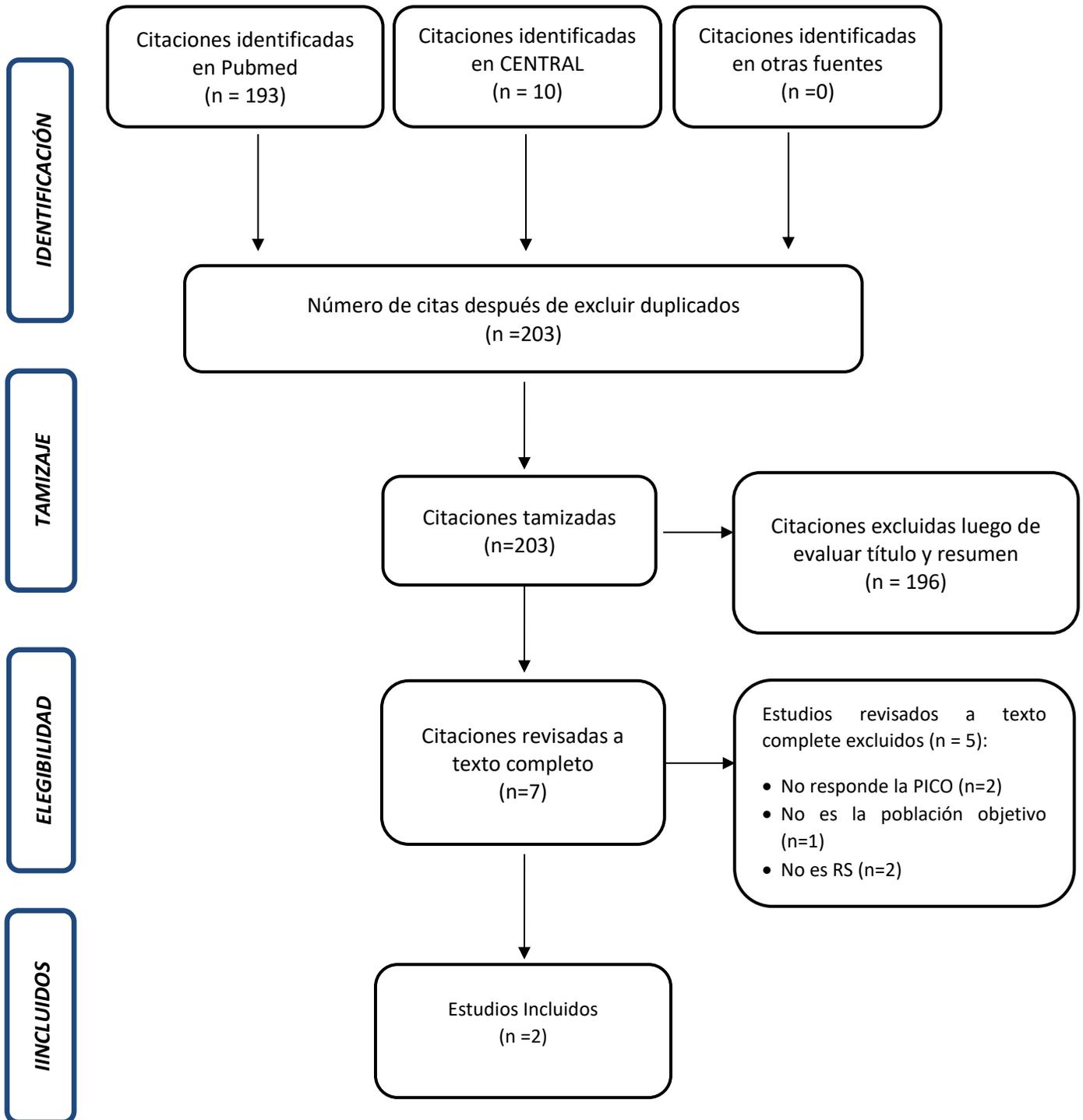
Estrategia de búsqueda:

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

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

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

Diagrama de Flujo de los Estudios encontrados:



Listado de citas evaluadas a texto completo, y excluidas:

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

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

Estudios	Diseño
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nguyen H, Ruyssen-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford, England). 2014;53(11):2110-8</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>	RS

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

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

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

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

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

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

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

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

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

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

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

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

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

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

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

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

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

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

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

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

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

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

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

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

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

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

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

**Anexo N° 5: Tablas GRADE y EtD**

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

**Tabla GRADE**

**Autor(es):** Wendy Nieto-Gutierrez

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

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

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

**Explicaciones**

- a. Dentro del estudio no se reporta el tiempo de seguimiento de los participantes para determinar AR, así mismo, no se especifica como se evaluó el desenlace de progresión a AR.
- b. Un estudio realizado en otra población identificó una especificidad mucho menor de los parámetros, cuando se estableció un punto de corte de 3.
- c. Se decidió disminuir un punto por imprecisión debido a que el estudio reclutó una muestra pequeña para la fase 1 y 2 de la identificación de los parámetros de ACS.

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

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

¿Debería usarse criterios de EULAR 2017 para ACS?

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tipo de recomendación**

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

**Conclusiones**

**Consideraciones de implementación**

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

**Monitoreo y evaluación**

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

**Prioridades de investigación**

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

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

**Tabla GRADE**

**Autor:** Jesús De la Jara

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

Sensibilidad 0.82 (95% CI: 0.79 a 0.84)

Prevalencias 0.5% 1% 2%

Especificidad 0.61 (95% CI: 0.59 a 0.64)

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

**Explicaciones**

a. Los resultados se comparan con gold standard diferentes

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

**PREGUNTA 2**

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

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

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

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

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

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

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

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

**RESUMEN DE JUICIOS**

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

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

	<b>JUICIO</b>						
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no	<b>Probablemente sí</b>	Sí		Varía	No sé

**TIPO DE RECOMENDACIÓN**

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

**CONCLUSIONES**

**Recomendación**

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

**Justificación**

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

**Consideraciones de subgrupos**

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

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

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

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

#### **Consideraciones de implementación**

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

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

#### **Monitoreo y evaluación**

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

#### **Prioridades de investigación**

Evaluación de costos de implementación

Cohortes de seguimiento de AR temprana, establecida y artritis indiferenciada

Costo-beneficios de identificación precoz

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

**Tabla GRADE**

**CDAI VS DAS28**

**Autor(es):** Wendy Nieto-Gutierrez

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

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

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

**Explicaciones**

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

**SDAI VS DAS28**

**Autor(es):** Wendy Nieto-Gutierrez

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

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

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

**Explicaciones**

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

**CDAI VS SDAI**

**Autor(es):** Wendy Nieto-Gutierrez

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

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

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

**Explicaciones**

Sólo se incluyó un estudio observacional con una muestra pequeña

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

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

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

<input type="radio"/> Muy precisa <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		cuenta con muchos estudios al respecto por lo que probablemente puede haber pacientes que pueden tener enfermedad inactiva según la escala y que esta no se correlacione con el estudio imagenológico. Es por este motivo que el panel de expertos consideró que es una prueba precisa para la evaluación de actividad de enfermedad
<b>Efectos deseables</b> ¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?		
<b>JUICIO</b>	<b>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>CONSIDERACIONES ADICIONALES</b>
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe	En los últimos años, el tratamiento de artritis reumatoide se ha basa en la metodología “treat to target”, por lo que hace necesario un monitoreo continuo de la actividad de la enfermedad por el médico especialista (24). El índice CDAI es una herramienta clínica de fácil aplicación y con una validez robusta (22, 25), que proporciona, sobre todo en países subdesarrollados, un estimación confiable de la actividad de enfermedad (26).	La evidencia muestra que el uso del CDAI estratifica a los pacientes de manera que proporciona mejores resultados en el tratamiento.
<b>Efectos indeseables</b> ¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados indeseables?		
<b>JUICIO</b>	<b>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>CONSIDERACIONES ADICIONALES</b>
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe	Un estudio ha evidenciado que la medición de la actividad de enfermedad mediante la herramienta CDAI establece una discriminación más estricta de remisión y con una buena correlación con la resonancia magnética (27).	El panel de expertos considera que debido a la poca evidencia disponible sobre la correlación entre los criterios de actividad de enfermedad del CDAI y el estudio imagenológico. Probablemente existan pacientes que se encuentran en remisión según la escala, pero cuenten con actividad de enfermedad mínima según imagenología. Sin embargo, por la experiencia clínica del panel de expertos se considera que estos potenciales efectos indeseables son pequeños.
<b>Certeza de la evidencia de exactitud de la prueba</b> ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de la exactitud de la prueba?		
<b>JUICIO</b>	<b>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>CONSIDERACIONES ADICIONALES</b>
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta		El panel de expertos considera que, si bien existe evidencia sobre la exactitud de la medición de actividad del CDAI con respecto a otras escalas de actividad y escalas de funcionalidad, existe pocos estudios con respecto a su relación con el gold estándar (resonancia

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

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

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

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

**Tipo de recomendación**

Recomendación fuerte en contra de la opción ○	Recomendación condicional en contra de la opción ○	Recomendación condicional a favor de la opción o la comparación ○	<b>Recomendación condicional a favor de la opción</b> ●	Recomendación fuerte a favor de la opción ○
--	---	--	--	--

**Conclusiones**

**Consideración de subgrupos**

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

**Consideraciones de implementación**

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

**Monitoreo y evaluación**

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

**Prioridades de investigación**

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

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

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

**Tabla GRADE**

**Autor(es):** Naysha Becerra-Chauca

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

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

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

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

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

**Explicaciones**

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

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

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

POBLACIÓN: Pacientes con AR

INTERVENCIÓN: Treatment to target (TTT)

COMPARADOR: Tratamiento no treatment to target (TTT)

RESULTADOS PRINCIPALES: **Críticos:** DAS28, Calidad de Vida, Capacidad Funcional; **Importante:** Remisión, Baja actividad de enfermedad.

CONTEXTO: EsSalud

PERSPECTIVA: Recomendación clínica – poblacional

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

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

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

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Grande</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input type="radio"/> Pequeña</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input checked="" type="radio"/> No lo sé</li> </ul>	<p>No se hallaron desenlaces</p>	<p>Para este punto, la evidencia presentada no reportó desenlaces de daños; por ende, el GEG consideró que no tiene bases suficientes para afirmar o negar la existencia de efectos adversos, por lo que decide no emitir un juicio sobre este punto.</p>																				
<p><b>Certeza de la evidencia</b> ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?</p>																						
<p><b>JUICIO</b></p>	<p><b>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</b></p>	<p><b>CONSIDERACIONES ADICIONALES</b></p>																				
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> Ningún estudio incluido</li> </ul>	<p>Se presenta la evaluación de la certeza de los desenlaces priorizados.</p> <table border="1" data-bbox="515 558 1332 1332"> <thead> <tr> <th data-bbox="515 558 840 694">Desenlaces</th> <th data-bbox="840 558 952 694">N° de estudios</th> <th data-bbox="952 558 1097 694">Importancia</th> <th data-bbox="1097 558 1332 694">Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="515 694 840 853">Cambio en Actividad de Enfermedad (Según DAS28) (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses )</td> <td data-bbox="840 694 952 853">3</td> <td data-bbox="952 694 1097 853">Crítico</td> <td data-bbox="1097 694 1332 853">⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="515 853 840 1013">Remisión definida como DAS &lt;1.6 o DAS28 &lt;2.6 u otro (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses )</td> <td data-bbox="840 853 952 1013">4</td> <td data-bbox="952 853 1097 1013">Crítico</td> <td data-bbox="1097 853 1332 1013">⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="515 1013 840 1173">Baja actividad de la enfermedad definida como DAS28 &lt; 3.2 (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses )</td> <td data-bbox="840 1013 952 1173">2</td> <td data-bbox="952 1013 1097 1173">Crítico</td> <td data-bbox="1097 1013 1332 1173">⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="515 1173 840 1332">Cambio en el puntaje de Capacidad funcional HAQ (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses )</td> <td data-bbox="840 1173 952 1332">4</td> <td data-bbox="952 1173 1097 1332">Importante</td> <td data-bbox="1097 1173 1332 1332">⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	N° de estudios	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Cambio en Actividad de Enfermedad (Según DAS28) (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses )	3	Crítico	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	Remisión definida como DAS <1.6 o DAS28 <2.6 u otro (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses )	4	Crítico	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	Baja actividad de la enfermedad definida como DAS28 < 3.2 (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses )	2	Crítico	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	Cambio en el puntaje de Capacidad funcional HAQ (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses )	4	Importante	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	<p>La evidencia presentada está basada en una RS actualizada que incluyó solo ensayos clínicos aleatorizados. Esta evidencia, evaluada con la metodología GRADE, fue de MUY BAJA certeza.</p>
Desenlaces	N° de estudios	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)																			
Cambio en Actividad de Enfermedad (Según DAS28) (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses )	3	Crítico	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA																			
Remisión definida como DAS <1.6 o DAS28 <2.6 u otro (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses )	4	Crítico	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA																			
Baja actividad de la enfermedad definida como DAS28 < 3.2 (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses )	2	Crítico	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA																			
Cambio en el puntaje de Capacidad funcional HAQ (seguimiento: rango 12 meses a 18 meses )	4	Importante	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA																			

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

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

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Ningún estudio incluido	No se encontró información acerca de la certeza de los recursos requeridos	
<b>Costo-efectividad</b> ¿La costo-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Ningún estudio incluido	No se encontró información acerca de la certeza de los recursos requeridos	
<b>Equidad</b> ¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente ningún impacto <input checked="" type="radio"/> Probablemente aumentado <input type="radio"/> Aumentado		La naturaleza de la estrategia evaluada TTT, requiere que se individualice el tratamiento al asignar un determinado objetivo terapéutico según el estado del paciente. Esto en sí mismo constituye una mejora en la equidad dado que se toman en cuenta las necesidades particulares de cada paciente y, según la definición de TTT, se hace un ajuste del tratamiento dependiendo del avance del paciente.

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

**Tipo de recomendación**

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

## Conclusiones

### **Recomendación**

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

### **Justificación**

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

### **Consideraciones del subgrupo**

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

### **Consideraciones de implementación**

La elaboración del flujograma es requisito indispensable para la implementación.

### **Prioridades de investigación**

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

## **Referencias bibliográficas**

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

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

**Tabla GRADE**

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

**Fecha:** Junio 2019

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

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

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

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

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

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

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

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

**Explicaciones**

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

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

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

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

**EVALUACIÓN**

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

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

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

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

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

**RESUMEN DE JUICIOS**

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

**TIPO DE RECOMENDACIÓN**

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

## CONCLUSIONES

### Recomendación

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

### Justificación

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

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

### Consideraciones del subgrupo

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

### Consideraciones de implementación

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

### Supervisión y evaluación

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

### Prioridades de investigación

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

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

**Tabla GRADE**

**Author(s):** Jorge Huaranga

**Fecha:** Mayo del 2019

**Bibliografía:**

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Explicaciones

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

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

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

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

**EVALUACIÓN**

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

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

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

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

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

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

**Equidad**  
 ¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?

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

**RESUMEN DE JUICIOS**

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

**TIPO DE RECOMENDACIÓN**

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional a favor de la intervención o la comparación	<b>Recomendación condicional a favor de la intervención</b>	Recomendación fuerte a favor de la intervención
○	○	○	●	○

## **CONCLUSIONES**

### **Recomendación**

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

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

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

### **Justificación**

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

### **Consideraciones del subgrupo**

De acuerdo al inserto de los medicamentos.

### **Consideraciones de implementación**

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

### **Supervisión y evaluación**

el indicador para evaluar el alcance de esta recomendación sería:

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

### **Prioridades de investigación**

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

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

**Tabla GRADE**

**Autor:** David Garcia

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

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

CI: Intervalo de confianza

**Explicaciones**

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

**Autor:** David Garcia

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

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

**Explicaciones**

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

**Autor:** David Garcia

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

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

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

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

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

**Autor:** David Garcia

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

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

**Explicaciones**

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

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

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

POBLACIÓN: Población adulta con diagnóstico de artritis reumatoide

INTERVENCIÓN: Terapia combinada FARMEsc

COMPARADOR: Terapia combinada FARMEsc

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

ESCENARIO: EsSalud

PERSPECTIVA: Recomendación tratamiento– poblacional

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

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

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

<b>Balance de los efectos</b>		
¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
<b>JUICIO</b>	<b>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>CONSIDERACIONES ADICIONALES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorece la comparación</li> <li><input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación</li> <li><input type="radio"/> No favorece ni a la intervención ni a la comparación</li> <li><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</li> <li><input type="radio"/> Favorece la intervención</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input checked="" type="radio"/> No se sabe</li> </ul>		No hay evidencia disponible
<b>Recursos requeridos</b>		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos)?		
<b>JUICIO</b>	<b>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>CONSIDERACIONES ADICIONALES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Grandes costos</li> <li><input checked="" type="radio"/> Costos moderados</li> <li><input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes</li> <li><input type="radio"/> Ahorros moderados</li> <li><input type="radio"/> Grandes ahorros</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> No se sabe</li> </ul>		A mayor número de medicamentos, mayor costo, pero el costo no sería tan considerable debido a que estos medicamentos suelen ser relativamente baratos.
<b>Certeza de la evidencia de recursos requeridos</b>		
¿Cuál es la certeza de la evidencia de requerimientos de recursos (costos)?		
<b>JUICIO</b>	<b>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>CONSIDERACIONES ADICIONALES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy bajo</li> <li><input type="radio"/> Bajo</li> <li><input type="radio"/> Moderado</li> <li><input type="radio"/> Alto</li> <li><input checked="" type="radio"/> No incluye estudios</li> </ul>		No se encontraron estudios sobre la certeza de la evidencia de los recursos requeridos.
<b>Costo efectividad</b>		
¿La costo efectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación?		
<b>JUICIO</b>	<b>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>CONSIDERACIONES ADICIONALES</b>

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

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

## CONCLUSIONES

### **Recomendación**

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

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

### **Consideración de subgrupos**

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

### **Consideraciones de implementación**

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

### **Monitoreo y evaluación**

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

### **Prioridades de investigación**

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

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

**Tabla GRADE**

**Autor(es):** Jorge Huaranga Marcelo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Explicaciones**

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

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

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

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

**Evaluación**

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

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

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

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

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

### Resumen de juicios

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

**Tipo de recomendación**

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional a favor de la intervención o la comparación	<b>Recomendación condicional a favor de la intervención</b>	Recomendación fuerte a favor de la intervención
○	○	○	●	○

**Conclusiones**

**Recomendación**

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

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

**Consideraciones del subgrupo**

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

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

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

**Supervisión y evaluación**

Monitorizar y reportar potenciales EA del uso de corticoides.

**Prioridades de investigación**

Efectos adversos

Efectividad del uso parenteral de corticoides en pacientes con AR.

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

**Tabla GRADE**

**Autor(es):** Naysha Becerra Chauca

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

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

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

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

**Explicaciones**

a. Se bajó 2 niveles por riesgo de sesgo poco claro en los siguientes dominios: ocultación de la asignación, cegamiento de participantes y personal, datos incompletos, notificación selectiva de resultados

b. Se bajó un nivel por tamaño de muestra muy pequeño

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

**Pregunta 10.**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Tipo de recomendación

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

### Conclusiones

#### Recomendación

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

#### Justificación

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

#### Consideraciones de Subgrupo

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

**Consideraciones de implementación**

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

**Prioridades de Investigación**

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

## Referencias Bibliográficas

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

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

**Tabla GRADE**

**Autor(es):** Naysa Becerra-Chauca

**Pregunta:** Doppler de Poder (+) comparado con Doppler de Poder (-) en pacientes con AR en remisión clínica

**Bibliografía:** Para recaída y daño estructural: Han J, Geng Y, Deng X, Zhang Z. Subclinical Synovitis Assessed by Ultrasound Predicts Flare and Progressive Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis Patients with Clinical Remission: A Systematic Review and Metaanalysis. The Journal of rheumatology. 2016;43(11):2010-8.

Evaluación de Certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Doppler de Poder +	Doppler de Poder -	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaída o brote en pacientes con remisión clínica (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses)												
5	estudios observacionales	serio a	no es serio b	serio b	no es serio	fuerte asociación	102/230 (44.3%)	51/271 (18.8%)	OR 4.52 (2.61 a 7.84)	323 más por 1,000 (de 189 más a 457 más)	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica (seguimiento: rango 12 meses a 24 meses)												
3	estudios observacionales	no es serio	serio c	no es serio	muy serio d	ninguno	24/73 (32.9%)	3/100 (3.0%)	OR 12.80 (1.29 a 126.81)	254 más por 1,000 (de 8 más a 767 más)	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

- a. Se decidió disminuir un nivel por riesgo de sesgo de desgaste, medición de desenlaces y ajuste por confusores.
- b. Se decidió disminuir un nivel evidencia indirecta ya que los participantes de los estudios muestran diferentes características (especialmente en discontinuación de tratamiento, tiempo de enfermedad, tiempo de remisión)
- c. Se decidió disminuir un nivel por moderada heterogeneidad encontrada I<sup>2</sup>=52%
- d. Se decidió disminuir dos niveles por la poca cantidad de eventos y el amplio IC.

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

**En pacientes con AR que alcanzan remisión clínica, ¿Se debería utilizar ultrasonido como método confirmatorio de remisión?**

POBLACIÓN:	Pacientes con AR en remisión clínica
INTERVENCIÓN	Evaluación con ultrasonido
COMPARADOR:	Control o no evaluación ecográfica
RESULTADOS PRINCIPALES:	Sensibilidad y Especificidad; Articulaciones inflamadas; Recaída; Progresión estructural
CONTEXTO:	EsSalud
PERSPECTIVA:	Recomendación clínica – poblacional
CONFLICTO DE INTERÉS	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta.

<b>Problema:</b> ¿Es el problema una prioridad?		
<b>JUICIO</b>	<b>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>CONSIDERACIONES ADICIONALES</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No sé		<p>Las recomendaciones de EULAR 2013 en cuanto al uso de imágenes en el manejo de pacientes con AR, indican que existe un porcentaje de pacientes que a pesar de estar clasificados clínicamente como en Remisión clínica (con diferentes escalas de medición de actividad de enfermedad) presentan signos imagenológicos de articulaciones activas (41).</p> <p>Teniendo como base que el ultrasonido es un buen método diagnóstico (42) de articulaciones activas el panel consideró importante formular la pregunta para conocer la importancia de la realización de ultrasonido en pacientes con remisión clínica.</p>

Efectos Deseables																						
¿Cuán sustanciales son los efectos deseables anticipados?																						
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																				
<p>○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Desenlace</th> <th colspan="2">Riesgo con PD</th> <th rowspan="2">Efecto Relativo (95% IC)</th> <th rowspan="2">Nº de participantes (Estudios)</th> <th rowspan="2">Certeza de la Evidencia (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>(-)</th> <th>(+)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recaída o brote en pacientes con remisión clínica</td> <td>51/271 18.8%</td> <td>102/230 44.3%</td> <td>OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84</td> <td>501 (9)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW</td> </tr> <tr> <td>Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica</td> <td>3/100 3%</td> <td>24/73 32.8%</td> <td>OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81</td> <td>173 (3)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Explicaciones</b></p> <p>a. Se decidió disminuir un nivel por riesgo de sesgo de desgaste, medición de desenlaces y ajuste por confusores.</p> <p>b. Se decidió disminuir un nivel evidencia indirecta ya que los participantes de los estudios muestran diferentes características (especialmente en discontinuación de tratamiento, tiempo de enfermedad, tiempo de remisión)</p> <p>c. Se decidió disminuir un nivel por moderada heterogeneidad encontrada I<sup>2</sup>=52%</p> <p>d. Se decidió disminuir dos niveles por la poca cantidad de eventos y el amplio IC.</p>	Desenlace	Riesgo con PD		Efecto Relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la Evidencia (GRADE)	(-)	(+)	Recaída o brote en pacientes con remisión clínica	51/271 18.8%	102/230 44.3%	OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84	501 (9)	⊕○○○ VERY LOW	Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica	3/100 3%	24/73 32.8%	OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81	173 (3)	⊕○○○ VERY LOW	<p>No se halló evidencia directa para evidenciar los efectos deseables del ultrasonido para confirmar remisión.</p> <p>La evidencia presentada es indirecta puesto que no responde directamente a nuestra PICO; sin embargo, nos reporta el riesgo de los pacientes en remisión clínica que tuvieron un Doppler de Poder (DP) positivo de presentar dos desenlaces importantes: recaída o erosión ósea, en comparación con pacientes con AR en remisión con PD negativo.</p> <p>El GEG consideró que esta información es relevante en tanto que evidencia la importancia de la realización del ultrasonido en la confirmación de diagnóstico de remisión clínica.</p>
Desenlace	Riesgo con PD		Efecto Relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)				Certeza de la Evidencia (GRADE)														
	(-)	(+)																				
Recaída o brote en pacientes con remisión clínica	51/271 18.8%	102/230 44.3%	OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84	501 (9)	⊕○○○ VERY LOW																	
Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica	3/100 3%	24/73 32.8%	OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81	173 (3)	⊕○○○ VERY LOW																	
Efectos indeseables																						
¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables anticipados?																						
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																				

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grande</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Pequeño</li> <li>● Trivial</li> <li>○ Varía</li> <li>○ No sé</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Desenlace</th> <th colspan="2">Riesgo</th> <th rowspan="2">Efecto Relativo (95% IC)</th> <th rowspan="2">Nº de participantes (Estudios)</th> <th rowspan="2">Certeza de la Evidencia (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>con PD (-)</th> <th>con PD (+)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recaída o brote en pacientes con remisión clínica</td> <td>51/271 18.8%</td> <td>102/230 44.3%</td> <td>OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84</td> <td>501 (9)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW</td> </tr> <tr> <td>Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica</td> <td>3/100 3%</td> <td>24/73 32.8%</td> <td>OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81</td> <td>173 (3)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlace	Riesgo		Efecto Relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la Evidencia (GRADE)	con PD (-)	con PD (+)	Recaída o brote en pacientes con remisión clínica	51/271 18.8%	102/230 44.3%	OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84	501 (9)	⊕○○○ VERY LOW	Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica	3/100 3%	24/73 32.8%	OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81	173 (3)	⊕○○○ VERY LOW	<p>No se halló evidencia sobre los efectos adversos del uso de ultrasonido en esta población; sin embargo, el GEG consideró que el ultrasonido, en comparación con no hacer ultrasonido, no tendría efectos negativos en el paciente.</p>
	Desenlace		Riesgo					Efecto Relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la Evidencia (GRADE)												
con PD (-)		con PD (+)																				
Recaída o brote en pacientes con remisión clínica	51/271 18.8%	102/230 44.3%	OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84	501 (9)	⊕○○○ VERY LOW																	
Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica	3/100 3%	24/73 32.8%	OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81	173 (3)	⊕○○○ VERY LOW																	
<p><b>Explicaciones</b></p> <p>a. Se decidió disminuir un nivel por riesgo de sesgo de desgaste, medición de desenlaces y ajuste por confusores.</p> <p>b. Se decidió disminuir un nivel evidencia indirecta ya que los participantes de los estudios muestran diferentes características (especialmente en discontinuación de tratamiento, tiempo de enfermedad, tiempo de remisión)</p> <p>c. Se decidió disminuir un nivel por moderada heterogeneidad encontrada <math>I^2=52\%</math></p> <p>d. Se decidió disminuir dos niveles por la poca cantidad de eventos y el amplio IC.</p>																						
<p><b>Certeza de la Evidencia</b> ¿Cuál es la Certeza global de la evidencia de los efectos?</p>																						
<b>JUICIO</b>	<b>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</b>			<b>CONSIDERACIONES ADICIONALES</b>																		

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Muy Baja</li> <li>○ Baja</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Alta</li> <li>○ No se incluyeron estudios</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Desenlace</th> <th colspan="2">Riesgo con PD</th> <th rowspan="2">Efecto Relativo (95% IC)</th> <th rowspan="2">Nº de participantes (Estudios)</th> <th rowspan="2">Certeza de la Evidencia (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>(-)</th> <th>(+)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recaída o brote en pacientes con remisión clínica</td> <td>51/271 18.8%</td> <td>102/230 44.3%</td> <td>OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84</td> <td>501 (9)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW</td> </tr> <tr> <td>Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica</td> <td>3/100 3%</td> <td>24/73 32.8%</td> <td>OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81</td> <td>173 (3)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW</td> </tr> </tbody> </table>					Desenlace	Riesgo con PD		Efecto Relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la Evidencia (GRADE)	(-)	(+)	Recaída o brote en pacientes con remisión clínica	51/271 18.8%	102/230 44.3%	OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84	501 (9)	⊕○○○ VERY LOW	Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica	3/100 3%	24/73 32.8%	OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81	173 (3)	⊕○○○ VERY LOW	<p>La certeza de la evidencia, evaluada según GRADE es Muy Baja, principalmente porque proviene de estudios observacionales.</p>
	Desenlace	Riesgo con PD		Efecto Relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)		Certeza de la Evidencia (GRADE)																			
		(-)	(+)																							
Recaída o brote en pacientes con remisión clínica	51/271 18.8%	102/230 44.3%	OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84	501 (9)	⊕○○○ VERY LOW																					
Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica	3/100 3%	24/73 32.8%	OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81	173 (3)	⊕○○○ VERY LOW																					

**Valores**  
¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto las personas valoran los desenlaces principales?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Importante incertidumbre o variabilidad</li> <li>○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad</li> <li>● Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante</li> <li>○ Sin incertidumbre o variabilidad importante</li> </ul>		<p>Los pacientes clasificados como en Remisión Clínica valorarían ser evaluados con otra herramienta que les garantice la estabilidad de su salud, por lo que los desenlaces recaída y progresión daño, en estos pacientes, podrían ser bien valorados.</p> <p>Así, el GEG consideró que probablemente no habría incertidumbre o variabilidad importante.</p>

**Balance de Efectos**  
¿El balance entre los efectos deseable e indeseables favorece la intervención o el comparador?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
--------	----------------------------	-----------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorece la comparación</li> <li>○ Probablemente favorece la comparación</li> <li>○ No favorece ni la intervención ni la comparación</li> <li>○ Probablemente favorezca la intervención.</li> <li>● Favorece la intervención</li> <li>○ Varía</li> <li>○ No sé</li> </ul>		<p>No existe una comparación directa entre hacer y no hacer ultrasonido, y no se tienen datos de efectos indeseables, pero se debe tomar en cuenta la evidencia indirecta que señala que, en pacientes considerados en remisión clínica, el diagnóstico positivo de sinovitis a través de Doppler de poder aumenta el riesgo de daño estructural y de recaída en el paciente. Por ende, el GEG considera que la evidencia presentada favorece la utilización de ultrasonido como método confirmatorio de remisión de enfermedad.</p>
<p><b>Recursos requeridos</b> ¿Cuán grandes son los recursos requeridos? (costos)</p>		
<p><b>JUICIO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costos Grandes</li> <li>● Costos Moderados</li> <li>○ Costos y ahorros insignificantes</li> <li>○ Ahorro moderado</li> <li>○ Grandes ahorros</li> <li>○ Varía</li> <li>○ No sé</li> </ul>	<p><b>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</b></p>	<p><b>CONSIDERACIONES ADICIONALES</b></p> <p>El GEG considera que los recursos necesarios significarían una gran inversión en cuanto se necesitarían la adquisición y/o mantenimiento de equipamiento especial, capacitación de personal y asignación de horas hombre para dicha tarea específica. Sin embargo, se debe tener en cuenta, los costos de no realizar la intervención y mantener el riesgo que el paciente desarrolle daño articular o recaiga, que no solo puede acarrear costos para la institución en términos de recuperación y rehabilitación de la salud sino también para el mismo paciente y su inestable salud que puede afectar su vida laboral.</p> <p>Por ende, el GEG consideró que se requerirían costos moderados.</p>
<p><b>Certeza de Evidencia de recursos requeridos</b> ¿Cuál es la Certeza de la evidencia de los recursos requeridos (costos)?</p>		
<p><b>JUICIO</b></p>	<p><b>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</b></p>	<p><b>CONSIDERACIONES ADICIONALES</b></p>

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy Baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderado</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input checked="" type="radio"/> No se incluyeron estudios</li> </ul>		
<p><b>Costo efectividad</b> ¿El estudio de costo-efectividad de la intervención favorece a la intervención o al comparador?</p>		
<b>JUICIO</b>	<b>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>CONSIDERACIONES ADICIONALES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorece la comparación</li> <li><input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación</li> <li><input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación</li> <li><input type="radio"/> Probablemente favorezca la intervención.</li> <li><input type="radio"/> Favorece la intervención</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input checked="" type="radio"/> No sé</li> </ul>		
<p><b>Equidad</b> ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</p>		
<b>JUICIO</b>	<b>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>CONSIDERACIONES ADICIONALES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reducida</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probablemente reducida</li> <li><input type="radio"/> Probablemente no hay impacto</li> <li><input type="radio"/> Probablemente incrementado</li> </ul>		<p>El GEG considera que la utilización del ultrasonido como método confirmatorio de remisión de la enfermedad requiere de médicos capacitados en la técnica correcta, y de profesionales que potencialmente no estén disponibles en todos los establecimientos de EsSalud en todo el Perú. Por ende, el GEG consideró que la intervención no podría ser</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Incrementado</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> No sé</li> </ul>		<p>eficazmente realizada en todos los establecimientos de EsSalud</p> <p>En lugares que no hay médicos capacitados para este procedimiento ni el equipamiento adecuado, el recomendar la intervención produciría una reducción de la equidad por la imposibilidad del acceso para realizar el procedimiento de manera adecuada.</p>
<p><b>Aceptabilidad</b> ¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?</p>		
<p><b>JUICIO</b></p>	<p><b>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</b></p>	<p><b>CONSIDERACIONES ADICIONALES</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probablemente no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probablemente sí</li> <li><input type="radio"/> Sí</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> No sé</li> </ul>		<p>El ultrasonido es un procedimiento rápido, seguro y muy sensible, que brinda la opción de confirmar del estado de remisión, pero requiere de cierto nivel de capacitación.</p> <p>Tomando esto en cuenta, el GEG consideró que la intervención sería aceptada por los pacientes y por los médicos. Sin embargo, destaca que la disponibilidad de recurso humano especializado es menor a la necesaria, por lo que la aceptabilidad entre los profesionales de la salud estaría condicionada a su capacidad en la técnica ecográfica. Por lo antes mencionado el GEG decide juzgar la aceptabilidad como PROBABLEMENTE SÍ</p>
<p><b>Factibilidad</b> ¿La Intervención es factible de implementar?</p>		
<p><b>JUICIO</b></p>	<p><b>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</b></p>	<p><b>CONSIDERACIONES ADICIONALES</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probablemente no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probablemente sí</li> <li><input type="radio"/> Sí</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> No sé</li> </ul>		<p>El GEG tomó en cuenta los recursos necesarios para la utilización del ultrasonido como método confirmatorio y consideró que es factible su implementación porque se dispone, de los equipos y los profesionales para realizarlo, aunque señala que éstos pueden y deben ser mejorados y ampliados.</p> <p>En base a esto, el GEG decidió que PROBABLEMENTE SÍ, la intervención sería viable.</p>

**Tipo de recomendación**

Fuerte recomendación contra la intervención.	Recomendación condicional contra la intervención.	Recomendación condicional para la intervención o la comparación.	Recomendación condicional para la intervención.	Recomendación fuerte para la intervención
○	○	○	●	○

**Conclusiones**

**Recomendación**

En pacientes con AR que alcanzan remisión clínica con CDAI, se sugiere realizar ecografía articular con Doppler de Poder para confirmar remisión de actividad de la enfermedad.

**Justificación**

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

**Consideraciones de implementación**

El GEG emitió algunas consideraciones para la implementación con relación a los recursos materiales y humanos necesarios.

Un equipo ecográfico inadecuado producirá imágenes ecográficas inadecuadas, por ende, para la adecuada implementación de la intervención serán necesarios equipos ecógrafos de alta resolución con transductores lineales de frecuencia de repetición pulsada (FRP) de 10 – 20 MHz para articulaciones pequeñas y de 10–12-MHz para articulaciones medianas con opciones de Doppler de Poder y de Color y Software para regiones músculo esqueléticas(43-46).

- Se necesita, además, facilitar y fomentar la capacitación de profesionales médicos especialistas en ecografía musculo-esqueléticas Doppler para la evaluación de pacientes con AR en remisión clínica.

**Prioridades de Investigación**

Se recomienda realizar estudios en EsSalud en pacientes con AR en remisión clínica según CDAI para evaluar efectividad de ecografía como método de confirmación de remisión.

## Referencias Bibliográficas

1. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.
2. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSa; 2015.
3. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
4. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
5. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
6. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
7. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
8. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *bmj*. 2016;353:i2016.
9. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *bmj*. 2016;353:i2089.
10. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
11. Centre NG. Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management. . London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2018 Jul. ;NICE Guideline, No. 100:Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519103/>.
12. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016;68(1):1-26.
13. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):960-77.
14. van Steenberg HW, Mangnus L, Reijnerse M, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(10):1824-30.

15. Burgers LE, ten Brinck RM, van der Helm-van Mil AHM. Is joint pain in patients with arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis explained by subclinical inflammation? A cross-sectional MRI study. *Rheumatology*. 2018;58(1):86-93.
16. Boeters DM, Raza K, Vander Helm-van Mil AHM. Which patients presenting with arthralgia eventually develop rheumatoid arthritis? The current state of the art. *RMD open*. 2017;3(2):e000479.
17. Gwinnutt JM, Symmons DPM, MacGregor AJ, Chipping JR, Marshall T, Lunt M, et al. Twenty-Year Outcome and Association Between Early Treatment and Mortality and Disability in an Inception Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(8):1566-75.
18. van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AH. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(5):861-70.
19. van Steenbergen HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(3):491-6.
20. Burgers LE, Siljehult F, Ten Brinck RM, van Steenbergen HW, Landewe RBM, Rantapaa-Dahlqvist S, et al. Validation of the EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(12):2123-8.
21. Finckh A, Bansback N, Marra CA, Anis AH, Michaud K, Lubin S, et al. Treatment of Very Early Rheumatoid Arthritis With Symptomatic Therapy, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, or Biologic Agents: A Cost-Effectiveness Analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151(9):612-21.
22. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis care & research*. 2012;64(5):640-7.
23. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis and rheumatism*. 1993;36(6):729-40.
24. Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis research & therapy*. 2015;17:181.
25. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loet X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2012;79(2):149-55.
26. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Dhakad U. Performances of Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) appear to be better than the gold standard Disease Assessment Score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21(11):1933-9.
27. Ranganath VK, Motamedi K, Haavardsholm EA, Maranian P, Elashoff D, McQueen F, et al. Comprehensive appraisal of magnetic resonance imaging findings in sustained rheumatoid arthritis remission: a substudy. *Arthritis care & research*. 2015;67(7):929-39.

28. Slama IB, Allali F, Lakhdar T, El Kabbaj S, Medrare L, Ngeuleu A, et al. Reliability and validity of CDAI and SDAI indices in comparison to DAS-28 index in Moroccan patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:268-.
29. Rintelen B, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Hartl E, Leeb BF. SDAI/CDAI levels in rheumatoid arthritis patients are highly dependent on patient's pain perception and gender. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2008;37(6):410-3.
30. Wailoo A, Hock ES, Stevenson M, James M-S, Rawdin A, Simpson E, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*. 2017;21(71).
31. Sanderson T, Morris M, Calnan M, Richards P, Hewlett S. Patient perspective of measuring treatment efficacy: the rheumatoid arthritis patient priorities for pharmacologic interventions outcomes. *Arthritis care & research*. 2010;62(5):647-56.
32. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(1):64-71.
33. Menon N, Kothari S, Gogna A, Sharma R. Comparison of intra-articular glucocorticoid injections with DMARDs versus DMARDs alone in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(8):673-6.
34. VLIET-DASKALOPOULOU Ev, Jentjens T, Scheffer R, GROUP IRS. Intra-articular rimexolone in the rheumatoid knee: a placebo-controlled, double-blind, multicentre trial of three doses. *Rheumatology*. 1987;26(6):450-3.
35. Haugeberg G, Morton S, Emery P, Conaghan PG. Effect of intra-articular corticosteroid injections and inflammation on periarticular and generalised bone loss in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):184-7.
36. Jensen TW, Hansen MS, Horslev-Petersen K, Hyldstrup L, Abrahamsen B, Langdahl B, et al. Periarticular and generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis: influence of alendronate and intra-articular glucocorticoid treatment. Post hoc analyses from the CIMESTRA trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):1123-9.
37. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Ellingsen T, Andersen LS, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(5):1401-9.
38. Habib GS, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clinical rheumatology*. 2010;29(4):347-56.
39. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clinical rheumatology*. 2009;28(7):749-56.
40. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2000;39(1):28-33.
41. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, Van Der Heijde D, Balint PV, D'Agostino M-A, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(6):804-14.
42. Takase-Minegishi K, Horita N, Kobayashi K, Yoshimi R, Kirino Y, Ohno S, et al. Diagnostic test accuracy of ultrasound for synovitis in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2017;57(1):49-58.
43. Bhasin S, Cheung PP. The role of power Doppler ultrasonography as disease activity marker in rheumatoid arthritis. *Disease markers*. 2015;2015.

44. Backhaus M, Burmester G, Gerber T, Grassi W, Machold K, Swen W, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(7):641-9.
45. Ohrndorf S, Backhaus M. Musculoskeletal ultrasound scoring systems: assessing disease activity and therapeutic response in rheumatoid arthritis. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2011;6(1):57.
46. Torp-Pedersen ST, Terslev L. Settings and artefacts relevant in colour/power Doppler ultrasound in rheumatology. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(2):143-9.