# Material suplementario

## Material suplementario 1. Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

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

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** | **Prueba Índice / Prueba de Referencia** | **Desenlaces** |
| 1 | Pacientes con artralgia con riesgo de desarrollo de AR | Criterios de ACS / Otros criterios u sospecha clínica | * Exactitud diagnóstica * SROC * AUC * LR + * LR – * DOR * Sensibilidad * Especificidad * Progresión a AR * Precisión |

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

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Código** | **Tipo de búsqueda** | **Fechas de búsqueda** | **Número de citaciones** | **PICO** | **Citaciones evaluadas a texto completo** | **Artículos incluidos** |
| A | Búsqueda de novo de RS | Diciembre de 2017 | * PUBMED: 290 | PICO N° 1 | 4 | 0 |

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

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

Estrategia de búsqueda:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed** | | |
| Fecha de búsqueda: diciembre 2017 | | |
| Filtros:   * Ninguno | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | Arthritis, Rheumatoid [Mesh] or (rheumatoid and (arthritis or arthrosis)) or ((inflammatory or idiopathic or deforman\* or rheumatic) and arthritis) |
| #2 | Desenlace | (((((((((sensitivity[tiab] or specificity[tiab]))) OR (((pre test[tiab] or pretest[tiab] or post test[tiab]) and probability[tiab]))) OR ((predictive value\*[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab]))) OR (likelihood ratio[tiab] or likelihood functions[tiab])) OR (ROC curve\*[tiab] or AUC[tiab] or (receiver operative characteristic[tiab]))) OR (((diagnos\*[tiab]) and (performance\*[tiab] or accurac\*[tiab] or utilit\*[tiab] or value\*[tiab] or efficien\*[tiab] or effectiveness[tiab])))) OR ((diagnostic accuracy[tiab]) or (diagnostic test[tiab]) or (accuracy study[tiab]))) OR ((differential[tiab] and diagnos\*[tiab])) |
| #4 | Tipo de estudio | ((Systematic[sb]) or (meta-analysis[tiab]) or (meta analy\*[tiab] or metanaly\*[tiab] or metaanaly\*[tiab])) |
| #5 | Término final | #1 AND #2 AND #3 = 290 |

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

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO Nº1:** |  |  |
| Huizinga TW, van der Helm-van Mil A. A quantitative approach to early rheumatoid arthritis. Bulletin of the NYU hospital for joint diseases. 2011;69(2):116-21. | Revisión de la literatura | Intervención y diseño de estudio diferente |
| Detecting the earliest signs of rheumatoid arthritis: symptoms and examination. Rheumatic diseases clinics of North America. 2014;40(4):669-83. | Revisión de la literatura | Diseño de estudio diferente a RS |
| McNally E, Keogh C, Galvin R, Fahey T. Diagnostic accuracy of a clinical prediction rule (CPR) for identifying patients with recent-onset undifferentiated arthritis who are at a high risk of developing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Seminars in arthritis and rheumatism. 2014;43(4):498-507. | RS | Población diferente |
| Zeidler H. The need to better classify and diagnose early and very early rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2012;39(2):212-7 | Revisión de la literatura | Población y diseño de estudio diferente |

Listado de citaciones extraídas de otras fuentes e incluidas:

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| 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. | EO |

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta 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 | * Exactitud diagnóstica * SROC * AUC * LR + * LR – * DOR * Sensibilidad * Especificidad |

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

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Código** | **Tipo de búsqueda** | **Fechas de búsqueda** | **Número de citaciones** | **PICO** | **Citaciones evaluadas a texto completo** | **Artículos incluidos** |
| A | Búsqueda de novo de RS | Marzo de 2019 | * PUBMED: 413 * CENTRAL: 17 * Otras fuentes: 1 * Total de citaciones después de excluir duplicados: 425 | PICO N° 2 | 13 | 4 |

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

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

Estrategia de Búsqueda

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed** | | |
| Fecha de búsqueda: 06/02/19 – Actualizada 21/03/19 | | |
| • Filtros: Fecha de publicación: sin límite inferior hasta 06/02/2019 | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | ((rheumat\*[TI] AND arthr\*[TI]) OR ((inflammatory [TIAB] OR idiopathic[TIAB] OR deforman\*[TIAB]) AND arthr\*[TIAB]) OR "Arthritis, Rheumatoid"[MeSH] OR "Arthritis"[MeSH]) |
| #2 | Intervención | (((((((((sensitivity[tiab] or specificity[tiab]))) OR (((pre test[tiab] or pretest[tiab] or post test[tiab]) and probability[tiab]))) OR ((predictive value\*[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab]))) OR (likelihood ratio[tiab] or likelihood functions[tiab])) OR (ROC curve\*[tiab] or AUC[tiab] or (receiver operative characteristic[tiab]))) OR (((diagnos\*[tiab]) and (performance\*[tiab] or accurac\*[tiab] or utilit\*[tiab] or value\*[tiab] or efficien\*[tiab] or effectiveness[tiab])))) OR ((diagnostic accuracy[tiab]) or (diagnostic test[tiab]) or (accuracy study[tiab]))) OR ((differential[tiab] and diagnos\*[tiab])) |
| #3 | Tipo de estudio | ("Systematic Review"(4) OR "Meta-Analysis"(4) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR “Meta Analysis”[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR “Meta Analyses”[TIAB]) |
| #4 | Término final | **#1 AND #2 AND #3 AND #4 = 162** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Base de datos: CENTRAL** | |
| Fecha de búsqueda: 21/03/2019 | |
| Filtros:   * Ninguno | |
| **ID** | **Término de búsqueda** |
| #1 | MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees |
| #2 | MeSH descriptor: [Arthritis] explode all trees |
| #3 | (rheumat\* AND arthr\*):ti |
| #4 | ((inflamatory OR idiopathic OR deoforman\*) AND arthr\*):ti,ab,kw |
| #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 |
| #6 | (#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND #5 |

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y excluidas:

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO Nª2:** |  |  |
| 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. Int J Rheumatol. 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. Clin Chem Lab Med. 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. Semin Arthritis Rheum. 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. Rheumatol Int. 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. Autoimmune Dis. 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. Ann Intern Med. 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. Ann Intern Med. 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]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 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. Ann Rheum Dis. 2006 Jul;65(7):845-51. | RS | Existe un metanálisis más actual |

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e incluidas:

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO Nº2:** | |
| Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):114-23 | RS |
| Sakellariou G, Scirè CA, Zambon A, Caporali R, Montecucco C. Performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review and a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(2):e56528. | RS |
| Banal F, Dougados M, Combescure C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2009 Jul;68(7):1184-91. | RS |
| Sun J, Zhang Y, Liu L, Liu G. Diagnostic accuracy of combined tests of anti cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Clin Exp Rheumatol. 2014 Jan-Feb;32(1):11-21. | RS |

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta 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:   * DAS28 * CDAI * SDAI * PAS * PAS-II * RAPID3 | * Discriminación o exactitud diagnóstica * SROC * AUC * LR + * LR – * DOR * Sensibilidad * Especificidad * Progresión * Precisión * Concordancia * Validez de constructo |

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

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Código** | **Tipo de búsqueda** | **Fechas de búsqueda** | **Número de citaciones** | **PICO** | **Citaciones evaluadas a texto completo** | **Artículos incluidos** |
| A | Búsqueda de novo de RS | Marzo de 2019 | * PUBMED: 162 * CENTRAL: 15 * Total de citaciones después de excluir duplicados: 177 | PICO N° 3 | 15 | 3 |

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

***Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 3:***

Estrategia de búsqueda:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed** | | |
| Fecha de búsqueda: 06/02/19 – Actualizada 21/03/19 | | |
| * Filtros: Fecha de publicación: sin límite inferior hasta 06/02/2019 | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | ((rheumat\*[TI] AND arthr\*[TI]) OR ((inflammatory [TIAB] OR idiopathic[TIAB] OR deforman\*[TIAB]) AND arthr\*[TIAB]) OR "Arthritis, Rheumatoid"[MeSH] OR "Arthritis"[MeSH]) |
| #2 | Intervención | ("Disease Activity Score" [TIAB] OR "DAS"[TIAB] OR "Disease Activity Score 28" [TIAB] OR "DAS28"[TIAB] OR "Clinical Disease Activity Index"[TIAB] OR "CDAI"[TIAB] OR "Simplified Disease Activity Index"[TIAB] OR "SDAI"[TIAB] OR "Disease Activity Indexes"[TIAB] OR "Patient Activity Scale" [TIAB] OR "PAS"[TIAB] OR "Patient Activity Scale II" [TIAB] OR "PASII"[TIAB] OR "Routine Assessment of Patient Index Data with 3 measures"[TIAB] OR "RAPID3"[TIAB] OR "Health Assessment Questionnaire"[TIAB] OR "HAQ" [TIAB]) |
| #3 | Desenlace | ("disease activity"[Title/Abstract] OR "quality of life"[MeSH Terms] OR "life quality"[Title/Abstract] OR "health related quality of life"[Title/Abstract] OR "functionality"[Title/Abstract] OR "pain"[MeSH Terms] OR "pain"[Title/Abstract] OR "remission induction"[MeSH Terms] OR "remission"[Title/Abstract]) |
| #4 | Tipo de estudio | ("Systematic Review"(4) OR "Meta-Analysis"(4) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR “Meta Analysis”[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR “Meta Analyses”[TIAB]) |
| #5 | Término final | **#1 AND #2 AND #3 AND #4 = 162** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Base de datos: CENTRAL** | |
| Fecha de búsqueda: 21/03/2019 | |
| Filtros:   * Ninguno | |
| **ID** | **Término de búsqueda** |
| #1 | MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees |
| #2 | MeSH descriptor: [Arthritis] explode all trees |
| #3 | (rheumat\* AND arthr\*):ti |
| #4 | ((inflamatory OR idiopathic OR deoforman\*) AND arthr\*):ti,ab,kw |
| #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 |
| #6 | (#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND #5 |

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y excluidas:

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 3:** |  |  |
| Hojgaard P, Klokker 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 patients with early inflammatory arthritis: A systematic review. Seminars in arthritis and rheumatism. 2018;48(3):384-98. | RS | Diferente intervención |
| 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. The Journal of rheumatology Supplement. 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. Health and quality of life outcomes. 2011;9:99. | RS | Diferente intervención |
| Scott DL, Smith C, Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. Clinical and experimental rheumatology. 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. RMD open. 2016;2(2):e000202. | RS | Diferentes outcomes |

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e incluidas:

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 3:** |  |
| 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. | RS |
| Toledano E, Garcia de Yebenes MJ, Gonzalez-Alvaro I, Carmona L. Severity indices in rheumatoid arthritis: A systematic review. Reumatologia clinica. 2017. | RS |
| 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. | RS |

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

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** |
| 4 | Pacientes con AR | Estrategia T2T / Tratamiento usual (no T2T) | * Actividad de Enfermedad * Remisión * Baja actividad de enfermedad * Calidad de Vida * Capacidad Funcional |

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

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Código** | **Tipo de búsqueda** | **Fechas de búsqueda** | **Número de citaciones** | **PICO** | **Citaciones evaluadas a texto completo** | **Artículos incluidos** |
| A | Búsqueda de novo de RS | Abril de 2019 | * PUBMED: 442 * CENTRAL: 52 * Total de citaciones después de excluir duplicados: 482 | PICO N° 4 | 5 | 4 |

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

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

Estrategia de búsqueda:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed** | | |
| Fecha de búsqueda: Abril 2019 | | |
| Filtros:   * Ninguno | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | ("Arthritis, Rheumatoid"[MeSH] OR "Arthritis"[MeSH] OR (rheumat\*[Title/Abstract] AND arthr\*[Title/Abstract]) OR ((inflammatory [Title/Abstract] OR idiopathic [Title/Abstract] OR deforman\* [Title/Abstract]) AND arthr\* [Title/Abstract])) |
| #2 | Intervención | (mission [Title/Abstract] OR aim\* [Title/Abstract] OR achiev\* [Title/Abstract] OR sustain\* [Title/Abstract] OR reach\* [Title/Abstract] OR treat\* [Title/Abstract] OR reduc\* [Title/Abstract] OR improv\* [Title/Abstract] OR control\* [Title/Abstract] OR optimi\* [Title/Abstract] OR therap\* [Title/Abstract] OR target\* [Title/Abstract] OR goal\* [Title/Abstract]) |
| #3 | Desenlace | ("disease activity"[Title/Abstract] OR "remission induction"[MeSH Terms] OR "remission"[Title/Abstract] OR “low disease activity” [Title/Abstract] OR “remission rate” [Title/Abstract] OR “prevalence of remission” [Title/Abstract]) |
| #4 | Tipo de estudio | ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "Systematic Review" [Title/Abstract] OR “Meta Analysis” [Title/Abstract] OR Metanalysis [Title/Abstract] OR Metaanalysis [Title/Abstract]) |
| #5 | Término final | #1 AND #2 AND #3 AND #4 |

|  |  |
| --- | --- |
| **Base de datos: CENTRAL** | |
| Fecha de búsqueda: marzo 2019 | |
| Filtros:   * Ninguno | |
| Descripción | Término |
| #1 | rheumat\*:ti,ab |
| #2 | arthr\*:ti,ab |
| #3 | #1 AND #2 |
| #4 | MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees |
| #5 | inflammatory:ti,ab |
| #6 | idiopathic:ti,ab |
| #7 | deforman:ti,ab |
| #8 | (#5 OR #6 OR #7) |
| #9 | #2 AND #8 |
| #10 | (#4 OR #3 OR #9) |
| #11 | (mission:ti,ab) or (aim\*:ti,ab) or (achiev\*:ti,ab) or (sustain\*:ti,ab) or (reach\*:ti,ab) or (treat\*:ti,ab) or (reduc\*:ti,ab) or (improv\*:ti,ab) or (control\*:ti,ab) or (optimi\*:ti,ab) OR (therap\*:ti,ab) or (target\*:ti,ab) or (goal\*:ti,ab) |
| #12 | MeSH descriptor: [Remission Induction] explode all trees |
| #13 | ("disease activity":ti,ab) OR (remission:ti,ab) or ("low disease activity":ti,ab) or ("remission rate":ti,ab) or ("prevalence of remission":ti,ab) |
| #14 | #10 AND #11 AND (#12 OR #13) |
| #15 | MeSH descriptor: [Arthritis] explode all trees |
| #16 | (#10 OR #15) AND #11 AND (#12 OR #13) |

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

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

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

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 4:** |  |
| 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. |  |
| 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). |  |

Adicionalmente, incluimos la RS de la GPC de NICE 2018

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

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta 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 | * Remisión * Respuesta * Actividad de enfermedad * Calidad de vida * Funcionalidad * Progresión radiológica * Eventos adversos |

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

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Código** | **Tipo de búsqueda** | **Fechas de búsqueda** | **Número de citaciones** | **PICO** | **Citaciones evaluadas a texto completo** | **Artículos incluidos** |
| A | Búsqueda de novo de RS | Mayo de 2019 | * PUBMED: 697 * CENTRAL: 45 * Otras fuentes: 02 * Total de citaciones después de excluir duplicados: 711 | PICO N° 5 | 11 | 5 |

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

***Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 5:***

Estrategia de búsqueda:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed** | | |
| Fecha de búsqueda: 01-05-2019 | | |
| Busqueda desde la fecha de publicación: desde el origen de los tiempos | | |
| Filtros: Ninguno | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | “Arthritis, Rheumatoid”[Mesh] or (rheumatoid and (arthritis or arthrosis)) or ((inflammatory or idiopathic or deforman\* or rheumatic) and arthritis) |
| #2 | Intervención y  Comparador | ("Methotrexate"[Mesh] or Methotrexate[tiab] or ametopterin\*[tiab] or mexate[tiab] or Abitrexate[tiab] or Antifolan[tiab] or Emtexate[tiab] or Folex[tiab] or Ledertrexate[tiab] or Methoblastin\*[tiab] or Methylaminopterin\*[tiab] or Metotrexate[tiab] or Mtx[tiab] or Novatrex[tiab] or Rheumatrex[tiab] or maxtrex[tiab]) or ("Hydroxychloroquine"[Mesh] or "Chloroquine"[Mesh] or hydroxychloroquin\*[tiab] or Plaquenil[tiab] or hydroxychlorochin\*[tiab] or oxychlorochin\*[tiab] or Chloroquine[tiab] or Chlorochin[tiab] or Khingamin[tiab] or Nivaquine[tiab] or Aralen[tiab] or Arequin[tiab] or Arechine[tiab]) or (“Sulfasalazine”[Mesh] or sulfasalazin[tiab] or Salazopyrin\*[tiab] or Sulazin\*[tiab] or asulfidin\*[tiab] or azulfidin\*[tiab] or colo-pleon[tiab] or pleon[tiab] or pyralin\*[tiab] or salazosulfapyridin\*[tiab] or salicylazosulfapyridin\*[tiab] or ucine[tiab] or Sulphasalazine[tiab] or Azulfadine [tiab] or Ulcol[tiab] or Salazopyrin[tiab]) or ("Leflunomide"[Mesh] or leflunomide[tiab] or Arava[tiab]) or (DMARD\*[tiab] or conventional DMARD therapy[tiab] or DMARD therapy[tiab] or csDMARD therapy[tiab] or sDMARD therapy[tiab] or cDMARD therapy[tiab] or Anti-Rheumatic Drugs[tiab] or Anti Rheumatic Drugs[tiab] or Antirheumatic Drugs[tiab] or Anti-Rheumatic Agents[tiab] or Anti Rheumatic Agents[tiab] or Antirheumatic Drugs, Disease-Modifying[tiab] or Disease-Modifying Antirheumatic Drugs[tiab] or Disease Modifying Antirheumatic Drugs[tiab]) or (Combination[tiab] and Disease Modifying Antirheumatic Drugs[tiab]) or (Combination therapy[tiab] and arthritis[tiab]) or (Combination DMARD[tiab]) or (DMARD combination[tiab]) or (DMARDs combination[tiab]) or (Triple therapy[tiab] and arthritis[tiab]) or (triple therapy(tiab]) |
| #3 | Tipo de estudio | (((("Systematic Review"(4) OR "Meta-Analysis"(4) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[tiab] OR “Meta Analysis”[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Metaanalysis[tiab]) OR “Meta Analyses”[TIAB] or ("Network Meta-Analysis"[Mesh] or Network Meta Analysis[tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab])))) |
| #6 | Término final | #1 AND #2 AND #3 == 697 |

|  |  |
| --- | --- |
| **Base de datos: CENTRAL** | |
| Fecha de búsqueda: 21-03-2019 | |
| Búsqueda desde la fecha de publicación: Desde el origen de los tiempos | |
| Filtros: Ninguno | |
| **ID** | **Término de búsqueda** |
| #1 | MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees |
| #2 | MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees |
| #3 | MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees |
| #4 | MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees |
| #5 | MeSH descriptor: [Leflunomide] explode all trees |
| #6 | MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all trees |
| #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 |
| #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 |
| #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 |
| #10 | leflunomide:ti,ab or Arava:ti,ab |
| #11 | #7 or #8 or #9 or #10 |
| #12 | #2 or #3 or #4 or #5 or #6 |
| #13 | #11 or #12 |
| #14 | #13 and #1 |
| #15 | #13 and filtro Systematic review |
| Término Final | #13 and filtro Systematic review |

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y excluidas:

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO Nº 5:** |  |  |
| 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-Naive 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 citaciones evaluadas a texto completo e incluidas:

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO Nº5:** |  |
| Donahue KE, Gartlehner G, Schulman ER, et al. Drug Therapy for Early Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Jul. (Comparative Effectiveness Review, No. 211.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK524950/> | RS |
| NGC. Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management. . London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2018 Jul. ;NICE Guideline, No. 100:Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519103/>. | RS |
| Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews. 2016(8):Cd010227. | RS |
| Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(4):Cd008495. | RS |
| Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. Arthritis care & research. 2019 | RS |

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PICO**  **N°** | **Paciente / Problema** | **Intervención / Comparación** | **Desenlaces** |
| 6 | Pacientes con AR | FARMEsc monoterapia vs FARMEsc monoterapia | * Remisión * Respuesta * Actividad de enfermedad * Calidad de vida * Funcionalidad * Progresión radiológica * Eventos adversos |

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

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Código** | **Tipo de búsqueda** | **Fechas de búsqueda** | **Número de citaciones** | **PICO** | **Citaciones evaluadas a texto completo** | **Artículos incluidos** |
| A | Búsqueda de novo de RS | Marzo de 2019 | * PUBMED: 658 * CENTRAL: 45 * Otras fuentes: 02 * Total de citaciones después de excluir duplicados: 680 | PICO N° 6 | 31 | 17 |

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

***Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 6:***

Estrategia de búsqueda:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed** | | |
| Fecha de búsqueda: 21-03-2019 | | |
| Busqueda desde la fecha de publicación: desde el origen de los tiempos | | |
| Filtros: Ninguno | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | “Arthritis, Rheumatoid”[Mesh] or (rheumatoid and (arthritis or arthrosis)) or ((inflammatory or idiopathic or deforman\* or rheumatic) and arthritis) |
| #2 | Intervención y  Comparador | ("Methotrexate"[Mesh] or Methotrexate[tiab] or ametopterin\*[tiab] or mexate[tiab] or Abitrexate[tiab] or Antifolan[tiab] or Emtexate[tiab] or Folex[tiab] or Ledertrexate[tiab] or Methoblastin\*[tiab] or Methylaminopterin\*[tiab] or Metotrexate[tiab] or Mtx[tiab] or Novatrex[tiab] or Rheumatrex[tiab] or maxtrex[tiab]) or ("Hydroxychloroquine"[Mesh] or "Chloroquine"[Mesh] or hydroxychloroquin\*[tiab] or Plaquenil[tiab] or hydroxychlorochin\*[tiab] or oxychlorochin\*[tiab] or Chloroquine[tiab] or Chlorochin[tiab] or Khingamin[tiab] or Nivaquine[tiab] or Aralen[tiab] or Arequin[tiab] or Arechine[tiab]) or (“Sulfasalazine”[Mesh] or sulfasalazin[tiab] or Salazopyrin\*[tiab] or Sulazin\*[tiab] or asulfidin\*[tiab] or azulfidin\*[tiab] or colo-pleon[tiab] or pleon[tiab] or pyralin\*[tiab] or salazosulfapyridin\*[tiab] or salicylazosulfapyridin\*[tiab] or ucine[tiab] or Sulphasalazine[tiab] or Azulfadine [tiab] or Ulcol[tiab] or Salazopyrin[tiab]) or ("Leflunomide"[Mesh] or leflunomide[tiab] or Arava[tiab]) or (DMARD\*[tiab] or conventional DMARD therapy[tiab] or DMARD therapy[tiab] or csDMARD therapy[tiab] or sDMARD therapy[tiab] or cDMARD therapy[tiab] or Anti-Rheumatic Drugs[tiab] or Anti Rheumatic Drugs[tiab] or Antirheumatic Drugs[tiab] or Anti-Rheumatic Agents[tiab] or Anti Rheumatic Agents[tiab] or Antirheumatic Drugs, Disease-Modifying[tiab] or Disease-Modifying Antirheumatic Drugs[tiab] or Disease Modifying Antirheumatic Drugs[tiab]) |
| #3 | Tipo de estudio | (((("Systematic Review"(4) OR "Meta-Analysis"(4) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[tiab] OR “Meta Analysis”[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Metaanalysis[tiab]) OR “Meta Analyses”[TIAB] or ("Network Meta-Analysis"[Mesh] or Network Meta Analysis[tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab])))) |
| #6 | Término final | #1 AND #2 AND #3 == 658 |

|  |  |
| --- | --- |
| **Base de datos: CENTRAL** | |
| Fecha de búsqueda: 21-03-2019 | |
| Busqueda desde la fecha de publicación: Desde el origen de los tiempos | |
| Filtros: Ninguno | |
| Descripción | Término |
| #1 | MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees |
| #2 | MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees |
| #3 | MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees |
| #4 | MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees |
| #5 | MeSH descriptor: [Leflunomide] explode all trees |
| #6 | MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all trees |
| #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 |
| #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 |
| #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 |
| #10 | leflunomide:ti,ab or Arava:ti,ab |
| #11 | #7 or #8 or #9 or #10 |
| #12 | #2 or #3 or #4 or #5 or #6 |
| #13 | #11 or #12 |
| #14 | #13 and #1 |
| #15 | #13 and filtro Systematic review |

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y excluidas:

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO Nº6:** |  |  |
| 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 arthritis: a systematic review and meta-analysis. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(1):98-103. | RS | Es una RS, pero no evalúa los desenlaces 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 |

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e incluidas:

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO Nº 6:** |  |
| 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 Wewnetrznej. 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 |
| Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(7):1100-4 | RS |
| Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. The Cochrane database of systematic reviews. 2000(4):Cd000959 | 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. Clinical and experimental rheumatology. 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. Rheumatology (Oxford, England). 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. Clinical and experimental rheumatology. 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. BMJ (Clinical research ed). 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?

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 | * Remisión * Actividad de la enfermedad * Funcionalidad * Calidad de vida * Erosión radiográfica * Efectos adversos |

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

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Código** | **Tipo de búsqueda** | **Fechas de búsqueda** | **Número de citaciones** | **PICO** | **Citaciones evaluadas a texto completo** | **Artículos incluidos** |
| A | Búsqueda de novo de RS | Julio de 2019 | * PUBMED: 612 * CENTRAL: 24 * Total de citaciones después de excluir duplicados: 76 | PICO N° 7 | 6 | 1 |
| B | Búsqueda de novo de ECA | Julio de 2019 | * PUBMED: 2494 * CENTRAL: 1896 * Total de citaciones después de excluir duplicados: 3384 | PICO N° 7 | 3 | 1 |

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

***Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 7:***

Estrategia de búsqueda:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed** | | |
| Fecha de búsqueda: julio 2019 | | |
| 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 | (((((((((((((((((((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 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])) 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 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 | ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR “Meta Analysis”[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB]) |
| #5 | Término final | #1 AND #2 AND #3 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: CENTRAL** | | |
| Fecha de búsqueda: julio 2019 | | |
| Filtros:   * Ninguno | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees |
| #2 | Intervención | (Combination Drug Therapy):ti,ab,kw OR (Combination Drug Therapies):ti,ab,kw OR (Drug Polytherapies):ti,ab,kw OR (Polychemotherapy):ti,ab,kw |
| #3 | Intervención | ("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw OR (Hydroxychloroquine):kw OR ("hydroxychloroquine sulfate"):ti,ab,kw OR ("hydroxychloroquine sulfate"):kw OR ("hydroxychloroquine sulphate"):ti,ab,kw OR ("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw OR (Hydroxychloroquine):kw OR ("hydroxychloroquine sulfate"):ti,ab,kw OR ("hydroxychloroquine sulfate"):kw OR ("hydroxychloroquine sulphate"):ti,ab,kw OR (Pyralin):ti,ab,kw OR (Salicylazosulfapyridine):ti,ab,kw OR (Salazosulfapyridine):ti,ab,kw OR (Sulphasalazine):ti,ab,kw OR (Sulfasalazin-Hey):ti,ab,kw OR (Sulfasalazine):ti,ab,kw OR (Sulfasalazin medac):ti,ab,kw OR (Salazopyrin):ti,ab,kw OR (Pleon):ti,ab,kw OR (Ucine):ti,ab,kw OR (Azulfidine):ti,ab,kw OR (Asulfidine):ti,ab,kw OR (Ulcol):ti,ab,kw OR (Sulfasalazine):ti,ab,kw OR (ratio Sulfasalazine):ti,ab,kw OR (Leflunomide):ti,ab,kw OR (HWA 486):ti,ab,kw OR (SU101):ti,ab,kw OR (Arava):ti,ab,kw OR (Methotrexate):ti,ab,kw OR (Hydrate):ti,ab,kw OR (Disodium Salt):ti,ab,kw OR (Dicesium Salt):ti,ab,kw OR (Amethopterin):ti,ab,kw |
| #4 | Intervención | MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees |
| #5 | Intervención | MeSH descriptor: [Sulfasalazine] explode all trees |
| #6 | Intervención | MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees |
| #7 | Intervención | MeSH descriptor: [Leflunomide] explode all trees |
| #8 | Intervención | #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 |
| #3 | Término final | #1 AND #8 |

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

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 7:** |  |  |
| Donahue KE, Gartlehner G, Schulman ER, Jonas B, Coker-Schwimmer E, Patel SV, et al. Drug Therapy for Early Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 [citado 13 de junio de 2019]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). | RS | Las intervenciones comparan monoterapias con politerapias y la comparación entre politerapias incluye biológicos |
| Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. BMJ. 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. Rheumatol Int. 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. Cochrane Musculoskeletal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 Aug 29 [cited 2019 Jul 4]; Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010227.pub2 | RS | Las intervenciones comparan monoterapias con politerapias |
| Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. A meta-analysis. Arthritis Rheum. 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. Arthritis Rheum. octubre de 1992;35(10):1117-25. | RS | Las intervenciones comparan monoterapias con politerapias |

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

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

***Búsqueda B: búsqueda de ECA para las preguntas PICO N° 7:***

Estrategia de búsqueda:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed** | | |
| Fecha de búsqueda: julio 2019 | | |
| Filtros:   * Clinical trial | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | Arthritis, Rheumatoid [Mesh] or (rheumatoid and (arthritis or arthrosis)) or ((inflammatory or idiopathic or deforman\* or rheumatic) and arthritis) |
| #2 | Intervención | (((((((((((((((((((Drug Polytherapy[Title/Abstract]) OR Drug Polytherapy[MeSH Terms]) OR Drug Polytherapies[Title/Abstract]) OR Drug Polytherapies[MeSH Terms]) OR Combination Chemotherapies[Title/Abstract]) OR Combination Chemotherapies[MeSH Terms]) OR Combination Drug Therapy[Title/Abstract]) OR Combination Drug Therapy[MeSH Terms]) OR Combination Drug Therapies[Title/Abstract]) OR Combination Drug Therapies[MeSH Terms]) OR Polychemotherapy[Title/Abstract]) OR Polychemotherapy[MeSH Terms]) OR Polychemotherapies[Title/Abstract]) OR Polychemotherapies[MeSH Terms])) AND ((((((((((((((((((((((((Disease-Modifying Antirheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Disease Modifying Antirheumatic Drugs[Title/Abstract]) OR Disease-Modifying Antirheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR Disease Modifying Antirheumatic Drugs[MeSH Terms]) OR DMARD[Title/Abstract]) OR DMARD[MeSH Terms]) OR Antirheumatic Disease-Modifying Second-Line Drugs[Title/Abstract]) OR Antirheumatic Disease Modifying Second Line Drugs[Title/Abstract]) OR Non-Steroidal Anti-Rheumatic Agents[Title/Abstract]) OR Non-Steroidal Anti-Rheumatic Agents[MeSH Terms]) OR Non Steroidal Anti-Rheumatic Agents[Title/Abstract]) OR Non Steroidal Anti-Rheumatic Agents[MeSH Terms]) OR Non-Steroidal Anti Rheumatic Agents[Title/Abstract]) OR Non-Steroidal Anti 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 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 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:   * Ninguno | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees |
| #2 | Intervención | (Combination Drug Therapy):ti,ab,kw OR (Combination Drug Therapies):ti,ab,kw OR (Drug Polytherapies):ti,ab,kw OR (Polychemotherapy):ti,ab,kw |
| #3 | Intervención | ("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw OR (Hydroxychloroquine):kw OR ("hydroxychloroquine sulfate"):ti,ab,kw OR ("hydroxychloroquine sulfate"):kw OR ("hydroxychloroquine sulphate"):ti,ab,kw OR ("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw OR (Hydroxychloroquine):kw OR ("hydroxychloroquine sulfate"):ti,ab,kw OR ("hydroxychloroquine sulfate"):kw OR ("hydroxychloroquine sulphate"):ti,ab,kw OR (Pyralin):ti,ab,kw OR (Salicylazosulfapyridine):ti,ab,kw OR (Salazosulfapyridine):ti,ab,kw OR (Sulphasalazine):ti,ab,kw OR (Sulfasalazin-Hey):ti,ab,kw OR (Sulfasalazine):ti,ab,kw OR (Sulfasalazin medac):ti,ab,kw OR (Salazopyrin):ti,ab,kw OR (Pleon):ti,ab,kw OR (Ucine):ti,ab,kw OR (Azulfidine):ti,ab,kw OR (Asulfidine):ti,ab,kw OR (Ulcol):ti,ab,kw OR (Sulfasalazine):ti,ab,kw OR (ratio Sulfasalazine):ti,ab,kw OR (Leflunomide):ti,ab,kw OR (HWA 486):ti,ab,kw OR (SU101):ti,ab,kw OR (Arava):ti,ab,kw OR (Methotrexate):ti,ab,kw OR (Hydrate):ti,ab,kw OR (Disodium Salt):ti,ab,kw OR (Dicesium Salt):ti,ab,kw OR (Amethopterin):ti,ab,kw |
| #4 | Intervención | MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees |
| #5 | Intervención | MeSH descriptor: [Sulfasalazine] explode all trees |
| #6 | Intervención | MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees |
| #7 | Intervención | MeSH descriptor: [Leflunomide] explode all trees |
| #8 | Intervención | #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 |
| #3 | Término final | #1 AND #8 |

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

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO Nº 7:** |  |  |
| 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 citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO Nº7:** |  |
| Calgüneri M, Pay S, Calişkaner Z, Apraş S, Kiraz S, Ertenli I, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. diciembre de 1999;17(6):699-704. | ECA |
| Ghosh B, Halder S, Ghosh A, Dhar S. Early rheumatoid arthritis: clinical and therapeutic evaluation in a tertiary care centre in India. Indian J Rheumatol. junio de 2008;3(2):48-51. | ECA |
| Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. Ann Rheum Dis. marzo de 2017;76(3):511-20 | ECA |

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PICO N°** | **Paciente / Problema** | **Intervención / Comparación** | **Desenlaces** |
| 8 | Pacientes con AR | CS vs placebo o no tratamiento con CS | * Remisión * Respuesta * Actividad de enfermedad * Calidad de vida * Funcionalidad * Progresión radiológica * Eventos adversos |

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

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Código** | **Tipo de búsqueda** | **Fechas de búsqueda** | **Número de citaciones** | **PICO** | **Citaciones evaluadas a texto completo** | **Artículos incluidos** |
| A | Búsqueda de novo de RS | Noviembre de 2018 | * PUBMED: 635 * CENTRAL: 38 * Otras fuentes: 01 * Total de citaciones después de excluir duplicados: 640 | PICO N° 8 | 22 | 12 |

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

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

Estrategia de búsqueda:

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Base de datos: CENTRAL** | |
| Fecha de búsqueda: 04 - 11 - 2018 | |
| Filtros: Fecha de publicación desde el origen de los tiempos hasta 07/10/2018 | |
| Descripción | Término |
| #1 | [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees  Rheumatoid Arthritis:ti,ab |
| #2 | ((inflammatory or idiopathic or deforman\* or rheumatic) and arthritis):ti,ab |
| #3 | MeSH descriptor: [Glucocorticoids] or |
| #4 | (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 | (#1 OR # 2) AND (#3 OR #4)= Revisiones Sistemáticas = 38 |

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

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO Nº 8:** |  |
| Gøtzsche PC, Johansen HK. Short‐term low‐dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005(1) | RS |
| Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(1):Cd006356. | RS |
| Centre NG. Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management. . London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2018 Jul. ;NICE Guideline, No. 100:Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519103/ | RS |
| Blavnsfeldt AG, de Thurah A, Thomsen MD, Tarp S, Langdahl B, Hauge EM. The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Bone. 2018;114:172-80 | RS |
| Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. Arthritis research & therapy. 2011;13(4):R139. | RS |
| Graudal N, Jurgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. Arthritis and rheumatism. 2010;62(10):2852-63 | RS |
| Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(6):1010-4 | RS |
| Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewe R, Buch MH, Smolen JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(3):510-5 | RS |
| Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, Dougados M, Bijlsma J, Burmester G, Scholte M, van Vollenhoven R, Landewé R. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):1102-1107 | RS |
| Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effects of low-dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research. 2008;56(8):1011-8 | RS |
| Ruyssen-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 |
| Ruyssen-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 citaciones evaluadas a texto completo **excluidas**:

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO Nº9:** |  |  |
| 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-Bakkers MA, Buttgereit 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, Buttgereit 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, Buttgereit 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 |
| 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 deselnace de interés. |

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Pregunta PICO N°** | **Paciente / Problema** | **Intervención / Comparación** | **Desenlaces** |
| 9 | Pacientes con AR | Corticoides locales Intraarticulares / Placebo o control | Actividad de la enfermedad (DAS28, ACR, CDAI, SDAI)  Funcionalidad (HAQ)  Calidad de vida (SF36)  Rigidez matutina  Articulaciones inflamadas  Dolor (VAS)  Efectos adversos |

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

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Código** | **Tipo de búsqueda** | **Fechas de búsqueda** | **Número de citaciones** | **PICO** | **Citaciones evaluadas a texto completo** | **Artículos incluidos** |
| A | Búsqueda de novo de RS de ECA | Marzo 2019 | * PUBMED: 78 * CENTRAL: 1 * Total de citaciones después de excluir duplicados: 78 | PICO N° 9 | 10 | 10 |
| B | Búsqueda de novo de ECA | Marzo 2019 | * PUBMED: 691 * CENTRAL: 228 * Total de citaciones después de excluir duplicados: 747 | PICO N° 9 | 50 | 3 |

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones 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: 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 | ((("Systematic Review" OR "Meta-Analysis" 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:   * Ninguno | |
| Descripción | Término |
| #1 | MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees |
| #2 | "Arthritis Rheumatoid":ti,ab,kw |
| #3 | MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees |
| #4 | (glucocorticoid\* or prednison\* or prednisolone or methylprednisolon\* or methylprednisolone Acetate or Methylprednisolone Hemisuccinate or Desonide or Beclomethasone or Clobetasol or Betamethasone or Dexamethasone or Hydrocortisone or Triamcinolone or cortison\* or cortisol or cortan\* or decortin\* or encorton\* or meticorten\* or Panasol\* or Predni\* or Desoximetason\* or Dexamethason\* or corticosteroid\* or dexametaso\* or medrone or depo-medrone or solu-medrone or solumedron\*):ti,ab,kw |
| #5 | (local OR intraarticular OR intra-articular OR infiltrat\* OR inject\*):ti,ab,kw |
| #6 | (#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND #5) |

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

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 9:** |  |  |
| Cushman DM, Ofek E, Syed RH, Clements N, Gardner JE, Sams JM, et al. The Effectiveness of Injected Corticosteroid Type, Dose, and Volume for the Treatment of Pain in Small- and Intermediate-size Joints: A Systematic Review. PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation. 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. British journal of sports medicine. 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. Foot & ankle international. 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. Arthritis care & research. 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. The Cochrane database of systematic reviews. 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. PloS one. 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. Clinical rheumatology. 2014;33(12):1695-706. | RS | No incluye a un placebo o control como comparador, solo incluye 1 estudio con pacientes con AR. |
| Wevers-de Boer KV, Heimans L, Huizinga TW, Allaart CF. Drug therapy in undifferentiated arthritis: a systematic literature review. Annals of the rheumatic diseases. 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. Seminars in arthritis and rheumatism. 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]. Der Orthopade. 2003;32(12):1127-35. | RS | Otro idioma diferente a inglés o español |

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

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 9:** |  |
|  |  |

***Búsqueda B: búsqueda de novo de ECA***

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) OR(controlled clinical trial) OR (clinical trial) OR (randomized[TIAB]OR randomised[TIAB]) or (placebo[TIAB] OR “Placebos"[Mesh]) OR(randomly[TIAB]) OR (trial[TIAB]) OR (groups [TIAB]) |
| #4 | Desenlace | - |
| #5 | Término final | #1 AND #2 AND #3 |

|  |  |
| --- | --- |
| **Base de datos: CENTRAL** | |
| Fecha de búsqueda: marzo 2019 | |
| Filtros:   * Ninguno | |
| Descripción | Término |
| #1 | MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees |
| #2 | "Arthritis Rheumatoid":ti,ab,kw |
| #3 | MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees |
| #4 | (glucocorticoid\* or prednison\* or prednisolone or methylprednisolon\* or methylprednisolone Acetate or Methylprednisolone Hemisuccinate or Desonide or Beclomethasone or Clobetasol or Betamethasone or Dexamethasone or Hydrocortisone or Triamcinolone or cortison\* or cortisol or cortan\* or decortin\* or encorton\* or meticorten\* or Panasol\* or Predni\* or Desoximetason\* or Dexamethason\* or corticosteroid\* or dexametaso\* or medrone or depo-medrone or solu-medrone or solumedron\*):ti,ab,kw |
| #5 | (local OR intraarticular OR intra-articular OR infiltrat\* OR inject\*):ti,ab,kw |
| #6 | (#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND #5) |

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

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 9:** |  |  |
| Weitoft T, Oberg K. Dosing of intra-articular triamcinolone hexacetonide for knee synovitis in chronic polyarthritis: a randomized controlled study. Scandinavian journal of rheumatology. 2019:1-5. | ECA | Compara do dosis de un mismo Corticoide sin grupo control |
| Li ZQ, Zheng ZH, Pang LX, Ding J, Du WL, Li XY, et al. Cost-effectiveness of Different Intra-articular Drug Injections on Wrist and/or Elbow Compromise in Patients With Established Rheumatoid Arthritis: Short-term Results of an Open Observational Evaluation. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 2018. | OBS | No es ECA, Datos insuficientes |
| Mortada MA, Abdelwhab SM, Elgawish MH. Intra-articular methotrexate versus corticosteroid injections in medium-sized joints of rheumatoid arthritis patients-an intervention study. Clinical rheumatology. 2018;37(2):331-7. | OBS | NO ES ECA, compara Metotrexate con Triamcinolone. |
| Kumar A, Dhir V, Sharma S, Sharma A, Singh S. Efficacy of Methylprednisolone Acetate Versus Triamcinolone Acetonide Intra-articular Knee Injection in Patients With Chronic Inflammatory Arthritis: A 24-Week Randomized Controlled Trial. Clinical therapeutics. 2017;39(1):150-8. | ECA | Compara dos corticoides entre sí, sin grupo control. |
| Ammitzboll-Danielsen M, Ostergaard M, Fana V, Glinatsi D, Dohn UM, Ornbjerg LM, et al. Intramuscular versus ultrasound-guided intratenosynovial glucocorticoid injection for tenosynovitis in patients with rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, controlled study. Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(4):666-72. | ECA | Compara dos formas de administrar corticoide intra-articular |
| Hajialilo 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 treatment of early rheumatoid arthritis: a post hoc analysis from the NEO-RACo trial. Clinical and experimental rheumatology. 2016;34(6):1038-44. | ECA | Ártículo completo no disponible |
| 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 paceinte. |
| 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. |
| Hetland ML, Horslev-Petersen K. The CIMESTRA study: intra-articular glucocorticosteroids and synthetic DMARDs in a treat-to-target strategy in early rheumatoid arhtritis. Clinical and experimental rheumatology. 2012;30(4 Suppl 73):S44-9. | ECA | No se evalúa la efectividad de los corticoides. |
| Hetland ML, Ostergaard M, Ejbjerg B, Jacobsen S, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al. Short- and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint area, repeated injections, MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(6):851-6. | OBS | No es ECA, no tiene control. |
| Roux CH, Breuil V, Valerio L, Amoretti N, Brocq O, Albert C, et al. Etanercept compared to intraarticular corticosteroid injection in rheumatoid arthritis: double-blind, randomized pilot study. The Journal of rheumatology. 2011;38(6):1009-11. | ECA | Compara factor anti-tumoral vs corticoide intra-articular. |
| Jahangier ZN, Jacobs JW, Swen WA, Moolenburgh JD, Bruyn GA, Griep EN, et al. Can simple ultrasonography predict the clinical effect of intra-articular injection therapy of the knee joint? Clinical rheumatology. 2011;30(6):749-55. | OBS | Compara Yttriumcitrate + GC vs placebo + GC |
| Konai MS, Vilar Furtado RN, Dos Santos MF, Natour J. Monoarticular corticosteroid injection versus systemic administration in the treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind controlled study. Clinical and experimental rheumatology. 2009;27(2):214-21. | ECA | Compara un glucocorticoide local vs uno sistémico. |
| Sadreddini S, Noshad H, Molaeefard M, Ardalan MR, Ghojazadeh M, Shakouri SK. Unguided sacroiliac injection: effect on refractory buttock pain in patients with spondyloarthropathies. Presse medicale (Paris, France : 1983). 2009;38(5):710-6. | OBS | No es ECA, no tiene grupo comparador. |
| Lopes RV, Furtado RN, Parmigiani L, Rosenfeld A, Fernandes AR, Natour J. Accuracy of intra-articular injections in peripheral joints performed blindly in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2008;47(12):1792-4. | ECA | Compara inyección intra-articular vs extra-articular. |
| Peters-Veluthamaningal C, Winters JC, Groenier KH, Jong BM. Corticosteroid injections effective for trigger finger in adults in general practice: a double-blinded randomised placebo controlled trial. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(9):1262-6. | ECA | Población diversa, no menciona qué 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-Zafrir 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 intra-muscular |
| Straub RH, Gunzler C, Miller LE, Cutolo M, Scholmerich J, Schill S. Anti-inflammatory cooperativity of corticosteroids and 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. | OBS | No evalúa la efectividad de lo 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 |
| 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 |
| 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 citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 9:** |  |
| * Menon N, Kothari SY, Gogna A, Sharma R. Comparison of intra-articular glucocorticoid injections with DMARDs versus DMARDs alone in rheumatoid arthritis. The Journal of the Association of Physicians of India. 2014;62(8):673-6. | ECA |
| * Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 2003;48(1):64-71. | ECA |
| * Haugeberg G, Morton S, Emery P, Conaghan PG. Effect of intra-articular corticosteroid injections and inflammation on periarticular and generalised bone loss in early rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(1):184-7. | ECA |

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

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

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

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

Para responder dicha pregunta PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Código** | **Tipo de búsqueda** | **Fechas de búsqueda** | **Número de citaciones** | **PICO** | **Citaciones evaluadas a texto completo** | **Artículos incluidos** |
| A | Búsqueda de novo de RS de ECA | Junio 2019 | * PUBMED: 193 * CENTRAL: 10 * Total de citaciones después de excluir duplicados: 203 | PICO N° 10 | 7 | 2 |

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones 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: Junio 2019 | | |
| Filtros:   * Ninguno | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | ("Arthritis, Rheumatoid"[MeSH] OR "Arthritis"[MeSH] OR (rheumat\*[Title/Abstract] AND arthr\*[Title/Abstract]) OR ((inflammatory [Title/Abstract] OR idiopathic [Title/Abstract] OR deforman\* [Title/Abstract]) AND arthr\* [Title/Abstract])) AND ((remission[tiab] or "Remission Induction"[Mesh]) OR residual[TIAB] OR joint[TIAB] OR synovi\*[TIAB]) |
| #2 | Intervención | ("Ultrasonography"[Mesh] or ultrasound[tiab] OR Ultrasonography[TIAB] OR Ultrasonographic[TIAB] OR "Radiography"[Mesh] OR Radiography[TIAB] OR imaging[TIAB] OR imag\*[TIAB]) |
| #3 | Tipo de estudio | ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "Systematic Review" [Title/Abstract] OR “Meta Analysis” [Title/Abstract] OR Metanalysis [Title/Abstract] OR Metaanalysis [Title/Abstract]) |
| #4 | Término final | #1 AND #2 AND #3 AND #4 |

|  |  |
| --- | --- |
| **Base de datos: CENTRAL** | |
| Fecha de búsqueda: junio 2019 | |
| Filtros:   * Ninguno | |
| Descripción | Término |
| #1 | MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees |
| #2 | rheumat\*:ti,ab AND arthr\*:ti,ab |
| #3 | inflammatory:ti,ab OR idiopathic:ti,ab OR deforman: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 |

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

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO Nº 10:** |  |  |
| 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 citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO Nº 10:** |  |
| * Nguyen H, Ruyssen-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford, England). 2014;53(11):2110-8 | RS |
| * Han J, Geng Y, Deng X, Zhang Z. Subclinical Synovitis Assessed by Ultrasound Predicts Flare and Progressive Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis Patients with Clinical Remission: A Systematic Review and Metaanalysis. The Journal of rheumatology. 2016;43(11):2010-8. | RS |

## Material suplementario N° 2: Tablas Summary of Findings (SoF)

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

Autor(es): Wendy Nieto-Gutierrez

Bibliografía:

* 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

| **Desenlaces** | **Efecto** | **N° de participantes (estudios)** | **Certeza de la evidencia (GRADE)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Progresión a artritis reumatoide (AR) | Se evidenció que al combinar los 7 parámetros y ponderarlos por los coeficientes β obtenidos de la regresión logística, se obtuvo un AUC 0.93 (IC95% 0.89  a 0.97). Así mismo, se reportó que al tomar 4 parámetros como punto de corte, se obtuvo una sensibilidad de 70.5% y una especificidad de 93.6%. | 1 (DIAGNÓSTICO OBS) | ⨁⨁◯◯  BAJA a,b,c |

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

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

Autor: Jesús De la Jara

| **Desenlaces** | **№ de estudios (diseño de estudio)**  **№ de pacientes** | **Efecto por 1.000 pacientes evaluados** | | | **Certeza de la evidencia (GRADE)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **probabilidad pre-test de 0.5%** | **probabilidad pre-test de 1%** | **probabilidad pre-test de 2%** |
| **Verdaderos positivos**  (pacientes con ) | 34 (EO)  10820 pacientes | 4 (4 a 4) | 8 (8 a 8) | 16 (16 a 17) | ⨁⨁⨁◯ MODERADOa |
| **Falsos negativos**  (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ) | 1 (1 a 1) | 2 (2 a 2) | 4 (3 a 4) |
| **Verdaderos negativos**  (pacientes sin ) | 34 (EO)  10820 pacientes | 607 (587 a 637) | 604 (584 a 634) | 598 (578 a 627) | ⨁⨁⨁◯ MODERADOa |
| **Falsos positivos**  (pacientes clasificados incorrectamente como ) | 388 (358 a 408) | 386 (356 a 406) | 382 (353 a 402) |

Explicaciones

a. Los resultados se comparan con gold standard diferentes

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

**CDAI VS DAS28**

Autor(es): Wendy Nieto-Gutierrez

Bilbiografía:

* 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

| **Desenlaces** | **Efecto** | **N° de participantes (estudios)** | **Certeza de la evidencia (GRADE)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Concordancia en evaluación de remisión | Se obtuvo un índice de kappa para remisión de 0.52, 0.58, 0.63, y 0.79 | 3 (OBS) | ⨁⨁◯◯  BAJAa |
| Concordancia en evaluación de baja actividad de la enfermedad | Se obtuvo un índice de kappa de 0.67 | 1 (OBS) | ⨁⨁◯◯  BAJAb |
| Validez de constructo | La correlación entre los resultados obtenido por la escala CDAI y DAS28 fue de 0.89 | 1 (OBS) | ⨁⨁◯◯  BAJAc,d |

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

Bilbiografía:

* 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

| **Desenlaces** | **Efecto** | **N° de participantes (estudios)** | **Certeza de la evidencia (GRADE)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Concordancia en evaluación de remisión | Se reporta un índice kappa de 0.48 | 1 (OBS) | ⨁⨁◯◯  BAJAa |
| Concordancia en evaluación de baja actividad de la enfermedad | Se obtuvo un índice de kappa de 0.68 | 1 (OBS) | ⨁⨁◯◯  BAJAa |
| Validez de constructo | La correlación entre los resultados obtenido por la escala SDAI y DAS28 fue de 0.91 | 1 (OBS) | ⨁⨁◯◯  BAJAb,c |

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

Bilbiografía:

* 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

| **Desenlaces** | **Efecto** | **N° de participantes (estudios)** | **Certeza de la evidencia (GRADE)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Concordancia en evaluación de remisión | Se reporta un índice kappa de 0.97 | 1 (OBS) | ⨁⨁◯◯  BAJAa |

Explicaciones

1. Sólo se incluyó un estudio observacional con una muestra pequeña

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

Autor(es): Naysha Becerra-Chauca

Bibliografía:

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

| **Desenlaces** | **Efectos absolutos anticipados (95% CI)** | | **Efecto relativo (95% CI)** | **N° de participantes (estudios)** | **Certeza de la evidencia (GRADE)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tratamiento usual** | **T2T** |
| Cambio en Actividad de Enfermedad (Según DAS28) (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses ) | La RS no lo señala | **MD 0.78 menos**  **(1.57 menos a 0.01 más)** |  | 467 (3 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b,c |
| Remisión definida como DAS <1.6 o DAS28 <2.6 u otro | 63/317 (19.9%) | **141 más por 1.000**  (de 10 más a 354 más) | **RR 1.71**  **(1.05 a 2.78)** | 854 (4 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b,c |
| Baja actividad de la enfermedad definida como DAS28 < 3.2 | 42/133 (31.6%) | **38 más por 1.000**  (de 98 menos a 256 más) | **RR 1.12**  **(0.69 a 1.81)** | 344 (2 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b,c |
| Cambio en el puntaje de Capacidad funcional HAQ | La RS no lo señala | **MD 0.03 menos**  **(0.18 menos a 0.12 más)** |  | 942 (4 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b,c |
| Progresión radiológica | La RS no lo señala | **MD 0.92 menos**  **(1.58 menos a 0.26 menos)** |  | 421 (2 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,c |
| Calidad de Vida (Cambio en SF12 - físico) | La RS no lo señala | **MD 5.3 más**  **(0.86 más a 9.74 más)** |  | 103 (1 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAd,e |
| Calidad de Vida / CambioSF12 - mental | La RS no lo señala | **MD 4.9 más**  **(1.69 menos a 11.49 más)** |  | 103 (1 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAd,e |

CI: Intervalo de confianza; DE: Desviación estándar; DMS: Diferencia de medias estandarizada

Explicaciones:

a. Se decidió disminuir 2 niveles por Alto e Incierto riesgo de sesgo de evaluación (incertidumbre entre si los evaluadores fueron cegados o no) y sesgo de desgaste (pérdidas de más del 10% en los estudios)

b. Se decidió disminuir un nivel por heterogeneidad I2=mayor a 40%

c. Se decidió disminuir un nivel de imprecisión por el amplio IC y/o el pequeño tamaño de muestra o de eventos.

d. Se decidió disminuir un nivel por riesgo incierto de evaluación (incertidumbre si los participantes fueron cegados o no)

e. Se decidió disminuir un nivel por imprecisión por la pequeña cantidad de muestra

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

Autor(es): Jorge Huaringa Marcelo, Carlos Alva-Díaz, Víctor Velásquez-Rimachi

Bilbiografía:

* 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

| **Desenlaces** | **Efectos absolutos anticipados (95% CI)** | | **Efecto relativo (95% CI)** | **N° de participantes (estudios)** | **Certeza de la evidencia (GRADE)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Monoterapia** | **Terapia combinada** |
| Remisión: MTX + SSZ vs SSZ (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : ACR ) | 16/81 (19.8%) | **38 menos por 1000**  **(de 115 menos a 115 más)** | **RR 0.81**  **(0.42 a 1.58)** | 162 (1 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAb |
| Remisión: MTX + SSZ + HQ vs MTX (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : ACR) | 10/30 (33.3%) | **103 más por 1000**  **(de 93 menos a 453 más )** | **RR 1.31**  **(0.72 a 2.36)** | 85 (1 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJAc,d |
| Respuesta en pacientes nunca antes tratados: MTX + SSZ vs MTX (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : ACR 50) |  | **1 menos por 1000**  **(de 3 menos a 0 menos )** | **OR 1.10**  **(0.41 a 2.78)** | (1 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJAa,d,e |
| Respuesta en pacientes nunca antes tratados: MTX + HQ vs MTX (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : ACR 50) |  | **1 menos por 1000**  **(de 3 menos a 0 menos )** | **OR 0.78**  **(0.23 a 2.90)** | (1 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAd |
| Respuesta en pacientes nunca antes tratados: MTX + SSZ + HQ vs MTX (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : ACR 50) |  | **2 menos por 1000**  **(de 4 menos a 1 menos )** | **OR 2.32**  **(1.17 a 4.49)** | (2 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAa,e |
| Respuesta en pacientes con RI a un FARMEsc previo: MTX + SSZ vs MTX (seguimiento: 6 - 12 meses ; evaluado con : ACR 50) |  | **3 menos por 1000**  **(de 14 menos a 0 menos )** | **OR 2.50**  **(0.49 a 13.76)** | (1 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJAa,d,e |
| Respuesta en pacientes con RI a un FARMEsc previo: MTX + LEF vs MTX (seguimiento: 6 - 12 meses ; evaluado con : ACR 50) |  | **6 menos por 1000**  **(de 16 menos a 2 menos )** | **OR 5.69**  **(2.23 a 16.27)** | (2 ECA) | ⨁⨁⨁◯  MODERADOa,e |
| Respuesta en pacientes con RI a un FARMEsc previo: MTX + HQ vs MTX (seguimiento: 6 - 12 meses ; evaluado con : ACR 50) |  | **9 menos por 1000**  **(de 46 menos a 2 menos )** | **OR 8.94**  **(2.18 a 46.14)** | (1 ECA) | ⨁⨁⨁◯  MODERADOa,e |
| Respuesta en pacientes con RI a un FARMEsc previo: MTX + SSZ + HQ vs MTX (seguimiento: 6 - 12 meses ; evaluado con : ACR 50) |  | **11 menos por 1000**  **(de 31 menos a 4 menos )** | **OR 10.51**  **(4.46 a 30.81)** | (1 ECA) | ⨁⨁⨁⨁  ALTA |
| Actividad de la Enfermedad (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : Cambio en el DAS) |  | **MD 0.1 más**  **(0.71 menos a 0.72 más )** |  | (2 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAf,g |
| Actividad de la Enfermedad (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : cambio en el DAS) |  | **MD 0.1 menos**  **(0.28 menos a 0.09 más )** |  | (3 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAc |
| Funcionabilidad (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en la escala HAQ) |  | **MD 0.02 menos**  **(0.36 menos a 0.32 más )** |  | (2 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAa,h |
| Funcionabilidad (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : Cambio en la escala HAQ) |  | **MD 0.23 menos**  **(0.57 menos a 0.11 más )** |  | (3 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJA |
| Progresión Radiológica en pacientes nunca antes tratados con FARMEsc: MTX + SSZ + HQ vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en la escala Sharp) |  | **MD 2.14 más**  **(2.18 menos a 6.69 más )** |  | (1 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAa,i |
| 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) |  | **MD 0.7 más**  **(9.58 menos a 11.05 más )** |  | (1 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJAe,j |
| Abandono por efectos adversos en pacientes nunca antes tratados con FARMEsc: MTX + HQ vs MTX (seguimiento: 12 meses ) |  | **1 menos por 1000**  **(de 5 menos a 0 menos )** | **RR 1.35**  **(0.40 a 5.26)** | (2 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAa,e,j |
| Abandono por efectos adversos en pacientes nunca antes tratados con FARMEsc: MTX + SSZ vs MTX (seguimiento: 12 meses ) |  | **1 menos por 1000**  **(de 3 menos a 1 menos )** | **RR 1.31**  **(0.67 a 2.78)** | (5 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAd,e |
| Abandono por efectos adversos en pacientes nunca antes tratados con FARMEsc: MTX + SSZ + HQ vs MTX (seguimiento: 12 meses ) |  | **1 menos por 1000**  **(de 2 menos a 0 menos )** | **RR 0.67**  **(0.28 a 1.51)** | (2 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAd,e |
| Abandono por efectos adversos en pacientes con RI a un FARMEsc previo: MTX + LEF vs MTX (seguimiento: 12 meses ) |  | **2 menos por 1000**  **(de 5 menos a 1 menos )** | **RR 1.86**  **(0.74 a 4.68)** | (2 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAd |
| Abandono por efectos adversos en pacientes con RI a un FARMEsc previo: MTX + SSZ + HQ vs MTX (seguimiento: 12 meses ) |  | **2 menos por 1000**  **(de 4 menos a 1 menos )** | **RR 1.82**  **(0.87 a 3.92)** | (1 ECA) | ⨁⨁⨁◯  MODERADOk |

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 (I2>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 linea 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

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

Author(s): Jorge Huaringa, Carlos Alva

Bibiografía:

* 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 Wewnetrznej. 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

| **Desenlaces** | **Efectos absolutos anticipados (95% CI)** | | **Efecto relativo (95% CI)** | **N° de participantes (estudios)** | **Certeza de la evidencia (GRADE)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **otra**  **monoterapia**  **con FARMEsc** | **monoterapia**  **con FARMEsc** |
| Remisión: LEF vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : DAS) |  | **1 menos por 1000**  **(de 5 menos a 0**  **menos )** | **RR 1.00**  **(0.22 a 4.56)** | (1 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJAa,b |
| Respuesta SSZ vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : ACR 50) | 57.1/100 (57.1%) | **194 menos por**  **1000**  **(de 337 menos a 46**  **más )** | **RR 0.66**  **(0.41 a 1.08)** | (4 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAc,d |
| Respuesta: HCQ vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : ACR) | 23.8/100 (23.8%) | **79 menos por 1000**  **(de 148 menos a 38**  **más )** | **RR 0.67**  **(0.38 a 1.16)** | (1 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAa,d |
| Respuesta: MTX vs LEF (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : ACR 50) | 288/455 (63.3%) | **89 menos por 1000**  **(de 304 menos a**  **279 más )** | **RR 0.86**  **(0.52 a 1.44)** | 935 (2 ECA | ⨁◯◯◯ MUY BAJAb,c,e |
| Respuesta: MTX vs LEF (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : ACR 50) | 65/190 (34.2%) | **62 menos por 1000**  **(de 137 menos a 34**  **más )** | **RR 0.82**  **(0.60 a 1.10)** | 380 (1 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAa,d |
| Respuesta: SSZ vs LEF (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : ACR 50) | 33/78 (42.3%) | **30 menos por 1000**  **(de 157 menos a**  **152 más )** | **RR 0.93**  **(0.63 a 1.36)** | 152 (1 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJAa,b |
| Respuesta: SSZ vs LEF (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : ACR 50) | 31/60 (51.7%) | **269 menos por**  **1000**  **(de 372 menos a**  **103 menos )** | **RR 0.48**  **(0.28 a 0.80)** | 117 (1 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAa,f |
| Actividad de la enfermedad: SSZ vs MTX (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : Cambio en el DAS) | - | **MD 0.1 menor**  **(0.38 menor a 0.18**  **más alto.)** | **-** | 55 (1 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJAg,h |
| Actividad de la enfermedad: SSZ vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en el DAS) | - | **MD 0.2 más alto.**  **(0.41 menor a 0.81**  **más alto.)** | **-** | 55 (1 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJAg,h |
| Actividad de la enfermedad: LEF vs MTX (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : Cambio en el DAS) | - | **MD 0.59 más alto.**  **(0.11 menor a 1.29**  **más alto.)** | **-** | 55 (1 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJAg,h |
| Actividad de la enfermedad: LEF vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en el DAS) | - | **MD 0.45 más alto.**  **(0.78 menor a 1.68**  **más alto.)** | **-** | 55 (1 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJAa,h |
| Funcionabilidad: LEF vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en la escala HAQ) | - | **MD 0.02 menor**  **(0.09 menor a 0.05**  **más alto.)** | **-** | 861 (1 ECA) | ⨁⨁⨁◯ MODERADOc |
| Funcionabilidad: LEF vs MTX (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : Cambio en la escala HAQ) | - | **MD 0.05 más alto.**  **(0.04 menor a 0.14**  **más alto.)** | **-** | 530 (1 ECA) | ⨁⨁⨁◯ MODERADOa |
| Funcionabilidad: LEF vs SSZ (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en la escala HAQ) | - | **MD 0.14 menor**  **(0.33 menor a 0.05**  **más alto.)** | **-** | 128 (1 ECA) | ⨁⨁⨁◯ MODERADOa |
| Funcionabilidad: LEF vs SSZ (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : Cambio en la escala HAQ) | - | **MD 0.29 menor**  **(0.57 menor a 0.01**  **menor )** | **-** | 96 (1 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAa,h |
| Funcionabilidad: MTX vs HCQ (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en la escala HAQ) | - | **MD 0.1 más alto.**  **(0.08 menor a 0.28**  **más alto.)** | **-** | 212 (2 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAc,i |
| Progresión Radiológica: LEF vs MTX (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en la escala Sharp) | - | **MD 0.08 más alto.**  **(1.07 menor a 1.23**  **más alto.)** | **-** | 893 (2 ECA) | ⨁⨁◯◯ BAJAc,h |
| Progresión radiológica (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : Cambio en la escala Sharp) | - | **MD 0.4 más alto.**  **(0.94 menor a 1.74**  **más alto.)** | **-** | 137 (1 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJAa,j |
| Progresión radiológica (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : Cambio en la escala Sharp) | - | **MD 1.09 menor**  **(3.33 menor a 1.15**  **más alto.)** | **-** | 171 (1 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJAa,j |
| Progresión radiológica (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Cambio en la escala Sharp) | - | **MD 0.41 menor**  **(2.14 menor a 1.32**  **más alto.)** | **-** | 113 (1 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJAa,j |

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 linea de no efecto.

e. Los estimados puntuales difieren, aunq los IC se sobreponen, pero uno llega a ser tocar la linea 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

## 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?

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

| **Desenlaces** | **Efectos absolutos anticipados (95% CI)** | | **Efecto relativo (95% IC)** | **N° de participantes (estudios)** | **Certeza de la evidencia (GRADE)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Terapia doble** | **Terapia triple** |
| Erosión radiográfica | - | MD 0,14  [-0,003 a 031] | **-** | 230 (2 ECA) | ⨁◯◯◯  MUY BAJAa,b,c |

IC: 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:

* 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))

| **Desenlaces** | **Efectos absolutos anticipados (95% CI)** | | **Efecto relativo (95% IC)** | **N° de participantes (estudios)** | **Certeza de la evidencia (GRADE)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Terapia doble** | **Terapia triple** |
| Remisión (ACR) a los 6 meses | 37/60(61.7%) | 173 más por 1000 (de 828 menos a 611 más) | **RR 0.72**  **(0.343 a 0.009)** | 120 (1 ECA) | ⨁◯◯◯  MUY BAJAa,b, |

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:

* 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

| **Desenlaces** | **Efectos absolutos anticipados (95% CI)** | | **Efecto relativo (95% IC)** | **N° de participantes (estudios)** | **Certeza de la evidencia (GRADE)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MTX, HCQ** | **SSZ, HCQ** |
| Remisión (DAS28) a los 6 meses | 14/56 | 120 más por 1000 (de 40 menos a 405 más) | **RR 0.1,48**  **(0.84 a 2.62)** | 110 (1 ECA) | ⨁◯◯◯  MUY BAJAa,b |
| Actividad de la enfermedad (DAS28) a los 6 meses | - | MD 0.8 menos (1.4 a 0.2 menos) | **-** | 110 (1 ECA) | ⨁◯◯◯  MUY BAJAa,b |

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).

| **Desenlaces** | **Efectos absolutos anticipados (95% CI)** | | **Efecto relativo (95% IC)** | **N° de participantes (estudios)** | **Certeza de la evidencia (GRADE)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MTX, SSZ (comparador)** | **MTX, LFN (intervención)** |
| Remisión (DAS28) a los 6 meses | 83/98(84.7%) | 25 más por 1000  (desde 68 menos a  127 más) | **RR 1.03**  **(0.92 a**  **1.15)** | 192 (1 ECA) | ⨁◯◯◯  MUY BAJAa |
| Remisión (DAS28) a los 12 meses | 63/98(64.3%) | 19 menos por 1000  (desde 141 menos  a 129 más) | **RR 0.97**  **(0.78 a 1.2)** | 191 (1ECA) | ⨁◯◯◯  MUY BAJAa |
| Actividad de la enfermedad (DAS28) a los 6 meses | - | MD 0.4 alta (0.05  menor a 0.75  mayor) | **-** | 175 (1 ECA) | ⨁◯◯◯  MUY BAJAa,b |
| Actividad de la enfermedad (DAS28) a los 12 meses | - | MD 0.2 alta (0.24  menor a 0.64  mayor) | **-** | 192 (1 ECA) | ⨁⨁◯◯  BAJAa |
| Funcionalidad (HAQ) a los 6 meses | - | MD 0.1 más alto  (0.007 bajo a 0.27  mayor) | **-** | 192 (1 ECA) | ⨁⨁◯◯  BAJAa |
| Funcionalidad (HAQ) a los 12 meses | - | MD 0.1 más alto  (0.09 bajo a 0.29  mayor) | **-** | 175 (1 ECA) | ⨁◯◯◯  MUY BAJAa |
| Abandono por eventos adversos | 2/93  (2,2%) | 11 menor por 1000  (desde 10 menos a  96 más) | **RR 0.51**  **(0.05 a**  **5.48)** | 184 (1 ECA) | ⨁◯◯◯  MUY BAJAa |

Explicaciones

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.

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

Autor(es): Jorge Huaringa Marcelo

Bilbiografía:

* 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

| **Desenlaces** | **Efectos absolutos anticipados (95% CI)** | | **Efecto relativo (95% IC)** | **N° de participantes (estudios)** | **Certeza de la evidencia (GRADE)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **No corticoide sistémico** | **Corticoide sistémico** |
| Remisión (seguimiento: rango 6 meses a 2 años ; evaluado con : ACR) | En los ECAs que comparon 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%). | |  | (6 ECA) | ⨁⨁◯◯  BAJAa,b |
| Respuesta (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses ; evaluado con : ACR y DAS ) | 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. | |  | (8 ECA) | ⨁◯◯◯  MUY BAJAa,b |
| Progresión radiográfica (seguimiento: rango 12 meses a 24 meses ; evaluado con : Diferencia de porcentaje de tasa de progresión radiológica anual) | - | MD 0.7 menor  (1.12 menor a 0.29 menor ) | **-** | (14 ECA) | ⨁⨁◯◯  BAJAa,c |
| Riesgo de Infección (seguimiento: rango 2 semanas a 4 años ) | - | 2 menos por 1000  (de 2 menos a 1  menos ) | **RR 1.67**  **(1.49 a 1.87)** | (42 estudios observacionales) | ⨁◯◯◯  MUY BAJAd |
| Osteoporosis: región lumbar (seguimiento: rango 3 meses a 2 años ; evaluado con : Escala de Sharp) | - | SMD 0.48 SD menor  (0.82 menor a 0.15  menor ) | **-** | (7 ECAS) | ⨁◯◯◯  MUY BAJAe,f |
| Mortalidad Cardiovascular (seguimiento: rango 12 meses a 5 años ) | - | HR 2.03  (1.25 a 3.32)  [Mortalidad  Cardiovascular] | **24 más por 1000**  **(de 6 más a 53 más )** |  | ⨁⨁◯◯  BAJAg,h |

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 linea de no efecto, mientras que el resto si lo hace. Los intervalos de confianza no se sobreponen del todo. Sin embargo, no existe ningún

estudio que muestren algún efecto negativo de la intervención

d. En los estudios de cohorte, cuando se toma en cuenta los estimados puntuales y los intervalos de confianza se observa una leve a moderada heterogeneidad, que contraste con la

heterogeneidad estadística. En los estudios caso-control la heterogeneidad es mínima considerando los estimados puntuales y los intervalos de confianza, pero la heterogeneidad estadística

es importante.

e. La mayoría de los ECAs tuvieron alto riesgo de sesgo en el cegamiento de los participantes, personal de salud y evaluadores de los resultados. EL riesgo de sesgo fue bajo para los dominios

de aleatorización. Por otro lado, algunos ECAs fueron análisis por intención a tratar y otros por protocolo.

f. SE encontró una heterogeneidad importante, pues tanto los estimados puntuales como los IC no se sobreponían del todo y además el estadístico I2 era bastante alto.

g. Los estudios fueron 2 cohortes prospectivas de seguimiento largo entre 5 a 10 años. El riesgo de sesgo estaría en relación a las perdidas o retiros de los participantes

h. Un estudio cruza la linea de no efecto y el otro no lo hace

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

Autor(es): Naysha Becerra-Chauca

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.

| **Desenlaces** | **Efectos absolutos anticipados (95% IC)** | | **Efecto relativo  (95% IC)** | **№ de participantes  (Estudios)** | **Certeza de la evidencia  (GRADE)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Solo Metotrexate** | **Metotrexate + Glucocorticoide local** |
| Cambio en la duración de rigidez matutina (min) | La RS no lo menciona | **MD 25.8 menos  (24.78 menos a 26.82 menos )** | - | 42 (1 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b, |
| Cambio en el Visual Analog Score | La RS no lo menciona | **MD 4.3 menos**  **(5.06 menos a 3.54 menos )** | - | 42 (1 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b, |
| Cambio en el N° Articulaciones inflamadas | La RS no lo menciona | **MD 3 menos**  **(3.53 menos a 2.47 menos )** | - | 42 (1 ECA) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b, |

IC: Intervalo de confianza; DM: Diferencia de medias; RR: Razón de riesgos; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9.

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

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

Autor(es): Naysha Becerra-Chauca

Bibliografía:

* 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.

| **Desenlaces** | **Efectos absolutos anticipados (95% IC)** | | **Efecto relativo  (95% CI)** | **№ de participantes  (Estudios)** | **Certainty of the evidence (GRADE)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Doppler de Poder -** | **Doppler de Poder +** |
| Recaída o brote en pacientes con remisión clínica | 51/271 (18.8%) | 323 más por 1,000 (de 189 más a 457 más) | **OR 4.52**  **(2.61 a 7.84)** | 501 (9 OBS) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b |
| Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica | 3/100 (3.0%) | 254 más por 1,000  (de 8 más a 767 más) | **OR 12.80**  **(1.29 a 126.81)** | 173 (3 OBS) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA c,d |

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; IRSS: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina

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 descontinuación de tratamiento, tiempo de enfermedad, tiempo de remisión)

c. Se decidió disminuir un nivel por moderada heterogeneidad encontrada I2=52%

d. Se decidió disminuir dos niveles por la poca cantidad de eventos y el amplio IC.