

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

Introducción

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

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

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

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

Búsqueda de RS para la PICO N°6

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

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

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

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

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:

PICO 6: FARMEsc vs FARMEsc:

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

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

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

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

+0.08; IC 95%: -1.07 a +1.23), ni a los 2 años de seguimiento (MD +0.40; IC 95%: -0.94 a +1.74).

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

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

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

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

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

Certeza global de la Evidencia

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

De la evidencia a la Recomendación

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

Dirección y fuerza de la recomendación:

Dirección de la recomendación:

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

Fuerza de la recomendación:

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

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

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

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

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

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

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

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

	Exámenes al inicio del tratamiento	Durante los primeros 3 meses de tratamiento	Entre 3 y 6 meses de tratamiento	Entre 6 y 12 meses de tratamiento	Más de 12 meses de tratamiento
	Creatinina				
Hidroxicloroquina⁴	Hemograma Creatinina Evaluación oftalmológica, campimetría y fondo de ojo. TCO sólo para pacientes con daño macular		-	-	Con factores de riesgo cada año, sin factores de riesgo podría ser luego de 5 años.

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

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 6

Recomendación:

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

Recomendación Fuerte a Favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de BPC

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

Recomendación:

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

Recomendación Fuerte a Favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de BPC

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

Recomendación:

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

Recomendación condicional a Favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de BPC

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