

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

**Introducción**

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

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

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

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

**Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica**

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

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

**Búsqueda de RS para la PICO N°4**

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

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

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

### Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizado

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

- El Cambio en la actividad de la Enfermedad:
  - Para este desenlace la RS de NICE 2018 (28) incluyó 3 ECA con 467 pacientes y un tiempo de seguimiento de 6 a 18 meses.
  - El promedio de cambio en el puntaje de DAS28 en el grupo de T2T fue de 0.78 menos (95% IC: -1.57 a 0.01) que en el grupo de tratamiento usual.
  - El GEG no consideró actualizar la RS de NICE del 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).
  
- Remisión definida como DAS <1.6 o DAS28 <2.6 u otros
  - Para este desenlace la RS de NICE del 2018 (28) incluyó 4 ECA con 932 pacientes y un tiempo de seguimiento de 12 a 18 meses.
  - La incidencia de remisión fue mayor en el grupo de T2T (217/537=40.4%) en comparación con el grupo control (63/317=19.87%). (RR: 1.71 95% IC: 1.05 a 2.78)
  - El GEG no consideró actualizar la RS de NICE del 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).
  
- Baja actividad de la enfermedad definida como DAS28 < 3.2
  - Para este desenlace la RS de NICE del 2018 (28) incluyó 2 ECA con 344 pacientes y un tiempo de seguimiento de 6 a 18 meses.
  - La incidencia de baja actividad de enfermedad fue mayor en el grupo de T2T (217/537=45,5%) en comparación con el grupo control (42/133=31.6%). (RR: 1.12 95% IC 0.69 a 1.81)
  - El GEG no consideró actualizar la RS de NICE del 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).
  
- Capacidad funcional Cambio en el puntaje de la escala de HAQ:
  - Para este desenlace la RS de NICE del 2018 (28) incluyó 4 ECA con 932 pacientes y un tiempo de seguimiento de 12 a 18 meses.
  - El promedio de cambio en el puntaje de HAQ en el grupo de T2T fue de 0.03 menos (95% IC: -0.18 a 0.12) que en el grupo de tratamiento usual.
  - El GEG no consideró actualizar la RS de NICE del 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).
  
- Cambio en la progresión radiológica medida con sistema de Sharp van der Heijde.

- Para este desenlace la RS de NICE de 2018 (28) incluyó 2 ECA con 421 pacientes y un tiempo de seguimiento de 12 a 18 meses.
- El promedio de cambio en el puntaje del sistema de Sharp va der Heijde (progresión radiológica) en el grupo de T2T fue de 0.92 puntos menos (95% IC: -1.58 a -0.26) que en el grupo de tratamiento usual.
- El GEG no consideró actualizar la RS de NICE 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).
  
- Calidad de Vida / Cambio de la escala SF12 – físico (Short Form Summary Scale):
  - Para este desenlace la RS de NICE del 2018 (28) incluyó 1 ECA con 103 pacientes y un tiempo de seguimiento de 18 meses.
  - El promedio de cambio en el puntaje de Calidad de Vida SF12-física en el grupo de T2T fue de 5.3 (95% IC: 0.86 a 9.74) más que en el grupo de tratamiento usual.
  - El GEG no consideró actualizar la RS de NICE del 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).
  
- Calidad de VIDA / Cambio en la escala SF12 – mental:
  - Para este desenlace la RS de NICE del 2018 (28) incluyó 1 ECA con 103 pacientes y un tiempo de seguimiento de 18 meses.
  - El promedio de cambio en el puntaje de Calidad de Vida SF12-mental en el grupo de T2T fue de 4.9 (95% IC: -1.69 a 11.49) más que en el grupo de tratamiento usual.
  - El GEG no consideró actualizar la RS de NICE del 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).

### **Certeza de la Evidencia Evaluada**

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

### **De la evidencia a la recomendación**

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

### **Dirección y fuerza de la recomendación:**

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

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

**Planteamiento y justificación de puntos de BPC:**

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

## Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

### PICO 4

#### Recomendación:

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

**Recomendación Condicional a favor**

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

#### Puntos de BPC:

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