

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

**Introducción**

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

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

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

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

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

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

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

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

**Búsqueda de RS para la PICO N°9**

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

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

**Evidencia por cada desenlace:**

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

- Actividad o severidad de la Enfermedad:
  - El ECA de Vliet-daskalopoulou et al. (1987) (100) mide la severidad de la enfermedad como el promedio de la suma de los puntajes de dolor, sensibilidad y duración de la rigidez matutina en la rodilla tratada, y encontró que las inyecciones intraarticulares con rimexolona de 10mg, 20 mg, y 40 mg eran estadísticamente más efectivos que el placebo hasta el día 7, 28 y 56 respectivamente ( $p=0,01$ ).
  - El ECA de Menon et al. (2014) (96) comparó el uso de MTX (MTX) más acetona de triamcinolona intraarticular contra solo MTX. Mide la actividad de enfermedad mediante el DAS28 basal, a las 6 y 12 semanas de tratamiento. El grupo metodológico usó estos datos para analizar la diferencia del puntaje de actividad de enfermedad base al puntaje a las 6 y 12 semanas. Se encontró que el puntaje del grupo intervención (MTX + acetona de triamcinolona) disminuyó 2.249 puntos menos que el grupo control (solo MTX) a las 6 semanas, y 1.619 puntos menos a las 12 semanas (los datos no permitieron calcular IC).
  - El ECA de Conaghan et al. (2003) (97) compara el uso de metilprednisolona intraarticular contra no uso. Mide la actividad de la enfermedad mediante la escala Visual Analog Score (VAS) y señala el promedio y el error estándar de la puntuación de score VAS basal y a los 3 meses. El grupo metodológico utilizó estos datos para analizar el cambio de los puntajes a los 3 meses con un intervalo de confianza. Así se encontró que el grupo intervención (metilprednisolona de 30 – 300mg) disminuyó 4.3 puntos menos (IC: -5.06 a -3.54) que el grupo control a los 3 meses.
  
- Dolor: medido con la escala VAS
  - El ECA de Menon 2014 et al. (96) compara el uso de MTX (MTX) más acetona de triamcinolona intraarticular contra solo MTX. Señala el promedio de la puntuación de score VAS basal, a las 6 y 12 semanas. El grupo metodológico usó estos datos para analizar la diferencia del puntaje de actividad de enfermedad base al puntaje a las 6 y 12 semanas. Se encontró que el grupo intervención (MTX + acetona de triamcinolona) disminuyó 28.2 puntos menos que el grupo control (solo MTX) a las 6 semanas, y 21 puntos menos a las 12 semanas (los datos no permitieron calcular IC).
  
- Capacidad funcional medida mediante prueba de HAQ:
  - El ECA de Menon 2014 et al. (96) compara el uso de MTX (MTX) más acetona de triamcinolona intraarticular contra solo MTX. Solo reporta el cambio del puntaje de HAQ a las 12 semanas. Encontró que el grupo intervención (MTX + acetona de triamcinolona) disminuyó 0.24 puntos menos que el grupo control (solo MTX) a la evaluación de 12 semanas.
  - El ECA de Conaghan et al. (2003) (97) comparó el uso de metilprednisolona intraarticular contra no uso. Se reportó la mediana y rango intercuartílico del puntaje de HAQ basal y a los 3 meses. Se encontró que la mediana(rango) basal del grupo intervención (metilprednisolona de 30 – 300mg) fue de 10(0-24) y del grupo

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

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

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

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

## De la evidencia a la recomendación

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

### Dirección y fuerza de la recomendación:

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

### Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

- Se consideró necesario incluir las dosis y la frecuencia del tratamiento con corticoides intraarticulares en coherencia a las GPC de México y Australia (101, 102) y a la disponibilidad de los recursos de EsSalud. Por ello se decidió establecer como punto de BPC: en articulaciones grandes se dará la dosis de 40-50 mg de acetona de triamcinolona o equivalentes; en articulaciones medianas se dará la dosis de 20-25 mg de acetona de triamcinolona o equivalentes; en articulaciones pequeñas se dará dosis de 10-15 mg de acetona de triamcinolona o equivalentes; adicionalmente el GEG, en base a su experiencia decidió incluir un punto en cuanto a la cantidad máxima de infiltraciones en el año, con el propósito de evitar efectos adversos de los corticoides.

### Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

#### PICO 9

#### Recomendación:

- En pacientes con AR activa en los que se ha iniciado terapia con FARME, se está cambiando de terapia, o tengan alguna articulación persistentemente inflamada, se sugiere el uso de corticoide intraarticular.

#### Recomendación Condicional a favor

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

#### Puntos de BPC:

- En articulaciones grandes se dará la dosis de 40-50 mg de acetona de triamcinolona o equivalentes.
- En articulaciones medianas se dará la dosis de 20-25 mg de acetona de triamcinolona o equivalentes.
- En articulaciones pequeñas se dará dosis de 10-15 mg de acetona de triamcinolona o equivalentes.
- No se debería realizar más de tres infiltraciones intraarticulares por año.