

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

CAPÍTULO 1: Introducción y metodología

CHAPTER 1: Introduction and methodology

Emilce E. Schneeberger¹, Natalia Zamora², Carla Sol Maldini³

¹ Instituto de Rehabilitación Psicofísica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² HIGA San José de Pergamino, Provincia de Buenos Aires, Argentina

³ Instituto Modelo de Cardiología, Córdoba, Argentina

Palabras clave: introducción; metodología; recomendaciones; artritis reumatoidea.

Key words: introduction; methodology; recommendations; rheumatoid arthritis

Revista Argentina de Reumatología 2025; Vol. 36 (3-7)

INTRODUCCIÓN

Las primeras guías de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea (AR) de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) se publicaron en 2004, a las cuales le sucedieron dos actualizaciones en 2008 y 2013.

“Guía” es un conjunto de lineamientos o recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia, y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes, mientras que “recomendaciones” refiere a sugerencias sobre cuidados médicos y procedimientos en base a la evidencia científica y las opiniones de los especialistas ante las prestadoras de salud y los diferentes entes oficiales. Si bien ambos conceptos son semejantes, decidimos continuar de ahora en adelante con el término “recomendaciones”.

El objetivo principal de estas recomendaciones fue actualizar las guías de práctica clínica en pacientes con AR, capitalizando la búsqueda bibliográfica efectuada para la actualización anterior publicada en 2013. Como objetivos secundarios nos propusimos definir ciertos conceptos nuevos e incorporar medicaciones nuevas.

Estas recomendaciones las desarrollaron los siguientes grupos de trabajo:

- Investigador principal.
- Equipo de metodología formado por ocho reumatólogos encargados de las búsquedas bibliográficas y el desarrollo de las recomendaciones.
- Panel de expertos conformado por 23 reumatólogos con experiencia clínica en AR que realizaron las preguntas de relevancia clínica y participaron de las votaciones de las recomendaciones.

En una reunión híbrida (presencial y virtual), realizada el 20 de diciembre de 2021, el panel de expertos llevó a cabo el proceso de desarrollo y selección de temas relevantes sobre interés general, tratamiento farmacológico y no farmacológico. En el caso de los tópicos relacionados con el tratamiento, tanto las intervenciones como los comparadores, se discutieron y seleccionaron junto con el grupo de metodología para contar con un adecuado balance entre factibilidad y relevancia clínica.

Las presentes recomendaciones se realizaron en dos etapas debido a la diversidad de temas de interés a abordar:

- La primera etapa fue exclusivamente sobre recomendaciones de tratamiento. Se confeccio-

naron 71 preguntas con estructura PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*). También los expertos votaron sobre el orden de prioridad de los desenlaces de eficacia y seguridad en orden decreciente de importancia. Los desenlaces de eficacia elegidos fueron: *Simplified Disease Activity Index* (SDAI), *Health Assessment Questionnaires-Disability Index* (HAQ-DI), *Clinical Disease Activity Index* (CDAI), *American College Rheumatology 70* (ACR70) y *modified Total Sharp Score* (mTSS), mientras que los desenlaces de seguridad seleccionados fueron: infecciones serias, malignidades, manifestaciones cardiovasculares mayores, embolismo pulmonar e infecciones oportunistas. La búsqueda de la literatura acerca del perfil de eficacia/seguridad de las drogas se analizó por metodología GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) convencional. En esta primera parte participaron siete metodólogos reumatólogos que evaluaron la calidad de los artículos para su selección, confeccionaron las tablas GRADE y resumieron la evidencia en apéndices.

- La segunda etapa incluyó temas generales que los expertos consideraron importantes para actualizar y que por sus características se revisaron mediante revisión sistemática de la literatura (RSL) y síntesis cualitativa por tres metodólogos. Ante la necesidad de equilibrar la sensibilidad y la especificidad de las búsquedas, se plantearon diferentes escenarios y finalmente se decidió realizar la búsqueda sistemática incluyendo RSL, metaanálisis, y guías y/o recomendaciones.

Los expertos acordaron nombrar a las drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad por su acronimia en inglés DMARD (*Disease Modifying AntiRheumatic Drug*), como se las denomina en forma internacional, con el fin de evitar confusiones en la terminología.

Los temas seleccionados para las recomendaciones del tratamiento farmacológico incluyeron los DMARDs sintéticos convencionales (-sc), evaluando específicamente el perfil de eficacia/seguridad de la administración de metotrexato (MTX) vía oral (VO) versus la vía subcutánea (SC). Con respecto a los agentes biológicos originales, se actualizó la búsqueda a partir de la efectuada para las últimas guías de 2013. En cuanto a los biosimilares, utilizamos las definiciones de la guía anterior sobre la extrapolación de indicación e intercambiabilidad (*switch* o cambio de 1 biosimilar versus >1 biosimilar).

Entre los DMARD sintéticos dirigidos (-sd) se incluyeron aquellos aprobados hasta el momento en nuestro país: tofacitinib (TOF), baricitinib (BAR) y upadacitinib (UPA).

También consideramos escenarios especiales en los pacientes con AR, por ejemplo:

- En pacientes *naïve* de tratamiento, ¿qué conducta terapéutica es preferible: iniciar con un DMARD-sc o con un DMARD biológico (-b) o -sd?
- En pacientes con respuesta inadecuada (RI) a un DMARD-sc, ¿se recomienda combinar DMARD-sc o iniciar con un DMARD-b o -sd?
- En pacientes con RI a DMARD-b/-sd, ¿es conveniente rotar el tratamiento por un agente con igual mecanismo de acción o cambiar de mecanismo de acción?
- En pacientes con remisión, ¿es el espaciado o la disminución de las dosis de DMARD-b/-sd superior versus la continuación del tratamiento en eficacia y seguridad?
- En pacientes con AR en remisión, ¿es la reducción primero de la dosis de DMARD-b/-sd superior que la reducción primero de la dosis de DMARD-sc?

También incluimos la evidencia del tratamiento para ciertas manifestaciones extra musculoesqueléticas como la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con DMARD-sc, DMARD-b y agentes antifibróticos, y la vasculitis reumatoidea (VR) con rituximab (RTX) u otros agentes biológicos.

Los temas de interés general relacionados con el tratamiento incluyeron desde la estandarización de las definiciones en el contexto de la AR, situaciones especiales, comorbilidades y estrategias terapéuticas que por menor nivel de evidencia no pudieron analizarse en forma cualitativa. A continuación, se detalla cada uno:

- Estandarización de definiciones y recomendaciones como: AR temprana versus establecida, ventana de oportunidad en el tratamiento de la AR, frecuencia de tiempo estimado de controles médicos, brote de la enfermedad, AR difícil de tratar, dosis bajas del tratamiento con esteroides, tiempo corto de tratamiento con esteroides, objetivos terapéuticos, índices compuestos recomendados para medir la actividad de la enfermedad, tiempo recomendado para modificar el tratamiento en caso de falta de respuesta, remisión sostenida de la AR, remisión clínica versus imagenológica.
- Factores de mal pronóstico en pacientes con AR.

- Optimización del tratamiento en caso de remisión de la enfermedad: reducción de la dosis del tratamiento, prolongación del intervalo de la dosificación versus suspensión del tratamiento.

- Situaciones especiales: lactancia, embarazo.

- Comorbilidades: insuficiencia cardíaca congestiva, obesidad, diabetes (DBT), hepatitis virales crónicas B y C, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), neoplasias/enfermedades linfoproliferativas.

- Predictores del éxito de la reducción de la dosis/aumento del intervalo interdosis.

- Intervenciones terapéuticas: uso de la ecografía articular, consejos sobre higiene oral y cese del tabaquismo.

Revisión sistemática de la literatura

Con el fin de identificar evidencia relevante en respuesta a las preguntas PICO, la RSL se efectuó a través de las bases de datos MedLine (PubMed), Lilacs y biblioteca Cochrane desde el 02/01/2013 hasta el 28/02/22 (búsquedas generales), y hasta el 31/07/22 (búsquedas específicas). Además, se incluyó literatura gris en forma de resúmenes de congresos y estudios recomendados por los expertos que no fueron detectados a través de la búsqueda bibliográfica de forma manual. Las revisiones se realizaron usando términos específicos y palabras clave relacionados con los dominios de interés. Se excluyeron revisiones narrativas, reportes de casos y editoriales.

Para la segunda etapa de revisión cualitativa, la RSL se efectuó en las mismas bases de datos (PubMed, Lilacs y biblioteca Cochrane) hasta el 30/04/2023. También en este caso se incluyeron artículos de forma manual solicitados por los expertos luego de revisar las referencias de los estudios seleccionados.

Selección de estudios

Para la primera etapa, el proceso de selección de artículos se realizó en Rayyan software¹. El proceso de tamizaje de títulos y resúmenes y de artículos completos lo efectuaron diferentes pares de revisores independientes y un tercer revisor intervenía si había falta de acuerdo entre los revisores. Los artículos incluidos fueron juzgados y seleccionados para cada pregunta PICO.

Para la segunda etapa, el proceso de selección estuvo a cargo de dos metodólogos inde-

pendientes y un tercero que resolvía los conflictos por falta de consenso.

Extracción de datos y análisis

La extracción de datos para cada pregunta PICO se realizó en RevMan software². Un revisor extraía los datos de las diferentes preguntas y un segundo revisor realizaba el doble chequeo de los mismos para minimizar errores u omisiones. Un tercer revisor podía intervenir en caso que hubiera conflicto.

Luego se procedía a la etapa de inclusión de artículos de acuerdo a la metodología GRADE, teniendo en cuenta la mayor calidad de evidencia, por ejemplo, ensayos randomizados controlados (ERC) sobre estudios observacionales. Los desenlaces continuos se analizaron con el método de varianza inversa de efectos aleatorios reportados como media con intervalo de confianza (IC) 95% y desvío estándar (DE). Los desenlaces dicotómicos se estudiaron por el método Mantel-Haenszel en modelo de efectos aleatorizados reportados como riesgo de ratios (RR) con IC 95%.

Para el análisis cualitativo, la extracción de datos se hizo en forma manual, confeccionando un resumen de cada artículo en base a cada pregunta específica.

Evaluación de la calidad y formulación del reporte de evidencia

Cada una de las carpetas creadas en RevMan software se exportó en GRADE software³ para crear las tablas con el resumen de la evidencia (*summary of findings tables*). La evaluación de la calidad estuvo a cargo de dos evaluadores independientes según los estándares de GRADE. Los conflictos se resolvieron por consenso. La evaluación para cada desenlace incluyó el análisis del riesgo de sesgo, la posibilidad de sesgo de la publicación, la inconsistencia, la incongruencia en dirección de la evidencia y la imprecisión.

La metodología GRADE diferencia cuatro niveles de calidad en función del grado de confianza de la medida de efecto alcanzada luego del análisis de los estudios agrupados de acuerdo a cuán cercana fuera al efecto real. La calidad de la evidencia final de cada desenlace puede ser alta, moderada, baja o muy baja. En caso de ausencia de evidencia o evidencia solo obtenida a través de expertos, el desenlace se catalogó como de calidad muy baja. Se adjunta el diagrama de

flujo considerando el *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA)*⁵ para el reporte de pasos de la revisión sistemática (Figura 1).

De la evidencia a las recomendaciones

Cada recomendación se realizó teniendo en cuenta el balance entre los beneficios del tratamiento sobre el daño que pueda ejercer y la calidad de la evidencia brindada.

La recomendación puede votarse “a favor” o “en contra” de la intervención de acuerdo a los resultados de la evidencia y la opinión de los expertos y, a su vez, ser “fuerte” o “débil” de acuerdo al nivel de evidencia obtenido (Figura 2). De esta manera, una recomendación por GRADE es fuerte si la mayor parte del panel de expertos considera que los beneficios superan ampliamente a los daños, o viceversa es débil si la mayor parte del panel de expertos determina que los daños superan ampliamente a los beneficios. Una recomendación débil puede presentar algo de incertidumbre entre beneficio y daño según la opinión de los expertos, o poseer calidad de evidencia baja o muy baja. En el aná-

lisis cualitativo, las recomendaciones se categorizaron de la misma manera.

Consenso

El panel de expertos recibió oportunamente el reporte de la evidencia para revisar antes de la votación. Se organizaron cuatro reuniones para votar las recomendaciones por los expertos: dos de ellas para las recomendaciones de la primera etapa, y otras dos para las recomendaciones de la segunda etapa. Antes de cada una de las votaciones, se presentó un resumen oral con la evidencia seleccionada de cada pregunta PICO o tema a los expertos. El proceso de votación fue anónimo mediante reunión virtual a través de la plataforma Zoom⁵. En caso que la votación de los expertos para una determinada recomendación no alcanzara un consenso del $\geq 70\%$ de acuerdo en la primera instancia, los mismos exponían sus diferentes posturas sobre el tema en discusión y luego se votaba nuevamente. Se estipuló previamente un límite de tres votaciones por recomendación, y en caso de no arribar a un consenso, esa recomendación podría publicarse como falta de consenso.

Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA.

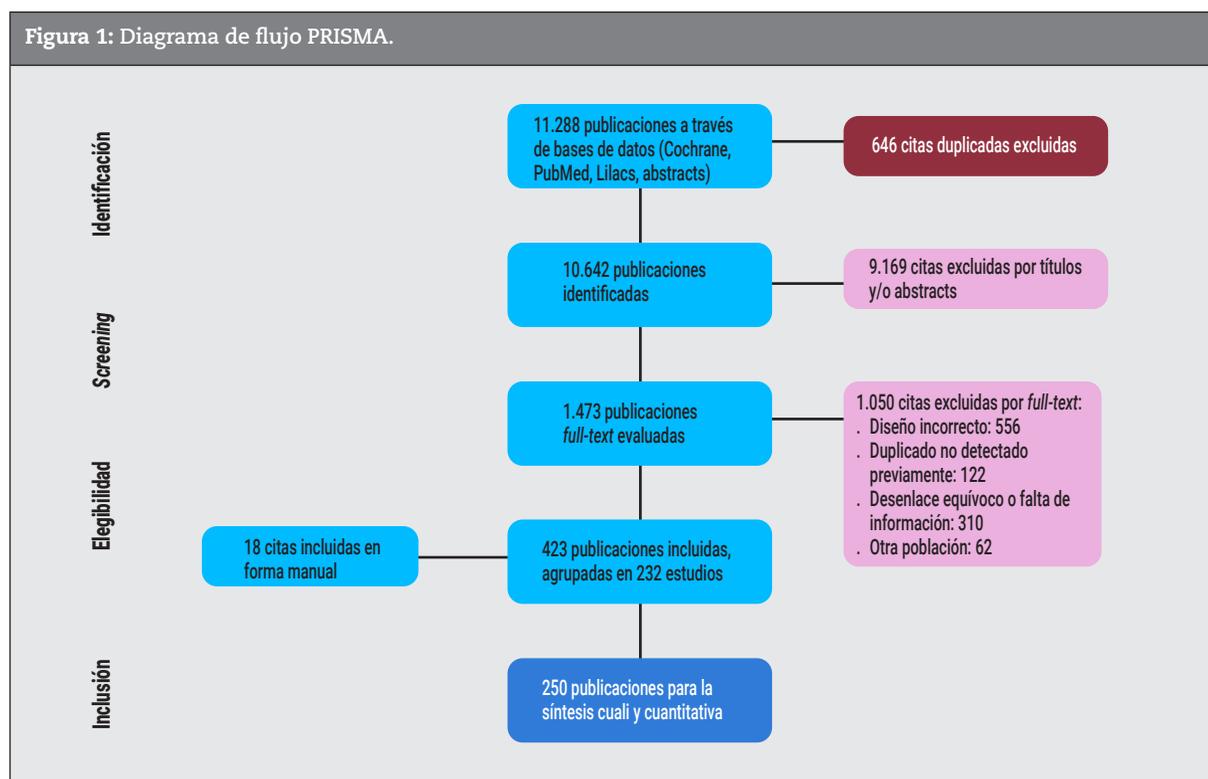
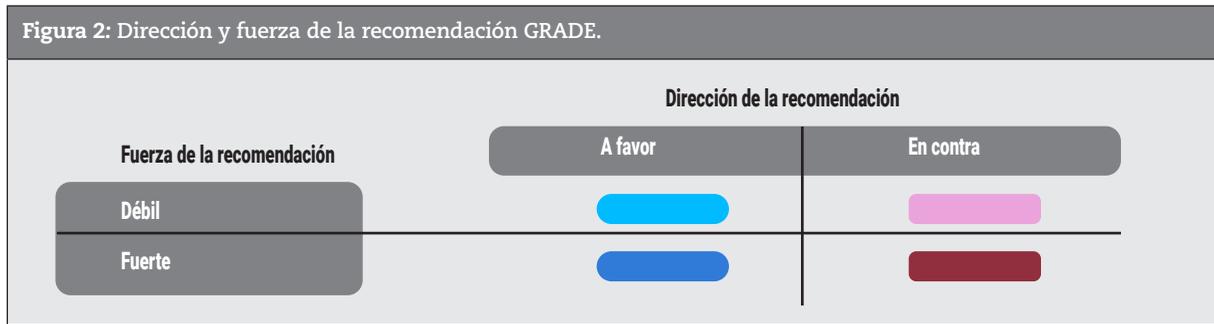


Figura 2: Dirección y fuerza de la recomendación GRADE.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A, Rayyan. A web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4. Disponible en: <https://www.rayyan.ai/>
2. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. Disponible en: <https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5>.
3. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponible en: grade.pro.org.
4. Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. *Evidencia, Actualización en la práctica Ambulatoria* 2015;18(1). doi: 10.51987/evidencia.v18i1.6341.
5. Zoom software. Disponible en: <https://zoom.us/>.