



TRATAMIENTOS COMBINADOS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

JOSÉ LUIS ANDREU-SÁNCHEZ, JESÚS SANZ-SANZ, PILAR MUÑOZ-CARREÑO Y LUCÍA SILVA-FERNÁNDEZ

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad grave que conduce a la destrucción articular, a la pérdida de función y a la muerte prematura. Lograr la inducción de remisión es una meta terapéutica fundamental. El tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad (FAME) convencionales en monoterapia raramente permite conseguir y mantener una adecuada respuesta terapéutica a lo largo del curso de la enfermedad. Este artículo revisa el papel de la terapia combinada con FAME convencionales en la AR de reciente comienzo y en la AR evolucionada refractaria. Asimismo, se comenta críticamente el lugar que deberían ocupar estas terapias combinadas en el actual arsenal terapéutico de la AR tras el advenimiento de los nuevos agentes biológicos.

Palabras clave: Artritis reumatoide. Terapia combinada. Fármacos modificadores de enfermedad.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a severe disease that leads to joint destruction, loss of function and premature death. To achieve the induction of remission is a major therapeutic goal. The use of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) as monotherapy rarely allows to achieve and maintain an adequate clinical response over the course of the disease. This article reviews the role of the combination therapy with conventional DMARDs in the early-onset and refractory rheumatoid disease. In addition, the role that should play these combination therapies in the current therapeutic armamentarium of RA after the advent of the new biologic agents is critically discussed.

Key words: Rheumatoid arthritis. Combination therapy. Disease-modifying antirheumatic drugs.

Durante las dos últimas décadas del pasado siglo se afianza la idea de que la artritis reumatoide (AR) no es una enfermedad con un pronóstico favorable, ya que la mayoría de los pacientes presenta un deterioro estructural, funcional y social muy relevante durante el curso de la enfermedad y ve acortada su esperanza de vida¹⁻⁶. Asimismo, se acumulan datos que ponen de manifiesto que los tratamientos disponibles en ese momento, utilizados en monoterapia, no son capaces de brindar un control de la enfermedad suficiente y duradero como para modificar de forma relevante el curso de la enfermedad^{7,8}.

En el campo de la oncología, desde hacía años se había utilizado la terapia combinada con diferentes agentes citotóxicos para potenciar los efectos terapéuticos de fármacos que actúan a distintos niveles del ciclo celular, mientras que se limitaba la toxicidad de éstos, al poder usarse dosis más reducidas aprovechando el efecto combinado de los quimioterápicos sobre el metabolismo de replicación de

las células tumorales en rápido crecimiento. Es esta táctica la que se intenta imitar en el campo de la reumatología. Desgraciadamente, se desconocían los mecanismos íntimos de acción fundamentales de la mayoría de los fármacos modificadores de enfermedad (FAME) usados en la AR, por lo que las combinaciones de FAME convencionales en la AR se han ensayado de una manera absolutamente empírica en la mayoría de las ocasiones.

Este artículo revisa los datos sobre seguridad y eficacia de las combinaciones de FAME convencionales en la AR de corta evolución y en la refractaria a FAME convencionales. Ya que en la práctica clínica diaria el metotrexato es claramente el agente más efectivo en monoterapia para inducir y mantener a medio plazo un adecuado control de la enfermedad, los distintos regímenes de terapia combinada se han diseñado con la inclusión de este fármaco en diferentes combinaciones: con sulfasalazina, hidroxicloroquina, ciclosporina, leflunomida o glucocorticoides a dosis variables. Esta revisión no pro-



fundizará en la evaluación de terapias combinadas previas al uso del metotrexato como fármaco de elección en la AR grave. Se remite al lector al excelente metaanálisis de Felson et al⁹ sobre la seguridad y eficacia de otros regímenes de terapia combinada en AR.

TERAPIA COMBINADA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE DE RECENTE COMIENZO

En los últimos años se ha establecido un nuevo paradigma en el tratamiento de la AR que defiende la presencia de una ventana de oportunidad terapéutica en las primeras semanas de evolución de la AR¹⁰⁻¹⁵. Un tratamiento agresivo en este período tendría la propiedad de poder inducir una remisión prolongada y efectiva de la AR, y prevenir el daño radiológico y la incapacidad funcional en el futuro. En consecuencia, diversos estudios han intentado esclarecer el papel de la terapia combinada con FAME convencionales en la AR de reciente comienzo (tabla 1). Ya que el fármaco más efectivo para el control de la AR grave en monoterapia es el metotrexato, la mayoría de los ensayos clínicos ha utilizado combinaciones de metotrexato con otro FAME, como la sulfasalazina o la hidroxicloroquina.

En 1997, Haagsma et al¹⁶ publicaron los resultados de un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado, que comparaba metotrexato, sulfasalazina y la combinación de ambos. Incluyeron a 105 pacientes con AR de menos de un año de evolución, con un *disease activity score* (DAS) > 3 y criterios de mal pronóstico, consistentes en la presencia de factor reumatoide y/o HLA DR4 o DR1. La dosis de metotrexato podía subirse si no se alcanzaba una respuesta clínica satisfactoria hasta alcanzar los 15 mg semanales por vía oral, mientras que la dosis de sulfasalazina podía incrementarse en caso de ineficacia hasta los 3 g diarios. Los 3 regímenes de tratamiento mostraron eficacia en el control de la enfermedad, y no hubo diferencias entre ellos con respecto a la eficacia y la rapidez de instauración del efecto terapéutico. La terapia combinada no era, por tanto, superior a la monoterapia con metotrexato o sulfasalazina. La toxicidad era parecida entre el grupo de terapia combinada y los grupos de monoterapia, y no fue especialmente tóxica la combinación del grupo sulfato de la sulfasalazina con la acción inhibidora de la dihidrofolato reductasa del metotrexato.

Los resultados de Haagsma et al se confirmaron 2 años más tarde con el estudio de Dougados et al¹⁷, que comparaba metotrexato, sulfasalazina y su combinación. Este estudio era un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, que incluyó a 209 pacientes con AR de menos de 1 año de evolución, con un DAS > 3, presencia de factor reumatoide o HLA DR4/1 y que no habían recibido ningún FAME con anterioridad. La dosis de metotrexato podía subirse en caso de respuesta insatisfactoria hasta un máximo de 15 mg semanales por vía oral y la de sulfasalazina hasta 3 g diarios. Tras un seguimiento de 52 semanas, no existían diferencias estadísticamente significativas entre los 3 regímenes de tratamiento. Los efectos secundarios aparecieron con una frecuencia similar entre grupos, salvo las náuseas, que fueron más frecuentes en el grupo de terapia combinada.

Boers et al¹⁸ publicaron en 1997 los resultados del estudio COBRA. El estudio COBRA es un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado que compara 2 regímenes de inducción de remisión en AR de menos de 4 meses de evolución. El grupo de tratamiento combinado se trató con dosis altas de prednisolona más metotrexato más sulfasalazina, y se comparó con el tratamiento convencional con sulfasalazina. Se incluyó a 155 pacientes que fueron seguidos clínicamente durante 54 semanas y radiológicamente durante 80 semanas. El tratamiento combinado fue estadísticamente superior a la monoterapia sólo durante las primeras 28 semanas de seguimiento y, fundamentalmente, mientras se mantuvo el tratamiento con prednisolona en el grupo de terapia combinada. No obstante, esta inducción más rápida de respuesta clínica condiciona una ventaja sobre la evolución radiológica de los pacientes ya que, tanto en el seguimiento a 80 semanas¹⁸ como a 5 años¹⁹, los pacientes del grupo de tratamiento combinado presentaron una reducción del daño radiológico estadísticamente significativa, a pesar del buen control clínico en ambos grupos.

Möttönen et al²⁰ publicaron en 1999 los resultados del estudio FinRaCo. Este estudio incluyó a 195 pacientes con AR activa de menos de 2 años de evolución y sin tratamiento previo con FAME. Se asignaron al azar 2 modalidades de tratamiento. En el grupo de terapia combinada se comenzó con un régimen de metotrexato (de 7,5 a 15 mg semanales vía oral, según respuesta clínica) más sulfasalazina (de 1 a 2 g diarios) más hidroxicloroquina (300 mg

Tabla 1> Ensayos clínicos publicados que estudian regímenes de terapia combinada con fármacos modificadores de enfermedad (FAME) convencionales en artritis reumatoide de reciente comienzo

Autores (referencia)	Diseño del estudio	Número de pacientes	Características de la AR	Criterios de mal pronóstico	Seguimiento clínico	Seguimiento radiológico	Comparaciones	Conclusiones
Haagsma et al ¹⁶	Doble ciego Aleatorizado	105	Duración < 1 año Sin FAME previos DAS > 3	FR HLA DR4/1	52 semanas	No	MTX frente a SSZ frente a MTX + SSZ	Eficacia similar
Dougados et al ¹⁷	Doble ciego Aleatorizado	209	Duración < 1 año Sin FAME previos DAS > 3	FR HLA DR4/1	52 semanas	No	MTX frente a SSZ frente a MTX + SSZ	Eficacia similar
Boers et al ¹⁸	Doble ciego Aleatorizado	155	Duración < 12 meses Sin FAME previos (salvo HCQ)	No	54 semanas	80 semanas	PRD + MTX + SSZ frente a SSZ	Superior eficacia clínica del grupo de terapia combinada hasta la semana 40 Menor deterioro radiológico a la semana 80 en el grupo de terapia combinada
Möttönen et al ²⁰	Abierto Aleatorizado	195	Duración < 24 meses	No	2 años	2 años	PRD + MTX + SSZ + HCQ frente a SSZ ^a	Superiores eficacias clínicas y radiológicas de la terapia combinada frente a la monoterapia secuencial
Calguneri et al ²⁴	Abierto Aleatorizado	180	Duración < 6 meses	No	2 años	2 años	Triple terapia frente a doble terapia frente a monoterapia ^b	Superior eficacia clínica de la triple terapia sobre la doble y de ésta sobre la monoterapia ^c Superior eficacia radiológica de la triple terapia sobre la monoterapia y de ésta sobre la monoterapia ^c Similar eficacia radiológica de la triple terapia sobre la monoterapia ^c
Proudman et al ²⁵	Abierto Aleatorizado	82	Duración < 12 meses Sin FAME previos	PCR > 2 mg/dl FR HLA DR4 o DR1 Sexo femenino	48 semanas	48 semanas	CSA + MTX + IIA frente a SSZ	La terapia combinada no es superior a la monoterapia ni clínica ni radiológicamente
Marchesoni et al ²⁶	Simple ciego Aleatorizado	61	Duración < 2 años Sin FAME previos	No	12 meses	12 meses	CSA + MTX frente a MTX	La terapia combinada no es superior clínicamente pero sí radiológicamente
Gerards et al ²⁷	Doble ciego Aleatorizado	120	Duración < 3 años	Enfermedad erosiva FR	48 semanas	48 semanas	CSA + MTX frente a CSA	El régimen que contiene MTX es superior clínica y radiológicamente a la monoterapia con CSA
Sarzi-Puttini et al ²⁸	Abierto Aleatorizado	105	Duración < 3 años Sin FAME previos	> 5 articulaciones tumefactas PCR > 2 mg/dl	Enfermedad erosiva FR	12 meses	CSA frente a CSA + MTX frente a CSA + HCQ	El régimen combinado que contiene MTX es superior clínica y radiológicamente a los otros 2

AZA: azatioprina; CSA: ciclosporina A; DAS: *disease activity score*; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad; FR: factor reumatoide; HCQ: hidroxicloroquina; IIA: infiltración intraarticular; MTX: metotrexato; PCR: proteína C reactiva; PRD: prednisolona; SSZ: sulfasalazina.

^aEn caso de falta de eficacia o toxicidad, se realizaba monoterapia secuencial con MTX y AZA.

^bLa triple terapia consistió en MTX + SSZ + HCQ; la doble terapia consistió en MTX + SSZ o MTX + HCQ; la monoterapia consistió en MTX o SSZ o HCQ.

^cNo se realizaron comparaciones con cada régimen individual de doble terapia o monoterapia.



Ensayos clínicos publicados que estudian regímenes de terapia combinada con fármacos modificadores de enfermedad convencionales en artritis reumatoide (AR) evolucionada refractaria								
Autores (referencia)	Diseño del estudio	Número de pacientes	Características de la AR	Criterios de mal pronóstico	Seguimiento clínico	Seguimiento radiológico	Comparaciones	Conclusiones
Willkens et al ²⁹	Doble ciego Aleatorizado	209	Refractaria a al menos un FAME	No	48 semanas	Sí	MTX + AZA frente a MTX frente a AZA	Eficacias clínica y radiológica similares y mayor toxicidad de la terapia combinada
Ferraz et al ³⁰	Doble ciego Aleatorizado	68	Refractaria a un FAME	No	52 semanas	No	MTX + CQ frente a MTX	Eficacia superior de la terapia combinada
Haagsma et al ³¹	Abierto Aleatorizado	148	Refractaria a SSZ y nunca MTX previo	No	6 meses	No	MTX + SSZ frente a MTX	Eficacia superior de la terapia combinada
O'Dell et al ³²	Doble ciego Aleatorizado	102	Refractaria a al menos un FAME	No	2 años	No	MTX + SSZ + HCQ frente a SSZ + HCQ frente a MTX	La triple terapia es superior clínicamente a la doble terapia y a la monoterapia La doble terapia es similar clínicamente a la monoterapia
O'Dell et al ³³	Doble ciego Aleatorizado	171	Duración > 6 meses	No	2 años	No	MTX + SSZ + HCQ frente a MTX + SSZ frente a MTX + HCQ	La triple terapia demostró superioridad sobre las demás combinaciones en algunos criterios de valoración
Rau et al ³⁴	Abierto No aleatorizado	223	Refractariedad a al menos un FAME Sin tratamiento previo con MTX	No	12 meses	No	MTX + SOP frente a MTX	Similar eficacia
Tugwell et al ³⁵	Doble ciego Aleatorizado	148	Refractariedad a MTX	No	6 meses	No	CSA + MTX frente a MTX	Superior eficacia clínica de la terapia combinada
Kremmer et al ³⁷	Doble ciego Aleatorizado	263	Refractariedad a MTX	No	6 meses	No	LFN	Superior eficacia clínica de la terapia combinada

AZA: azatioprina; CQ: cloroquina; CSA: ciclosporina A; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad; FR: factor reumatoide; HCQ: hidroxicloroquina; LFN: leflunomida; MTX: metotrexato; PCR: proteína C reactiva; PRD: prednisolona; SOP: sales de oro parenterales; SSZ: sulfasalazina.

diarios) más prednisona (de 5 a 10 mg/día). El grupo de monoterapia comenzó con sulfasalazina (de 2 a 3 g diarios), que se sustituía por metotrexato (de 7,5 a 15 mg semanales) y por azatioprina (100 mg diarios) de forma secuencial en caso de fracaso de la monoterapia previa. Se realizó un seguimiento abierto durante 2 años, y el criterio de valoración primario fue el índice combinado de respuesta del American College of Rheumatology (ACR) 50. También se realizó un seguimiento radiológico mediante el índice de Larsen. La respuesta ACR 50 se alcanzó en el 69% del grupo de terapia combinada, frente al 58% del grupo monoterapia ($p < 0,05$). Con respecto a los estrictos criterios de remisión del ACR, los resultados fueron aún más espectaculares. Se alcanzó la remisión en el 37% de los pacientes del grupo de terapia combinada frente al 18% del grupo de monoterapia secuencial ($p = 0,003$). El tratamiento combinado también se acompañó de un menor deterioro radiológico; en el grupo de terapia combinada, la puntuación media del índice de Larsen pasó de 2 a 4, frente a una variación de 2 a 12 en el grupo de monoterapia ($p = 0,002$). Con el seguimiento a largo plazo quedó demostrado que la rápida inducción de control clínico en los pacientes del grupo de terapia combinada les confería una ventaja pronóstica a lo largo de todo el curso de la enfermedad respecto a dos criterios de valoración especialmente relevantes, como son los índices radiológicos²¹ y la permanencia en la actividad laboral^{22,23}.

Calguneri et al²⁴ realizaron un estudio abierto de 180 pacientes con AR de menos de 6 meses de evolución y sin tratamiento previo con FAME. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir monoterapia (metotrexato, sulfasalazina o hidroxicloroquina; grupo 1), terapia con 2 agentes (metotrexato más sulfasalazina o metotrexato más hidroxicloroquina; grupo 2) o triple terapia (metotrexato más sulfasalazina más hidroxicloroquina; grupo 3). Los pacientes fueron seguidos durante 2 años y los criterios de valoración fueron el índice combinado de respuesta Paulus 50, el porcentaje de pacientes que alcanzaban la remisión ACR y la evolución radiológica mediante el índice de Larsen. La triple terapia fue estadísticamente superior a la doble terapia y ésta a la monoterapia en la respuesta Paulus 50 y en el porcentaje de pacientes que alcanzaba la remisión ACR. La progresión radiológica fue estadísticamente menor en el grupo 3 comparado con el grupo 1 y en el grupo 2 comparado con el grupo

1, y no existieron diferencias relevantes entre los grupos 2 y 3. Este ensayo plantea el problema de que se comparan los grupos globalmente y no cada agente de manera individual. De los datos publicados por los autores no se puede concluir que la triple o la doble terapia sea superior, por ejemplo, al tratamiento con metotrexato en monoterapia, ya que esta comparación no se puede realizar con los datos publicados.

En el año 2000, Proudman et al²⁵ publicaron un estudio abierto aleatorizado de 82 pacientes con AR activa de menos de 12 meses de evolución, con criterios de mal pronóstico (proteína C reactiva [PCR] > 2 mg/dl, factor reumatoide positivo o HLA DR4/1) y que no habían recibido FAME con anterioridad. La terapia combinada consistió en metotrexato más ciclosporina A más infiltración con glucocorticoides de las articulaciones residualmente tumefactas, y se comparó con sulfasalazina en monoterapia. Se realizó un seguimiento clínico y radiológico durante 48 semanas, y no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a las respuestas ACR 20 y 50 ni en cuanto a la evolución del índice radiológico de Sharp o de sus componentes erosivos o de pérdida de espacio articular.

En 2003, Marchesoni et al²⁶ publicaron un estudio aleatorizado simple ciego en 61 pacientes con AR activa de menos de 2 años de evolución y sin tratamiento previo con FAME. Se estudió un tratamiento combinado con metotrexato y ciclosporina A, que se comparó con metotrexato en monoterapia. La ciclosporina A se utilizó a una dosis de 3 a 4 mg/kg/día y el metotrexato a una dosis de 10 a 20 mg semanales intramusculares (i.m.). En el seguimiento clínico a 12 meses no existieron diferencias estadísticamente significativas respecto a las respuestas ACR 20, 50 y 70. En cambio, el índice de Sharp modificado y su componente de erosiones presentaron una progresión estadísticamente menor en el grupo de terapia combinada. El tratamiento combinado de metotrexato y ciclosporina fue en general bien tolerado, y no existieron efectos adversos relevantes.

En 2003, Gerards et al²⁷ publicaron los resultados de un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, que comparaba ciclosporina con ciclosporina más metotrexato en 120 pacientes con AR de menos de 3 años de evolución y criterios de mal pronóstico



(enfermedad erosiva o factor reumatoide). Se excluyó a los pacientes previamente tratados con metotrexato o ciclosporina o con más de 2 FAME. Tras 48 semanas de seguimiento, el índice de Larsen se incrementó significativamente más en el régimen sin metotrexato. La respuesta ACR 50 se consiguió en el 48% de los pacientes tratados con metotrexato más ciclosporina y sólo en el 25% de los tratados con ciclosporina ($p = 0,013$). La ausencia de un grupo comparador con metotrexato en monoterapia compromete seriamente la aplicabilidad clínica de este estudio, ya que la pregunta clínicamente relevante no es si merece la pena añadir metotrexato a la ciclosporina sino si merece la pena añadir ciclosporina al metotrexato.

A principios de 2005, Sarzi-Puttini et al²⁸ comunicaron los resultados de un ensayo clínico abierto, aleatorizado, que comparaba ciclosporina, ciclosporina más metotrexato y ciclosporina más hidroxieloroquina en pacientes con AR grave de reciente inicio. Incluyeron a 105 pacientes con AR de menos de 3 años de evolución, que no hubieran recibido previamente FAME o agentes inmunosupresores y con criterios de mal pronóstico (6 o más articulaciones tumefactas, PCR > 2 mg/dl, presencia de factor reumatoide, enfermedad erosiva). Tras 12 meses de seguimiento, el régimen que contenía metotrexato fue más eficaz que los otros 2 en la respuesta ACR 50 y en la evolución del índice de Larsen. De nuevo, la inexistencia de un grupo de tratamiento con metotrexato en monoterapia dificulta extraer conclusiones clínicamente útiles de este ensayo.

TERAPIA COMBINADA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE EVOLUCIONADA REFRACTARIA

El control clínico y estructural de la AR se ha visto dificultado por la aparición de efectos secundarios o la pérdida de eficacia de los FAME convencionales usados en monoterapia. Antes de la aparición de los agentes antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), el clínico se encontraba con frecuencia ante pacientes que no habían respondido o que no habían tolerado la práctica totalidad de los FAME convencionales disponibles en aquel momento, usados en monoterapia. Un planteamiento atractivo era intentar controlar la actividad de la AR mediante el uso de terapia

combinada. Durante los años noventa del siglo pasado y los primeros años del actual han aparecido interesantes ensayos clínicos que han aportado importantes datos sobre la seguridad y eficacia de los regímenes de combinaciones de FAME en los pacientes con AR evolucionada refractaria a fármacos convencionales (tabla 2).

A mediados de los años ochenta del siglo pasado, la azatioprina y el metotrexato se disputaban el título de agente citotóxico de elección en la AR refractaria. De hecho, la azatioprina recibió antes que el metotrexato la autorización de la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en la AR grave refractaria. No es, por tanto, extraño que una de las primeras combinaciones de FAME estudiada fuera la de azatioprina más metotrexato. Willkens et al²⁹ incluyeron a 209 pacientes con AR activa y refractaria en un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado. El diseño era óptimo, ya que comparaba la introducción de metotrexato frente a azatioprina y frente a la combinación de ambos agentes en pacientes con AR refractaria a otros FAME. La dosis de metotrexato podía ajustarse entre 5 y 15 mg semanales y la de azatioprina entre 50 y 150 mg diarios. Tras 48 semanas de seguimiento, la eficacia clínica era similar en los grupos de metotrexato y de metotrexato más azatioprina, mientras que era menor en el grupo de azatioprina. La mejoría del 30% se alcanzó en el 45% de los pacientes tratados con metotrexato, en el 38% de los pacientes tratados con la combinación y en el 26% de los pacientes tratados con azatioprina. Además, la combinación de ambos agentes resultó ser claramente más tóxica que el uso en monoterapia de éstos. Los resultados de este ensayo sugieren que la combinación de metotrexato y azatioprina no es una buena alternativa de terapia combinada en la AR.

Ferraz et al³⁰ investigaron en 68 pacientes con AR refractaria a un FAME si la utilización de metotrexato más cloroquina era superior al metotrexato en monoterapia. El estudio era prospectivo, doble ciego y aleatorizado. Las dosis de metotrexato usadas fueron de 7,5 mg semanales y la cloroquina se utilizó a una dosis de 250 mg diarios. Tras 6 meses de seguimiento, la mejoría del número de articulaciones tumefactas, del HAQ y de la fuerza de prensión fue superior en el grupo de terapia combinada. No aparecieron más efectos secundarios en el grupo de

metotrexato más cloroquina frente al grupo de metotrexato en monoterapia.

La sulfasalazina es un FAME eficaz y seguro que se ha utilizado ampliamente como monoterapia de inicio en la AR, fundamentalmente en Países Bajos y en Reino Unido. Haagsma et al³¹ estudiaron la ventaja de añadir metotrexato frente a la mera sustitución de sulfasalazina por metotrexato en pacientes con AR refractaria a sulfasalazina. Incluyeron a 148 pacientes con AR refractaria a sulfasalazina y que nunca habían recibido previamente tratamiento con metotrexato, en un ensayo clínico abierto y aleatorizado, que comparaba metotrexato frente a sulfasalazina más metotrexato. La dosis de metotrexato fue de 7,5 mg, sin incrementos secuenciales, una posología claramente subóptima con respecto a los estándares de uso actualmente establecidos. La dosis de sulfasalazina también fue fija, de 2 g diarios. Tras un seguimiento de 6 meses, la terapia combinada se mostró más eficaz con respecto al DAS, que fue el criterio de valoración principal.

En 1996, O'Dell et al³² publicaron los resultados del primero de sus 2 estudios fundamentales sobre terapia combinada en AR. Se incluyó a 102 pacientes con AR activa y refractaria en un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado que comparaba 3 regímenes de FAME: metotrexato más hidroxicloroquina más sulfasalazina, hidroxicloroquina más sulfasalazina y metotrexato en monoterapia. La hidroxicloroquina se utilizó a una dosis de 400 mg diarios, la sulfasalazina a 1 g diario y el metotrexato entre 7,5 y 17,5 mg a la semana. Tras 2 años de seguimiento, la triple terapia fue significativamente más eficaz que el tratamiento con sulfasalazina más hidroxicloroquina o el metotrexato en monoterapia, y no existieron diferencias de eficacia entre estos 2 últimos grupos. De nuevo, el tratamiento combinado de metotrexato y sulfasalazina en el grupo de triple terapia no condujo a una mayor incidencia de toxicidad hepática, hematológica o de otro tipo. Este estudio marcó un hito en el tratamiento de la AR evolucionada refractaria, y la "triple terapia de O'Dell" se convirtió en una herramienta terapéutica más en la práctica clínica habitual. No obstante, el diseño del estudio no incluyó un grupo de doble terapia con metotrexato más sulfasalazina, los 2 fármacos más efectivos en monoterapia, ni permitió subir la dosis

de sulfasalazina a 2 g diarios, que es la dosis habitual de la sulfasalazina utilizada en monoterapia.

Estas 2 posibles objeciones se soslayaron con un estudio posterior del mismo grupo³³, publicado en 2002. Se incluyó a 171 pacientes con AR activa, de al menos 6 meses de evolución y que nunca hubieran recibido terapia combinada con los fármacos objeto del estudio. Se asignaron aleatoriamente 3 regímenes de tratamiento: metotrexato más sulfasalazina más hidroxicloroquina, metotrexato más hidroxicloroquina y metotrexato más sulfasalazina. El metotrexato se utilizó a una dosis de 7,5 mg semanales, que podía incrementarse hasta 17,5 mg semanales; la sulfasalazina se utilizó a una dosis de 1 g diario que podía aumentarse a 2 g diarios, y la hidroxicloroquina se utilizó a una dosis fija de 200 mg/12 h. Tras 2 años de seguimiento doble ciego, no existían diferencias significativas entre los grupos con respecto a la respuesta ACR 70. La respuesta ACR 50 la conseguía el 55% de los pacientes tratados con triple terapia, el 40% de los tratados con metotrexato más hidroxicloroquina ($p < 0,10$) y el 29% de los pacientes tratados con metotrexato más sulfasalazina ($p = 0,005$). El criterio de respuesta menos estricto y de dudosa significación clínica ACR 20 lo alcanzaba el 78% de los pacientes tratados con triple terapia, el 60% de los tratados con metotrexato más hidroxicloroquina ($p = 0,05$) y el 49% de los tratados con metotrexato más sulfasalazina ($p = 0,002$).

La combinación de metotrexato y sales de oro i.m. nunca se ha estudiado mediante un ensayo clínico aleatorizado. Rau et al³⁴ publicaron su experiencia con 2 grupos de pacientes con AR refractaria a un FAME (en la mayoría de los casos sales de oro i.m.) y sin tratamiento previo con metotrexato. El médico del paciente elegía, según su criterio clínico, si el tratamiento era metotrexato en monoterapia o metotrexato más sales de oro i.m. Además, el estudio no tenía enmascaramiento. Se incluyó a 97 pacientes en el grupo de metotrexato y 126 pacientes en el grupo de metotrexato más sales de oro i.m.. La combinación fue bien tolerada, pero la eficacia a los 12 meses no difirió entre ambos grupos. El grupo de terapia combinada presentaba una mayor gravedad al inicio (número de articulaciones tumefactas y valores de PCR significativamente mayores), fruto del sesgo de prescripción inherente al diseño, que condujo con gran probabilidad a que los



pacientes más graves fueran asignados a la terapia combinada. Como al finalizar el estudio la situación clínica de ambos grupos era similar, los autores preconizaron que era un dato indirecto de superioridad de la combinación de metotrexato y sales de oro i.m. frente a metotrexato en monoterapia. Parece claro que es necesario un estudio aleatorizado doble ciego que investigue el papel de la terapia combinada con sales de oro i.m. y metotrexato.

La combinación de metotrexato y ciclosporina en el tratamiento de la AR evolucionada fue investigada por Tugwell et al³⁵. En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego incluyeron a 148 pacientes con AR refractaria a metotrexato, que fueron asignados a recibir ciclosporina o placebo. Tras 6 meses de seguimiento, la respuesta en el número de articulaciones tumefactas y dolorosas así como de los valores de reactantes de fase aguda fue significativamente mejor en el grupo de ciclosporina. Aunque este ensayo facilitó la extensión del uso de la combinación de metotrexato y ciclosporina, el diseño sólo demuestra que añadir ciclosporina es mejor que añadir placebo a los pacientes con AR refractaria a metotrexato. Otra crítica de fondo que recibió el estudio es que la ciclosporina podría haber actuado aumentando meramente la vida media del metotrexato al disminuir la ciclosporina el filtrado glomerular.

Para dilucidar posibles interacciones farmacocinéticas entre el metotrexato y la leflunomida, Weinblatt et al³⁶ realizaron un estudio piloto abierto en 30 pacientes con AR activa refractaria a 15 mg semanales de metotrexato, en el que añadieron leflunomida a una dosis de 10 mg diarios, que se podía subir a 20 mg según respuesta y tolerancia. La combinación fue bien tolerada, sin aparición de toxicidad hepática o hematológica relevante. El dato clave de este estudio fue la inexistencia de interacciones farmacocinéticas entre ambos fármacos. Con posterioridad, Kremmer et al³⁷ comunicaron los datos de un estudio doble ciego, controlado con placebo en AR refractaria a 20 mg semanales de metotrexato. El estudio demuestra, tras 24 semanas de seguimiento, la superioridad de la leflunomida frente al placebo pero no responde a la pregunta de si es mejor añadir la leflunomida al metotrexato frente a la mera sustitución.

TERAPIA COMBINADA CON FÁRMACOS MODIFICADORES DE ENFERMEDAD CONVENCIONALES: ALGUNAS CONSIDERACIONES CRÍTICAS Y FUTURAS DIRECCIONES DE INVESTIGACIÓN

Los ensayos revisados anteriormente dan respuesta a preguntas clínicas concretas y sus conclusiones también deben ser concretas. Por ejemplo, con los datos publicados no se puede afirmar que la combinación de leflunomida y metotrexato o de ciclosporina y metotrexato sea más eficaz que la mera sustitución del metotrexato por el nuevo FAME, ya que en los ensayos de Tugwell et al³⁵ y de Kremmer et al³⁷ el metotrexato no era un fármaco activo sino un fármaco ante el que la AR ya se había mostrado refractaria, y la comparación era de ciclosporina y leflunomida, respectivamente, frente a placebo.

Atendiendo a la medicina basada en los datos, las conclusiones que se pueden extraer de los estudios publicados serían: a) las distintas terapias combinadas son en general bien toleradas y sus toxicidades son aceptables; b) no merece la pena combinar metotrexato y azatioprina en la AR refractaria evolucionada²⁹; c) en la AR refractaria a metotrexato, la adición de ciclosporina es superior a placebo³⁵; d) en AR refractaria a metotrexato, la adición de leflunomida es superior a placebo³⁷; e) ante una respuesta parcial a sulfasalazina es mejor añadir metotrexato que la simple sustitución³¹; f) en la AR refractaria, la triple terapia con sulfasalazina, metotrexato e hidroxicloroquina es más eficaz que la combinación de sulfasalazina e hidroxicloroquina o que el metotrexato en monoterapia³²; g) en la AR refractaria, la triple terapia con sulfasalazina, metotrexato e hidroxicloroquina es más eficaz que las combinaciones de metotrexato y sulfasalazina o de metotrexato e hidroxicloroquina³³; h) en la AR de inicio no merece la pena comenzar con sulfasalazina más metotrexato frente a cualquiera de los 2 agentes por separado^{16,17}; i) en la AR de inicio las combinaciones de ciclosporina y metotrexato son más eficaces que la ciclosporina sola^{27,28}; j) en la AR de inicio es mejor la triple terapia más prednisolona que la monoterapia secuencial, comenzando con sulfasalazina²⁰; k) en la AR de inicio es más eficaz la combinación de sulfasalazina, metotrexato y prednisolona que la sulfasalazina en monote-

terapia¹⁸; *l)* en la AR de inicio es mejor poner 3 agentes que 2 y 2 mejor que 1, sin poderse precisar qué combinaciones son superiores a qué agente en concreto en monoterapia²⁴, y *ll)* en la AR de inicio es similarmente eficaz comenzar con sulfasalazina que con terapia combinada con metotrexato, ciclosporina y glucocorticoides intraarticulares²⁵.

Cuando se diseñan los ensayos es complicado prever los cambios en las pautas terapéuticas que ocurrirán a 10 años vista. La mayoría de los ensayos revisados en las anteriores líneas contemplaban un panorama sobre el tratamiento “convencional” de la AR drásticamente distinto del actual. Hoy en día, existe acuerdo general en que la dosis de metotrexato se debe incrementar, en caso de ineficacia, hasta alcanzar los 20 o los 25 mg semanales. Incluso muchos clínicos aseguran la biodisponibilidad del fármaco y, antes de considerar una AR refractaria a metotrexato, utilizan la vía de administración subcutánea. Ningún ensayo clínico ha comparado en AR de reciente comienzo pauta combinada alguna frente a esta forma actual para intentar inducir la remisión en los pacientes con AR de inicio.

La irrupción en la práctica clínica habitual de los agentes biológicos, fundamentalmente los antagonistas del TNF, ha cambiado el panorama a la hora de considerar el papel de las terapias combinadas en el tratamiento de la AR de inicio o en la AR refractaria a FAME convencionales. Los antagonistas del TNF son agentes extraordinariamente eficaces, seguros y cómodos de usar. Pero su coste económico es muy elevado y sería extraordinariamente interesante comparar estos agentes frente a diferentes terapias combinadas, ya que si estas últimas se

demonstraran tan eficaces y seguras como los agentes biológicos, la eficiencia de las medidas terapéuticas se incrementaría de manera significativa. En este sentido, los estudios BeST y Swefot poseen unos diseños especialmente atractivos. El estudio BeST, actualmente en curso, compara la monoterapia secuencial, la adición secuencial de FAME convencionales, la terapia combinada inicial (metotrexato, sulfasalazina y prednisolona) y la terapia combinada de metotrexato más infliximab en pacientes con AR de inicio. Los resultados de este interesante estudio, tras los primeros 2 años de seguimiento, han puesto de manifiesto que tanto la terapia combinada de inicio con metotrexato más sulfasalazina más prednisolona a altas dosis como la terapia combinada inicial de metotrexato e infliximab son superiores clínica y radiológicamente a los otros 2 grupos y similares entre ellas³⁸. El estudio Swefot, en fase de inclusión, comparará en pacientes con AR de inicio y refractaria a 20 mg de metotrexato la triple terapia con metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloroquina frente a la combinación de metotrexato e infliximab.

Parece claro que un control estrecho de la actividad de la AR es fundamental para prevenir el desarrollo de lesiones radiológicas y el deterioro funcional. Como recientemente han puesto de manifiesto Grigor et al³⁹ en el estudio TICORA, un control rápido y riguroso de la actividad inflamatoria de la enfermedad desde su inicio representa la mejor oportunidad que tienen los pacientes con AR para evitar el compromiso estructural y funcional. La terapia combinada con FAME convencionales o con FAME convencionales y agentes biológicos sin duda desempeñará un papel crucial en el manejo de la AR durante la presente década.

Bibliografía

1. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1986;29:494-500.
2. Matsuda Y, Yamanaka H, Higami K, Kashiwazaki S. Time lag between active joint inflammation and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1998;25:427-32.
3. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol.* 1999;26:2529-33.
4. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum.* 1999;42:415-20.
5. Wolfe F, Hawley DJ. The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: a prospective 18 year study of 823 patients. *J Rheumatol.* 1998;25:2108-17.
6. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:481-94.



7. De la Mata J, Blanco FJ, Gómez-Reino JJ. Survival analysis of disease modifying antirheumatic drugs in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:881-5.
8. Galindo-Rodríguez G, Avina-Zubieta JA, Russell AS, Suárez-Almazor ME. Disappointing longterm results with disease modifying antirheumatic drugs. A practice based study. *J Rheumatol.* 1999;26:2337-43.
9. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. A meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1487-91.
10. Borg G, Allander E, Lund B, Berg E, Brodin U, Pettersson H, et al. Auranofin improves outcome in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year, double blind placebo controlled study. *J Rheumatol.* 1988;15:1747-54.
11. Esgmose C, Lund B, Borg G, Pettersson H, Berg E, Brodin U, et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol.* 1995;22:2208-13.
12. The HERA study group. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA Study. *Am J Med.* 1995;98:156-68.
13. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol.* 2000;27:623-9.
14. Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, Van Booma-Frankfort C, Van der Veen MJ, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996;124:699-707.
15. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum.* 2000;43:22-9.
16. Haagsma CJ, Van Riel PL, De Jong AJ, Van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol.* 1997;36:1082-8.
17. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Chattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:220-5.
18. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, Van de Laar MA, Westhovens R, Van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1997;350:309-18.
19. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, Van de Laar MA, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum.* 2002;46:347-56.
20. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet.* 1999;353:1568-73.
21. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2072-81.
22. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Julkunen H, et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:55-62.
23. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Hakala M, et al. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:36-41.
24. Calgneri M, Pay S, Caliskaner Z, Apras S, Kiraz S, Ertenli I, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:699-704.
25. Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C, Griffiths B, Green MJ, McGonagle D, et al. Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1809-19.
26. Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, Panni B, Gallazzi M, Tosi S. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology.* 2003;42:1545-9.
27. Gerards AH, Landewe RB, Prins AP, Bruyn GA, Goei The HS, Laan RF, et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomized placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:291-6.
28. Sarzi-Puttini P, D'Ingianna E, Fumagalli M, Scarpellini M, Fiorini T, Cherie-Ligniere EL, et al. An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005;25:15-22.
29. Willkens RF, Sharp JT, Stablein D, Marks C, Wortmann R. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of the two in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week controlled clinical trial with radiologic outcome assessment. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1799-806.
30. Ferraz MB, Pinheiro GR, Helfenstein M, Albuquerque E, Rezende C, Roimicher L, et al. Combination therapy with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis. A multicenter randomized placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol.* 1994;23:231-6.
31. Haagsma CJ, Van Riel PL, De Rooij DJ, Vree TB, Russel FJ, Van't Hof MA, et al. Combination of methotrexate and sulphasalazine vs methotrexate alone: a randomized open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulphasalazine therapy. *Br J Rheumatol.* 1994;33:1049-55.
32. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1996;334:1287-91.
33. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications. Results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1164-70.
34. Rau R, Schleusser B, Herborn G, Karger T. Longterm combination therapy of refractory and destructive rheumatoid arthritis with methotrexate (MTX) and intramuscular gold or other disease modifying antirheumatic drugs compared to MTX monotherapy. *J Rheumatol.* 1998;25:1485-92.
35. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate.

- xate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:137-41.
36. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1322-8.
37. Kremmer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell R, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2002;137:726-33.
38. Goeckoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, Zwinderman AE, et al. Clinical and radiological efficacy of different treatment strategies: 2 year follow-up of the BeST study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl III:58.
39. 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.* 2004;364: 263-9.