



TRATAMIENTOS EN ARTRITIS REUMATOIDE PRECOZ

MERCEDES ALPERI-LÓPEZ, FRANCISCO JAVIER BALLINA-GARCÍA, RUBÉN QUEIRO-SILVA, JOSÉ LUIS RIESTRA-NORIEGA, PUERTO MORENO-GIL, ALEJANDRA LÓPEZ-ROBLES Y AMADO RODRÍGUEZ-PÉREZ
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

RESUMEN

Durante las dos últimas décadas ha habido un cambio en el paradigma de tratamiento de la artritis reumatoide y hay consenso en que la terapia debe iniciarse lo más tempranamente posible con el objeto de controlar la inflamación articular, retrasar el daño estructural y preservar la capacidad funcional y la calidad de vida. El objetivo es lograr la remisión de la enfermedad. Sin embargo, se desconoce cuál es la estrategia terapéutica óptima.

Son indiscutibles las ventajas del tratamiento temprano con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad si se compara con el retraso en el inicio del tratamiento. Además, la terapia en combinación con dosis moderadas o altas de esteroides y combinaciones de metotrexato con antagonistas del factor de necrosis tumoral es más eficaz que la monoterapia.

Presentamos una revisión de los distintos tratamientos estudiados en artritis reumatoide precoz.

Palabras clave: Artritis reumatoide precoz. Artritis de reciente comienzo.

ABSTRACT

In the last two decades, there has been a shift in the paradigm of RA treatment and there is consensus for earlier interventions to control inflammation, retard the progression of structural damage and preserve function and quality of life. Thus, the final objective is to obtain the remission of disease. However, the optimal therapeutic strategy remains unknown.

The advantage of treating RA early with DMARD therapy compared to its delayed institution is clear. Moreover, combination therapy including moderate to high doses of glucocorticoids and combinations of methotrexate with tumour necrosis factor blockers are more effective than monotherapies.

We review here the different treatments strategies studied in early RA.

Key words: Rheumatoid early arthritis. Recent onset arthritis.

INTRODUCCIÓN

Una consulta destinada al tratamiento de la artritis reumatoide (AR) de comienzo tiene por objetivo interferir en el proceso patogénico de la enfermedad, de forma que se pueda limitar o impedir el daño articular, causante final de la discapacidad progresiva. En la AR establecida, la remisión total y mantenida de la enfermedad es rara, aun con el uso de los tratamientos biológicos. Sin embargo, en la enfermedad precoz las remisiones se observan más frecuentemente y, a pesar de que la remisión en la enfermedad muy temprana puede ser espontánea, más que inducida por el tratamiento, es improbable que esto ocurra después de las 12 semanas¹⁻³. Claramente, es importante no sólo desarrollar factores predictivos de mal pronóstico, sino también predictores de remisión de la enfermedad. En un estudio reciente⁴, la

remisión en 191 pacientes con AR de menos de 1 año de evolución se relacionó con variables clínicas y funcionales así como con el factor reumatoide (FR) negativo, pero no con el anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP) negativo. Estas observaciones necesitan confirmarse en cohortes grandes de pacientes, pero indican que la remisión es posible.

Esto, sin embargo, requiere previamente la consideración de algunos aspectos importantes que analizaremos a continuación.

¿QUÉ ES LA ARTRITIS REUMATOIDE PRECOZ?

Es difícil definir la AR precoz debido a la falta de criterios diagnósticos. Los criterios ACR se han



desarrollado para la AR crónica y con propósitos de clasificación más que de diagnóstico⁵, y su aplicación en la enfermedad precoz falla frecuentemente: muchos pacientes no cumplen dichos criterios, mientras que a otros se clasifica erróneamente^{6,7}. Para solventar esta dificultad se ha propuesto utilizar el cumplimiento de los criterios del American College of Rheumatology (ACR) en el tiempo para definir la AR en los pacientes con artritis precoz y podría reconsiderarse la aplicación de los antiguos criterios que utilizaban el término “posible”^{1,8}.

Cuando los pacientes presentan poliartritis persistente de más de 12 semanas, es improbable que la enfermedad experimente una remisión espontánea y tienden a desarrollar enfermedad erosiva^{7,9}. Por tanto, la poliartritis que persiste 12 semanas o más se puede considerar como AR precoz, especialmente si se asocia a FR positivo y a otros autoanticuerpos. Se han desarrollado modelos predictivos para la artritis erosiva/destructiva^{10,11}, pero es necesario validarlos.

¿CUÁNDO EMPEZAR EL TRATAMIENTO?

Una de las cuestiones más importantes que se plantean es cuándo debemos empezar el tratamiento. Parece haber consenso en que la AR precoz debe tratarse cuanto antes. Es posible que haya una “ventana de oportunidad”, ya que el retraso de unos pocos meses en el inicio del tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) se ha relacionado con una progresión de la artritis –tanto en actividad de la enfermedad como en discapacidad funcional y progresión radiográfica– mucho más rápida durante el primer año de observación^{2,12}. Por otro lado, el daño radiológico en la AR puede ocurrir muy tempranamente. Aun en el contexto de las consultas de artritis precoz, el 25% de los pacientes tienen enfermedad erosiva al inicio¹³ y a los 2 años puede llegar al 75%¹⁴.

Una buena opción puede ser empezar el tratamiento con FAME si los síntomas persisten durante 12 semanas o más, ya que parece que a partir de ese período la remisión espontánea es improbable. Sin embargo, ese tiempo podría ser menor en pacientes con FR y/o anti-CCP positivos, debido a que se han asociado con la destrucción articular e incluso anteceden al desarrollo de los síntomas clínicos^{9,11,15}.

¿CUÁL ES EL PAPEL DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN LA AR PRECOZ?

Debido a que los glucocorticoides aún se encuentran entre los fármacos antirreumáticos más potentes y de rápida acción, estos fármacos en altas dosis son probablemente el componente más efectivo de tratamientos de combinación agresivos que han mostrado ventajas en retrasar la progresión radiográfica, así como en la frecuencia de remisión entre pacientes con AR precoz^{3,16,17}. La dosis óptima todavía no se ha definido, pero algunos autores creen que tienen efectos modificadores de la enfermedad aun usados en dosis bajas. Así, Van Everdingen et al¹⁸ aleatorizaron a 81 pacientes con AR de menos de 1 año de evolución a prednisona 10 mg/día frente a placebo durante 2 años. El grupo de prednisona mostró mejoría clínica significativa y menor progresión en los índices radiográficos frente al grupo placebo, particularmente durante los primeros 6 meses. Por el contrario, para otros investigadores esto es controvertido. Capell et al¹⁹ concluyen, en su estudio de 167 pacientes con AR de menos de 3 años de evolución, que dosis bajas de glucocorticoides no confieren beneficios clínicos ni radiológicos en pacientes tratados con FAME a lo largo de 2 años, lo que indica que los beneficios sintomáticos iniciales atribuidos a estos fármacos no son sostenidos en el tiempo.

Una utilidad del uso de glucocorticoides en la artritis precoz es que la aplicación de altas dosis –orales, parenterales o en inyección intraarticular– puede conducir a una remisión más rápida de formas no persistentes de artritis y, por tanto, diferenciar mejor entre AR y no AR⁹. Estos datos están actualmente en validación en un gran ensayo europeo Stop Arthritis Very Early (SAVE)²⁰.

Sin embargo, el aspecto más importante del tratamiento con glucocorticoides es su empleo como “tratamiento puente”. Cuando se inicia la terapia con FAME, un curso corto de dosis altas-intermedias de glucocorticoides durante 1-2 meses (o inyecciones intramusculares de esteroides) puede reducir rápidamente la actividad de la enfermedad antes de que el FAME comience a ser efectivo²¹, mientras que se puede utilizar dosis bajas de glucocorticoides después como consolidación hasta que se observe el efecto máximo del FAME^{9,12}. También como tratamiento puente, los pacientes con reacti-



vación de su enfermedad podrían beneficiarse de los glucocorticoides mientras se hace un cambio de FAME. Una vez que los pacientes han logrado una baja actividad de la enfermedad, debería iniciarse una pauta descendente de glucocorticoides y solamente de forma intraarticular en articulaciones con actividad persistente²².

¿CUÁL ES EL PAPEL DE LOS FAME Y DEL TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN?

Son muchas las investigaciones que han revelado las ventajas del tratamiento precoz, o incluso muy precoz con FAME en la AR, comparado con el retraso en el inicio del tratamiento^{12,23-26}.

Se ha estudiado el efecto de los distintos FAME en la artritis precoz, tanto en monoterapia como en combinación, frente a placebo u otros FAME. Se han realizado estudios comparativos de los efectos de las sales de oro parenterales frente a metotrexato²⁵, sulfasalazina²⁷ y ciclosporina A²⁸, y no se objetivó superioridad estadísticamente significativa de aquellas sobre los demás. La sulfasalazina ha demostrado ventajas sobre la hidroxicloroquina²⁹, frente a diclofenaco³⁰ y placebo³¹. La ciclosporina A ha demostrado reducir significativamente la aparición de nuevas erosiones después de 12 meses de tratamiento³². En un estudio a 42 meses de ciclosporina A frente a metotrexato, la progresión radiográfica se incrementó igual en ambos brazos de tratamiento. Los índices radiográficos se mantuvieron estables en el 71% de los pacientes tratados con ciclosporina A. Todos ellos recibieron tratamiento concomitante con glucocorticoides. Estos resultados pueden ser debidos al tratamiento de combinación más que al efecto aislado de la ciclosporina A³³. No hay estudios formales con leflunomida en la AR precoz, pero subanálisis de pacientes con corta evolución de la enfermedad incluidos en ensayos clínicos han revelado que este fármaco es al menos igualmente efectivo en AR precoz en comparación con AR de larga evolución³⁴. Un reciente estudio abierto de 87 pacientes con artritis de menos de 1 año de evolución ha mostrado que la leflunomida es una opción válida como forma inicial de tratamiento; produce una mejoría clínica estadísticamente significativa de la artritis activa observada a las 24 semanas y mantenida a las 52 semanas³⁵.

Por otra parte, y teniendo en cuenta que el FAME de referencia es el metotrexato, en la práctica clíni-

ca es importante comenzar el tratamiento con altas dosis de metotrexato, en escalada rápida hasta 20-25 mg/semana, o tratamiento de combinación con glucocorticoides en suficiente dosis, en los pacientes con factores de mal pronóstico, tales como título alto de FR, anti-CCP u otros predictores. En pacientes con buen pronóstico, se puede utilizar inicialmente FAME alternativos, pero se debe sustituirlos rápidamente (en un máximo de 3-4 meses) si no se ha logrado la remisión o, al menos, actividad muy baja de la enfermedad³⁶.

Respecto al uso del tratamiento de combinación, los resultados iniciales de los estudios realizados fueron contradictorios y no mostraron diferencias significativas respecto a la monoterapia³⁷⁻⁴⁰ si se emplea glucocorticoides sólo en dosis bajas en ambos brazos de tratamiento⁴¹. Dougados et al³⁷ realizaron un estudio de 205 pacientes con AR de menos de 1 año de evolución, aleatorizados en 3 grupos, y concluyeron que la combinación de metotrexato y sulfasalazina no fue mejor que la monoterapia en reducir la actividad de la enfermedad y en retrasar la progresión radiológica. De estos 205 pacientes, a 146 los siguieron y trataron libremente sus reumatólogos y, al cabo de 5 años de seguimiento, no hubo diferencias entre los pacientes tratados inicialmente con monoterapia o terapia en combinación en DAS (Disease Activity Score), HAQ e índices radiográficos³⁸. Este estudio parece confirmar los resultados de Haagsma et al³⁹ sobre 105 pacientes, en cuanto a la ausencia de beneficio añadido con el tratamiento combinado. En cambio, otros estudios muestran ventajas de la terapia en combinación. Calguneri et al⁴², al comparar monoterapia (metotrexato, sulfasalazina o hidroxicloroquina), doble terapia (metotrexato más sulfasalazina o metotrexato más hidroxicloroquina) y triple terapia (los 3 fármacos) en un total de 180 pacientes, encontraron clara superioridad de la triple terapia en la mayor parte de las comparaciones clínicas y radiológicas.

El resto de los estudios incluyen glucocorticoides en su estrategia. Motonen et al¹ estudiaron a 195 pacientes con AR precoz en distintos brazos de tratamiento; aquellos tratados con combinaciones de FAME más prednisolona lograron grados de remisión similares a los 2 años (aproximadamente, 42%). En contraste, los pacientes en monoterapia, muchos de los que no recibían prednisolona, respondieron mejor cuando el tratamiento se instauró

Tabla 1> Ensayos clínicos de tratamiento combinado en pacientes con artritis reumatoide precoz

Autor	Número de pacientes (meses)	Duración de la enfermedad	Fármacos comparados
Dougados et al ³⁷	205, nunca FAME	13,3-13,9	SSZ frente a MTX frente a MTX+SSZ
Maillefert et al ³⁸			
Haagsma et al ³⁹	105, nunca FAME	2,8-13,9	SSZ frente a MTX frente a MTX+SSZ
Proudman et al ⁴⁰	82, nunca FAME	8,3-13,9	MTX+CsA+ esteroides IA frente a SSZ
Motonen et al ¹ (Coensayo FINRA)	199, nunca FAME	8-23,9	SSZ+MTX+ HCQ+Pred frente a SSZ+Pred
Boers et al ¹⁶ (ensayo COBRA)	155, 23% tratamiento previo con HCQ	4-23,9	MTX+SSZ+ Pred frente a SSZ
Landewe et al ⁴³			
De Vries-Bouwstra ⁴⁴ (ensayo BEST)	508, nunca FAME	< 24	MTX+SSZ+LEF frente a MTX+SSZ+HCQ frente a MTX+SSZ+Pred frente a MTX+IFX

FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; MTX: metotrexato; SSZ: sulfasalazina; HCQ: hidroxicloroquina; CsA: ciclosporina A; pred: prednisona; LEF: leflunomida; IFX: infliximab.

precozmente (rango de remisión del 35% frente al 11%). Estos resultados podrían indicar que el tratamiento en combinación debería iniciarse en la mayor parte de los pacientes con AR precoz en el momento del diagnóstico. Sin embargo, si el tratamiento se inicia dentro de los primeros 4 meses desde el comienzo de los síntomas, podría observarse también una alta proporción de remisiones con la monoterapia¹⁷.

De forma similar, en el ensayo COBRA, Boers et al¹⁶ demostraron en 155 pacientes con AR precoz, con una media de duración de 4 meses desde el diagnóstico, que la combinación de sulfasalazina, metotrexato y 60 mg de prednisolona era superior a la sulfasalazina en monoterapia sólo durante el período de aplicación de glucocorticoides y metotrexato. La diferencia clínica entre los grupos disminuyó, y no fue significativa, después de la retirada de la prednisolona y no hubo cambios cuando se suspendió el metotrexato. Sin embargo, se observó un beneficio radiográfico en el brazo del tratamiento combinado durante varios años⁴³, aunque en estos pacientes también se comprobó progresión radiográfica significativa. Finalmente, en el reciente ensayo BEST⁴⁴, en los pacientes tratados con sulfasalazina, metotrexato y altas dosis de glucocorticoides, hubo una eficacia similar a la de los pacientes tratados con metotrexato y anti-TNF. Por tanto, los

datos de la literatura indican que la adición de dosis moderadas-altas de prednisolona a los FAME, tanto en monoterapia como en combinación, es beneficiosa si se realiza tempranamente en el curso de la AR²² (tabla 1).

¿CÓMO SE CONTROLA LA EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS?

Los datos actuales indican que, más que con el cambio de fármacos, los mejores resultados se logran con estrecho control clínico y valoraciones frecuentes (cada 2-4 meses) de la actividad de la enfermedad, y consecuentes cambios de regímenes terapéuticos en pacientes con enfermedad activa persistente.

En el estudio TICORA (Tight Control of Rheumatoid Arthritis)⁴⁵ se incluyó a 111 pacientes con AR de menos de 5 años de evolución con enfermedad activa. Todos recibieron tratamiento con FAME convencionales tales como sulfasalazina, metotrexato e hidroxicloroquina, así como prednisolona oral o inyecciones intraarticulares de acetato de triamcinolona, pero la forma en que se usó estos fármacos difirió entre los 2 grupos. Los pacientes en el grupo de atención sistemática vieron a su reumatólogo cada 3 meses y su tratamiento se ajusta-

ba según el juicio del médico después del examen clínico. Los pacientes en el grupo de tratamiento intensivo visitaron a su reumatólogo cada mes y en cada visita se valoraba el DAS. A cualquier paciente con un DAS > 2,4 se le aplicaba escalada de tratamiento, y este grupo terminó teniendo un tratamiento más intensivo (dosis más altas de FAME, mayor proporción de pacientes con terapia de combinación, más infiltraciones intraarticulares). Sin embargo, este grupo tratado intensivamente mostró mejorías significativas en comparación con el de atención sistemática al valorar ambos grupos de acuerdo con los criterios de respuesta EULAR y ACR y también en cuanto a función física, calidad de vida y en todas las variables de actividad de la enfermedad. Por el contrario, el retraso de la progresión radiográfica fue sólo ligeramente significativo en los tratados intensivamente y, aun en este grupo, los pacientes progresaron radiográficamente durante los 18 meses de observación. Este resultado puede haber sido por la introducción tardía de altas dosis de glucocorticoides.

¿CUÁL ES EL PAPEL DE LOS BIOLÓGICOS EN LA AR PRECOZ?

Los inhibidores del TNF (etanercept, infliximab, adalimumab) e IL-1 (anakinra) han demostrado su eficacia y relativa seguridad en AR de larga evolución. Sin embargo, los datos en AR precoz son más limitados.

En el estudio ERA (Early RA study)⁴⁶ se evaluó la eficacia y la seguridad de etanercept para el tratamiento de la AR precoz y se comparó con metotrexato. En ese estudio, se aleatorizó a 632 pacientes con AR de menos de 3 años de evolución, y no tratados previamente con metotrexato, a 3 grupos de tratamiento: metotrexato oral (media, 19 mg/semana); etanercept, 10 mg/2 veces por semana, y etanercept, 25 mg/2 veces por semana. Comparado con metotrexato, el grupo de etanercept-25 mg tuvo una más rápida mejoría a los 3, 6, 9 y 12 meses. Sin embargo, la respuesta ACR-20 a los 12 meses no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (el 65 y el 72%, respectivamente). El cambio en el índice total de Sharp a los 12 meses no fue estadísticamente significativo entre los grupos de metotrexato y etanercept, 25 mg. La media en el subíndice de erosión se incrementó menos en el grupo de etanercept,

25 mg que en del metotrexato (0,47 frente a 1,03, respectivamente; $p = 0,002$). Entre los pacientes del grupo de etanercept, 25 mg, el 72% no desarrolló nuevas erosiones comparado con el 60% de los pacientes en el grupo de metotrexato ($p = 0,007$). En el estudio de seguimiento abierto⁴⁷, de 2 años de duración, llevado a cabo con los pacientes que terminaron el estudio anterior, los que recibieron etanercept presentaron unas tasas de respuesta ACR superiores y una progresión radiológica menor del daño en las articulaciones que los pacientes a quienes se administró metotrexato solo.

En resumen, etanercept y metotrexato en monoterapia han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la AR de menos de 3 años de evolución. Sin embargo, existen evidencias que demuestran que la combinación de anti-TNF y metotrexato es superior a ambos en monoterapia, tanto para desenlaces clínicos como radiológicos. Datos recientes del estudio TEMPO (Trial of Etanercept and methotrexate with Radiographic Patient Outcomes)⁴⁸, aunque no dirigido específicamente a AR precoz, muestran que dicha combinación es significativamente mejor en la reducción de la actividad de la enfermedad, mejoría de la capacidad funcional y el retraso de la progresión radiográfica.

Los resultados del estudio ATTRACT (the AntiTNF Therapy in RA with Concomitant Therapy)^{49,50} han revelado que la combinación de infliximab y metotrexato aumenta el beneficio clínico y radiográfico en pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con metotrexato. Aunque este estudio tampoco estaba específicamente dirigido a AR precoz, aproximadamente el 19% de los 428 pacientes incluidos tenía una enfermedad de menos de 3 años de evolución. El análisis a las 52 semanas mostró que, de estos pacientes, los tratados con cualquiera de los regímenes de infliximab (3 o 10 mg/kg cada 4 u 8 semanas) más metotrexato tenían una mejoría significativa en los índices radiográficos frente al grupo de metotrexato solo⁵⁰. A las 102 semanas, el cambio medio en los índices de erosión y pinzamiento del espacio articular con respecto al basal fue significativamente menor en el grupo tratado con infliximab/metotrexato comparado con el grupo del metotrexato solo. Cuando examinaron la proporción de pacientes que demostraban mejoría en los índices de erosión respecto al basal, una mayor proporción de pacientes ($p = 0,004$) que reci-

bieron cualquier dosis de infliximab más metotrexato demostraron mejoría de al menos $-0,5$, a la semana 102, que los pacientes que recibieron metotrexato solo⁵¹. Sin embargo, se debe interpretar estos resultados cautelosamente, ya que la cohorte de estudio fue pequeña, los resultados fueron analizados retrospectivamente y el subgrupo no fue aleatorizado.

Recientemente, en el estudio ASPIRE (Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset)⁵² se ha confirmado que la combinación de infliximab y metotrexato es más eficaz que el metotrexato solo en el tratamiento de la AR precoz. Se aleatorizó a 1.049 pacientes con enfermedad activa a recibir metotrexato más placebo, metotrexato más infliximab 3 mg/kg o metotrexato más infliximab 6 mg/kg cada 8 semanas hasta la semana 54. Se realizó escalada rápida de metotrexato hasta 20 mg/semana de forma similar al estudio ERA. A las 54 semanas, la mediana del porcentaje de mejoría según el American College of Rheumatology (ACR-N), criterio principal de valoración, fue mayor para los grupos de metotrexato/infliximab que para el grupo metotrexato/placebo (el 38,9 y el 42% frente al 24,8%; $p < 0,001$). Lo mismo ocurrió con las respuestas ACR-20, 50 y 70. Desde el inicio hasta la semana 54, la media del cambio en el índice total de Sharp modificado por Van der Heide fue significativamente menor en los pacientes a quienes se administró metotrexato-3 mg/kg de infliximab y metotrexato-6 mg/kg de infliximab ($0,4 \pm 5,8$ y $0,5 \pm 5,6$, respectivamente) que en los pacientes que recibieron metotrexato exclusivamente ($3,7 \pm 9,6$) ($p < 0,001$ para cada comparación).

En un reciente estudio⁵³, se aleatorizó a 20 pacientes diagnosticados de AR de menos de 1 año de evolución a recibir metotrexato más infliximab 3 mg/kg o metotrexato más placebo. Al cabo de 1 año, todos los índices radiológicos valorados por resonancia magnética fueron significativamente mejores, sin nuevas erosiones, en el grupo de infliximab más metotrexato; un alto porcentaje de este grupo de pacientes cumplió con los criterios ACR-50 (el 78 frente al 40%) y ACR 70 (el 67 frente al 30%, respectivamente) y experimentaron un gran beneficio en su capacidad funcional ($p < 0,05$). De forma importante, 1 año después de la suspensión de la terapia de inducción, la respuesta fue sostenida en el

70% de los pacientes en el grupo de infliximab más metotrexato con una media de DAS-28 de 2,05 (rango de remisión). A los 2 años, no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en el DAS-28, respuesta ACR o índices radiográficos, pero las diferencias en los índices HAQ y RAQol se mantuvieron ($p < 0,05$). Estos datos pueden tener implicaciones para el uso óptimo de los costosos tratamientos biológicos.

Otro agente anti-TNF, adalimumab, ha demostrado ser también altamente eficaz en el tratamiento de la AR de larga evolución en el estudio ARMADA⁵⁴, y los resultados de un subanálisis del estudio DEO19 indican que el tratamiento precoz con adalimumab puede ser más eficaz que su uso tardío en el curso de la enfermedad⁵⁵.

En el reciente estudio PREMIER⁵⁶ se ha comparado la seguridad y la eficacia de adalimumab (40 mg/cada 15 días) más metotrexato (en escalada rápida a 20 mg semanales) con metotrexato o adalimumab en monoterapia en 799 pacientes con AR de menos de 3 años de evolución y no tratados anteriormente con metotrexato. La respuesta ACR-50 en la semana 52 fue significativamente mayor en el brazo de la combinación que con metotrexato o adalimumab en monoterapia (el 62 frente al 46 y el 42%, respectivamente) ($p < 0,001$); esta diferencia se mantuvo durante los 2 años de duración del estudio. En el 50% de los pacientes en el brazo de combinación se indujo una remisión sostenida de la enfermedad medida por el índice DAS-28 $< 2,6$ y también se objetivó una respuesta clínica mayor. Con el tratamiento en combinación también se obtuvo una inhibición de la progresión radiográfica significativamente mayor que con cualquiera de los tratamientos en monoterapia. El cambio medio en el índice total de Sharp fue significativamente menor en los pacientes tratados con adalimumab más metotrexato que en aquellos tratados con metotrexato o adalimumab exclusivamente (1,3; 5,7, y 3, respectivamente) ($p < 0,001$ para cada comparación).

El antagonista del receptor de la IL-1 anakinra, hasta la fecha, no ha sido estudiado en la AR precoz (tabla 2).

En general, el perfil de seguridad de los agentes biológicos es similar en pacientes con enfermedad precoz que en aquellos con enfermedad avanzada.



Tabla 2>

Ensayos clínicos de tratamientos biológicos en artritis reumatoide precoz

Autor	Número de pacientes	Duración del estudio	Duración de la enfermedad (meses)	Tratamientos comparados
Bathon et al ⁴⁶ (estudio ERA)	632, nunca MTX	12	12	MTX frente a etanercept 10 mg frente a etanercept 25 mg
Genovese et al ⁴⁷	512, abierto	24	12	Igual al anterior
St Clair et al ⁵² (estudio ASPIRE)	1.049, nunca MTX	12	10,8	MTX+PL frente a MTX+IFX 3 mg/kg frente a MTX+IFX 6 mg/kg
Bredveld et al ⁵¹	82	24	20,4	MTX + PL frente a MTX + IFX 3 mg/kg frente a MTX + IFX 10 mg/kg
Bredveld et al ⁵⁶ (estudio PREMIER)	799 nunca MTX	24	8,4	MTX+PL frente a adalimumab+PL frente a adalimumab+MTX

MTX: metotrexato; PL: placebo; IFX: infliximab.

La incidencia de las reacciones en el punto de inyección en ensayos clínicos en AR precoz es comparable a la descrita en AR de larga evolución. En el estudio ERA⁴⁶, estas reacciones ocurrieron en el 37% de los pacientes tratados con 25 mg de etanercept. En el estudio ASPIRE, el 15-21% de los pacientes con AR precoz tratados con infliximab desarrollaron una o más reacciones postinfusión⁵². En lo que se refiere a las infecciones, el número de pacientes con una o más infecciones fue similar entre los grupos de etanercept y metotrexato en el estudio ERA. Sin embargo, por paciente y año, el rango de todos los tipos de infección fue significativamente mayor en los pacientes tratados con metotrexato (1,9 frente a 1,5 eventos por paciente/año; $p = 0,006$). No se observaron casos de infecciones oportunistas o tuberculosis durante los 2 años de seguimiento del estudio⁴⁶. En contraste, en el estudio ASPIRE, la neumonía ocurrió más frecuentemente en los pacientes tratados con infliximab/metotrexato que en el grupo de metotrexato

solo. Además, a 4 pacientes en el grupo de infliximab se diagnosticó también de tuberculosis activa. Ninguno de estos pacientes tuvo enfermedad extrapulmonar y todos respondieron al tratamiento estándar tuberculostático.

Respecto a las neoplasias, no se observó un incremento del riesgo en pacientes con AR tratados con etanercept o infliximab comparado con los grupos de control tratados con metotrexato^{46,52}. Sin embargo, en el estudio ASPIRE, a 4 pacientes tratados con infliximab se diagnosticó de neoplasias no linfomatosas.

En lo que concierne a las enfermedades desmielinizantes desarrolladas en pacientes tratados con agentes anti-TNF y la exacerbación o aparición *de novo* de un fallo cardíaco congestivo, aunque no se ha descrito en ensayos clínicos en AR precoz, permanecen como contraindicaciones relativas para el uso de los tratamientos biológicos.

Bibliografía

- Mottonen 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.
- Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:906-14.
- Mottonen TT, Hannonen PJ, Boers M. Combination DMARD therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17 Suppl 18:559-65.
- Gossec L, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Sibilia J, Meyer O, et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:675-80.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association



- 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
6. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, et al. Very recent onset arthritis-clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol.* 2002;29:2278-87.
 7. Harrison BJ, Symmons DP, Barrett EM, Silman AJ. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *American Rheumatism Association. J Rheumatol.* 1998;25:2324-30.
 8. Wiles N, Symmons DP, Harrison B, Barrett E, Barrett JH, Scott DG, et al. Estimating the incidence of rheumatoid arthritis: trying to hit a moving target? *Arthritis Rheum.* 1999;42:1339-46.
 9. Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Wakefield R, Proudman S, Conaghan P, et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2184-8.
 10. Wiles N, Dunn G, Barrett E, Silman A, Symmons D. Associations between demographic and disease-related variables and disability over the first five years of inflammatory polyarthritis: a longitudinal analysis using generalized estimating equations. *J Clin Epidemiol.* 2000;53:988-96.
 11. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:357-65.
 12. Van Aken J, Lard LR, le Cessie S, Hazes JM, Breedveld FC, Huizinga TW. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:274-9.
 13. Van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedveld FC. Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1084-8.
 14. Van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995;34:74-8.
 15. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2002;46:906-12.
 16. 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.
 17. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:894-8.
 18. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewerts Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002;136:1-12.
 19. Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:797-803.
 20. Landewe RBM. Treatment in early inflammatory arthritis: the SAVE initiative and the DINORA initiative. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl 1:48.
 21. Corkill MM, Kirkham BW, Chikanza IC, Gibson T, Panayi GS. Intramuscular depot methylprednisolone induction of chrysotherapy in rheumatoid arthritis: a 24-week randomized controlled trial. *Br J Rheumatol.* 1990;29:274-9.
 22. Smolen JS, Aletaha D, Machold KP. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:163-77.
 23. Lard LR, Visser H, Speyer I, Vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med.* 2001;111:446-51.
 24. Mullan RH, Bresnihan B. Disease-modifying anti-rheumatic drug therapy and structural damage in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21 Suppl 31:S158-64.
 25. Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:196-204.
 26. Munro R, Hampson R, McEntegart A, Thomson EA, Madhok R, Capell H. Improved functional outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular gold: results of a five year prospective study. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:88-93.
 27. Peltomaa R, Paimela L, Helve T, Leirisalo-Repo M. Comparison of intramuscular gold and sulphasalazine in the treatment of early rheumatoid arthritis. A one year prospective study. *Scand J Rheumatol.* 1995;24:330-5.
 28. Kvien TK, Zeidler HK, Hannonen P, Wollheim FA, Forre O, Hafstrom I, et al. Long term efficacy and safety of cyclosporin versus parenteral gold in early rheumatoid arthritis: a three year study of radiographic progression, renal function, and arterial hypertension. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:511-6.
 29. Van der Heijde DM, Van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Van de Putte LB. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *Lancet.* 1990;335:539.
 30. Choy EH, Scott DL, Kingsley GH, Williams P, Wojtulewski J, Pappasavvas G, et al. Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage: a randomised double blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:351-8.
 31. Hannonen P, Mottonen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1501-9.
 32. Pasero G, Priolo F, Marubini E, Fantini F, Ferraccioli G, Magaro M, et al. Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1006-15.
 33. Drosos AA, Voulgari PV, Katsaraki A, Zikou AK. Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study. *Rheumatol Int.* 2000;19:113-118.
 34. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 1999;353:259-66.
 35. Alperi MM, Ballina FJ, Riestra JL, Fernández JA, Rodríguez A, Moreno P. Leflunomide treatment in patients with early rheumatoid arthritis and non prior DMARD therapy. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl III:468.
 36. Smolen JS, Sokka T, Pincus T, Breedveld FC. A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate, and quantitative measures. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21 Suppl 31:S209-10.
 37. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner 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.
38. Maillefert JF, Combe B, Goupille P, Cantagrel A, Dougados M. Long term structural effects of combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: five year follow up of a prospective double blind controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:764-6.
 39. 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.
 40. 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.
 41. Dougados M, Smolen JS. Pharmacological management of early rheumatoid arthritis - does combination therapy improve outcomes? *J Rheumatol.* 2002;66:20-6.
 42. Calguneri 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.
 43. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, Van de Laar MA, Markuse 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.
 44. De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Van Zeben D, Breedveld FC, Dijkman BAC, Hazes JMW, et al. A comparison of clinical and radiological outcomes of four treatment strategies for early rheumatoid arthritis: results of the Best trial. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl 1:58.
 45. 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.
 46. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1586-93.
 47. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum.* 2002;46: 1443-50.
 48. Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363: 675-81.
 49. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:1051-65.
 50. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000; 343:1594-602.
 51. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:149-55.
 52. St Clair EW, Van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3432-43.
 53. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:27-35.
 54. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:35-45.
 55. Keystone EC, Haraoui B, Bykerk VP. Role of adalimumab in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21 Suppl 31:S198-9.
 56. Breedveld FC, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, Perez JL, et al. Early Treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) With Adalimumab (Humira®) Plus Methotrexate vs. Adalimumab Alone or Methotrexate Alone: The PREMIER Study. *ACR 2004; San Antonio, US. Abstract L5/ 520.*