

Optimización del tratamiento clásico de la artritis reumatoide

José Luis Andréu, Lucía Silva, Jesús Sanz y Pilar Muñoz

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

Durante las últimas 2 décadas del pasado siglo se ha afianzado 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 que incluso la supervivencia global se encuentra reducida en los pacientes con AR¹⁻⁶. Además, también se pone de manifiesto que el manejo convencional de la AR, basado en el uso de agentes químicos, siguiendo el paradigma de la pirámide terapéutica, no es capaz de brindar un control de la enfermedad adecuado, suficiente y duradero^{7,8}.

Artritis reumatoide: ¿una emergencia terapéutica?

La AR es una enfermedad autoinmunitaria inflamatoria crónica, que afecta predominantemente a las articulaciones diartrodiales, aunque es de naturaleza sistémica y puede afectar a estructuras extraarticulares. Anteriormente valorada como una enfermedad de curso favorable, ha quedado claro durante las últimas décadas que la mayoría de los pacientes con AR presenta un importante deterioro radiológico y funcional durante la evolución de la enfermedad y que se ve reducida incluso la supervivencia de los pacientes^{3,4}. Aunque el deterioro radiológico y funcional progresa durante todo el curso de la enfermedad, la máxima velocidad de desarrollo de las lesiones radiológicas y del compromiso funcional ocurre durante los primeros 2 años de evolución^{1,9}.

En la AR existen diversos marcadores de mal pronóstico que son de ayuda para detectar los casos en que se presupone una mala evolución. Estos marcadores son el número de articulaciones inflamadas, las elevadas concentraciones de reactantes de fase aguda, las puntuaciones del Health Assessment Questionnaire (HAQ) ele-

vadas, la presencia de factor reumatoide y de anticuerpos antipéptidos citrulinados, la existencia de erosiones radiológicas y la presencia del epítipo compartido. También se ha demostrado que la actividad inflamatoria clínica y analítica mantenidas tienen relación con el desarrollo de enfermedad erosiva durante la evolución de la AR^{2,10}, por lo que, en general, se acepta que la actividad inflamatoria mantenida en el tiempo se traduce en erosiones radiológicas y en deterioro funcional futuro. Con estos datos, es verosímil que una actuación rápida y enérgica para controlar la actividad inflamatoria de la enfermedad en las primeras fases de su evolución podría alterar favorablemente el curso de la enfermedad.

Los datos que ponen de manifiesto que una intervención terapéutica precoz puede modificar el curso de la AR proceden de ensayos clínicos controlados, metaanálisis y estudios de casos y controles. Tres ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y con doble enmascaramiento¹¹⁻¹³ han puesto de manifiesto que el tratamiento con un fármaco antirreumático modificador de enfermedad (FAME), añadido a los antiinflamatorios no esteroideos, es beneficioso en los pacientes con AR de inicio, incluso usando FAME que no se caracterizan por un efecto terapéutico especialmente poderoso en la AR, como la hidroxicloroquina¹² o el auranofin¹¹. Un metaanálisis realizado por Anderson et al¹⁴ sobre 14 ensayos clínicos aleatorizados, controlados y con doble enmascaramiento, que incluían en conjunto a 1.435 pacientes, concluyó que existía una relación significativa entre la duración de la AR y la probabilidad de respuesta a un FAME. Más recientemente, Nell et al¹⁵, mediante un estudio observacional de casos y controles, han puesto de manifiesto que iniciar el FAME durante los primeros 3 meses de la enfermedad reduce el daño radiológico tras 36 meses de seguimiento, comparado con una instauración del FAME entre los 3 y 12 meses de evolución de la AR¹⁵. Por tanto, la optimización del tratamiento clásico de la AR exige un diagnóstico rápido de la enfermedad de inicio y la inmediata instauración de terapia con un FAME adecuado, habitualmente metotrexato (MTX), con incremento progresivo de la dosis en caso de no obtener una respuesta satisfactoria.

Correspondencia: Dr. J.L. Andréu.
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: jlandreu@arrakis.es

Un nuevo paradigma: controlar estrecha y objetivamente la actividad inflamatoria

Un diagnóstico precoz y la inmediata instauración del FAME deben complementarse con un estrecho control de la respuesta clínica. Se ha demostrado, en condiciones de ensayo clínico controlado, que supervisar estrechamente la actividad inflamatoria y la modificación dinámica de la terapia, intentando mantener la enfermedad en remisión clínica, reducen el deterioro radiológico a medio plazo. En el estudio TICORA (Tight Control for Rheumatoid Arthritis), Grigor et al¹⁶ compararon, en 111 pacientes con AR sin exposición previa a FAME, un control intensivo (CI) de la enfermedad, atendiendo a un protocolo preestablecido, frente al control habitual (CH) por un reumatólogo experimentado. En el grupo CI se realizaron visitas mensuales, mientras que en el grupo CH fueron trimestrales. Además, en el grupo CI se decidía el cambio de tratamiento atendiendo al Disease Activity Score (DAS), de forma que, si el DAS era $> 2,4$, se realizaba una modificación del régimen inicial de FAME (sulfasalazina [SSZ] en monoterapia), usando terapia combinada con SSZ, MTX e hidroxicloroquina (HCQ), incrementando las dosis hasta las máximas permitidas por el protocolo (MTX 25 mg/semana y SSZ 5 g/día). En el grupo CI se realizaban infiltraciones de las articulaciones que aún no habían respondido al tratamiento y se administraba el glucocorticoide, hasta 120 mg de triamcinolona mensuales, por vía intramuscular si no se había infiltrado intraarticularmente la dosis completa. El seguimiento a 18 meses puso de manifiesto un significativamente menor deterioro radiológico en el grupo CI del índice total de Sharp modificado ($p = 0,02$), a expensas de su componente erosivo ($p = 0,002$). Respecto a la respuesta clínica, el 71% de los pacientes del grupo CI, frente al 18% del grupo CH ($p < 0,0001$), alcanzó una respuesta ACR70, mientras que el 65% de los pacientes del grupo CI alcanzó el criterio de remisión EULAR, frente al 16% de los pacientes del grupo CH ($p < 0,0001$).

Aunque no fue diseñado específicamente para demostrar la ventaja de un control intensivo de la actividad inflamatoria, el estudio BeSt¹⁷ también ha puesto de manifiesto que la modificación dinámica del tratamiento de fondo en la AR de inicio, guiándose por un dato objetivo (un DAS44 $< 2,4$), permite alcanzar, al año de seguimiento, la remisión clínica, definida como un DAS44 $< 1,6$, en cerca del 40% de los pacientes, independientemente de la estrategia terapéutica asignada entre las 4 posibles del estudio BeSt.

Terapia combinada con agentes convencionales

Ya que una importante proporción de pacientes con AR no alcanzaba un control satisfactorio de la enfermedad

con los FAME convencionales utilizados en monoterapia^{7,8}, se planteó la posibilidad de usar combinaciones de FAME tradicionales, en el intento de confirmar la hipótesis de que una combinación de FAME aumentaría el efecto terapéutico, con un perfil de seguridad aceptable. No es el objetivo de este artículo revisar exhaustivamente los ensayos clínicos publicados sobre terapia combinada en la AR, pero se comentarán algunos datos de especial relevancia. El lector interesado dispone de una reciente revisión en profundidad¹⁸.

Terapia combinada en la artritis reumatoide de comienzo reciente

Como se ha discutido anteriormente, en los últimos años se ha establecido un nuevo paradigma en el tratamiento de la AR, que defiende que hay una ventana de oportunidad terapéutica en las primeras semanas de evolución de la AR¹¹⁻¹⁵. Un tratamiento agresivo en ese período podría inducir una remisión prolongada y efectiva de la AR y prevenir el daño radiológico y la incapacidad funcional en el futuro^{19,20}. En consecuencia, diversos ensayos clínicos 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 MTX, la mayoría de los ensayos clínicos ha utilizado combinaciones de MTX con otro FAME, como la SSZ o la HCQ.

La combinación de MTX y SSZ no ha demostrado superioridad sobre los agentes en monoterapia^{21,22}. En cambio, Boers et al²³, en el estudio COBRA, observaron que la combinación de MTX, SSZ y prednisolona era superior a la SSZ en monoterapia. El estudio COBRA comparó, en AR de menos de 4 meses de evolución, un tratamiento combinado de dosis altas de prednisolona, MTX y SSZ, frente a SSZ. El tratamiento combinado fue clínicamente superior a la monoterapia sólo durante las primeras 28 semanas de seguimiento y, fundamentalmente, mientras se mantuvo el tratamiento con prednisolona. No obstante, esta inducción más rápida de la respuesta clínica condicionó una mejor evolución radiológica a largo plazo, ya que, tanto en el seguimiento a 80 semanas²³ como a 5 años²⁴, los pacientes del grupo de tratamiento combinado presentaron un menor deterioro radiológico. Möttönen et al²⁵, en el estudio FinRaCo, evaluaron a pacientes con AR activa de menos de 2 años de evolución y sin tratamiento previo con FAME. Compararon una terapia combinada con MTX, SSZ, HCQ y prednisolona a dosis bajas frente a SSZ. La terapia combinada fue superior a la monoterapia, tanto en los criterios de valoración clínicos como en los radiológicos, tras 2 años de seguimiento. El seguimiento a largo plazo demostró que la rápida inducción de control clínico en los pacientes del grupo de terapia combinada confería a los pa-

TABLA 1. Ensayos clínicos de terapia combinada con fármacos modificadores de enfermedad clásicos en la artritis reumatoide de corta evolución

Autores	Diseño del estudio	Pacientes, n	Características de la AR	Criterios de mal pronóstico	Seguimiento clínico	Seguimiento radiológico	Comparaciones	Resultados
Haagsma et al ²¹	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 parecida
Dougados et al ²²	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 parecida
Boers et al ²³	Doble ciego, aleatorizado	155	Duración < 12 meses, No sin FAME previos (salvo HCQ)	No	54 semanas	80 semanas	PRD+MTX+SSZ (pauta COBRA) frente a SSZ	Mayor eficacia clínica de la terapia combinada hasta la semana 40. Menor deterioro radiológico a la semana 80 en el grupo de terapia combinada
Möttönen et al ²⁵	Abierto, aleatorizado	195	Duración < 24 meses	No	2 años	2 años	PRD+MTX+SSZ+HCQ frente a SSZ ^a	Mayores eficacias clínicas y radiológicas de la terapia combinada frente a la monoterapia secuencial
Calguneri et al ²⁹	Abierto, aleatorizado	180	Duración < 6 meses	No	2 años	2 años	Triple terapia frente a doble terapia frente a monoterapia ^b	Mayor eficacia clínica con la triple terapia que con la doble y mayor con ésta que con monoterapia ^c . Mayor eficacia radiológica con la triple terapia que con monoterapia y mayor con la doble terapia que con monoterapia ^c . Parecida eficacia radiológica de la triple terapia y la monoterapia ^c
Proudman et al ³⁰	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 ³¹	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 ³²	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 ³³	Abierto, aleatorizado	105	Duración < 3 años, sin FAME previos	Enfermedad erosiva, FR, > 5 articulaciones tumefactas, PCR > 2 mg/dl	12 meses	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 dos
Goekoop-Ruiterman et al ¹⁷	Simple ciego, aleatorizado	508	Duración < 2 años, sin FAME previo (salvo HCQ)	No	12 meses	12 meses	MTX frente a MTX+SSZ+HCQ (en adición escalonada) frente a pauta COBRA frente a MTX+IFX	La pauta COBRA y MTX+IFX son superiores a las otras dos estrategias en el seguimiento radiológico

CSA: ciclosporina A; DAS: Disease Activity Score; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad; FR: factor reumatoide; IFX: infliximab; 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 metotrexato y azatioprina.
^bLa triple terapia consistió en metotrexato + sulfasalazina + hidroxilcloroquina; la doble terapia consistió en metotrexato + sulfasalazina o hidroxilcloroquina.
^cNo se realizaron comparaciones con cada régimen individual de doble terapia o monoterapia.

cientos una ventaja pronóstica durante todo el curso de la enfermedad respecto a 2 criterios de valoración especialmente relevantes, como son los índices radiológicos²⁶ y el mantenimiento de la actividad laboral^{27,28}.

Calguneri et al²⁹ 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 (MTX o SSZ o HCQ), terapia con 2 agentes (MTX y SSZ o MTX e HCQ) o triple terapia (MTX, SSZ e HCQ). La triple terapia fue estadísticamente superior a la doble terapia y ésta superior a la monoterapia en la respuesta Paulus 50 y en el porcentaje de pacientes que alcanzaban la remisión ACR. La progresión radiológica fue estadísticamente menor en el grupo de triple terapia que en el grupo de monoterapia.

El estudio BeSt¹⁷, publicado recientemente, comparaba 4 estrategias de tratamiento en AR de menos de 2 años de evolución: a) MTX en monoterapia con sustituciones secuenciales en caso de ineficacia; b) MTX con adición secuencial, en caso de ineficacia, de SSZ e HCQ; c) la pauta del estudio COBRA de SSZ, MTX y prednisona a dosis altas; y d) MTX e infliximab. Aunque con todas las estrategias se conseguía un adecuado control clínico de la enfermedad (ya que, por exigencia del protocolo, había que cambiar la pauta de los FAME trimestralmente para mantener un DAS44 < 2,4), la progresión radiológica fue estadísticamente menor con las últimas 2 estrategias, en la evaluación a un año.

El papel de la ciclosporina en el manejo de la AR de reciente comienzo ha sido evaluado en 4 ensayos clínicos³⁰⁻³³, y no se demostró una clara ventaja en los criterios de valoración clínicos sobre el tratamiento convencional con MTX en monoterapia en ninguno de los estudios (tabla 1).

Terapia combinada en la artritis reumatoide evolucionada y 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^{7,8}. 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 la eficacia de los regímenes de combinaciones de FAME en los pacientes con AR evolucionada resistente a los fármacos convencionales (tabla 2)¹⁸.

En 1996, O'Dell et al³⁴ publicaron los resultados del primero de sus 2 estudios fundamentales sobre terapia combinada en AR. Se incluyó a 102 pacientes con AR activa y pertinaz en un ensayo clínico a doble ciego y aleatorizado que comparaba 3 regímenes de FAME: MTX, HCQ y SSZ; HCQ y SSZ; y MTX en monoterapia. Tras 2 años de seguimiento, la triple terapia fue

significativamente más eficaz que el tratamiento con SSZ + HCQ y que MTX en monoterapia, sin diferencias de eficacia entre estos últimos 2 grupos. Este estudio marcó un hito en el tratamiento de la AR evolucionada y 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 MTX y SSZ, los dos fármacos más efectivos en monoterapia, ni permitió subir la dosis de SSZ a 2 g diarios, que es la dosis de SSZ habitualmente utilizada en monoterapia. Estas 2 posibles objeciones se soslayaron con un estudio posterior del mismo grupo³⁵, publicado en 2002. Se incluyó a 171 pacientes con AR activa de al menos 6 meses de evolución que nunca hubieran recibido terapia combinada con los fármacos objeto del estudio. Se asignó aleatoriamente 3 regímenes de tratamiento: MTX, SSZ e HCQ; MTX y SSZ; y MTX e HCQ. Tras 2 años de seguimiento, se alcanzó una respuesta ACR50 en el 55% de los pacientes tratados con triple terapia, en el 40% de los pacientes tratados con MTX e HCQ ($p < 0,10$) y en el 29% de los pacientes tratados con MTX y SSZ ($p = 0,005$). Alcanzaron el criterio de respuesta menos estricto y de dudosa significación clínica ACR20 el 78% de los pacientes tratados con triple terapia, el 60% de los pacientes tratados con MTX e HCQ ($p = 0,05$) y el 49% de los pacientes tratados con MTX y SSZ ($p = 0,002$).

Diversos estudios que han sido interpretados como prueba de superioridad de la terapia combinada frente a MTX en monoterapia lo único que demuestran realmente, dado el diseño de estos estudios, es la superioridad de la ciclosporina³⁶, la leflunomida³⁷ y el aurotiomalato³⁸ frente a placebo en AR rebelde al MTX, por lo que es difícil extraer conclusiones sobre la auténtica eficacia de la terapia combinada con estos agentes frente a la simple sustitución del MTX por el nuevo FAME (tabla 2).

Los glucocorticoides en la artritis reumatoide: ¿simples agentes antiinflamatorios?

Kirwan³⁹ publicó en 1995 el primer ensayo clínico, controlado con placebo, aleatorizado y a doble ciego, que demostraba una reducción significativa del deterioro radiológico en los pacientes con AR de reciente comienzo tratados con dosis bajas de glucocorticoides (GC) añadidos al FAME que se había decidido usar en la práctica clínica habitual. Es más, en el seguimiento abierto de un año tras suspender las bajas dosis de GC, se reanudó la progresión radiológica, que había permanecido detenida con el tratamiento esteroideo⁴⁰. Posteriormente, otros 4 ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados y a doble ciego han valorado el potencial papel modificador de enfermedad de los glucocorticoides a dosis bajas en AR de reciente comienzo⁴¹⁻⁴⁴. Con la

TABLA 2. Ensayos clínicos de terapia combinada con fármacos modificadores de enfermedad clásicos en artritis reumatoide evolucionada y refractaria

Autores	Diseño del estudio	Pacientes, n	Características de la AR	Criterios de mal pronóstico	Seguimiento clínico	Seguimiento radiológico	Comparaciones	Resultados
Willkens et al ⁴⁵	Doble ciego, aleatorizado	209	Refractaria a al menos un FAME	No	48 semanas	Sí	MTX+AZA frente a MTX frente a AZA	Eficacia clínica y radiológica similares. Mayor toxicidad de la terapia combinada
Ferraz et al ⁴⁶	Doble ciego, aleatorizado	68	Refractaria a un FAME	No	52 semanas	No	MTX+CQ frente a MTX	Mayor eficacia de la terapia combinada
Haagsma et al ⁴⁷	Abierto, aleatorizado	148	Refractaria a SSZ y nunca MTX previo	No	6 meses	No	MTX+SSZ frente a MTX	Mayor eficacia de la terapia combinada
O'Dell et al ³⁴	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 ³⁵	Doble ciego, aleatorizado	171	Duración ≥ 6 meses, sin terapia combinada previa con los fármacos en estudio	No	2 años	No	MTX+SSZ+HCQ frente a MTX+SSZ frente a MTX+HCQ	La triple terapia se mostró superior a las demás combinaciones en algunos criterios de valoración
Rau et al ⁴⁸	Abierto, no aleatorizado	223	Refractaria a al menos un FAME; sin tratamiento previo con MTX	No	12 meses	No	MTX+SOP frente a MTX	Eficacia parecida
Tugwell et al ³⁶	Doble ciego, aleatorizado	148	Refractaria a MTX	No	6 meses	No	CSA+MTX frente a MTX	Mayor eficacia clínica de la terapia combinada
Kremmer et al ³⁷	Doble ciego, aleatorizado	263	Refractaria a MTX	No	6 meses	No	LFN+MTX frente a MTX	Mayor eficacia clínica de la terapia combinada
Lehman et al ³⁸	Doble ciego, aleatorizado	65	Refractaria a MTX	No	48 semanas	No	SOP+MTX frente a MTX	Mayor eficacia clínica de la terapia combinada

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

TABLA 3. Ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados y a doble ciego que evalúan el efecto de los glucocorticoides en dosis bajas en la progresión radiológica de la artritis reumatoide de corta evolución

Autores	Tipo AR/ pacientes	Pauta de GC	FAME de base	Seguimiento	Valoración radiológica	Valoración clínica	Efectos adversos
Kirwan ³⁹ et al	< 2 años/ 128	Prednisolona 7,5 mg/ día	Diversos	2 años	GC superior a placebo	GC superior a placebo durante el primer año	No
Van Ever- dingen et al ⁴¹	< 1 año/ 81	Prednisona 10 mg/ día	No. Rescate con SSZ en 6 meses (el 50% de los pacientes en ambos grupos)	2 años	GC superior a placebo	GC similar a placebo	Aumento de peso; Fx vertebral: 5 pacientes en el grupo GC y 2 pacientes en el grupo placebo (NS)
Capell et al ⁴²	< 3 años/ 167	Prednisolona 7 mg/ día	SSZ	2 años	GC similar a placebo	GC similar a placebo	Aumento de peso. Densitometría sin diferencias
Svensson et al ⁴³	< 1 año/ 250	Prednisolona 7,5 mg/ día	MTX o SSZ	2 años	GC superior a placebo	GC superior a placebo	Densitometría sin diferencias
Wassenberg et al ⁴⁴	< 2 años/ 192	Prednisolona 5 mg/ día	MTX o SOP	2 años	GC superior a placebo	GC similar a placebo	Aumento de peso, glaucoma, HTA, úlcera gástrica (NS)

Fx: fractura vertebral; GC: glucocorticoide; HTA: hipertensión arterial; MTX: metotrexato; NS: estadísticamente no significativo; SOP: sales de oro parenterales; SSZ: sulfasalazina.

excepción del estudio de Capell et al⁴², todos los demás ensayos coinciden en poner de manifiesto una reducción estadísticamente significativa de la progresión radiológica, junto con un discreto y variable efecto en la inflamación detectada clínica y analíticamente. En la tabla 3 se resumen los datos más relevantes de esos ensayos clínicos.

Los estudios BeSt¹⁷ y COBRA²³ también señalan un papel modificador de enfermedad de los glucocorticoides. Los autores del estudio COBRA²³ pensaban que la ventaja clínica y radiológica del grupo de terapia combinada de ese estudio se debía no ya a la adición de dosis bajas de MTX (7,5 mg/semana, vía oral) a la SSZ, sino a la utilización del GC durante las primeras 28 semanas. En la misma línea, en el estudio BeSt, el único régimen de terapia convencional que no mostraba inferioridad en cuanto a la evolución radiológica respecto al grupo de tratamiento inicial con infliximab más metotrexato fue el del grupo de terapia combinada que utilizó la misma pauta del estudio COBRA. En definitiva, ambos ensayos clínicos indican coherentemente que los GC en la AR frenan la progresión radiológica de la AR de corta evolución.

Conclusiones

La AR es una enfermedad agresiva que conduce a la destrucción articular y el deterioro funcional irreversibles

en un elevado porcentaje de pacientes. Un diagnóstico precoz y la instauración rápida de terapia con FAME son de la máxima relevancia para inducir la remisión durante los primeros meses de evolución de la AR. El estrecho control de la respuesta a la terapia y la tolerancia cero frente a la inflamación residual son fundamentales para evitar la progresión radiológica. La terapia combinada con FAME convencionales puede ayudar a conseguir estos objetivos terapéuticos en pacientes seleccionados. Los glucocorticoides sistémicos e intraarticulares parecen poseer propiedades modificadoras de la enfermedad y retrasan la progresión del daño radiológico.

Bibliografía

- Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1986;29:494-500.
- 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.
- 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.
- Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum.* 1999;42:415-20.
- 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.
- 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.
- De La Mata J, Blanco FJ, Gomez-Reino JJ. Survival analysis of disease modifying antirheumatic drugs in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:881-5.

8. Galindo-Rodriguez G, Avina-Zubieta JA, Russell AS, Suarez-Almazor ME. Disappointing longterm results with disease modifying antirheumatic drugs. A practice based study. *J Rheumatol.* 1999;26:2337-43.
9. Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, Ollier WE, Dawes PT. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol.* 1998;25:417-26.
10. Plant MJ, Williams AL, O'Sullivan MM, Lewis PA, Coles EC, Jessop JD. Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1473-7.
11. 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.* 1998;15:1747-54.
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. 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.
14. 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.
15. 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.* 2004;43:906-14.
16. 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.
17. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381-90.
18. Andreu-Sánchez JL, Sanz-Sanz J, Muñoz-Carreño P, Silva-Fernández L. Tratamientos combinados en la artritis reumatoide. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2005;6:151-61.
19. Egsmose 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 follow up of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol.* 1995;22:2208-13.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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 follow-up trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:55-62.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Marchesoni A, Battafarano N, Arregghini 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.
32. 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 randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:291-6.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:137-41.
37. Kremer 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. Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, Grant E, Fitzgerald A, Canvin J; METGO Study Group. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1360-70.
39. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:142-6.
40. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. *Br J Rheumatol.* 1998;37:930-6.
41. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz 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.
42. 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.
43. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, Van der Heijde D, Keller C, Hafstrom I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3360-70.
44. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very-low dose prednisone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over to years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3371-80.
45. 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.

46. 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.
47. 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.
48. 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.