



## Editorial

### Triple terapia en la artritis reumatoide

### Triple therapy in rheumatoid arthritis

Lydia Abásolo Alcázar

Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Reumatología, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España



La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por sinovitis persistente e inflamación sistémica. Su prevalencia varía poco entre países, siendo un 0,5% en nuestro país<sup>1</sup>. La enfermedad se asocia a morbilidad grave, deterioro de la capacidad funcional e incapacidad laboral, disminución de la calidad de vida, pérdida de independencia y aumento de la mortalidad<sup>2</sup>.

En los últimos 20 años, el manejo de los pacientes con AR ha cambiado drásticamente y las terapias para la AR se centran en la remisión de la enfermedad o, al menos en una reducción de la actividad de la misma con el fin de reducir o prevenir el daño articular y la discapacidad. Todo ello ha sido propiciado por varios motivos: la terapia temprana, la optimización de dosis, el uso de terapias combinadas y la aparición de nuevas formas de tratamiento. Según el estudio de Welsing et al.<sup>3</sup>, la enfermedad tiene un mejor pronóstico en las últimas décadas, pudiendo ser más un reflejo de diagnóstico precoz y de un tratamiento más correcto que de un cambio en las características del proceso.

Todos estos avances en el manejo de la AR han proporcionado que actualmente los reumatólogos dispongamos de un amplio arsenal terapéutico y de multitud de recomendaciones y guías publicadas, que pretenden ayudar al médico en la toma de decisiones. Dentro de estas recomendaciones, quizás la utilización de triple terapia dentro de la terapia combinada está peor definido y su uso está menos extendido. La guía del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 2012<sup>4</sup> y la de la Asociación de Reumatología Canadiense 2012<sup>5</sup> recomiendan el uso de terapia combinada con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo la triple terapia en pacientes con AR inicial, con actividad moderada o severa de la enfermedad y factores de mal pronóstico asociados. La terapia combinada también debe ser considerada en pacientes que tienen una respuesta inadecuada a la monoterapia. Las recomendaciones EULAR 2013<sup>6</sup> son menos explícitas para la terapia combinada y la triple terapia.

Refieren que en pacientes sin FAME previos, se debe utilizar monoterapia o terapia combinada. Si el objetivo del tratamiento no se logra con la primera estrategia FAME, en ausencia de factores de mal pronóstico, se debe considerar el cambio a otra estrategia FAME.

Ya desde los años 90 aparecen los primeros estudios en la literatura demostrando el beneficio de la triple terapia frente a monoterapia, en concreto de metotrexato, salazopirina e hidroxiquina (MTX+SLZ+HCQ). En el estudio de Mottonen et al.<sup>7</sup> se comparó la eficacia y la tolerabilidad de la combinación de MTX+SLZ+HCQ y dosis bajas de prednisona con los mismos FAME como tratamiento único, con o sin prednisona oral en pacientes con AR temprana y activa. La terapia combinada fue significativamente mejor y no fue más peligrosa que el tratamiento único en la inducción de la remisión. O'Dell<sup>8,9</sup> muestra que en pacientes con AR establecida, la terapia combinada con MTX+SLZ+HCQ fue más eficaz que el MTX solo o MTX+SLZ, sin diferencias en cuanto al porcentaje de eventos adversos. Katchamart et al.<sup>10</sup> publican, en el año 2009, una revisión sistemática con metaanálisis en relación con la eficacia y toxicidad del MTX en monoterapia frente al MTX combinado con FAME clásicos. En relación con la triple terapia concluyen que la combinación de MTX, SSZ e HCQ muestra una mejor relación eficacia / toxicidad que MTX solo (riesgo relativo 0,3; IC 95%: 0,14 a 0,65).

Recientemente, se ha publicado el estudio de de Jong et al.<sup>11</sup>, en el que se evaluaba además el efecto de los corticoides en los diferentes grupos de tratamiento. En él se comparaba, en pacientes con AR temprana, la eficacia clínica al año de triple terapia con FAME clásicos (MTX+SLZ+HCQ) y pauta de corticoides (orales o intramusculares) frente al tratamiento con MTX en monoterapia y pauta de corticoides orales. La mejoría clínica se alcanzó más rápidamente, de forma mantenida y con menos intensificaciones con la triple terapia. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la progresión radiológica ni en cuanto a los eventos adversos graves. En cualquier caso, la proporción de pacientes con ajustes de la medicación debido a eventos adversos fue significativamente mayor en los que tomaban triple terapia frente a monoterapia.

Desde el año 2012 se han publicado estudios de triple terapia, donde se incluyen combinaciones con agentes biológicos. Van

Correo electrónico: [lydia.abasolo.hcsc@salud.madrid.org](mailto:lydia.abasolo.hcsc@salud.madrid.org)

Vollenhoven et al.<sup>12</sup> publicaron un ensayo clínico donde se comparaba la adición al MTX de un agente anti-TNF (MTX + infliximab) con la adición al MTX de la sulfasalazina más HCQ en pacientes con AR de inicio que no habían respondido al MTX (MTX + SLZ + HCQ). La proporción de pacientes, con buena respuesta clínica a los 18 y 24 meses de tratamiento, fue similar entre ambos grupos de tratamiento. A los 24 meses, la progresión radiológica de la enfermedad fue significativamente mayor en los pacientes que recibían triple terapia que en los que recibían tratamiento con biológico (media 7,23 frente a 4;  $p=0,009$ ). De todas formas, la mejora de los resultados radiográficos después de 24 meses debe sopesarse frente a la ausencia de una diferencia clínica convincente a los 24 meses con unos costes sustancialmente más elevados en el grupo de biológicos. Unos resultados clínicos similares aporta el estudio de O'Dell et al.<sup>13</sup> del año 2013 para AR activas y establecidas a pesar de tratamiento con MTX, donde muestran que el beneficio clínico fue similar en la triple terapia (MTX + SLZ + HCQ) que en el régimen de etanercept más MTX al año.

También es interesante destacar el estudio de Moreland et al.<sup>14</sup> en el 2013 donde se compara en AR de inicio, y con actividad de la enfermedad, las siguientes estrategias: MTX + etanercept frente a triple terapia inmediata (MTX + SLZ + HCQ), o triple terapia escalonada. Tras 102 semanas, cualquiera de las 3 estrategias fue más eficaz que la monoterapia con MTX antes del inicio de la terapia «step-up», si bien la terapia escalonada fue más lenta en lograr objetivos clínicos que las combinaciones iniciales. En cuanto a la progresión radiológica, el grupo asignado para recibir MTX + etanercept tuvo un menor incremento en las puntuaciones del score radiológico de Sharp en comparación con los que recibieron triple terapia (0,64 vs. 1,69 = 0,047). No hubo diferencias en todos los grupos de tratamiento en cuanto al número de eventos adversos graves.

En las condiciones de la «vida real», la toma de decisiones en pacientes con AR es sin duda más compleja que en los ensayos clínicos. No hay selección de pacientes y tiene que llevarse a cabo de forma ambulatoria en un ambiente de elevada demanda asistencial y con un tiempo disponible limitado. Además, en la práctica clínica diaria, hay multitud de factores que influyen en la elección del tratamiento de un paciente específico con AR. Es el resultado de un proceso de decisión en el que por lo general influye la actividad de la propia enfermedad y ciertas características del médico y del paciente. Así, las tendencias actuales en función de los nuevos conocimientos sobre el manejo de la AR, el tratamiento previo y el motivo de su suspensión, la consideración de las comorbilidades, la edad, la discapacidad y las medicaciones concomitantes del paciente, o ciertas preferencias y adherencia del tratamiento, así como ciertos aspectos económicos, están influyendo en el proceso de decisión del médico reumatólogo.

Esto lleva al reumatólogo, en muchos casos, a utilizar regímenes de combinaciones de tratamiento, y si bien su perfil de eficacia y seguridad no está analizado en la literatura científica, la propia experiencia clínica hace que el facultativo baraje las diferentes opciones disponibles. Sirva de ejemplo datos de nuestro hospital del año 2012, el 35% de los pacientes tomaron terapia combinada y un 5% fue triple terapia. Las más utilizadas fueron MTX + SLZ + HCQ, MTX + leflunomida + agente biológico, MTX + HCQ + agente biológico y MTX + leflunomida + HCQ.

El seguimiento en consultas de los pacientes con AR, que ocupa alrededor del 50% de todas las visitas subsiguientes, tiene como objetivo maximizar el número de remisiones de la enfermedad, y reducir al mínimo el impacto de los eventos adversos, que son una causa importante de fracaso del tratamiento y de morbimortalidad. No debemos olvidar este aspecto y, en este sentido, es importante tener en cuenta que, aunque el nivel de evidencia es bajo, en contraste con los principales beneficios de tratamientos

de combinación en general, parece que la terapia de combinación puede resultar en más suspensiones por toxicidad que la monoterapia<sup>15-17</sup>. Quedan muchas preguntas acerca de los riesgos de los diferentes regímenes de combinaciones a través de un espectro de efectos adversos desde los relativamente menores a los problemas graves y potencialmente mortales.

En resumen, podemos decir que la triple terapia es una opción adecuada para el manejo de nuestros pacientes. En concreto, el régimen de MTX + SLZ + HCQ ha demostrado en la literatura científica ser más eficaz que la monoterapia y que algunas terapias combinadas en el tratamiento de la AR. Asimismo, parece que la combinación MTX + SLZ + HCQ no es inferior a algunos regímenes de tratamiento combinado de MTX con agentes biológicos, si bien parece por estudios recientes que la progresión radiológica es menor con los biológicos, pero sin repercusión clínica. Basándonos en los datos científicos actuales, la triple terapia y la terapia combinada con FAME, a nuestro juicio, deberían estar incluidas más explícitamente en cualquier guía clínica de tratamiento de la AR.

En nuestra opinión, serían necesarios estudios observacionales, basados en la práctica clínica habitual, para evaluar de forma adecuada la eficacia y la seguridad de los diferentes regímenes de combinaciones de tratamientos utilizados por los reumatólogos.

## Bibliografía

- Carmona L, Villaverde V, Hernandez-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:88-95.
- Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum*. 1984;27:864-72.
- Welsing PM, Franssen J, van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2616-24.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:625-39.
- Bombardier C, Hazlewood GS, Akhavan P, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: Part II safety. *J Rheumatol*. 2012;39:1583-602.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509.
- Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al., and the FIN-RACO Trial Group. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: A randomised trial. *Lancet*. 1999;353:1568-73.
- O'Dell J. 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.
- O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, 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.
- Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1105-12.
- De Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, van Zeven D, van der Lubbe PA, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy: 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1331-9.
- Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379:1712-20.
- O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013;369:307-18.
- Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St.Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: The

- Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2824–35.
15. Choy EH, Smith C, Dore CJ, Scott DL. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1414–21.
  16. Singh JA, Cameron DR. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of drug therapy for rheumatoid arthritis (RA) in adults—an update. *J Manag Care Pharm.* 2012;18 4 Suppl C:S1–18.
  17. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: Comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2008;148:124–34.