

# Terapia con tres drogas modificadoras de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoidea sin respuesta a metotrexate

Therapy with three disease-modifying drugs for patients with rheumatoid arthritis unresponsive to methotrexate

James R y col. N Engl J Med 2013; 369(4):307-318.

## Objetivo

Comparar la terapia convencional con tres drogas modificadoras de la enfermedad (DMARS) versus un agente biológico en pacientes con artritis reumatoidea (AR) activa a pesar del tratamiento con metotrexate.

## Diseño, lugar y pacientes

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad. Participaron 16 Hospitales de Veteranos, 12 centros de investigación de artritis reumatoidea y 8 centros médicos de Canadá. Fueron incluidos 353 mayores de 18 años con artritis reumatoidea (según los criterios de 1987 del Colegio Americano de Reumatología), con un puntaje de actividad de la enfermedad DAS 28 igual o mayor a 4,4 en tratamiento con metotrexate (15 a 25mg/semana) durante las últimas 12 semanas.

## Intervención

Los participantes fueron aleatorizados en dos grupos: uno recibió triple terapia (metotrexate, hidroxiquina, sulfasalacina) y el otro

metotrexate más etanercept. Aquellos que no habían mejorado a las 24 semanas fueron rotados al grupo opuesto. El tiempo total de seguimiento fue de 48 semanas.

## Medición de resultados

Se definió mejora a una disminución del DAS inicial de un mínimo de 1,2 puntos a las 24 y 48 semanas. Como objetivos secundarios fueron valorados la calidad de vida (HAQ II), la progresión radiológica (puntaje de Sharp) y los eventos adversos relacionados con la medicación.

## Resultados principales

Ambos grupos lograron una mejoría significativa a las 24 semanas ( $p=0,001$ ) pero la variación del DAS 28 a las 24 y 48 semanas no difirió significativamente (ver tabla 1). El 27% de los participantes de ambas ramas requirió ser cambiado de grupo a las 24 semanas, con buena respuesta luego del cambio ( $p<0,001$ ). No se observaron diferencias significativas en la calidad de vida, la progresión radiológica y la incidencia de reacciones adversas.

Tabla 1: Cambios respecto al estado basal según tratamiento

Resultado	Triple terapia		Metotrexate+etanercept		P	
	n	Cambio medio	n	Cambio medio		
Promedio de cambio del puntaje por rama	A las 24 semanas	157	-1,79±1,20	161	-2,06 ± 1,35	0,06
	A las 48 semanas	154	-2,12±1,28	155	-2,29 ± 1,30	0,26
Proporción de pacientes con disminución de un mínimo de 3,2 puntos	A las 24 semanas	157	39 (24,8%)	161	56 (34,8%)	0,05
	A las 48 semanas	154	57 (37,0%)	155	65 (41,9%)	0,38

## Conclusiones

La triple terapia no fue inferior a metotrexate más etanercept en pacientes con artritis reumatoidea activa a pesar del tratamiento con metotrexate.

Fuente de financiamiento/conflicto de interés: Veterans Affairs Office of Research and Development, Canadian Institutes for Health Research y National Institutes of Health. Algunos investigadores recibieron apoyo de múltiples laboratorios farmacéuticos.

## Comentario

El que acabamos de resumir es un estudio bien diseñado y con resultados atractivos a la hora de tomar decisiones pesando en la relación entre sus costos y beneficios. Sin embargo, vale aclarar que fue incluida una alta proporción de varones (54%), lo que le resta validez externa ya que la prevalencia de AR es tres veces mayor en mujeres<sup>1</sup>. El tiempo medio desde el diagnóstico fue 5,5 en el grupo triple terapia y 4,9 años en el grupo metotrexate más etanercept, lo que podría conducir a resultados sesgados ya que los mayores daños de la enfermedad se producen durante los primeros dos años<sup>2</sup>.

En las guías del Colegio Americano de Reumatología<sup>3</sup>, tanto la

doble como la triple asociación, así como la prescripción de metotrexate junto con un agente biológico están especialmente recomendadas en pacientes con AR temprana con alta actividad y con factores de mal pronóstico; mientras que en paciente con AR establecida se sugiere primero incorporar otro DMARS antes de iniciar tratamiento con agentes biológicos.

## Conclusiones de comentador

La terapia triple es una buena opción para pacientes con AR sin respuesta a metotrexate, especialmente en aquellos con alta actividad y factores del mal pronóstico.

Gabriela Villarreal [ Hospital Misericordia, Córdoba. gabi\_villarreal@yahoo.com.ar ]

Villarreal G. Terapia con tres drogas modificadoras de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoidea sin respuesta a metotrexate. Evid Act Práct Ambul. 2014, 17(2). Abr-Jun. 54. Comentario de: O'Dell J, y col. Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure. N Engl J Med. 2013;369 (4):307-381. PMID: 23755969 [PubMed - indexed for MEDLINE].

## Referencias

1. Soriano E y col. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in health management organization in Argentina. Rheumatology 2003; 42 (Suppl1):130.
2. Raza K y col. Treating very early rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20(5):849-863.
3. Jasvinder A y col. 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 & Research. 2012;64(5):625-639.