

**Pregunta 5: En pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide ¿se debería iniciar el tratamiento con monoterapia o terapia combinada con FARMEsc?**

**Introducción**

Para los pacientes con diagnóstico de AR se han logrado desarrollar e identificar ciertos medicamentos que modifican el curso de la enfermedad, estos han sido llamados “Fármacos modificadores de la enfermedad” (FARME) o con sus siglas en inglés FARME (*Disease-modifying anti-rheumatic drugs*). Actualmente existen varias familias de FARME para AR, pero en general se han agrupado en FARME sintéticos convencionales (FARMEsc), FARME sintético dirigido (FARMEsd) y FARME biológicos (FARMEb). Dentro de los FARMEsc, los más usados son: Metotrexate (MTX), Leflunomida (LEF), hidroxicloroquina/cloroquina (HCQ/CQ) y Sulfasalazina (SSZ); también se encuentran en este grupo otros medicamentos antiguamente usados tales como: azatioprina (AZA), ciclosporina (CsA) y sales de oro; pero actualmente relegados por los primeros debido a su mejor perfil de seguridad.

Los estudios han evidenciado que mientras más rápido sea el inicio del tratamiento con los FARME, mejores desenlaces terapéuticos obtendremos. Por tal motivo los FARME se han convertido en el pilar del tratamiento de la AR. Sin embargo, existe actualmente controversia con relación a como iniciar la terapia; algunos médicos prefieren usar monoterapia con un FARMEsc, otros prefieren iniciar con terapia combinada con FARMEsc (ya sea con el esquema en paralelo, en subida o en bajada) y otros prefieren iniciar una terapia triple. Asimismo, algunos médicos prefieren usar monoterapia con un determinado FARMEsc antes que, con otro, y lo mismo ocurre con la terapia combinada. Por tal motivo se decidió plantear una pregunta clínica para determinar si primero se debería iniciarse el tratamiento con monoterapia o terapia combinada basada en FARMEsc.

**Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica**

Para responder a la pregunta clínica se formularon las siguientes preguntas PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5	Pacientes con AR	FARMEsc monoterapia vs FARMEsc combinado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisión</li> <li>• Respuesta</li> <li>• Actividad de enfermedad</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Funcionalidad</li> <li>• Progresión radiológica</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

**Búsqueda de RS para la PICO N°5**

Para esta PICO, se realizó una búsqueda sistemática de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 3**) o RS realizadas en GPC (**Anexo N° 2**).

A continuación, se resumen las características de las RS incluidas para los desenlaces priorizados

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	N° de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados en la RS	Comparaciones
RS de la GPC NICE (2018)	14	Octubre 2017	11 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisión</li> <li>• Actividad de la enfermedad: DAS</li> <li>• Baja actividad</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Funcionalidad</li> <li>• Dolor</li> <li>• Progresión radiológica</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Retiros por efecto adverso</li> <li>• Retiros por ineficacia</li> </ul>	Monoterapia vs terapia combinada
Hazlewood 2016	12	Enero 2016	158 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta: ACR 50</li> <li>• Progresión radiológica</li> <li>• Abandono por efectos adversos</li> <li>• Respuesta: ACR 20 y ACR 70</li> <li>• Actividad: DAS</li> <li>• Remisión: DAS28</li> <li>• Respuesta: EULAR</li> <li>• Progresión no radiológica</li> <li>• Conteo de articulaciones inflamadas</li> <li>• Retiro debido a ineficacia</li> <li>• Dolor: VAS</li> <li>• Funcionalidad: HAQ</li> </ul>	NMA: MTX monoterapia vs MTX combinado
Katchamart 2010	10	Diciembre 2009	19 ensayos clínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta: ACR 20, ACR 50 y ACR 70</li> <li>• Eficacia medida por el OMERACT 1993</li> <li>• DAS28</li> <li>• Respuesta: EULAR</li> <li>• Eventos adversos totales</li> <li>• Retiros o abandonos por falta de eficacia, por efecto adverso o combinado</li> </ul>	MTX monoterapia vs MTX combinado
Donahue 2018	12	Abril 2017	41 ECA, 4 observacionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actividad de enfermedad</li> </ul>	• NMA para AR temprana.

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Nº de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados en la RS	Comparaciones
			y 4 ensayo clínico de 1 brazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta</li> <li>• Funcionalidad: HAQ</li> <li>• Efectos adversos</li> <li>• Retiros</li> </ul>	

**Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:**

PICO 5: Monoterapia con FARMEsc vs Terapia combinada con FARMEsc:

- Para responder nuestra PICO se realizó una búsqueda sistemática de RS, de las cuales se seleccionaron 4 RS que fueron las que tuvieron mayor calidad, pertinencia e incluyeron la mayor cantidad de ECAs. Las RS seleccionadas fueron las siguientes: RS de la GPC de NICE (2018)(32), Hazlewood et al. (2016)(33), Katchamart et al. (2010)(34) y Donahue et al.(2018)(35).
- Asimismo, el GEG consideró necesario actualizar la búsqueda de las RS incluidas, debido a que no todas las intervenciones de interés tenían una búsqueda sistemática reciente. Por tal motivo se realizó la búsqueda sistemática de ECAs(36-50) y se decidió realizar un MA de ECAs que compararon monoterapia con FARMEsc vs terapia combinada con FARMEsc.

A continuación se mencionan de manera resumida los hallazgos de las RS incluidas que evaluaron nuestros desenlaces priorizados.

- Remisión
  - En general este desenlace fue poco evaluado en los ECAs y por ende en las RS de ECAs. En las RS y en los ECAs la remisión fue evaluada principalmente por el score DAS o por el score del ACR. En la RS de NICE (32), se evaluó la remisión a través del score de ACR; y se encontró que la monoterapia con MTX vs MTX + SSZ, la probabilidad de remisión fue similar para ambos grupos (RR = 0.81; IC 95%: 0.42 a 1.58). En la misma RS, cuando se evaluó la monoterapia con MTX vs la terapia triple (MTX + SSZ + HCQ), no se encontraron diferencias en la probabilidad de remisión (RR = 1.31; IC 95%: 0.73 a 2.36).
- Respuesta
  - En la gran mayoría de los ECAs, la respuesta fue evaluada a través del score del ACR (ACR 20, ACR 50 y ACR 70) muy pocos estudios evaluaron otros scores de respuesta como el de EULAR(32-35). Este desenlace fue evaluado en dos subgrupos de pacientes: pacientes sin uso previo de FARMEsc o en pacientes con respuesta inadecuada (RI) a un FARMEsc (33, 34).
  - En los pacientes sin uso previo de FARMEsc, no se encontró un beneficio con el uso de la terapia combinada vs la monoterapia con FARMEsc; para ningún tipo de esquema de combinación: MTX vs MTX + SSZ (OR = 1.1; ICr 95%: 0.41 a 2.78), MTX vs MTX + HCQ/CQ (OR = 0.78; ICr 95%: 0.41 a 2.78). No se evaluó este desenlace para la combinación de MTX + SSZ vs SSZ o MTX + LEF vs MTX. En relación a la terapia combinada triple MTX vs MTX + HQ + SSZ se encontró un

OR = 2.32; ICr 95%: 1.17 a 4.79; que fue la única terapia combinada que demostró ser superior a la monoterapia en relación a este desenlace.

- En relación a los pacientes que han tenido previamente una respuesta inadecuada a un FARMEsc (sea que este haya sido MTX u otro FARMEsc dado como monoterapia), se encontró una mayor probabilidad de mejoría en los parámetros de respuesta (ACR50) en los pacientes que fueron tratados con terapia combinada que con monoterapia. Todas las combinaciones evaluadas: MTX vs MTX + HCQ/CQ (OR = 8.94; ICr 95%: 2.18 a 46.14); MTX vs MTX + LEF (OR = 5.69; ICr 95%: 2.23 a 16.27); y MTX vs MTX + SSZ (OR = 2.5; ICr 95%: 0.49 a 13.76) fueron superiores frente a la monoterapia para este desenlace. En relación a la terapia triple, está también demostró tener una mayor probabilidad de respuesta que la monoterapia en este grupo de pacientes (MTX vs MTX + HQ + SSZ, OR = 10.51; ICr 95%: 4.46 a 30.81).
- Actividad de la enfermedad:
  - En la gran mayoría de los ECAs, la actividad de la enfermedad fue evaluada a través del score DAS ó DAS28, muy pocos estudios evaluaron otros scores de actividad.
  - En el MA que realizamos, no se encontró diferencias en el cambio del DAS a los 6 meses (MD = -0.10; IC 95%: -0.28 a +0.09), como a los 12 meses (MD = +0.01; IC 95%: -0.71 a +0.72), ya sea que el paciente fuera tratado con terapia combina o monoterapia con FARMEsc respectivamente.
  - En relación a la comparación entre la terapia combinada con MTX + SSZ y la monoterapia con SSZ y, en las RS seleccionadas no se encontraron diferencias significativas en el cambio en el DAS en ambos tipos de terapia tanto a los 6 meses (DM = 0.00; IC 95%: -0.28 a +0.28), como a los 12 meses (DM = -0.51; IC 95%: -1.15 a +0.13)(32-35).
  - Con respecto a la comparación de la terapia combinada de MTX + SSZ vs monoterapia con MTX, en la RS de NICE del 2018(32), tampoco se encontraron diferencias significativas en el cambio del DAS a los 6 meses (DM = -0.19; IC 95%: -0.41 a +0.04) o 12 meses (MD = -0.30; IC 95%: -0.83 a +0.23) de tratamiento.
  - Con respecto a la comparación de MTX + LEF vs MTX, no se encontraron RS que evaluaran este desenlace, si se encontraron ECAs(43, 44, 48) que evaluaran esta comparación. Pero no evidenció que la combinación de MTX + LEF sea superior a la monoterapia con MTX. Si se evidenció que la combinación de MTX + LEF podrían aumentar el riesgo de hepatotoxicidad.
  - Con respecto a la terapia combinada de MTX + HCQ/CQ vs MTX como monoterapia; se encontró una RS(51) de baja calidad que encontró estudios observacionales y ECA no ciegos y con alto riesgo de sesgo que no encontró diferencias significativas entre las terapias comparadas.
  - No se encontraron ECAs que evaluaran monoterapia con otro FARMEsc distinto de MTX vs terapia combinada con FARMEsc; excepto para monoterapia con SSZ. Los resultados ya fueron mencionados líneas arriba.
- Calidad de vida
  - Este desenlace priorizado no fue evaluado en las RS ni en los ECAs.

- Funcionalidad
  - Este desenlace fue evaluado sólo en algunos ECAs. La RS de NICE realizó un MA de este desenlace. La funcionalidad fue evaluada a través del cambio en la puntuación de la escala HAQ. El cambio en la escala HAQ a los 12 meses fue semejante en los pacientes que recibieron monoterapia con SSZ vs MTZ + SSZ (MD -0.19; IC 95%: -0.52 a +0.14); asimismo, para los pacientes que recibieron monoterapia con MTX vs MTZ + SSZ, la probabilidad de obtener una mayor disminución del HAQ fue levemente superior a los 12 meses con la terapia combinada (MD +0.10; IC 95%: +0.09 a +0.11), sin embargo, esto no fue clínicamente relevante. En relación a la terapia triple (MTX + SSZ + HCQ), no se encontraron diferencias significativas en el cambio del HAQ medido a los 6 meses (MD -0.05; IC 95%: -0.30 a +0.20).
  
- Progresión radiológica
  - Sólo en pocos estudios se evaluó la progresión radiológica en los pacientes con AR. En una RS con NMA(33) evaluó este desenlace en dos subgrupos: pacientes sin antecedente de uso previo de FARMEsc y en pacientes previamente tratados con FARMEsc pero con una respuesta inadecuada a estos.
  - En los pacientes sin uso previo de FARMEsc, no se pudo evaluar este desenlace para nuestras intervenciones de interés; sólo se pudo evaluar la terapia triple vs el MTX, y no se encontraron diferencias significativas en relación a la probabilidad de progresión radiológica tratados con monoterapia o terapia triple (Cambio promedio en la escala Sharp durante un año de seguimiento: OR = +2.14; ICr 95%: -2.18 a +6.69).
  - En los pacientes que fueron tratados previamente con un FARMEsc, pero tuvieron una respuesta inadecuada (sea que este haya sido MTX u otro FARMEsc dado como monoterapia), no se encontraron estudios que evaluaran este desenlace con la terapia dual combinada vs una monoterapia. Si se obtuvieron resultados para la terapia triple, pero tampoco se encontraron diferencias significativas en relación a la probabilidad de progresión radiológica ya sea que estos pacientes fueron tratados con monoterapia o terapia triple (Cambio promedio en la escala Sharp durante un año de seguimiento: OR = +0.70; ICr 95%: -9.58 a +11.05).
  
- Efectos adversos:
  - En las RS seleccionadas se evaluaron los efectos adversos de la terapia combinada vs la monoterapia. Se encontró que los pacientes nunca antes tratados con FARMEsc, tuvieron similar probabilidad de abandono por efectos adversos ya sea que recibieran monoterapia con MTX o terapia combinada. (MTX vs MTX + HCQ/CQ: RR = 1.35, IC 95%: 0.40 a 5.26; MTX vs MTX + SSZ: RR = 1.31, IC 95%: 0.67 a 2.78; MTX vs MTX + HCQ + SSZ: RR = 0.67, IC 95%: 0.28 a 1.51). Por otro lado, en el grupo de pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a FARMEsc, la probabilidad de abandono del tratamiento por efectos adversos fue similar con la terapia combinada o con monoterapia evaluadas (MTX vs MTX + LEF: RR = 1.86, IC 95%: 0.74 a 4.68; y MTX vs MTX + SSF + HCQ: RR = 1.82, IC 95%: 0.87 a 3.92).

- En la RS de NICE (32) se evaluaron los efectos adversos para dos combinaciones. La probabilidad de abandono por efectos adversos fue similar en los pacientes tratados con monoterapia con SSZ vs MTX + SSZ (RR = 1.47, IC 95%: 0.79 a 2.75); y también fue similar para los pacientes tratados con MTX vs MTX + SSZ (RR = 1.59, IC 95%: 0.8 a 3.16)

### Certeza global de la Evidencia

Según la valoración de la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, se determinó que la certeza global para esta recomendación fue BAJA (**Anexo N° 5**)

### De la evidencia a la Recomendación

Para la elaboración de la recomendación se siguió la metodología GRADE: Marcos EtD (**Anexo N° 5**)

### Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el uso de monoterapia con FARMEsc ha demostrado tener similares resultados en relación a los desenlaces: remisión, respuesta, actividad de enfermedad, progresión radiológica y menor o igual riesgo de efectos adversos; por otro lado, el GEG-local considera tener en cuenta que los pacientes desearían tomar el menor número de medicamentos posible al inicio del tratamiento, lo que además mejoraría la adherencia; asimismo, el tomar un menor número de medicamentos se traduce en menor uso de recursos; por tal motivo se decide emitir una recomendación **a favor de** iniciar el tratamiento con monoterapia basada en FARMEsc en los pacientes con AR sin tratamiento previo. En los pacientes con tratamiento previo, se encontró similares hallazgos que los pacientes que recibieron terapia combinada, por tal motivo también en este grupo de pacientes se decide emitir una recomendación **a favor de** iniciar tratamiento en pacientes con antecedente de uso de un FARMEsc previo. Por último, en los pacientes que recibieron tratamiento previo con un FARME, pero tuvieron una respuesta inadecuada al tratamiento, se encontró un beneficio superior en los desenlaces de remisión, respuesta y actividad de la enfermedad, con el uso de terapia combinada con FARMEsc que, con monoterapia, por ello se decide emitir una recomendación **a favor** del uso de terapia combinada en pacientes con AR que usaron previamente un FARMEsc y tuvieron una respuesta inadecuada al tratamiento.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la certeza de la evidencia fue baja para el uso de la monoterapia con FARMEsc en pacientes con AR, pero analizando que los beneficios superan a los riesgos, que la gran mayoría de médicos y los pacientes desearían iniciar la monoterapia, siendo este tratamiento el más factible, se decidió emitir una recomendación **fuerte a favor** del uso de monoterapia con FARMEsc en los pacientes con AR que nunca antes habían sido tratados.
- En el caso de los pacientes que usaron previamente algún FARMEsc en el pasado, y no se reportó respuesta inadecuada al tratamiento previo, la certeza de la evidencia fue muy baja, además sólo un grupo de los médicos y los pacientes podrían preferir usar la monoterapia, pues no tendrían motivos para cambiar al no existir una respuesta inadecuada previa. Además, el uso de monoterapia en este contexto podría ser menos

costoso y factible. Por tal motivo, se decidió emitir una recomendación **condicional a favor** del uso de monoterapia en los pacientes con AR con antecedente de tratamiento previo, quienes no han reportado una respuesta inadecuada.

- Por otro lado, en los pacientes con uso previo de algún FARMEsc pero con respuesta inadecuada, la certeza de la evidencia fue baja a favor de la terapia combinada, pero el GEG-local refirió que la gran mayoría de médicos y pacientes preferiría empezar terapia combinada en este subgrupo de pacientes, además de que esta intervención no aumentaría los costos de manera significativa y seguiría siendo factible; por lo tanto, también se decidió emitir una recomendación **a fuerte a favor** del uso de terapia combinada en los pacientes con AR y uso de FARME previo pero con respuesta inadecuada al tratamiento.

#### Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

- El GEG-Local refirió la importancia que es iniciar el tratamiento con FARME tan pronto como sea posible, ya que en estudios y en consensos se ha evidenciado que es posible lograr mejores tasas de remisión, disminución de la actividad de la enfermedad, cuando se inicia el tratamiento en las primeras etapas. Es por ello, que se decidió emitir un punto de BPC, donde se hace referencia a iniciar la terapia con FARMEsc tan pronto como sea posible, idealmente dentro de los primeros 3 meses de iniciada la enfermedad.

#### Formulación de las Recomendaciones

<p><b>PICO 5</b></p> <p><b>Punto de BPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En pacientes con diagnóstico de AR, de debe iniciar la terapia con FARMEsc tan pronto como sea posible, idealmente dentro de los primeros 3 meses de iniciada la enfermedad.</li> </ul> <p><b>Recomendación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En pacientes con AR sin tratamiento previo con FARME, se recomienda iniciar tratamiento con monoterapia basada en FARMEsc.  <b>Recomendación Fuerte a favor</b>  <b>Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</b></li> <li>• En pacientes con AR sin tratamiento actual con FARME, pero con antecedente de tratamiento previo favorable con FARMEsc, se sugiere iniciar tratamiento con monoterapia basada en FARMEsc.  <b>Recomendación Condicional a favor</b>  <b>Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)</b></li> <li>• En pacientes con AR sin tratamiento actual con FARME, con antecedente de tratamiento previo con FARMEsc y respuesta inadecuada a los mismos, se sugiere iniciar tratamiento con terapia combinada basada en FARMEsc.  <b>Recomendación Fuerte a favor</b>  <b>Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</b></li> </ul>
--