

**Pregunta 7: En pacientes con Artritis Reumatoide en los que se decide administrar terapia combinada, ¿Cuál terapia combinada con FARMEsc es la clínicamente más efectiva y segura?**

**Introducción**

Los fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FARMEsc) son un grupo de medicamentos no biológicos que suprimen la actividad de la enfermedad y ralentizan la progresión radiológica en AR (AR), lo que resulta en una mejoría de los síntomas y una reducción de la discapacidad a largo plazo. (76)

Los FARMEsc se deben iniciar lo antes posible en un paciente diagnosticado con AR.(77) Existen estrategias de tratamiento que incluyen monoterapia, monoterapia secuencial, terapia combinada paralela, terapia intensiva y terapia reductora. (76) En la actualidad no está claro qué FARME o qué estrategia de tratamiento con FARME es la más efectiva, tanto para los recién diagnosticados con AR como para aquellos pacientes con AR establecida. (6)

La evidencia disponible recomienda la utilización de un FARMEsc en monoterapia que usualmente es MTX (MTX) o de algún agente alternativo como hidroxicloroquina (HCQ), LEF (LEF) o SSZ (SSZ), en caso de alguna contraindicación; sin embargo, en los pacientes resistentes a la terapia inicial o pacientes de pobre pronóstico, es usual requerir alguna de las estrategias de tratamiento alternas. (78)

En esta sección, evaluaremos cuál es la terapia combinada paralela más efectiva considerando estas a las terapias combinadas dobles y triples en el contexto de desenlaces críticos como remisión, actividad de la enfermedad, funcionalidad, erosión radiográfica y eventos adversos.

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

Para responder a la pregunta clínica se formuló la siguiente pregunta PICO:

<b>PICO N°</b>	<b>Paciente / Problema</b>	<b>Intervención / Comparación</b>	<b>Desenlaces</b>
7	Pacientes con AR	Terapia combinada con FARMEsc / Terapia combinada con FARMEsc	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisión</li> <li>• Actividad de la enfermedad</li> <li>• Funcionalidad</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Erosión radiográfica</li> <li>• Efectos adversos</li> </ul>

**Búsqueda de RS para la PICO N°7**

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 la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Graudal (79)	14	Octubre, 2010	2*	-Erosión radiográfica

\*Esta RS responde a la pregunta a partir de evidencia indirecta

### Búsqueda de ECA para la PICO N°7

Como no se encontraron RS para responder todos los desenlaces de la PICO N°7, se realizó una búsqueda sistemática de ECA publicadas como artículo científico (**Anexo N° 3**).

A continuación, se resumen las características de los ECA encontrados:

ECA	Riesgo de sesgo	Intervención y control	Número de participantes por brazo	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Ghosh 2008 (80)	Alto	Terapia combinada de SSZ y HCQ vs. terapia combinada de MTX y HCQ	N= 110 (terapia combinada de SSZ y HCQ=56, terapia combinada de SSZ y HCQ =54)	-Remisión (crítico) -Actividad de la enfermedad (crítico)
Calgunery 1999 (81)	Alto	Terapias combinadas dobles de MTX y SSZ o MTX y HCQ vs. terapia combinada triple de MTX, SSZ y HCQ	N= 120 (terapia combinada de MTX y SSZ=30, terapia combinada de MTX y HCQ=30, terapia combinada de MTX,SSZ y HCQ =60)	-Remisión (crítico) -Erosión radiográfica
Verschuere 2017 (82)	Alto	Terapia combinada de MTX y LEF vs. terapia combinada de MTX y SSZ	N= 191 (terapia combinada de MTX y LEF=98, terapia combinada de MTX y SSZ =93)	-Remisión (crítico) -Actividad de la enfermedad (crítico) -Funcionalidad (crítico) -Eventos adversos.

### Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:

#### PICO 7: terapia combinada de FARMEsc vs terapia combinada de FARMEsc:

- Remisión
  - Debido a que ninguna RS contó con este desenlace, en julio del 2019, se realizó una búsqueda de novo de ECA con los términos de búsqueda que se detallan en el Anexo N° 2. En dicha búsqueda se encontró 3 ECA para el desenlace remisión: Ghosh(80), Verschuere(82) y Calgunery(81).
  - El estudio de Ghosh et al. evaluó la terapia combinada de **SSZ y HCQ** vs. terapia combinada de **MTX y HCQ** para el desenlace remisión mediante el DAS a los 6 meses en pacientes con AR que no habían recibido FARME. Se encontró que no existe diferencia entre ambas intervenciones (RR = 1,48; IC al 95% de 0,84 a 2,62).

- El estudio de Calgunery et al evaluó las terapias combinadas dobles de **MTX y SSZ o MTX y HCQ** vs. terapia combinada triple de **MTX, SSZ y HCQ** para el desenlace remisión mediante el ACR25 a los 6 meses. Se encontró que no existe diferencia entre ambas intervenciones (RR = 0,72; IC al 95% de -0,34 a 0,009).
- El estudio de Verschuere et al evaluó la terapia combinada de MTX y LEF vs. terapia combinada de **MTX y SSZ** para el desenlace remisión el DAS a los 6 meses y a los 12 meses en pacientes con AR de pobre pronóstico. Para el DAS28 a los 6 meses, se encontró que existe un efecto a favor sobre la intervención con MTX y LEF (RR = 1,03 con un IC al 95% de 0,92 a 1,15). Para el DAS28 a los 12 meses se encontró que no existen diferencias entre ambas intervenciones (RR = 0,97 con un IC al 95 de 0,78 a 1,2).
- El GEG consideró utilizar ambos ECA y valorar su evidencia debido a que evaluaron distintas intervenciones de interés para un mismo desenlace.
- **Actividad de la enfermedad**
  - Debido a que ninguna RS contó con este desenlace, en julio del 2019, se realizó una búsqueda de novo de ECA con los términos de búsqueda que se detallan en el Anexo N° 2. En dicha búsqueda se encontró 2 ECA para el desenlace actividad de la enfermedad: Ghosh(80) y Verschuere(82).
  - El estudio de Ghosh et al evaluó la terapia combinada de **SSZ y HCQ** vs. terapia combinada de MTX y HCQ para el desenlace actividad de la enfermedad mediante el DAS28 a los 6 meses en pacientes que no habían recibido FARMEsc. Se encontró que no existió diferencias entre ambas intervenciones (MD = -0,8 con un IC de -1,4 a 0,2).
  - El estudio de Verschuere et al evaluó la terapia combinada de MTX y LEF vs. terapia combinada de **MTX y SSZ** para el desenlace actividad de la enfermedad mediante el DAS28 a los 6 meses y a los 12 meses en pacientes con AR de mal pronóstico. Para el DAS28 a los 6 meses, no se encontró diferencia entre ambas intervenciones (MD = 0,4; IC al 95% de -0,05 a 0,75). Para el DAS28 a los 12 meses, no se encontró diferencia entre ambas intervenciones (MD = -0,2 con un IC 95% de -0,24 a 0,64).
  - El GEG consideró utilizar ambos ECA y valorar su evidencia debido a que evaluaron distintas intervenciones de interés para un mismo desenlace.
- **Funcionalidad**
  - Debido a que ninguna RS contó con este desenlace, en julio del 2019, se realizó una búsqueda de novo de ECA con los términos de búsqueda que se detallan en el Anexo N° 2. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA para el desenlace funcionalidad: Verschuere(82) en pacientes que no habían recibido FARME.
  - El estudio de Verschuere et al evaluó la terapia combinada de MTX y LEF vs. terapia combinada de MTX y SSZ para el desenlace funcionalidad evaluado a partir del cambio en funcionalidad del HAQ a los 6 meses y a los 12 meses en pacientes con AR de mal pronóstico. Para el HAQ a los 6 meses, se encontró una MD de 0,1 con un IC de -0,007 a 0,27. Para el HAQ a los 12 meses, se encontró una MD de 0,1 con un IC de -0,09 a 0,29.
  - El GEG consideró utilizar este único ECA y valorar su evidencia para la realización de las recomendaciones.

- Calidad de vida
  - No se encontró evidencia disponible para este desenlace en la búsqueda sistemática de RS y de ECA con los términos de búsqueda que se detallan en el Anexo N° 2.
  
- Erosión radiográfica
  - Para este desenlace se contó con una RS: Graudal (79) que evaluó la diferencia entre la puntuación de erosión radiográfica de seguimiento con respecto a la puntuación de la radiografía basal.
  - La RS de Graudal et al (79) evaluó la terapia combinada tripe de MTX, SSZ y HCQ vs. La terapia combinada doble de MTX y HCQ para el desenlace erosión radiográfica mediante un análisis indirecto. No se encontró diferencia entre ambas intervenciones (WMD de 0,14; IC 95% de -0,003 a 0,31) con un efecto a favor para la terapia triple.
  - El GEG consideró necesario actualizar la RS de Graudal debido a que su búsqueda fue de hace más de cinco años (octubre del 2010).
  - Para actualizar la RS de Graudal, durante julio del 2019 se realizó una búsqueda de ECA desde octubre del 2010, con los términos de búsqueda que se detallan en el Anexo N° 2. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA para el desenlace de erosión radiográfica: Verschuere(82).
  - El GEG consideró que los resultados de este último ECA era similar a los de la RS de Graudal, por lo cual se optó por usar la RS de Graudal para tomar decisiones para esta pregunta.
  
- Eventos adversos
  - Debido a que ninguna RS contó con este desenlace, en julio del 2019, se realizó una búsqueda de novo de ECA con los términos de búsqueda que se detallan en el Anexo N° 2. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA para el desenlace retiro por eventos adversos: Verschuere(82).
  - El estudio de Verschuere et al (82) evaluó la terapia combinada de MTX y LEF vs. terapia combinada de MTX y SSZ para el desenlace retiro por eventos adversos en pacientes que no habían recibido FARME. Se encontró un efecto protector de MTX y LEF (RR de 0,51; IC al 95% de 0,05 a 5,4). Sobre la base de este resultado en este ECA, se encontró que no existen diferencias entre las terapias dobles para el desenlace abandono por eventos adversos.
  - El GEG consideró utilizar este único ECA y valorar su evidencia para la realización de las recomendaciones.

### **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 MUY 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 al comparar las terapias combinadas dobles de MTX y SSZ vs MTX y LEF, y de HCQ y SSZ vs. HCQ y MTX, encontramos un efecto a favor en la combinación de **MTX y SSZ en terapias dobles** para el desenlace actividad de la enfermedad a los seis meses, especialmente en pacientes con factores de pobre pronóstico; y por otra parte, que al comparar la terapias triples de **MTX, SSZ y HCQ** vs. las terapias combinadas dobles de MTX y SSZ o MTX y HCQ, encontramos un efecto a favor de las terapias triples para el desenlace remisión. Al ser estos desenlaces críticos y considerar un beneficio para los pacientes con AR y sin diferencias significativas en cuanto a efectos adversos, que podría ser preferido tanto por los médicos como por los pacientes/familiares, que serían además alternativas relativamente factibles y no costosas; se decidió formular una recomendación **a favor de** utilizar la terapia combinada doble de MTX y SSZ, y la terapia triple de MTX, SSZ y HCQ, según las características individuales de los pacientes y el criterio médico.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la certeza de la evidencia fue de muy baja, que los beneficios superan a los riesgos en escenarios específicos, siendo además el tratamiento con terapias combinadas aceptable por la mayoría de los pacientes con AR y por los especialistas, siendo relativamente factible, se decidió emitir una recomendación **condicional**.

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

- La evidencia no proporciona suficiente información respecto a la aparición de eventos adversos en la utilización de terapias combinadas; sin embargo, en el ensayo aleatorizado de Kremer et al. (83) se ha reportado una alta frecuencia de toxicidad especialmente hepática y gastrointestinal frente a la utilización de terapias combinadas de MTX con LEF. En ese sentido, se recomienda la monitorización estrecha de enzimas hepáticas y perfil hematológico. En ese sentido, cuatro guías publicadas previamente han recomendado la monitorización estrecha de aquellos pacientes en los que se utilice terapias combinadas, especialmente, en la combinación de MTX y LEF. (Ver tabla 3)
- En los pacientes en los cuales se indique la administración de HCQ o CQ, se debe siempre de realizar un estudio oftalmológico para evaluar el estatus basal de la retina y descartar alguna enfermedad oftalmológica que pueda aumentar los efectos adversos de las terapias en mención. Asimismo, también es pertinente realizar controles oftalmológicos al menos 2 veces al año para evaluar los posibles efectos adversos retinianos con esta terapia.
- La prescripción de terapias combinadas podría contemplar la reducción de la dosis de uno de los FARMEsc en un contexto de toxicidad hepática. Ello fue descrito en el estudio de Gupta(84) donde la reducción de la dosis de LEF de 20mg/día a 10mg/día en terapia combinada con MTX normalizó los niveles de enzimas hepáticas. La GPC mexicana, sugiere que se puede considerar la reducción de la dosis de alguno de los FARMEsc; sin embargo, la evidencia al respecto es limitada. El GEG considera que a criterio médico se podría reducir las dosis, siempre que haya una monitorización estrecha de la toxicidad y no haya un compromiso significativo de la eficacia del tratamiento.

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

**PICO 7**

**Recomendación:**

- En pacientes con diagnóstico de AR, se sugiere utilizar una terapia combinada doble o triple, cuando exista una respuesta inadecuada a la terapia a los 3 meses o cuando no se haya alcanzado el objetivo del tratamiento a los 6 meses.

**Recomendación Condicional a favor**

**Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**

- En pacientes con diagnóstico de AR, en los que se decide iniciar terapia combinada doble, se sugiere usar terapias basadas en MTX como las de primera elección: MTX más SSZ o MTX más LEF o MTX más HCQ.

**Recomendación Condicional a favor**

**Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)**

- En pacientes con diagnóstico de AR, en los que se decide iniciar terapia combinada triple, se sugiere usar: MTX más HCQ más SSZ.

**Recomendación Condicional a favor**

**Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)**

**Puntos de BPC**

- Se debe vigilar la toxicidad ante el uso de FARMEsc especialmente a nivel hematológico, hepático y pulmonar.
- En los pacientes en los que se decide usar HCQ, la dosis no debe ser > 5mg/kg; y si se decide usar CQ la dosis no debe ser > 2.3mg/kg.
- En los pacientes en los que se decide usar HCQ o CQ, se debe realizar siempre una evaluación oftalmológica basal y luego del quinto año de tratamiento si es que no existen factores de riesgo. Si existen factores de riesgo para enfermedad macular (enfermedad renal con tasa de filtración glomerular disminuida, uso de tamoxifeno, ingestión de dosis mayores a 5mg/kg de HCQ y mayores a 2.3mg/kg de CQ), las evaluaciones oftalmológicas deben realizarse anualmente.
- Se puede considerar la reducción de la dosis de alguno de los FARMEsc en terapias combinadas, en el contexto de toxicidad hepática siempre y cuando no haya compromiso significativo de la eficacia del tratamiento.