
**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA COMBINACION METOTREXATE
LEFLUNOMIDA EN UNA COHORTE COLOMBIANA DE PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE. ESTUDIO MULTICENTRICO**

MARIA FERNANDA CUBIDES
RESIDENTE SEGUNDO AÑO DE REUMATOLOGÍA

JOHN DARÍO LONDOÑO
ASESOR TEMÁTICO

CARLOS GRANADOS
ASESOR METODOLÓGICO

PARTICIPANTES

- **Barranquilla :**
Dr Elias Forero
Dr Mauricio Abello
Dr Juan Jose Haller
- **Bucaramanga**
William Otero
Gerardo Ramirez
- **Cúcuta**
Javier Ramirez
- **Medellín**
Jose Molina
- **Cali**
Luis Medina
Leon Felipe Jaramillo
- **Bogotá**
John Londoño
Patricia Velez
Edgardo Tobias

Maria Jose Janaut

Mario Diaz

Renato Guzmán

Unidad de Investigación Clínica y Farmacológica de la Universidad de La Sabana

- **Director Administrativo**
- Dra. Paola Rueda
- Dr. Mauricio Vargas
- **Director Médico del Proyecto**
- Dr. John Londoño
- **Asesor Farmacológico**
- Dr. Carlos Bustamante
- **Monitoreo y Coordinación**
- Ana María Santos, Mireya Garzón y Olga Torres

TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen
2. Introducción
3. Descripción del proyecto
4. Pregunta de investigación
5. Marco teórico
6. Estado del arte
7. Objetivos
8. Diseño
9. Consideraciones éticas
10. Resultados
11. Discusión
12. Conclusiones
13. Bibliografía

1. RESUMEN

La combinación metotrexate-leflunomida es eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) aunque su seguridad ha sido cuestionada.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación metotrexate-leflunomida en el tratamiento de pacientes con AR que han fallado a la terapia convencional.

Métodos: Estudio multicéntrico durante 24 semanas, con 88 pacientes. Se evaluó la actividad de la enfermedad mediante: 1. Respuesta a 7 variables establecidas por el Colegio Americano de Reumatología (ACR). 2. Protocolo europeo que examina el estado de 28 articulaciones (DAS28). 3. Formulario HAQ para la capacidad funcional articular. 4. Calidad de vida (cuestionario SF-12). La seguridad del tratamiento se evaluó mediante el registro de eventos adversos y resultados de laboratorio. **Resultados:** 72 (82%) pacientes completaron el estudio. El promedio de duración de la AR fue de 8 ± 6 años. Hubo mejoría de la enfermedad al comparar la visita basal con la final, así: Articulaciones dolorosas: $13,5\pm 4,2$; vs $3,4\pm 4,0$. Articulaciones inflamadas: $9,7\pm 4,0$; vs $3,2\pm 4,9$. HAQ: $0,91\pm 0,53$; vs $0,32\pm 0,37$. La respuesta ACR20: 55,6% vs 82%; ACR50: 33,3% vs 44,4%. ACR70: 11,1% vs 31,4%. DAS28: $5,9\pm 1,2$ vs $3,8\pm 1,5$. Hubo mejoría en la calidad de vida desde la visita 6, calidad que se mantuvo hasta el final del estudio.

Se presentaron 30 eventos adversos: 8 fueron serios y obligaron a los pacientes a retirarse del estudio: 4 por elevación de las transaminasas, 1 por diabetes insípida, 1 por erupción cutánea generalizada, 1 por descompensación de diabetes mellitus y otro por dolor osteomuscular severo.

Conclusiones: La combinación de metotrexate-leflunomida es efectiva en el tratamiento de la AR. Es una alternativa útil cuando ha fallado el tratamiento convencional. Es necesario mantener un control médico y de laboratorio estrictos.

2. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad multisistémica crónica inflamatoria que afecta principalmente las articulaciones, conduciendo a su destrucción.

Representa una gran carga para el sistema de salud. En nuestro medio los costos de tratamiento son un problema tanto para el paciente como para el sistema más aún cuando se requiere el uso de terapia biológica.

Es por eso que se deben buscar alternativas de tratamiento como la combinación metotrexate-leflunomida, la cual es utilizada por los reumatólogos colombianos en la práctica diaria, sin que esté soportada en ninguna guía de tratamiento. (1)(2) La combinación debe someterse a una evaluación metodológicamente estructurada que permita soportar la posible inclusión en una guía de tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y SU JUSTIFICACIÓN

¿Es segura y efectiva la combinación metotrexate con leflunomida en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide (AR)?

La AR es una enfermedad inflamatoria que compromete las articulaciones pequeñas y grandes y que sin adecuado tratamiento lleva a alteración de la calidad de vida y a discapacidad que puede ser permanente.

El tratamiento de la enfermedad se basa inicialmente en el control de la inflamación con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y esteroides asociados a medicamentos modificadores de la enfermedad (3), esta combinación eleva de forma significativa los costos, que le aumentan hasta 40 veces más

En Latinoamérica la mayoría de las ciudades comparten problemas sociales incluyendo pobreza y desempleo que llevan a problemas de salud pública, de educación y de violencia; de hecho, la

pobreza afecta a más de la mitad de la población, llevando a desigualdad y menor acceso a los servicios de salud y a los tratamientos de alto costo especialmente en enfermedades como la AR (4)

Recientemente nuestro grupo publicó información preliminar relacionada con el costo de la atención anual de los pacientes con AR en relación con la severidad de la enfermedad y los medicamentos utilizados. Un paciente con actividad moderada de la AR que requiera el uso de metotrexate –leflunomida tiene un gasto que oscila entre \$1821 y \$7716 dólares anuales; mientras que este mismo paciente tratado con agentes biológicos anti factor de necrosis tumoral (TNF- α) tiene un costo entre \$31931 y 123661 dólares anuales (3) . El uso de la combinación podría convertirse en una alternativa de tratamiento más económica en los pacientes con AR moderada o severa

5. MARCO TEÓRICO

La (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria poli articular simétrica que compromete principalmente las pequeñas articulaciones de las manos y los pies. La progresión de la inflamación condiciona en el tiempo la destrucción articular, diferentes grados de incapacidad funcional y marcado deterioro de la calidad de vida (5). Afecta predominantemente a mujeres en edades entre 45 y 75 años. Su prevalencia varía de acuerdo con la población estudiada; en el mundo es de 0.5 al 1% (6) En Colombia no hay un estimado real de su prevalencia, excepto por lo reportado en la población de Quibdó medida en el 0.01% (7).

Es una enfermedad importante por su impacto socio económico, por su alta morbilidad y mortalidad. La importancia de su tratamiento radica no solo en la evolución crónica de la enfermedad sino en los altos costos generados por ésta. Un punto de gran importancia es la discapacidad generada en la población laboralmente activa, la cual con un tratamiento adecuado y temprano puede evitar todas las complicaciones generadas por enfermedad

Los criterios que se usaron para clasificar los pacientes con AR fueron los del Colegio Americano de Reumatología (ACR, 1987) (8) que definían la enfermedad si se cumplían al menos 4 de los siguientes criterios:

1. Rigidez matutina de más de 1 hora
2. Artritis de más de 3 grupos articulares
3. Artritis de las articulaciones de la mano
4. Artritis simétrica
5. Nódulos subcutáneos
6. Factor reumatoide positivo
7. Cambios radiológicos con erosiones en las articulaciones.

Todos los criterios mencionados deberían tener una duración mayor de 6 semanas

En 1993 el ACR (9) seleccionó un número de variables clínicas para definir la actividad de la enfermedad que incluyeron:

- Número de articulaciones dolorosas a la presión
- Número de articulaciones inflamadas
- La escala visual análoga (EVA) de dolor por el paciente graduada de 1 a 10
- La escala visual análoga de actividad de la enfermedad por el paciente
- La escala Visual análoga de evaluación global de la enfermedad por el médico
- Evaluación de capacidad funcional con un instrumento válido para tal fin The Health Assessment Questionnaire (HAQ)
- Reactantes de fase aguda de la inflamación tales como eritrosedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva

El HAQ (10) es un cuestionario auto aplicado de 20 ítems que evalúan el grado de dificultad física auto percibida por el paciente para realizar 20 actividades de la vida diaria agrupadas en 8 áreas:

- 1 .Vestirse y asearse
- 2 Levantarse
- 3 Comer
- 4 Caminar/pasear
- 5 Higiene personal
- 6 Alcanzar un objeto por encima de la cabeza
- 7 Prensión
- 8 Otras actividades.

Cada ítem se puntúa de 0 a 3 según la siguiente escala: 0 = sin dificultad, 1 = con alguna dificultad, 2 = con mucha dificultad, 3 = incapaz de hacerlo. La puntuación final del HAQ es una media de las 8 áreas por lo que su recorrido va entre 0 (no discapacidad) y 3 (máxima discapacidad). En la AR esta escala es ampliamente usada para evaluar la discapacidad generada por la enfermedad.

La escala de disease activity score (DAS 28) (11) que evalúa la efectividad del tratamiento es ampliamente usado en Europa e involucra variables clínicas como el número de articulaciones dolorosas e inflamadas (contando 28 articulaciones en total), la valoración global de la actividad de la enfermedad por el paciente y el valor de los reactantes de fase aguda (VSG). De acuerdo con el resultado los pacientes se clasifican en remisión (valor menor a 2,6), actividad leve (entre 2,7 y 3,2), actividad moderada (entre 3,3 y 5,1) y actividad severa (> a 5,2).

Para la Calidad de Vida se utiliza el cuestionario short form survey (SF12) (12) que evalúa 8 categorías de funciones físicas y mentales con un puntaje máximo de 100 y mínimo de 0

El metotrexate es el medicamento modificador de la enfermedad de primera elección en el tratamiento de la AR. Se ha demostrado que la combinación de este con otros modificadores resulta más efectivo que su uso como monoterapia (13)

La Leflunomida es un nuevo medicamento modificador de la enfermedad aprobado formalmente para el tratamiento de la AR desde 1996 y ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de esta en varios estudios, (14,15,16).

Se ha sugerido que la combinación de metotrexate – Leflunomida es efectiva en el control de la enfermedad; sin embargo, dicha combinación no ha sido incluida en ninguna guía de manejo por la posibilidad del incremento en la frecuencia de eventos adversos hematológicos y hepáticos (17, 18 19).

El efecto de esta combinación en el control de la AR se demostró en varios estudios que incluyeron pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada al metotrexate. La combinación ha sido bien tolerada (17, 20).

En Latinoamérica no hay estudios que incluyan la combinación de Metotrexate –Leflunomida para el tratamiento de la AR sin embargo esta combinación es ampliamente usada y resulta una alternativa útil previa al inicio de la terapia biológica (17, 18, 20)

6. ESTADO DEL ARTE

Los estudios clínicos iniciales de terapia combinada de Metotrexate con otros medicamentos modificadores de la enfermedad mostraron resultados decepcionantes probablemente secundarios a las bajas dosis de Metotrexate (21, 22). Sin embargo estudios posteriores han mostrado incremento de la eficacia sin aumento significativo de los eventos adversos (17)

La Leflunomida es un medicamento modificador de la enfermedad cuya acción primaria es la inhibición de la biosíntesis de la pirimidinas, limitando así la proliferación y la activación del linfocito T (23). El metotrexate actúa por múltiples mecanismos tales como inhibición de biosíntesis de purinas, inhibición de la síntesis de poliaminas, modulación de la actividad de las citocinas, liberación de adenosina y activación de la apoptosis del linfocito T. (24)

El primer reporte de eficacia de la combinación mostró que el 57 % de los pacientes alcanzaron respuesta ACR 20 después de 9 meses de tratamiento y que ese porcentaje se mantuvo constante por los 3 meses restantes del estudio (25)

Un estudio doble ciego aleatorizado controlado con placebo, el 46,2% de los pacientes en el grupo de la combinación de metotrexate-leflunomida, y el 19,5 % de los pacientes en el grupo placebo/metotrexate alcanzaron respuesta ACR 20 a las 24 semanas de tratamiento; la respuesta ACR 50 en el grupo metotrexate – Leflunomida y en el grupo placebo/metotrexate fueron de 26,2 % y 6% respectivamente y la respuesta ACR 70 fue de 10 % y 2,3 % respectivamente (20)

En cuanto a la seguridad la combinación de Metotrexate-leflunomida, es razonablemente bien tolerada. Dentro de los efectos adversos más frecuentemente encontrados están la elevación de las transaminasas que inducen lesión hepática y síntomas gastrointestinales (17, 20, 25) .El potencial hepatotóxico de la combinación es sin duda una preocupación al momento de usarla.

En el trabajo citado (20) cuando se sustituye el placebo por leflunomida las trasaminasas se elevaron significativamente, esta elevación es aún mayor cuando la leflunomida se administró con dosis de carga de 100 mgs/día

Las elevaciones de las transaminasas se revirtieron sin intervención, con disminución de la dosis de leflunomida y se recuperó a los valores normales cuando los pacientes se retiraron del estudio.

Debe evitarse esta combinación en pacientes con enfermedad hepática o con factores de riesgo para presentar hepatotoxicidad.

7 OBJETIVOS

GENERAL

- Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento combinado metotrexate-leflunomida en una cohorte de pacientes con AR que no han respondido al tratamiento convencional

ESPECÍFICOS

- a. Evaluar la incidencia de eventos adversos con este tratamiento combinado, según datos de la historia clínica y lo encontrado en los exámenes de laboratorio
- b. Evaluar el resultado del tratamiento a través de la respuesta ACR 20 , 50 y 70 y de la respuesta medida con DAS 28
- c. Evaluar los efectos de la combinación metotrexate-leflunomida sobre la calidad de vida medida por SF-12.
- d. Evaluar los efectos sobre la capacidad funcional de la vida diaria medida por el instrumento de Evaluación de la Salud (HAQ)

8 DISEÑO

Ensayo clínico abierto no controlado y multicéntrico, fase IV post mercadeo, que evalúa el efecto de adicionar 20 mgs día de leflunomida por vía oral, con previa carga de 100 mgs día por tres días al tratamiento previo de pacientes con AR con metotrexate con dosis de hasta 20 mgs semana

1. Población.

Hombres y mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico establecido de AR de acuerdo con los criterios de clasificación del ACR (8) que asistieran de manera regular a la consulta de

Reumatología en 10 centros referencia de atención reumatológica y que permanecían con enfermedad activa a pesar de recibir tratamiento regular en los últimos tres meses. Se definió la actividad de la enfermedad de acuerdo con las recomendaciones del ACR (9)

2. Definición de los pacientes:

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años
- Clasificación clínica de su AR de acuerdo con los criterios del ACR de 1987.
- Duración de la enfermedad mayor de 12 meses y \leq de 15 años
- AR activa acuerdo con los criterios establecidos por el ACR, a pesar de tratamiento regular por 3 meses
- Se consideró tratamiento regular (\geq 3 meses) a una combinación de: antiinflamatorios no esteroideos , bajas dosis de glucocorticoides (<10 mg de prednisona/día), Metotrexate ≥ 12.5 mg semana, acetaminofén 2 gr. vía oral día, cloroquina 250 mg día o hidroxicloroquina 400 mg día.
- Se consideró como actividad de la AR :
 1. Más de 5 articulaciones inflamadas/28
 2. Diez articulaciones dolorosas/28
 3. Rigidez matutina principalmente de manos mayor de 30 minutos
 4. Velocidad de sedimentación globular ≥ 28 mm/hora o Proteína C reactiva > 0.5 mg dl.
- Capacidad de entender y desarrollar de manera precisa los diferentes formatos de evaluación tradicionalmente usados para recoger la información relacionada con calidad de vida, capacidad funcional, actividad de la enfermedad y la eficacia y seguridad terapéutica relacionado con el tratamiento
- Firma del consentimiento informado.
- Las mujeres en edad reproductiva, aceptaron el compromiso de no quedar en embarazo por el riesgo teratogénico de los tratamientos utilizados.

Criterios de exclusión:

- Voluntad expresa del paciente de no proporcionar la información relacionada con su enfermedad.
- Enfermedad ácido péptica activa, con diagnóstico de úlcera gástrica o duodenal en los últimos 6 meses, o antecedente de complicación relacionada: sangrado, estenosis o perforación.
- Paciente con comorbilidad importante que a juicio de los investigadores interfería con los resultados considerados como finales en los objetivos de este estudio.
- Diagnóstico de diabetes mellitus.
- Antecedente de consumo de alcohol, mayor a 30 cc semanal.
- Antecedente de Hepatitis viral.
- Presencia o antecedentes de enfermedad obstructiva hepática
- Inmunodeficiencia
- Tratamiento con rifampicina.
- Estados congestivos: insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, cualquier causa de hipoalbuminemia, (albumina < 3.5 gr./dl)
- Alteraciones en los exámenes de laboratorio que revelen aumento de las transaminasas por encima de 1.5 veces el control, o una creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dl, o una depuración calculada de creatinina menor al 60%, o un recuento de leucocitos menor de 3500 por mm³.
- Pacientes que hayan recibido inyecciones intraarticulares o intramusculares de glucocorticoides antes de la iniciación del estudio.
- Modificaciones en el tratamiento anti reumático previo al inicio del estudio con el metotrexato y los glucocorticoides.
- Mujeres que estando en edad reproductiva tuvieran la voluntad de quedar embarazada durante el transcurso del estudio o los dos años siguientes

Criterios de interrupción del tratamiento

- Pacientes que no hayan asistido a una o más de las visitas programadas

- Pacientes que durante el seguimiento hayan sufrido evento que de manera significativa afecte su calidad de vida o su capacidad funcional: cirugía mayor, hospitalizaciones prolongadas o trauma mayor.

Tamaño de la muestra

Bajo un muestreo por conveniencia se recolectaron 88 pacientes de 10 centros colombianos especializados de reumatología, entre de enero y diciembre de 2009

Metodología

- Todos los pacientes incluidos en el estudio se les llenaron un formulario que recolectó la información relacionada con las características demográficas y clínicas más relevantes de su enfermedad: tiempo de evolución, la edad al comienzo de los síntomas, tiempo que tomo hacer el diagnóstico y el inicio del tratamiento, la regularidad del mismo, los medicamentos recibidos y los resultados obtenidos, los antecedentes personales importantes relacionados con su enfermedad.
- El paciente debía tener un resultado de laboratorio en los últimos tres meses, previos a la firma del consentimiento que incluían: cuadro hemático y VSG, PCR, BUN, creatinina, glicemia, SGOT (AST), SGPT (ALT), fosfatasa alcalina y parcial de orina. Ver anexo formulario de recolección
- La leflunomida que se administró a los pacientes fue la fabricada por el laboratorio de PROCAPS
- Se utilizó la presentación farmacéutica de capsula de gelatina blanda, la cual ha sido aprobada para su uso en Colombia, por el Instituto Nacional de Vigilancia y Control de Medicamentos INVIMA, a través del registro 2006 M-0005987 desde el año 2006.
- Se hicieron 6 visitas a los pacientes seleccionados en todas las instituciones participantes que incluían: la visita 1 o de selección, la visita 2 o de iniciación (semana 0) a los 15 días, visita 3 a la semana 6, visita 4 a la semana 12, visita 5 semana 18 y visita 6 a la semana 24 (visita final).

- Durante el seguimiento de los pacientes, en cada una de las visitas programadas se llenó un formulario que contenía la información relacionada con la actividad de la enfermedad. También se llenaron por parte de los pacientes los instrumentos clinimétricos encaminados a determinar la calidad de vida SF-12 (12) y su capacidad funcional HAQ (10). Se hizo registro de los exámenes de laboratorio programados los cuales se debía realizar una semana antes o después de la fecha de la visita. Se hizo un seguimiento durante seis meses.

Definición de Variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	NIVELES DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERATIVA
Edad	Edad en años en el momento de la evaluación.	Cuantitativa continua	
Sexo	Descripción del sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre Mujer
Estado civil	En el momento de la evaluación.\	Cualitativa nominal politómica	Soltero Casado Separado Divorciado Viudo Unión libre
Raza	Según concepto del especialista.	Cualitativa nominal politómica	Blanca Negra Mestiza Mulata
Tiempo de evolución	Tiempo de evolución de los síntomas en años.	Cuantitativa continua	
Peso	Examen físico.	Cuantitativa continua	
Talla	Examen físico.	Cuantitativa continua	
Número de articulaciones dolorosas	Dolor a la palpación	Cuantitativa discreta	
Número de articulaciones inflamadas	Articulaciones inflamadas	Cuantitativa discreta	
Evaluación global del dolor	En una escala de 1 a 10	Cuantitativa discreta	
Evaluación global por el medico	Condición clínica del paciente	Cuantitativa discreta	
Rigidez matutina	Duración de la rigidez en minutos	Cuantitativa discreta	

Per o vsq elevada	Niveles de Proteína C	Cuantitativa discreta	
Fatiga	Duración de la fatiga en min	Cuantitativa discreta	

Actividades Realizadas

ACTIVIDAD	VISITA 1 Tamizaje	VISITA 2 Iniciación	VISITA 3 Sem 6	VISITA 4 Sem 12	VISITA 5 Sem 18	VISITA 6 Sem 24
Criterios	x	x				
Laboratorios Previo	x					
Consentimiento	x					
Ordenes de laboratorios	x	x	x	x	x	
RA test, Anti-CCP	x					
Resultados Laboratorio		x	x	x	x	
Leflunomida dosis de carga		x				
Leflunomida dosis regular			x	x	x	
Actividad de enfermedad	x	x	x	x	x	x
Clinimetría	x	x	x	x	x	x
ACR	x	x	x	x	x	x
DAS28	x	x	x	x	x	x
HAQ	X	X	X	X	X	X
Eventos adversos	X	X	X	X	X	X

Monitoreo de la seguridad

Monitorización de la función Hepática y ajuste de la dosis del medicamento.

- Durante el seguimiento la dosis de mantenimiento de leflunomida fue de 20 mg diarios vía oral, en caso de intolerancia al medicamento, la dosis a 20 mg inter diarios.
- La dosis de metotrexate podía ser incrementada a discreción del investigador, hasta un máximo de 17.5 mg semanales.
- Todos los pacientes recibieron 1 mg de ácido fólico al día
- En general para la discontinuación o ajuste de la dosis de metotrexate se siguieron las recomendaciones del ACR adaptadas en las Guías Colombianas para el tratamiento de la AR.
- Una elevación persistente de más de tres veces el valor normal de las transaminasas obligaba a la suspensión del metotrexate

- Una elevación persistente ≥ 2 pero ≤ 3 veces el valor normal de las transaminasas obligaba a una disminución de la dosis de Metotrexate a 7.5 mg semanales o una disminución de la dosis de LFN a 10 mg diarios, según decisión del investigador
- De persistir la elevación en ese rango (≥ 2 pero ≤ 3 veces el valor normal) a pesar de la modificación de la dosis de los dos medicamentos, el paciente podría ser retirado del estudio a voluntad del investigador.
- Una elevación ≥ 3 veces el valor normal de las transaminasas o de la fosfatasa alcalina, obligaba al retiro del paciente del estudio y era reportado de manera inmediata a la Unidad de investigación clínica y farmacológica (UICF) quien lo reportaba al Comité de Ética en Investigación Clínica de La Facultad de Medicina de La Universidad de La Sabana.

Análisis estadístico

Se construyó la base de datos mediante el paquete estadístico de SPSS 15.0 para Windows.

Para la presentación y análisis de variables categóricas se utilizaron distribuciones de frecuencia, porcentajes y tablas comparativas. Las comparaciones estadísticas se hicieron por Chi cuadrado, con la corrección de Yates cuando diera lugar.

Para la presentación de las variables numéricas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. De acuerdo con la distribución de normalidad de los datos se utilizaron pruebas paramétricas (t- Student) o no paramétricas (Test de Wilconson) para la comparación de los resultados. Se estableció un valor de P de significación estadística menor o igual a 0.05 e intervalos de confianza del 95%.

9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio fue realizado siguiendo las recomendaciones de la “Declaración de Helsinki”, de las “Normas de la Buena Práctica Clínica” y la Norma Tripartita ICH (Enero de 1997).

Este estudio es de riesgo mayor que el mínimo según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, y por lo tanto el Investigador Principal debía suspender la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño para la salud del sujeto en quien se realizaba la investigación.

En todos los pacientes se obtuvo consentimiento informado y se guardó la confidencialidad

El Comité de Ética en Investigación Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana aprobó la realización del estudio. (Anexo 3 carta de aprobación)

10 RESULTADOS

Características demográficas y actividad de la enfermedad: Ver Tabla 1

Tabla 1 Información general

Variables	n(%)
Población	88
Sexo H/M	10/78 (11-89)
Edad años	51.3±12.4
Edad de inicio de la enfermedad	43±12.4
Tiempo de evolución (a)	8±6.8
Tiempo para el dx (meses)	21±32
Consultas en el último año	3 (0-12)
Hospitalizaciones por AR	7(8%)
Escolaridad	
Media	60 (69%)

Profesional	27(31%)
Manifestaciones extra articulares	
Síntomas Secos	18(21%)
Nódulos Reumatoides	14 (17,1%)
Marcadores de enfermedad	
Anti CCP positivos	67 (77%)
Factor reumatoide positivo	63(72.5%)

H: hombre M: mujer Anti CCP anticuerpos anticitrulina

El 37,5 % de la población tenía un familiar con antecedente de (AR), el 7,5 % tenía antecedente de tabaquismo y el 13.7 % consumo de alcohol. Como comorbilidades asociadas el 22 % tenía hipertensión arterial, el 11,2 % enfermedad ácido péptica. El 82,5 % tenían al menos una cirugía asociada a la enfermedad articular. (Tabla 2)

Tabla 2 Antecedentes Generales

Antecedentes	n 88
Familiar con AR	24 (37,5%)
Consumo de alcohol	11 (13,7%)
Tabaquismo	6 (7,5%)
HTA	18 (22%)
No comorbilidades	32 (44,4%)
Enfermedad ácido péptica	9 (11,2%)
Cirugías por AR	66 (82,5%)

Tabla 3 Tratamiento previo

Antecedentes	n:88	Dosis Promedio
Metotrexate	88 (100%)	12, 8 mgs semana
Prednisolona	24(27,9%)	5 mgs día
Cloroquina	35 (39,9%)	250 mgs día
Tratamiento regular	55 (69.3%)	
Medicina alternativa	26 (33%)	

Cambio en la Actividad de la enfermedad

Tabla 4 Mejoría de la actividad de la enfermedad

Actividad	Basal	Semana 6	Semana 18	Semana 24
Articulaciones dolorosas	13, 4± 6	5,4 ±5	4,0±5,1	3,4± 4
Articulaciones inflamadas	9,7± 5	4,3±4	3,4±4,2	3,2±4,9
Rigidez matutina en minutos	72,5 ±57,4	29,0 ±34,2	22,7±30,4	15,6±22,2
Actividad de la enfermedad por el paciente	7,0± 2,4	4,4 ±2,2	3,3± 4,0	3,2±2,7
Actividad de la enfermedad por el medico	6,3±4,0	4,0 ±3,6	3,5±2,1	2,8± 4,3
Fatiga	5,6±2,7	3,7±2,7	3,5± 2,4	3,1± 2,3

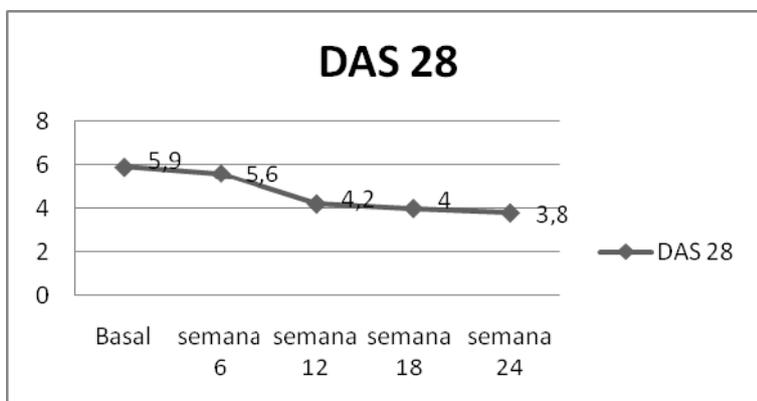
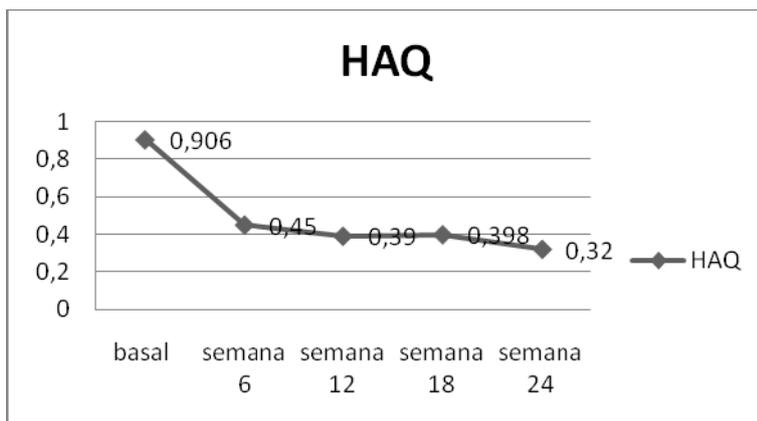
Cambio en la capacidad funcional

Luego de 24 semanas de recibir combinación de metotrexate leflunomida, la capacidad funcional de los pacientes medida por HAQ DI con un valor de $p \leq 0.05$ (Tabla5)

Tabla 5 Evaluación de la funcionalidad y actividad

	Basal	Semana 6	Semana 24	Valor de p
HAQ	0,90 ±0,53	0,45±0,41	0,32±0,37	0,005
DAS 28	5,9±1,2	5,6±5,3	3,8±1,5	0,001

Los resultados obtenidos con este instrumento (HAQ-DI) presentaron un cambio significativo hacia la mejoría funcional de los pacientes desde las primeras semanas lo cual se mantuvo hasta el final del estudio. Un total de 35 pacientes (52%) tuvieron una reducción de más de 0,5 puntos a la semana 24. Cuatro de ellos alcanzaron HAQ de cero.



Respuesta ACR

Después de la semana 6 del tratamiento combinado con metotrexate-leflunomida el 55,6 % de los pacientes alcanzó ACR 20, el 33 % ACR 50 y el 11 % ACR 70; a las 24 semanas de tratamiento el 81 % de los pacientes alcanzó el ACR 20, el 44 % ACR 50 y el 31,5 % ACR 70. Debido al tiempo del estudio, ningún paciente entro en remisión de la enfermedad

Figura 1

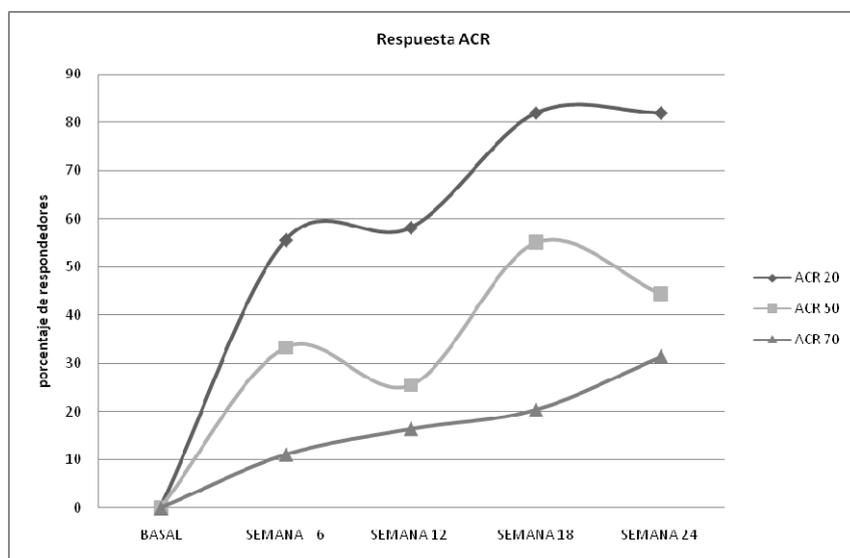


Figura 1 Porcentaje de pacientes con AR que cumplieron los criterios de respuesta ACR 20% (◆). Respuesta ACR 50 % (■) y ACR 70 (▲) durante el tiempo de seguimiento de la terapia combinada. El porcentaje de respondedores ACR20 inicio ascenso rápidamente y se mantuvo en el tiempo de seguimiento. Las respuestas ACR 50 y 70 mostraron comportamiento ascendente a medida que avanzaban las semanas del estudio.

En conclusión la terapia combinada con metotrexate y leflunomida puede ser considerada una opción terapéutica efectiva para el tratamiento de la artritis reumatoide

Seguridad

Cuatro pacientes se retiraron voluntariamente del estudio, y 4 se perdieron durante el seguimiento. Ocho pacientes fueron retirados por efectos adversos serios. Se detectaron 30 efectos adversos. Los eventos adversos más comunes fueron gastrointestinales 38% (pirosis, dispepsia, diarrea, elevación de transaminasas) respiratorios 6% (resfriado común) alopecia se notó en el 13 % de los pacientes .

Las anomalías de los exámenes de laboratorio más comunes fueron la elevación de las enzimas hepáticas .Cuatro pacientes fueron retirados del estudio por persistencia de la elevación de estas. Se les suspendieron los medicamentos y se controlaron los niveles de estas enzimas las cuales se normalizaron con la suspensión de los medicamentos y los otros 4 fueron retirados 1 diabetes insípida , 1 diabetes mellitus, 1, dolor osteomuscular, 1 toxidermia cutánea

Tabla 6 Efectos adversos serios

Efecto Adverso Serio	N:8
Elevación de transaminasas	4
Diabetes Mellitus	1
Diabetes Insípida	1
Dolor osteomuscular	1
Erupción Cutanea	1

Aumentos en los niveles de AST o ALT entre 1, 2 y 2 veces el valor normal se observó en 43 pacientes (48 %); 17 pacientes (23%) mostraron elevación de la AST y 26(35 %) mostraron elevación de la ALT. La elevación máxima permitida de tres veces el valor normal ocurrió en 8 pacientes (9%) de los cuales 4 (4,5 %) salieron del estudio. Después de la discontinuación de la medicación, la función hepática se recuperó en todos los pacientes. Todas las elevaciones entre 1, 2 y 2 veces el valor normal, se normalizaron sin ninguna intervención

Tabla 7 Total Eventos Adversos

Eventos	N	%
Elevación Transaminasas	8	26%
Alopecia	4	13%
Erupción Cutánea	2	6,6%
Dispepsia	2	6,6%
Leucopenia	1	3%
Mialgias	1	3%
Ulceras Orales	1	3%
Neumonía	1	3%
Dolor osteomuscular	1	3%
Descompensación diabetes	1	3%
Diabetes insípida	1	3%
Infección Respiratoria leve	1	3%
Trauma	1	3%
Empeoramiento de la Artritis	1	3%
Dedo en Gatillo	1	3%
Dolor Abdominal	1	3%
Elevación leve de creatinina	1	3%
Diarrea	1	3%

No se presentaron infecciones serias que requirieran hospitalización. Tampoco se presentaron infecciones oportunistas

Tabla 8 Elevación de Transaminasas

	AST	ALT	FA
Normal	48 (65%)	38 (52%)	56 (76%)
>1,2 a ≤2	17 (23,2%)	26 (35,6%)	12 (16,4)
>2 a ≤3	3 (4,1%)	6 (8,2%)	2 (2,73%)
> 3	5 (6,8%)	3 (4,1%)	0

*Total descontinuados por elevación 4

Tabla 9

Conteo de leucocitos	N
3500-2500	6
2500-1500	0
≤ 1500	1

No de pacientes que presentan alteraciones del conteo de leucocitos

11. DISCUSION

A pesar de la información creciente en los últimos años relacionada con el uso de la combinación de Metotrexate y Leflunomida en el tratamiento de la AR(18, 26), no existe ningún estudio que evalué la eficacia y seguridad terapéutica de la combinación en Latinoamericana.

En este estudio se incluyeron pacientes con AR establecida que no habían respondido adecuadamente al tratamiento con metotrexate o a la combinación de este con antimalaricos.

Los estudios clínicos iniciales de terapia combinada de Metotrexate con otros medicamentos modificadores de la enfermedad mostraron resultados decepcionantes probablemente

secundarios a las bajas dosis de metotrexate que se utilizaron, (27, 28) sin embargo en estudios posteriores se vio mejoría clínica sin aumento significativo de los eventos adversos

En un estudio (17) se demostró que la combinación es más efectiva y segura que el tratamiento solo con metotrexate o Leflunomida. El 57% de los pacientes alcanzó respuesta ACR20 después de 9 meses de tratamiento y se mantuvo constante por 3 meses más hasta la terminación del periodo del estudio. Resultados similares fueron reportados en otro estudio (25)

Los resultados obtenidos en nuestro estudio evaluados por la respuesta ACR20, 50 y 70 alcanzada a la semana 6, 18 y 24 fueron: 55,6%, 33,3%, 11,1% vs 58,2%, 25,5%, 16,4% vs 81%, 44,2%, 31,5%, respectivamente. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR20 ascendió rápidamente y se mantuvo durante el tiempo de seguimiento. Las respuestas ACR50 y 70 mostraron comportamiento ascendente a medida que avanzan las semanas del estudio. Probablemente por el corto tiempo de seguimiento ningún paciente entro en remisión de la AR, aunque hubo mejoría en el DAS 28 y el ACR desde las primeras semanas de seguimiento.

Al comparar nuestros resultados con los reportados por estudio previos, el porcentaje de respuesta ACR20, 50 y 70 fue superior. Nuestros pacientes tenían en promedio $8\pm 6,8$ años de evolución de la enfermedad y habían demostrado ser refractarios al tratamiento estable con una combinación de Metotrexate, bajas dosis de glucocorticoides, AINES y antimalaricos.

En otro estudio se encontraron (18) las respuestas ACR 20,50 y 70 mayores a los encontrados por nosotros, lo cual parece estar en relación con el tiempo de evolución de la enfermedad y el no uso previo de DMARD.

En cuanto a la respuesta medida con DAS28, en la que se considera una mejoría clínicamente significativa cuando hay cambio \geq a 1,2 respecto al valor previo; en nuestro estudio hubo mejoría desde la semana 12 hasta la semana 48, clínicamente significativos, pasando de un estado de actividad severa a leve o moderada. Estos resultados se correlacionaron con los encontrados al medir la capacidad Funcional con HAQ-DI.

La distribución de los valores de HAQ-DI basales, hasta el final del estudio mostró como la terapia combinada de (MTX) y (LFN) reduce en gran medida el deterioro funcional y la discapacidad producida por la AR a lo largo del tiempo.

La efectividad de la combinación fue también evidente en el cambio de la calidad de vida evaluada por SF-12. Hubo mejoría en todos los componentes desde la semana 6 hasta el final del seguimiento. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

En cuanto a la seguridad la combinación de metotrexate y leflunomida ésta fue bien tolerada. De los 88 pacientes que iniciaron el estudio, 72 (81,2%) completaron el periodo de seguimiento de 24 semanas, 3 pacientes retiraron el consentimiento informado y 4 se perdieron en el seguimiento, situación que estuvo en relación con el cambio de empresa aseguradora de salud (EPS). En Colombia en promedio los pacientes cambian de EPS cada 18 meses, lo cual genera inconvenientes en la continuidad de los tratamientos de los pacientes con enfermedades crónicas.

Los eventos adversos reportados en nuestro estudio fueron trastornos gastrointestinales, síntomas respiratorios, de piel y faneras. Estos efectos adversos encontrados son consistentes con los reportados en estudios previos. (17, 20)

El potencial hepatotóxico de la combinación metotrexate y leflunomida es sin duda una preocupación al momento de usarla.

En los estudios todas las elevaciones de transaminasas se revirtieron sin intervención, con disminución de la dosis o con suspensión del medicamento. En nuestro estudio el protocolo establecía la suspensión del metotrexate si había elevación mayor a tres veces el valor de las transaminasas, en caso de presentar elevación ≥ 2 pero ≤ 3 se obligaba a una disminución de la dosis de metotrexate a 7.5 mg semanales o una disminución de la dosis de leflunomida 10 mg día a decisión del investigador. El seguimiento se hizo con exámenes de laboratorio 4 y 8 semanas posteriores a la reducción o el retiro de las dosis metotrexate o leflunomida con lo cual hubo normalización de las cifras de enzimas hepáticas, como sucedió en los demás estudios.(17, 20)

La dispepsia es otro de los efectos adversos frecuente reportado entre los pacientes que reciben la combinación, la incidencia puede llegar hasta 16,7%. (20). En nuestro estudio se presento en un 6 %, teniendo en cuenta el número de pacientes aunque no se puede afirmar, este hecho parecería estar en relación con la buena tolerancia gastrointestinal de la presentación.

12 CONCLUSIONES:

La combinación de metotrexate-leflunomida puede ser considerada como una opción de tratamiento en nuestro medio para pacientes que tienen una respuesta incompleta a la monoterapia con metotrexate u otras combinaciones de este con medicamentos modificadores de la enfermedad que han resultado inefectivas o poco toleradas. El impacto económico en el sistema de salud que podría tener la combinación, como un paso previo al inicio de agentes biológicos en los pacientes refractarios a los tratamientos convencionales, requiere de validación en estudios con un mayor número de pacientes y seguimientos a largo plazo. Sin embargo en un estudio publicado de los costos médicos directos de la AR en Colombia plantea la combinación metotrexate y leflunomida como una alternativa con un valor anual promedio de US\$1381.(35)

La eficacia de los resultados en el estudio sugiere que la combinación de metotrexate-leflunomida tiene un potencial beneficio clínico con aceptable tolerabilidad, sin embargo la elevación de los niveles de enzimas hepáticas, hace necesario la realización de un control estricto de las transaminasas cuando se utilice esta alternativa terapéutica.

13. PRESUPUESTO

La unidad de proyectos especiales recibió un gran irrestricto de laboratorios PROCAPS

14 BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Latin American Rheumatology Associations of the PanAmerican League of Associations for Rheumatology (PANLAR) Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR) First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis *Rheumatology*. 2006;45:7–22
2. Grupo de Expertos de la Asociación Colombiana de Reumatología, Primer Consenso Colombiano Sobre el tratamiento de la Artritis Reumatoide Temprana, *Rev Colomb Reumatol*. 2002; 9 323- 331
3. Mora C, Díaz J, Quintana G. Costos directos de la artritis reumatoide temprana en el primer año de atención: simulación de tres situaciones clínicas en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. *Biomedica*. 2009;29:43-50.
4. Cardiel MH. First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006, 45 Suppl 2:7-22
5. Yelin E, Meenan R, Nevitt M, Epstein W. Work disability in rheumatoid arthritis: effects of disease, social, and work factors.[Abstract] *Ann Intern Med*. 1980; 93:551–6.
6. Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, Harrison BJ, Scott Symmons DP, et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum*. 2003;48:46–53
7. Anaya JM , Correa PA, Mantilla RD , Jimenez F , Kuffner T , McNicholl JM Rheumatoid arthritis in African Colombians from Quibdo. *Semin Arthritis Rheum*. 2001 31:191-8
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 31:315-24
9. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures

- for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 1993; 36:729-40.
10. Cardiel MH, Abello-Banfi M, Ruiz-Mercado R, Alarcon-Segovia D. How to measure health status in rheumatoid arthritis in non-English speaking patients: validation of a Spanish version of the Health Assessment Questionnaire Disability Index (Spanish HAQ-DI). *Clin Exp Rheumatol.* 1993; 11:117-21.
 11. Prevoo ML, Vant Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty eight joint counts . Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis . *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44 -8
 12. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol.* 1998; 51:1171-8
 13. O'DeU JR, Haire CE, Erikson N, Dymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulphasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1996;334:1287-91.
 14. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Strand V, et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol.* 1999;93:198-208.
 15. Strand V, Cohen S, Schiff FM, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med.* 1999; 159:2542-50.
 16. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in naive rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicenter trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet.* 1999;353 :259-66.
 17. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of combination treatment with methotrexate and

- leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1322-8.
18. S-S Lee, Y-W Park, JJ Park, YM Kang, EJ Nam, SI Kim, JH Lee, W-H Yoo, Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis *Scand J Rheumatol* 2009;38:11–14
 19. Vibeke Strand; Stanley Cohen, Michael Schiff, Arthur Weaver, Roy Fleischmann; Grant Cannon, Treatment of Active Rheumatoid Arthritis With Leflunomide Compared With Placebo and Methotrexate, *Arch Intern Med.* 1999.159 : 2543-50
 20. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, 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.
 21. Furst D, Luggen M, Thompson A, Coleman J. Adding leflunomide to patients with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate improves physical function and health-related quality of life [abstract]. *Arthritis Rheum* 2000;43 Suppl:344
 22. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137–41.
 23. Cherwinski HM, Cohn RG, Cheung P, Webster DJ, Xu YZ, Caulfield JP, et al. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:1043–9.
 24. Cronstein BN. Molecular therapeutics: methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum* 1996;39:1951–60
 25. Van Riel P. Leflunomide improves the clinical response in patients with active rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:695–6.
 26. Antony T, Jose VM, Paul BJ, Thomas T. Efficacy and safety of leflunomide alone and in combination with methotrexate in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Indian J Med Sci.* 2006;60:318-26.
 27. Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, McKendry RJR Jr, Berger RG, Box JH, et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the

treatment of rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1992;35:849–56

28. Williams HJ, Ward JR, Reading JC, Brooks RH, Clegg DO, Skosey JL, et al. Comparison of auranofin, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1992;35:259–69.
29. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol* 2003;30: 1182–90.