

Informe final de trabajo de investigación

Título:

Resultados del tratamiento combinado con metotrexato más leflunomida y factores que influyen en la respuesta clínica en pacientes colombianos con artritis reumatoide

Autores principales:

Andrés Felipe Cardona Cardona
Carlos Alberto Agudelo Cardona
Adriana Lucía Vanegas García

Coautores:

Edwin Antonio Jauregui Cuartas
Ana María Peralta García
Carlos Horacio Muñoz Vahos
Gloria María Vásquez Duque
Luis Alonso González Naranjo
Joaquín Roberto Rodelo Ceballos
Alba Luz León Álvarez

Especialización de Reumatología
Departamento de Medicina Interna
Universidad De Antioquia
Medellín 2023

Resumen:

Antecedentes: La combinación metotrexato y leflunomida puede considerarse en pacientes con artritis reumatoide refractaria sin factores de riesgo, sin embargo, la literatura acerca de cómo estos factores influyen en la respuesta terapéutica a la combinación es escasa.

Objetivo: Evaluar la respuesta clínica, los factores que influyen en este desenlace y las reacciones adversas de la terapia combinada de metotrexato y leflunomida en pacientes con artritis reumatoide refractaria a monoterapia.

Métodos: Estudio multicéntrico, de tipo cohorte histórica, en el cual se incluyeron pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento en monoterapia con metotrexato o leflunomida. Se registraron las variables a partir de la historia clínica electrónica al iniciar la terapia combinada, a los tres y seis meses de seguimiento. La actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento fueron evaluadas con el puntaje Disease Activity Score 28 con proteína C reactiva (DAS28-PCR) y los criterios de respuesta de la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR). Para identificar los factores asociados a la respuesta clínica se realizó un modelo de regresión logística.

Resultados: El estudio incluyó 90 pacientes. El 75% fueron de sexo femenino y el promedio de edad fue de 55 años. El 24% presentaron reacciones adversas, la más frecuente fue la elevación de aminotransferasas (10%). La mediana del DAS28-PCR basal fue de 4,0, a los tres meses 2,58, y a los seis meses 2,1. Utilizando los criterios de respuesta EULAR, el 73% de los pacientes lograron una respuesta moderada o buena a los seis meses. Se identificó a la enfermedad erosiva como aparente factor de riesgo para no tener respuesta EULAR a los tres meses de seguimiento (OR 3,37, IC 95% 1,01-11,3, $p = 0,048$). Sin embargo, no se identificó ningún factor influyente en la respuesta clínica a seis meses.

Conclusión: En los pacientes con artritis reumatoide refractarios a metotrexato o leflunomida, la combinación de ambos medicamentos logra obtener una adecuada respuesta clínica, con un perfil de seguridad aceptable. Los pacientes con enfermedad erosiva pueden representar un subgrupo con menor respuesta a la combinación, los cuales podrían beneficiarse de otra opción terapéutica.

Palabras clave:

Artritis Reumatoide; Metotrexato; Leflunomida; Resultado del Tratamiento; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Factores de Riesgo.

Abstract:

Background: Combination therapy with methotrexate and leflunomide could be considered in patients with refractory rheumatoid arthritis without risk factors. However, literature about factors influencing the therapeutic response to the combination is scarce.

Objective: This study aimed to evaluate the clinical response, the factors that influence this outcome, and the adverse reactions of the combined therapy with methotrexate and leflunomide in patients with rheumatoid arthritis.

Methods: We performed a multicenter historical cohort study, which included patients with active rheumatoid arthritis despite monotherapy treatment with methotrexate or leflunomide. The variables were recorded from the electronic medical history at the initiation of the combined therapy, at three and six months of follow-up. Disease activity and response to treatment were evaluated using the Disease Activity Score 28 with C-reactive protein (DAS28-PCR) and the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) response criteria. A logistic regression model was performed to identify the factors associated with the clinical response.

Results: The study included 90 patients. 75% were female, and the average age was 55 years. 24% had adverse reactions, and the most frequent was the elevation of aminotransferases (10%). The baseline median of DAS28-PCR was 4.0, 2.58 at three months, and 2.1 at six months. Using the EULAR response criteria, 73% of patients achieved a moderate or good response at six months. The erosive disease was identified as an apparent risk factor for not achieving a EULAR response at three months of follow-up (OR 3.37, 95% CI 1.01-11.3, $p = 0.048$). However, there were no determining factors in clinical response at six months.

Conclusion: In patients with rheumatoid arthritis refractory to methotrexate or leflunomide, the combined therapy achieves adequate clinical response with an acceptable safety profile. Patients with erosive disease may represent a subgroup with less response to the combination, who could benefit from another therapy.

Keywords:

Arthritis, Rheumatoid; Methotrexate; Leflunomide; Treatment Outcome; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Risk Factors.

Introducción:

El Metotrexato (MTX) es la terapia de primera elección para los pacientes con Artritis Reumatoide (AR) de acuerdo con las diferentes guías internacionales de tratamiento¹⁻⁵. Sin embargo, entre el 20 al 60% de los pacientes no tienen una adecuada respuesta a este medicamento⁶⁻⁹, y hasta el 25% pueden suspenderlo por efectos adversos^{9,10}, requiriendo adicionar Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) biológicos (bFARME) o FARME sintéticos dirigidos (sdFARME). No obstante, estos tratamientos pueden aumentar el riesgo de infecciones y los costos para los sistemas de salud^{11,12}.

El tratamiento en monoterapia con Leflunomida (LEF) ha demostrado mejoría de la actividad de la enfermedad y retardar la progresión del daño estructural^{13,14}, presentándose como una alternativa en pacientes que no alcanzan el objetivo terapéutico o tienen reacciones adversas al MTX. El uso de terapia combinada de MTX + LEF se ha reportado en algunos estudios como una medida previa al inicio de bFARME con respuestas clínicas favorables^{7,8,10,15-17}. Sin embargo, existe la preocupación por el riesgo de potenciar los efectos adversos graves, especialmente la hepatotoxicidad y mielotoxicidad, por lo que su uso no es recomendado en algunos países.

En Latinoamérica se ha reportado el uso de la combinación, demostrándose un descenso significativo del Disease Activity Score-28 (DAS28) y hasta el 76% de los pacientes logran criterios de respuesta del American College of Rheumatology 20 (ACR20)¹⁷. Adicionalmente, en un estudio realizado en Brasil, la combinación MTX + LEF presentó un riesgo de reacciones adversas graves similar al de MTX o LEF en monoterapia, sugiriendo con un perfil relativamente seguro de la terapia combinada¹⁸. Existe poca literatura acerca de los factores de riesgo que interfieren en la respuesta clínica y cómo se comporta la terapia combinada de MTX + LEF en población con factores de alto riesgo de progresión, como los títulos altos de factor reumatoide (FR) o de anticuerpos antipéptido citrulinado (ACPA), los reactantes de fase aguda elevados y la enfermedad erosiva.

El objetivo de este estudio fue determinar las reacciones adversas, la respuesta clínica y los factores que influyen en este desenlace, en una cohorte de pacientes colombianos con AR tratados con la combinación de MTX + LEF.

Materiales y métodos:

Participantes:

Realizamos un estudio analítico, retrospectivo, longitudinal, tipo cohorte histórica en el Hospital San Vicente Fundación (HSVF) de Medellín y en Riesgo de Fractura CAYRE IPS en Bogotá, Colombia. Se identificaron las historias clínicas en la base de datos de ambas instituciones utilizando los diferentes códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) para artritis reumatoide (M053, M058, M059, M060, M068 y M069), seleccionando los pacientes con los medicamentos de interés, en el periodo de tiempo comprendido entre enero del 2010 y diciembre del 2021.

Los criterios de inclusión fueron: tener una edad mayor de 18 años; cumplir los criterios de clasificación de AR de la ACR/European Alliance of Associations for Rheumatology, (EULAR) del año 2010¹⁹; no tener respuesta al tratamiento en monoterapia con MTX o LEF definido como la ausencia de disminución del DAS28 con proteína C reactiva (DAS28-PCR) en al menos 0,6 puntos con respecto al basal o la persistencia del mismo por encima de 5,1 puntos a pesar de una dosis de 15 mg semanales de MTX o 20 mg diarios de LEF por al menos tres meses); recibir la combinación de MTX + LEF por lo menos por seis meses; tener historia clínica de seguimiento por consulta externa a los tres y seis meses del inicio de la combinación.

Los criterios de exclusión fueron: recibir tratamiento concomitante con antimalárico, sulfasalazina, bFARME, sdFARME o dosis de prednisolona mayor de 10 mg día (o equivalentes); la sobreposición de otras enfermedades autoinmunes, cáncer o infecciones que pudieran interferir en el desenlace del estudio; y tener datos clínicos o exámenes incompletos en el seguimiento a los tres y a los seis meses. Las modificaciones en la dosis de metotrexate a los tres meses de seguimiento ante falta de respuesta o reacciones adversas no fueron un criterio de exclusión, pero sí lo fue la adición de otros tratamientos.

Variables

Las variables recolectadas fueron la edad, el sexo, el tiempo desde el diagnóstico de la AR, los títulos de factor reumatoide (FR) por la técnica de turbidimetría látex, los anticuerpos antipéptido citrulinado (ACPA) por el método micro *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (microELISA), la presencia de erosiones (cualquier erosión en las radiografías de manos o pies que fuera registrada en la historia clínica por el reumatólogo tratante), el uso previo de MTX o LEF en monoterapia, la dosis de los medicamentos, la vía de administración de metotrexato, las reacciones adversas a la combinación (intolerancia gastrointestinal, úlceras orales o mucositis, elevación de aminotransferasas, alopecia, leucopenia, nodulosis, reacción alérgica, infecciones) y la necesidad de suspender la combinación (uno de los dos medicamentos o ambos) por una reacción adversa. Adicionalmente, hemograma, creatinina, aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), proteína C reactiva (PCR), eritrosedimentación (VSG) al momento del inicio de la combinación, al seguimiento a los tres y seis meses. Los desenlaces que se evaluaron fueron respuesta a la terapia según el reumatólogo tratante, el DAS28-PCR y sus componentes²⁰, y criterios de respuesta EULAR utilizando el DAS28-PCR²¹ (herramienta de uso rutinario en las instituciones donde se realizó el estudio) en las consultas de control. Los participantes con pérdida de la información relacionada con el desenlace de interés en uno de los dos momentos del seguimiento no fueron excluidos, se analizaron con el dato que si estuviera registrado en la historia electrónica.

Cálculo de la muestra

Se calculó un tamaño de muestra de 70 pacientes con la fórmula de diferencia de proporciones, considerando un α de 0,05, un poder de 80%, utilizando una proporción descrita para pacientes con falla terapéutica a MTX en AR del 54.9%²² y una falla terapéutica a tratamiento combinado del 24%¹⁷. Teniendo en cuenta la posibilidad de pérdida de datos en cuanto al desenlace por la ausencia de su registro en la historia clínica electrónica, se decidió recolectar por lo menos un 20% más de la muestra calculada como estrategia de contingencia ante las pérdidas.

Análisis de los datos:

Las variables categóricas fueron descritas en frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se describieron con medidas de tendencia central y de dispersión, la media y la desviación estándar (DE) para aquellas variables con distribución normal, mediana y rango intercuartílico (RIC) para aquellas variables con distribución diferente a la normal.

Para evaluar el cambio en el tiempo de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon (dado que no tenían distribución normal) y para las variables cualitativas se utilizó la diferencia de proporciones para datos emparejados. Desarrollamos un modelo de regresión logística para identificar los factores de riesgo para la ausencia de respuesta por criterios EULAR ajustado por edad, sexo, títulos de factor reumatoide, títulos de ACPA y presencia de erosiones óseas. Adicionalmente, se realizó una regresión lineal múltiple para identificar los factores de riesgo que afectan el cambio del DAS28-PCR a los tres y seis meses, ajustado por las mismas variables de la regresión logística. El análisis estadístico se realizó con el programa Stata versión 16. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como significativo.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el comité de ética de ambas instituciones y sigue las normas establecidas por la Declaración de Helsinki 2013. Dado que el estudio se realizó a partir de la revisión de historias clínicas no requirió consentimiento informado.

Resultados:

Se revisaron 2.291 registros médicos de los cuales 90 pacientes (3,9%) fueron incluidos en el estudio, 31 (34%) del HSVF de Medellín y 59 (66%) de CAYRE de Bogotá. Los demás pacientes fueron excluidos principalmente por uso concomitante de bFARME o datos incompletos en el seguimiento. En la **Tabla 1** se describen las principales características basales de los pacientes incluidos en el estudio. La relación mujer:hombre fue de 5:1. Las reacciones adversas a la terapia se presentaron en aproximadamente un cuarto de los pacientes (**Tabla 1**). No se presentaron reacciones alérgicas ni infecciones con la combinación MTX + LEF.

En la **Tabla 2** y en la **Tabla S1** del material suplementario se resumen las diferentes variables de laboratorio y el DAS28-PCR al iniciar la combinación MTX + LEF, a los tres y seis meses. En el seguimiento se presentó pérdida de la información para el cálculo del DAS28-PCR del 16% y 3% de los casos en el seguimiento a tres y seis meses, respectivamente. Además, para el cálculo de la respuesta por criterios EULAR hubo pérdida del 19% de los casos en el seguimiento a tres meses y del 11% a 6 meses. Las categorías de moderada actividad y alta actividad del DAS28-PCR tuvieron una disminución progresiva en el seguimiento. Por el contrario, la categoría de remisión y la de baja actividad de la enfermedad presentaron un aumento progresivo (**Figura 1 y Tabla S1**). Se identificó buena respuesta según el criterio del reumatólogo tratante en 78% de los pacientes. Adicionalmente, se obtuvo respuesta según criterios EULAR moderada o buena en el 73% de los casos a los tres meses, y en el 83% de los casos a seis meses (**Figura 2 y Tabla S1**).

Al comparar los pacientes con ninguna respuesta por criterios EULAR con aquellos con respuesta moderada o buena, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características generales o de la enfermedad (**Tabla 3 y Tabla 4**). Adicionalmente, la regresión logística ajustada identificó a la enfermedad erosiva como aparente factor de riesgo para no tener respuesta por criterios EULAR a los tres meses de seguimiento, pero no se presentó a los seis meses (**Tabla 3 y 4**). En la regresión lineal múltiple para el desenlace del cambio del DAS28-PCR, no se identificaron factores de riesgo significativos (**Tabla S2**).

Discusión:

El presente estudio encontró que el tratamiento combinado con MTX + LEF en pacientes con AR previamente refractarios a MTX o LEF en monoterapia, obtuvo una respuesta clínica en la mayoría de los pacientes. Además, este estudio identificó que los pacientes con enfermedad erosiva presentan tres veces más riesgo de no responder a la combinación en el seguimiento.

El reporte de la cuenta de alto costo colombiana de AR para el 2021 mostró que, en los casos prevalentes en tratamiento con FARME convencionales, la combinación de MTX + LEF se usó en el 20% de los casos²³. Estos datos son similares a lo descrito en Brasil donde se usa la combinación en el 13.3% de los pacientes con AR²⁴. Esta alternativa podría ser relevante en países con alta incidencia de tuberculosis, como lo son Brasil, Perú, México y Colombia,²⁵ en los cuales el riesgo de esta infección podría aumentar si se utiliza un FARME biológico¹². Además, existen barreras para el acceso a la consulta de reumatología y la terapia biológica en Latinoamérica, descritas en otras publicaciones⁶.

La respuesta a la terapia combinada con estos dos FARME se ha demostrado previamente en estudios observacionales y ensayos clínicos^{7,8,10,11,15}. Sin embargo, los resultados en cuanto a esa respuesta clínica han sido variables en las diferentes publicaciones, con diversos desenlaces evaluados.

Kremer et al⁸, en un ensayo clínico con 263 pacientes, aleatorizado, controlado con placebo, y con seguimiento a 24 semanas, encontraron que la combinación MTX + LEF obtuvo respuesta ACR20 en el 46,2% vs 19,5% en el grupo MTX + placebo. Estas diferencias persistieron en la extensión del estudio a 48 semanas de seguimiento¹⁰.

De forma similar, se ha evidenciado respuesta clínica en estudios observacionales con muestras menores. En un estudio realizado en Corea del Sur⁷, 65 pacientes con AR recibieron la combinación de interés por 20 semanas, obteniendo respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en el 71,6%, 50% y 32,4%, respectivamente.

En un estudio retrospectivo realizado en Panamá²⁶, con 278 pacientes refractarios a MTX, la adición de LEF al tratamiento logró llevar a un puntaje de DAS28 correspondiente a remisión en el 35,8%, y de baja actividad de la enfermedad en el 35,2%. En nuestra cohorte, encontramos resultados disímiles comparando con el estudio panameño, con mayor porcentaje de pacientes que lograron la remisión (67%) y una proporción menor de pacientes en baja actividad de la enfermedad (10%).

En contraparte, en un análisis retrospectivo de una cohorte brasileña con 113 pacientes con AR, compararon el uso de LEF en monoterapia vs la combinación, sin detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al evaluar la media del DAS28 a los 6 y 12 meses de seguimiento²⁷.

En Colombia, Londoño et al¹⁷, en un estudio abierto y multicéntrico, evaluaron la efectividad y seguridad de la combinación MTX + LEF en pacientes con AR activa. De los 72 pacientes que culminaron el seguimiento a 24 semanas, la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 se obtuvo en el 76%, 67,1%, y 23,9%, respectivamente. El puntaje de actividad de la enfermedad, utilizando el DAS28, pasó de un valor basal de 5,8 (DE ± 1,2) a 3,8 (DE ± 1,6) ($p < 0,001$) a la semana 24, logrando menos porcentaje de pacientes en remisión que al comparar con nuestro estudio. Esta diferencia podría explicarse por una actividad basal menor en nuestra cohorte.

Estas publicaciones reflejan la discordancia entre los diferentes desenlaces evaluados. En el presente estudio se utilizó el DAS28-PCR y los criterios de respuesta EULAR. No obstante, hay buena correlación entre estos últimos criterios de respuesta y los criterios ACR²¹.

En cuanto a la evaluación de factores de riesgo, Sakellariou et al¹¹, realizaron un estudio retrospectivo en Grecia con 15 pacientes con AR temprana, que recibieron la terapia de interés, previamente refractarios a MTX. En este estudio identificaron que el 67% tenían por lo menos un factor de pobre pronóstico (FR positivo, DAS28 > 5,1, o enfermedad erosiva), en quienes se logró buena respuesta EULAR en el 30%, vs 80% en aquellos sin factores de riesgo. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En un estudio retrospectivo realizado por Hodkinson et al¹⁵, con 194 pacientes Sudafricanos (99% de etnia afrodescendiente) que recibieron la combinación de MTX + LEF, el 42% y 44% lograron una respuesta moderada y buena por criterios EULAR, respectivamente. Estos hallazgos difieren de nuestros datos donde encontramos moderada respuesta EULAR en el 15% y buena en el 68%, a pesar de que tenían un DAS28 basal similar al de nuestra cohorte. Adicionalmente, en el estudio sudafricano, se identificó que aquellos pacientes con DAS28 basal < 5,5 puntos lograron remisión o baja actividad de la enfermedad en el 84,3%, vs 15,6% en aquellos pacientes con DAS28 basal > 5,5 ($p = 0,01$), por lo que los autores lo consideraron un posible factor predictor de la respuesta al tratamiento. No encontraron asociaciones significativas con los títulos de FR, ACPA, o enfermedad erosiva¹⁵, a diferencia de nuestro estudio donde esta última variable si fue significativa solo a los tres meses de seguimiento.

Las medianas de la VSG y PCR se encontraban en rango de normalidad, tanto en el momento basal como en el seguimiento, probablemente en respuesta al previo uso de monoterapia con MTX o LEF, o el uso concomitante de glucocorticoides a baja dosis, lo que resalta que los participantes incluidos en este estudio eran refractarios al iniciar el estudio a pesar de la normalización de los reactantes de fase aguda. Es llamativo en los resultados de la presente investigación el hallazgo de la enfermedad erosiva como factor de riesgo para la no respuesta al tratamiento, solo en la evaluación a los tres meses, pero no a los seis meses. Esto podría deberse a que los pacientes con enfermedad erosiva tienen una respuesta más lenta a esta terapia, o a que se requiere un tratamiento acumulado más prolongado para alcanzar el efecto terapéutico. Adicionalmente, el tiempo de evolución de la enfermedad pudiera ser un factor determinante, pero no fue significativo en el presente estudio.

Aunque la evidencia de la efectividad de la terapia combinada es amplia, como se describió en los párrafos previos, también se han descrito la frecuencia de las reacciones adversas a esta terapia, las cuales también han presentado frecuencias relativas variables.

Bredemeier et al¹⁸, tomaron los datos de seguridad de la combinación MTX + LEF del estudio BiobadaBrasil, un estudio multicéntrico, longitudinal, que evalúa la seguridad de los FARME en Brasil. En su publicación, estos autores incluyeron 452 pacientes con la combinación terapéutica descrita y reportaron una tasa de reacciones adversas totales de 26,5 por 100 pacientes/año. Entre ellas, las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciosas, gastrointestinales, hepáticas y hematológicas (tasa de 10,8, 1,9, 1, y 0,9 por 100 pacientes/año, respectivamente). El riesgo de reacciones adversas graves para la combinación no fue superior al compararlo con el grupo de MTX o LEF (HR 1.00, IC95%: 0.76 - 1.31, P = 0.98).

En una revisión sistemática y metaanálisis en red, Hazlewood et al¹⁶ encontraron que, en los pacientes con respuesta inadecuada a MTX, la combinación de interés tuvo un riesgo mayor de elevación de aminotransferasas (RR 4,75, IC95%: 1.16 - 20.7). Sin embargo, la probabilidad de suspender la combinación por eventos adversos no fue diferente a la monoterapia con MTX (RR 1,86, IC95%: 0,74 - 4.68).

En contraparte, Bird et al²⁸ realizaron un estudio multicéntrico, retrospectivo, para evaluar la seguridad de la combinación de MTX + LEF en AR. Estos autores detectaron anomalías en la función hepática en el 12%, 14%, y 19% en el grupo de monoterapia con MTX, monoterapia con LEF, y de la combinación, respectivamente; considerando que este evento adverso es similar en los pacientes que reciben los medicamentos en monoterapia como en aquellos con la combinación.

En el estudio colombiano previamente descrito¹⁷, la combinación MTX + LEF presentó 30 eventos adversos en total, sin presentar reacciones adversas graves. Las reacciones adversas gastrointestinales se presentaron en el 12%, elevación de las transaminasas en el 10%, compromiso infeccioso respiratorio en el 6%, y alopecia en el 13%. No obstante, en nuestro estudio la frecuencia de estas reacciones adversas fue inferior, a excepción de la elevación de las transaminasas que también se presentó en el 10% de los pacientes. Llamativamente, nuestra cohorte no presentó reacciones adversas infecciosas, pero puede deberse a un sesgo de registro dado que estos motivos de consulta se presentan más al servicio de urgencias, generando un subregistro en la consulta de reumatología. Además, el tiempo de seguimiento puede considerarse corto para evaluar este subgrupo de reacciones adversas.

Entre las fortalezas del presente estudio se resalta que es un estudio multicéntrico, en dos de las principales ciudades del país, con una cohorte de pacientes colombianos con características extrapolables a la población general. Además, un análisis ordenado de las variables, y el registro de un desenlace previamente respaldado por la literatura como el cambio en el DAS28-PCR y los criterios de respuesta EULAR.

En cuanto a las limitaciones, en este estudio se encuentran aquellas inherentes del análisis de una cohorte retrospectiva, incluyendo la pérdida de casos debido a la información incompleta

registrada en las historias clínicas, efecto disminuido por la ampliación de la muestra. Adicionalmente, la muestra resultante de pacientes sin respuesta clínica podría considerarse pequeña para el estudio de factores de riesgo y el tiempo de seguimiento puede ser corto para evaluar las posibles reacciones adversas.

A futuro, se requieren estudios prospectivos, idealmente ensayos clínicos, que evalúen a profundidad los posibles factores predictores de la respuesta a la terapia combinada MTX + LEF, y estudios de la vida real que permitan documentar de forma amplia las reacciones adversas a esta combinación terapéutica.

Conclusión:

En pacientes con AR refractarios a monoterapia con MTX o LEF, la combinación de ambos medicamentos logra obtener mejoría en la respuesta clínica, y podría ser una estrategia terapéutica útil antes de instaurarse un tratamiento con bFARME o sdFARME, excepto en pacientes con enfermedad erosiva. Esta opción terapéutica es relevante considerando la alta incidencia de tuberculosis en Latinoamérica y las barreras de acceso a los bFARME o sdFARME.

Tablas y figuras:

Tabla 1. Características demográficas, tratamiento y reacciones adversas basales de los pacientes con artritis reumatoide.

Características	n = 90
Características sociodemográficas	
Edad (años), media (\pm DE)	55 (13)
Femenino, n (%)	75 (83)
Etnia	
Mestiza, n (%)	88 (97,8)
Afrolatinoamericano, n (%)	2 (2,2)
Características de la enfermedad	
Tiempo desde el diagnóstico (meses), mediana (RIC)	8,5 (4 - 13)
Positividad para FR, n (%)*	81 (90)
Títulos del FR, mediana (RIC)	83,5 (36,7 - 220)
Positividad para ACPA, n (%)**	72 (80)
Títulos del ACPA, mediana (RIC)	250 (116 - 500)
Enfermedad erosiva, n (%)	28 (31)
Características del tratamiento	
Uso previo de metotrexate en monoterapia, n (%)	49 (54)
Tiempo en monoterapia con metotrexate, mediana (RIC)	14 (6 - 45)
Dosis semanal de metotrexate (mg/semana), mediana (RIC)	15 (15 - 20)
Vía de administración del metotrexate	
Vía oral, n (%)	38 (78)
Vía subcutánea, n (%)	11 (22)
Tiempo con la terapia combinada MTX + LEF, mediana (RIC)	15 (9 - 24)
Reacción adversa al tratamiento combinado, n (%)	
Elevación aminotransferasas, n (%)	9 (10)
Elevación mayor a 3 veces el LSN, n (%)	4 (4,4)
Elevación mayor a 5 veces el LSN, n (%)	2 (2,2)
Elevación mayor a 10 veces el LSN, n (%)	0
Terapia suspendida por elevación de transaminasas, n (%)	3 (3,3)
Intolerancia gastrointestinal, n (%)	5 (5,6)
Alopecia, n (%)	3 (3,3)
Úlceras o mucositis, n (%)	2 (2,2)
Leucopenia, n (%)	2 (2,2)
Nodulosis, n (%)	1 (1,1)
Suspensión de la terapia combinada por reacción adversa	16 (18)

* De un total de 88 pacientes con medición del FR

** De un total de 83 pacientes con medición del ACPA

ACPA: anticuerpos antipéptido citrulinado; DAS28-PCR: Disease Activity Score 28 con proteína C reactiva; FR: factor reumatoide; LSN: límite superior normal del laboratorio; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 2. Características de laboratorio y DAS28-PCR basales y en el seguimiento a 3 y 6 meses.

Características	Basal	A los 3 meses	A los 6 meses
Laboratorios, mediana (RIC)			
PCR (mg/dl)	0,42 (0,13 - 0,99)	0,23 (0,11 - 0,95)	0,25 (0,11 - 0,59)
VSG (mm/h)	16 (7 - 27)	15 (7 - 25)	12 (7 - 22)
AST (U/L)	19 (16 - 24)	20 (16 - 27)	21 (17 - 28)
ALT (U/L)	20 (15 - 26)	22 (17 - 37)	22 (18 - 32)
Creatinina (mg/dL)	0,73 (0,65 - 0,80)	0,74 (0,64 - 0,84)	0,71 (0,68 - 0,80)
Leucocitos (/μL)	7.550 (6.210 - 8.910)	6.440 (5.040 - 7.610)	6.050 (4.860 - 7.200)
Neutrófilos (/μL)	4.690 (3.530 - 6.490)	4.045 (2.870 - 5.090)	3.715 (2.780 - 4.465)
Linfocitos (/μL)	1.785 (1.430 - 2.200)	1.560 (1.200 - 2.100)	1.400 (1.240 - 1.990)
Hemoglobina (gr/dl)	13,9 (13,2 - 14,6)	14,0 (12,8 - 14,5)	13,8 (13,0 - 14,6)
Plaquetas (/1.000μL)	317 (268 - 377)	297 (258 - 365)	286 (246 - 336)
Puntaje de actividad de la enfermedad, mediana (RIC)			
DAS28-PCR (puntos) [†]	4,0 (3,6 - 4,7)	2,6 (1,8 - 3,8)	2,1 (1,7 - 3,1)

[†]El registro del DAS28-PCR se obtuvo en 76 (84,4%) participantes al seguimiento a 3 meses y 87 (97%) participantes al seguimiento a 6 meses.

ALT: alanino transferasa; AST: aspartato transferasa; DAS28-PCR: Disease Activity Score 28 con proteína C reactiva; RIC: rango intercuartílico; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla 3. Comparación entre los grupos según respuesta EULAR a 3 meses y regresión logística

Características	Ninguna n = 20 (22)	Moderada/ Buena n = 53 (59)	Modelo sin ajustar			Modelo ajustado		
			OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (años), media (±DE)	57,0 ± 12,2	55,4 ± 13,6	1,01	0,97 - 1,05	0,659	1,00	0,96 - 1,04	0,963
Femenino, n (%)	15 (75)	45 (85)	1,88	0,53 - 6,61	0,44	1,61	0,37 - 6,96	0,522
Enfermedad erosiva, n (%)	9 (45)	12 (23)	2,79	0,94 - 8,32	0,065	3,37	1,01 - 11,3	0,048
Títulos del FR, mediana (RIC)	52 (28 - 307)	117 (37 - 266)	1,00	0,99 - 1,01	0,481	1,00	0,96 - 1,05	0,963
Títulos del ACPA, mediana (RIC)	408 (148 - 500)	199 (69 - 500)	1,00	0,99 - 1,01	0,403	1,00	0,99 - 1,01	0,611

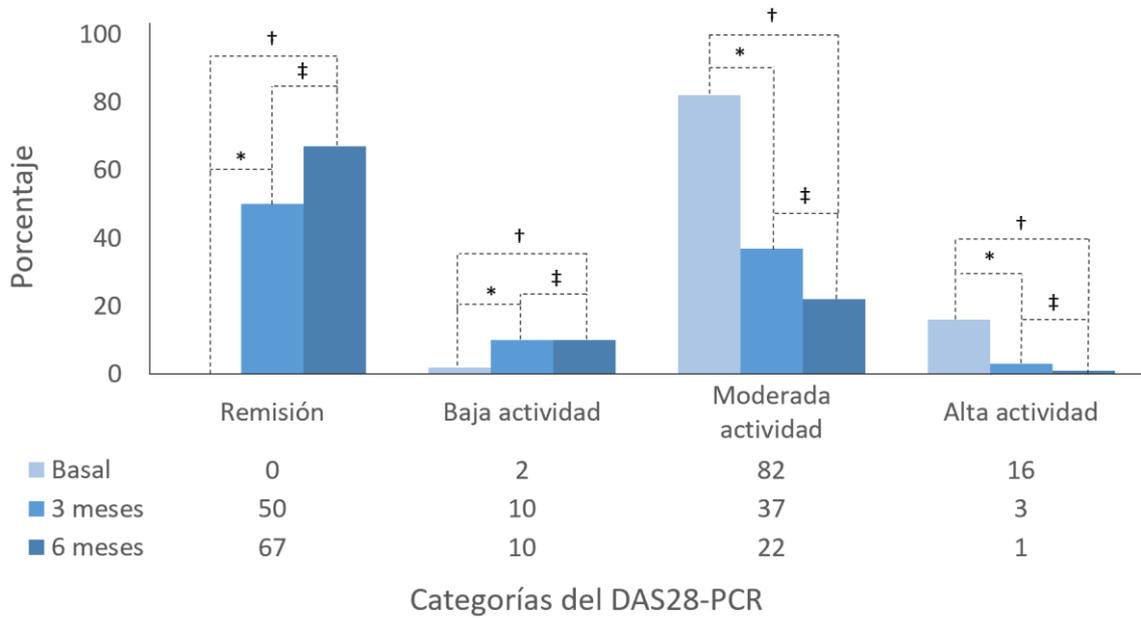
ACPA: anticuerpos antipéptido citrulinado; EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology; FR: factor reumatoide; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 4. Comparación entre los grupos según respuesta EULAR a 6 meses y regresión logística

Características	Ninguna n = 14 (16%)	Moderada/ Buena n = 66 (73)	Modelo sin ajustar			Modelo ajustado		
			OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (años), media (±DE)	56,8 ± 10,3	54,3 ± 13,6	1,02	0,97 - 1,06	0,525	1,01	0,97 - 1,06	0,582
Femenino, n (%)	11 (79)	57 (86)	1,72	0,40 - 7,42	0,462	1,87	0,39 - 8,84	0,431
Enfermedad erosiva, n (%)	3 (21)	22 (33)	0,54	0,14 - 2,16	0,388	0,53	0,12 - 2,30	0,395
Títulos del FR, mediana (RIC)	45 (29 - 366)	89 (37 - 255)	1,00	0,99 - 1,01	0,373	1,00	0,99 - 1,01	0,488
Títulos del ACPA, mediana (RIC)	378 (199 - 452)	343 (108 - 500)	1,00	0,99 - 1,01	0,544	1,00	0,99 - 1,01	0,434

ACPA: anticuerpos antipéptido citrulinado; EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology; FR: factor reumatoide; RIC: rango intercuartílico.

Figura 1. Respuesta por DAS28-PCR



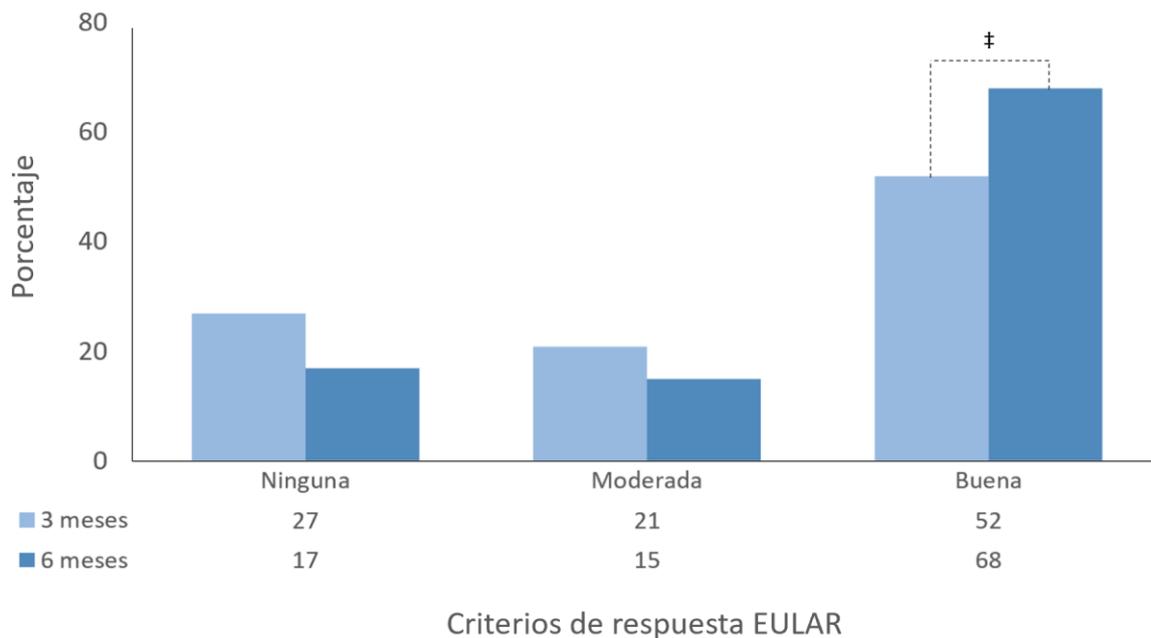
* Diferencia estadísticamente significativa entre el valor basal y el valor de los 3 meses

† Diferencia estadísticamente significativa entre el valor basal y el valor de los 6 meses

‡ Diferencia estadísticamente significativa entre el valor de los 3 meses y el valor de los 6 meses

DAS28-PCR: Disease Activity Score 28 con proteína C reactiva.

Figura 2. Respuesta por criterios EULAR



‡ Diferencia estadísticamente significativa entre el valor de los 3 meses y el valor de los 6 meses

EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology

Referencias:

1. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(7):1108-1123. <https://doi.org/10.1002/art.41752>.
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):685-699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
3. Cardiel MH, Díaz-Borjón A, Vázquez del Mercado Espinosa M, Gámez-Nava JI, Barile Fabris LA, Pacheco Tena C, et al. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología Clínica* 2014;10(4):227-240. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.10.006>.
4. Mota L, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte A, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol* 2018;58(1):2. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0005-0>.
5. Toro-Gutiérrez CE, Arbeláez-Cortés Á, Fernández-Aldana AR, Mejía-Romero RA, Méndez Patarroyo P, Quintana L G, et al. Guía de práctica clínica para la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con artritis reumatoide. Asociación Colombiana de Reumatología, 2022. *Rev Colomb Reumatol* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.02.001>.
6. Burgos-Vargas R, Catoggio LJ, Galarza-Maldonado C, Ostojich K, Cardiel MH. Current therapies in rheumatoid arthritis: a Latin American perspective. *Reumatol Clin* 2013;9(2):106-12. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2012.09.001>.
7. Lee SS, Park YW, Park JJ, Kang YM, Nam EJ, Kim SI, et al. Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009;38(1):11-4. <https://doi.org/10.1080/03009740802360632>.
8. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, 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(9):726-33. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-9-200211050-00007>.
9. Gomides APM, de Albuquerque CP, Santos ABV, Amorim RBC, Bértolo MB, Júnior PL, et al. Causes of synthetic disease-modifying drug discontinuation in rheumatoid arthritis: Data from a large real-life cohort. *PLoS One* 2019;14(3):e0213219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213219>.
10. Kremer J, Genovese M, Cannon GW, Caldwell J, Cush J, Furst DE, et al. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(8):1521-31.
11. Sakellariou GT, Sayegh FE, Kapetanios GA, Berberidis C. Efficacy of leflunomide addition in relation to prognostic factors for patients with active early rheumatoid arthritis failing to methotrexate in daily practice. *Clin Rheumatol* 2012;31(1):163-7. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1842-y>.
12. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):1101-1136. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210708>.
13. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of

- rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2019;15(3):133-139. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.020>.
14. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(6):655-65. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.6.655>.
 15. Hodkinson B, Magomero KR, Tikly M. Combination leflunomide and methotrexate in refractory rheumatoid arthritis: a biologic sparing approach. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016;8(5):172-179. <https://doi.org/10.1177/1759720x16664324>.
 16. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *Bmj* 2016;353:i1777. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1777>.
 17. Londono J, Santos AM, Santos PI, Cubidez MF, Guzman C, Valle-Oñate R. Therapeutic efficacy and safety of methotrexate + leflunomide in Colombian patients with active rheumatoid arthritis refractory to conventional treatment. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(6):837-45. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042012000600003>.
 18. Bredemeier M, Ranza R, Kakehasi AM, Ranzolin A, da Silveira IG, Ribeiro ACM, et al. Safety of the Methotrexate-leflunomide Combination in Rheumatoid Arthritis: Results of a Multicentric, Registry-based, Cohort Study (BiobadaBrasil). *J Rheumatol* 2021;48(10):1519-1527. <https://doi.org/10.3899/jrheum.201248>.
 19. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569-81. <https://doi.org/10.1002/art.27584>.
 20. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, Pincus T. A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32(5):531-7. <https://doi.org/10.1002/anr.1780320504>.
 21. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35(4):745-57, vii-viii. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.10.001>.
 22. Lima A, Bernardes M, Azevedo R, Medeiros R, Seabra V. Pharmacogenomics of Methotrexate Membrane Transport Pathway: Can Clinical Response to Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Be Predicted? *Int J Mol Sci* 2015;16(6):13760-80. <https://doi.org/10.3390/ijms160613760>.
 23. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación de la Artritis Reumatoide en Colombia 2020. Bogotá D.C., Colombia Cuenta de Alto Costo (CAC); 2021. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-de-la-artritis-reumatoide-en-colombia-2021/>
 24. Gomides APM, de Albuquerque CP, Santos ABV, Bértolo MB, Júnior PL, Giorgi RDN, et al. Rheumatoid arthritis treatment in Brazil: data from a large real-life multicenter study. *Adv Rheumatol* 2020;60(1):16. <https://doi.org/10.1186/s42358-020-0119-z>.
 25. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2021. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57084>
 26. Mendieta I. Actividad y Eventos Adversos durante el uso de Metotrexato con Leflunomida en Artritis Reumatoide. *Rev méd Panamá* 2022;42(3):20-24. <https://doi.org/10.37980/im.journal.rmdp.20222125>.
 27. Guadagnin DA, Mazzali LV, Skare TL, Kahlow BS. Treating rheumatoid arthritis with leflunomide monotherapy versus combination therapy with methotrexate. *Eur J Rheumatol* 2021;8(1):12-15. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2020.20113>.
 28. Bird P, Griffiths H, Tymms K, Nicholls D, Roberts L, Arnold M, et al. The SMILE study -- safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013;40(3):228-35. <https://doi.org/10.3899/jrheum.120922>.