

Artículos científicos

Actividad y Eventos Adversos durante el uso de Metotrexato con Leflunomida en Artritis Reumatoide

[Activity and Adverse Events during the use of Methotrexate with Leflunomide in Rheumatoid Arthritis]

Ireni Mendieta Ivanova

Hospital Gustavo Nelson Collado, Chitré, Rep. de Panamá.

Palabras Claves

artritis reumatoide, metotrexato, leflunomida.

Keywords:

arthritis rheumatoid, methotrexate, leflunomide.

Correspondencia

Ireni Mendieta Ivanova
irenimendieta@gmail.com

Recibido

20 de noviembre de 2022

Aceptado

15 de diciembre de 2022

Publicado

27 de enero de 2023

Uso y reproducción

Publicación de libre uso individual, no comercial. Prohibida la distribución para otros usos sin el consentimiento el editorial.

Aspectos bioéticos

Los autores declaran no existir conflicto de interés asociado a este manuscrito y la obtención de consentimiento informado de los pacientes. Este trabajo fue avalado por el Comité Institucional de Bioética e Investigación del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid de la Caja de Seguro Social.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para este trabajo.

Resumen

Introducción: La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que presenta un gran impacto en el paciente y en los sistemas sociosanitarios. Los objetivos terapéuticos se basan en alcanzar la remisión o mantener la actividad más baja posible. **Objetivo:** Determinar la actividad según DAS28 (Disease Activity Score con un conteo de 28 articulaciones) y los eventos adversos en artritis reumatoide durante el uso de metotrexato con leflunomida en el servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá. Enero 2010- diciembre 2020. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, para lo cual se revisaron 278 expedientes clínicos electrónicos de pacientes con artritis reumatoide que han recibido terapia combinada con metotrexato más leflunomida en el servicio de Reumatología. **Resultados:** El grupo etario con mayor número de casos fue 60-69 años, con predominio del género femenino. Según las puntuaciones de DAS28: 35.85% logró la remisión, 35.22% obtuvo baja actividad, 24.53% mantuvo moderada actividad y 4.40% persistió con alta actividad. Hubo 71.06% de eficacia. Dentro de los eventos adversos, se registraron: mucositis (0.63%), síntomas gastrointestinales (7.55%), citopenias hematológicas (13.21%), elevación de transaminasas (28.93%), alopecia (4.40%) e infecciones (6.29%). La mayoría de los acontecimientos adversos fueron leves y no ameritaron cambios en la terapia o resolvieron con la reducción de dosis de uno a ambos fármacos.

Conclusión: La terapia combinada con metotrexato más leflunomida ha demostrado ser una estrategia terapéutica costo efectiva en nuestro país, manteniendo un buen perfil de seguridad, sin eventos adversos graves que pudiesen comprometer la vida de los pacientes.

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease that has a great impact on the patient and on the social and health care systems. Therapeutic goals are based on achieving remission or maintaining the lowest possible activity. **Objective:** To determine the activity according to DAS28 (Disease Activity Score with a count of 28 joints) and adverse events in rheumatoid arthritis during the use of methotrexate with leflunomide in the Rheumatology Service of the Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panama. January 2010- December 2020. **Methodology:** An observational, descriptive, retrospective and cross-sectional study was carried out, for which 278 electronic clinical records of patients with rheumatoid arthritis who have received combined therapy with methotrexate plus leflunomide in the Rheumatology service were reviewed. **Results:** The age group with the highest number of cases was 60-69 years, with a predominance of the female gender. According to DAS28 scores: 35.85% achieved remission, 35.22% obtained low activity, 24.53% maintained moderate activity and 4.40% persisted with high activity. There was 71.06% efficacy. Adverse events included: mucositis (0.63%), gastrointestinal symptoms (7.55%), hematologic cytopenias (13.21%), elevated transaminases (28.93%), alopecia (4.40%) and infections (6.29%). Most adverse events were mild and did not warrant changes in therapy or resolved with dose reduction of one or both drugs. **Conclusion:** Combined therapy with methotrexate plus leflunomide has proven to be a cost-effective therapeutic strategy in our country, maintaining a good safety profile, without serious adverse events that could compromise patients' lives.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que presenta un gran impacto en el paciente, la sociedad y los sistemas sociosanitarios. En los últimos años ha habido un cambio en el paradigma del manejo que ha supuesto un mejor pronóstico.

La aparición de terapias innovadoras, un diagnóstico precoz y un abordaje multidisciplinar han conseguido mejorar diversos parámetros relacionados con la enfermedad como mortalidad, discapacidad y calidad de vida [1].

La artritis reumatoide tiene distribución universal y su incidencia varía entre 0,68 y 2,9%, con una prevalencia que oscila entre 0,3 y 3% de la población, según los distintos países. Las mujeres padecen la enfermedad tres veces más que los hombres; sin embargo, en las formas seropositivas y erosivas de la enfermedad esta desigualdad podría desaparecer.

La artritis reumatoide puede iniciarse a cualquier edad, pero es más frecuente entre la tercera y la quinta década de la vida [2]. En Panamá, la artritis reumatoide es la enfermedad mayormente atendida en la consulta externa del servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid con 59.3% [3].

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad son la piedra angular del tratamiento de la artritis reumatoide ya que alivian los síntomas y signos, mejoran la función física, reducen la actividad de la enfermedad, los marcadores inflamatorios y además, previenen o disminuyen la progresión del daño articular [4].

El tratamiento debe iniciarse rápidamente tras el diagnóstico. Si el paciente comienza un tratamiento en los primeros 3-4 meses tras el inicio de los síntomas (ventana de oportunidad) presentará una mejor evolución y pronóstico de la enfermedad [4].

A pesar de que la terapia biológica ha demostrado una rapidez de acción y eficacia superiores a los fármacos clásicos, con un porcentaje mayor de pacientes que alcanzan la remisión de la enfermedad; el alto costo, la falta de disponibilidad en algunas regiones y las contraindicaciones, en ocasiones limitan su uso. En este contexto, una estrategia terapéutica es el uso de terapia combinada con metotrexato más leflunomida [5].

El objetivo del estudio fue determinar la actividad según DAS28 (Disease Activity Score con un conteo de 28 articulaciones) y los eventos adversos en artritis reumatoide durante el uso de metotrexato con leflunomida.

El estudio fue realizado en el servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá en el período de enero 2010 a diciembre 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. El área de estudio fue el Complejo Hospitalario Metropolitano Doctor Arnulfo Arias Madrid, ciudad de Panamá. La fuente primaria de esta investigación fueron los expedientes clínicos electrónicos de los pacientes con artritis reumatoide que han recibido terapia combinada con metotrexato más leflunomida indicada por el servicio de Reumatología de dicha institución.

El universo de estudio se constituyó por 278 pacientes. Se trabajó con la totalidad de los casos.

Criterios de inclusión: pacientes mayores o iguales a 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide seropositiva o seronegativa que hayan recibido terapia combinada con metotrexato más leflunomida en el Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid entre enero 2010 y diciembre 2020; pacientes con dosis de metotrexato entre 7.5-20 mg/semanal con suplementación de ácido fólico 10 mg semanal y leflunomida 10-20 mg/día (sin dosis de carga); pacientes que hayan recibido la terapia con un mínimo de 6 meses desde su inicio.

Criterios de exclusión: pacientes con expediente clínico electrónico incompleto; pacientes que fallecieron por causas o complicaciones distintas a artritis reumatoide; pacientes con uso previo o concomitante de terapias biológicas y/o inhibidores de JAK. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión a los 278 pacientes registrados, obtuvimos 159 pacientes.

Se utilizaron las siguientes variables: edad, sexo, DAS28, eficacia, fallo terapéutico, evento adverso, reacciones cutáneas o mucocutáneas, síntomas gastrointestinales, citopenias hematológicas, elevación de transaminasas, alopecia, infecciones y neumonitis.

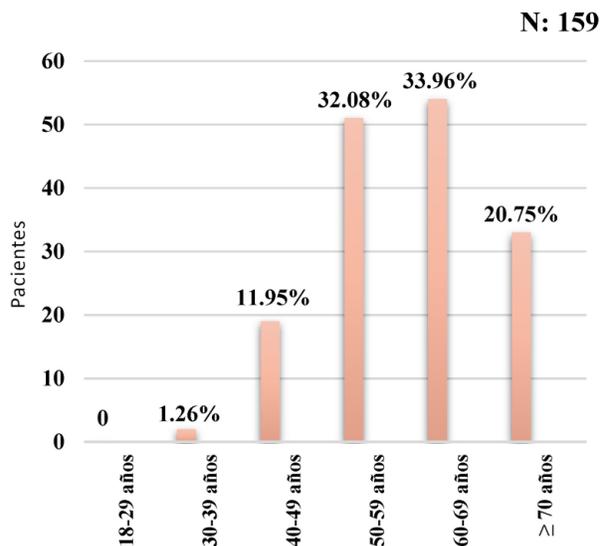
Los datos fueron obtenidos a partir de abril hasta junio de 2022 mediante el formulario de recolección aprobado. No se utilizó consentimiento informado ya que se trabajó con los expedientes clínicos electrónicos; sin embargo, se protegió la información con la firma de un acuerdo de confidencialidad por la investigadora.

Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias absolutas y relativas. El análisis estadístico fue realizado en EPI Info, versión 7.2.5 y Microsoft Excel.

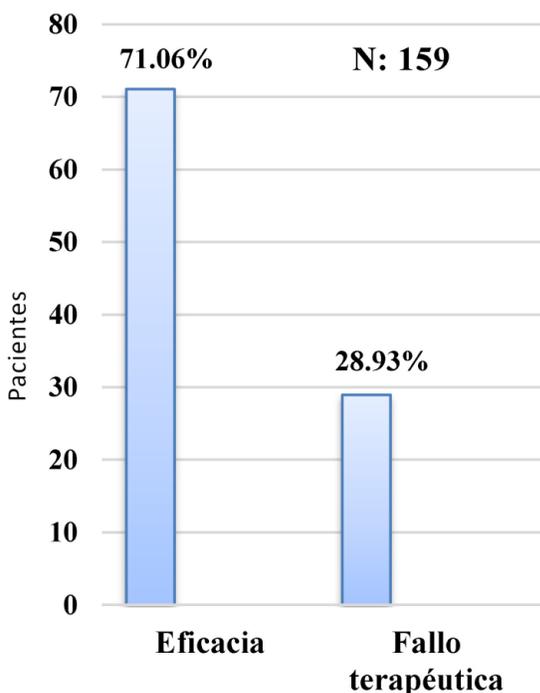
RESULTADOS

Con relación al sexo, predominó el género femenino con 90.57% en comparación con el género masculino con 9.43%. El grupo etario con mayor número de pacientes fue de 60-69 años con 33.96%, seguido por el grupo etario de 50-59 años con 32.08% (Ver gráfica 1).

Gráfica 1. Pacientes con artritis reumatoide y terapia combinada con metotrexato más leflunomida según edad.



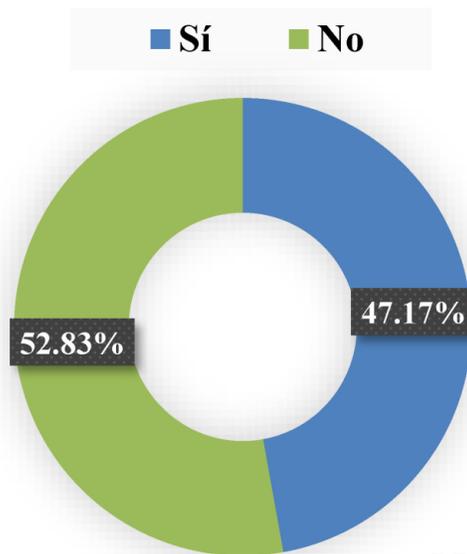
Gráfica 2. Pacientes con artritis reumatoide y terapia combinada con metotrexato más leflunomida según resultado terapéutico.



Con respecto a la actividad de la enfermedad utilizando la escala DAS28, 57 pacientes (35.85%) obtuvieron puntuación correspondiente a remisión, 56 pacientes (35.22%) baja actividad, 39 pacientes (24.53%) moderada actividad y 7 pacientes (4.40%) persistieron con alta actividad a los 6 meses de iniciada la terapia (Ver tabla 1).

En 113 pacientes (71.06%) hubo eficacia (remisión o baja actividad) con la terapia combinada y en 46 pacientes

Gráfica 3. Eventos adversos de pacientes con con artritis reumatoide y terapia combinada con metotrexato más leflunomida.



N: 159

Tabla 1. Pacientes con artritis reumatoide y terapia combinada según la actividad de la enfermedad y medida por DAS28.

DAS28	Cantidad de pacientes	%
Total	159	100
<2.6 (remisión)	57	35.85
2.6 - <3.2 (baja actividad)	56	35.22
3.2 - <5.1 (moderada actividad)	39	24.53
≥ 5.1 (alta actividad)	7	4.40

Pacientes con artritis reumatoide y terapia combinada con metotrexato más leflunomida según la actividad de la enfermedad, medida por DAS28 a los seis meses de iniciada la terapia.

(28.93%) hubo fallo terapéutico (persistencia de moderada o alta actividad - Ver gráfica 2).

En la investigación se encontró que 84 pacientes (52.83%) tuvieron buena tolerancia a la terapia combinada y 75 pacientes (47.17%) desarrollaron uno o más eventos adversos durante su uso (Ver gráfica 3).

El evento adverso mayormente presentado fue la elevación de transaminasas con 28.93%; sin embargo, 18.24% de esta cifra fueron elevaciones que no superaron 2 veces el límite superior, tomando como referencia los puntos de corte del laboratorio del Complejo Hospitalario Dr. Amulfo Arias Madrid, ciudad de Panamá.

La leucopenia representó la citopenia hematológica con mayor registro con 9.43% y dentro de los síntomas gastrointestinales un 5.03% presentó epigastralgias.

La infección ocurrieron en 6.29%, siendo la infección del tracto urinario no complicada la principal con 3.14%, seguida de herpes zóster con 2.51%.

Hubo frecuencias bajas de mucositis (0.63%), alopecia (4.40%) y no se registró ningún caso de neumonitis durante el uso de la terapia (Ver tabla 2).

Dentro del grupo de los 75 pacientes que presentaron uno o más eventos adversos, la investigación mostró que

Tabla 2. Pacientes con artritis reumatoide y terapia combinada con metotrexato más leflunomida según el tipo de evento adverso presentado.

Tipo de evento adverso	Cantidad de pacientes	%
*Total	159	100
Reacción mucocutánea	1	0.63
Mucositis	1	0.63
Alopecia	7	4.4
Síntomas gastrointestinales	12	7.55
Náuseas	2	1.26
Vómitos	0	0
Diarrea	2	1.26
Epigastalgia	8	5.03
Citopenias hematológicas	21	13.21
Anemia macrocítica	3	1.89
Trombocitopenia	3	1.89
Leucopenia	15	9.43
Pancitopenia	0	0
Elevación de transaminasas	46	28.93
< 2 veces el límite superior	29	18.24
> 2 veces el límite superior	10	6.29
> 3 veces el límite superior	7	4.4
> 5 veces el límite superior	0	0
Infecciones	10	6.29
Herpes zóster	4	2.51
Neumonía adquirida en la comunidad	1	0.63
Infección del tracto urinario no complicada	5	3.14
Neumonitis	0	0

Tabla 3. Pacientes con artritis reumatoide y terapia combinada con metotrexato más leflunomida según conducta médica ante evento adverso.

Conducta médica	Cantidad de pacientes con eventos adversos	%
Total	75	100
Reducción de dosis	26	34.66
Descontinuación	21	28
Hospitalización	0	0
Sin cambios	28	37.33

37.33% de los eventos fueron leves y transitorios, los cuales no requirieron cambios, 34.66% mejoraron con la reducción de dosis de uno o ambos fármacos y 28% ameritó la discontinuación de uno o ambos fármacos de la terapia. Ningún paciente requirió hospitalización (Ver tabla 3).

De los 75 pacientes que presentaron uno o más eventos adversos, ninguno requirió hospitalización.

DISCUSIÓN

Obtuvimos datos sobre la eficacia y los eventos adversos registrados al utilizar el régimen de terapia combinada con metotrexato más leflunomida en pacientes con artritis reumatoide.

Los grupos etarios que presentaron mayor cantidad de pacientes fueron de 60-69 años (33.96%) y de 50-59 años (32.08%) [2]. Acorde a la literatura, predominó el género femenino (90.57%) en comparación con el género masculino (9.43%) [2].

La investigación mostró que según la escala de actividad de la enfermedad (DAS28), medida a los 6 meses de iniciada la terapia combinada con metotrexato más leflunomida, 35.85% logró la remisión, 35.22% obtuvo baja actividad, 24.53% mantuvo moderada actividad y 4.40% persistió con alta actividad. Interpretando estas cifras en términos de eficacia (pacientes en remisión o baja actividad) y fallo terapéutico (pacientes con moderada o alta actividad), obtuvimos un resultado de 71.06% de eficacia y un 28.93% de fallo terapéutico.

En nuestros pacientes hubo mayores cifras de eficacia al tratamiento al comparar con el estudio de Badilla y colaboradores (Chile), en donde se obtuvo un 50% [5].

Se ha visto que son varios los factores que pueden influir en el desarrollo de toxicidad con el uso de la terapia combinada, como pueden ser un bajo filtrado glomerular renal, la edad avanzada, la interacción con otros fármacos, un mal estado nutricional con hipoalbuminemia, que aumenten los niveles de fármacos libre en plasma [6].

Se notificaron eventos adversos en 47.17% de pacientes durante el uso de la terapia, en comparación al estudio de Badilla y colaboradores en donde se reportaron 25,6% [5].

En contraparte, obtuvimos cifras bajas de algunos acontecimientos adversos, en comparación al estudio de Londoño y colaboradores (Colombia), en donde se notificaron: trastornos gastrointestinales (12.6%), respiratorios (6%), síntomas cutáneos (6.6%), incrementos en los niveles de transaminasas (AST y/o ALT) entre 1.2 y 2 veces el valor normal, en 48% y dispepsia en 6.6% [7].

En nuestra investigación el evento adverso mayormente presentado fue la elevación de transaminasas con

28.93%; en donde el 18.24% de esta cifra correspondió a elevaciones leves que no superaron 2 veces el límite superior. Dentro de los síntomas gastrointestinales 5.03% presentó epigastralgias y las infecciones ocurrieron en 6.29%, siendo la infección del tracto urinario no complicada la principal con 3.14%. Hubo frecuencias bajas de mucositis (0.63%) y alopecia (4.40%).

En los pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato, la prevalencia de toxicidad hematológica se estima en un 3%, siendo potenciado el efecto con leflunomida [8]. A diferencia de estas cifras publicadas por Quintanilla y colaboradores (España), en nuestra investigación las citopenias hematológicas se reportaron en 13.21%, siendo la leucopenia la más frecuente 9.43%.

Ningún paciente en nuestro estudio desarrolló neumonitis aguda, la cual se reporta en la literatura entre 0,3 y 7,5%, tanto en tratamiento con monoterapia con metotrexato como en terapia combinada [8].

Cabe mencionar con relación a los 75 pacientes que presentaron eventos adversos, que la mayoría fueron leves y no ameritaron cambios en la conducta terapéutica (37.33%). En contraparte en 34.66% los eventos adversos mejoraron con la reducción de dosis de uno o ambos fármacos y en 28% llevaron a la discontinuación de uno o ambos fármacos de la terapia combinada.

Los eventos adversos presentados no requirieron hospitalizaciones y no hubo casos reportados de infecciones graves; a diferencia del estudio de Badilla y colaboradores, en donde se reportó un caso de tuberculosis pulmonar [5].

CONCLUSIONES

La investigación en pacientes con artritis reumatoide que han recibido terapia combinada con metotrexato más leflunomida por un período mínimo de 6 meses, ha demostrado que esta combinación de fármacos es una estrategia terapéutica disponible y costo efectiva en nuestro país. La mayoría de los pacientes logran la remisión o la baja actividad de la enfermedad con dosis óptimas de ambos medicamentos.

El estudio también arrojó un buen perfil de seguridad de ambos fármacos, sin eventos adversos que pudiesen comprometer la vida de los pacientes.

En términos de tolerancia, fueron bajas las cifras de eventos adversos que ameritaron la discontinuación de uno o ambos fármacos, la mayoría de estos acontecimientos no requirieron cambios en la terapia o resolvieron con reducciones de las dosis.

El diagnóstico temprano ofrece la oportunidad de iniciar tratamiento oportuno, previniendo la progresión de la enfermedad y mejorando la calidad de vida de los pacientes

con artritis reumatoide, siendo la terapia combinada con metotrexato más leflunomida, una alternativa valiosa en los pacientes que no alcanzan los objetivos terapéuticos con monoterapias o con fármacos convencionales distintos.

Queda la interrogante para futuros estudios si esta eficacia y seguridad es sostenida en el tiempo.

Agradecimientos

Dr. Galen López, Dr. Enrique Giraldo, Dr. Rogelio Centella, Dr. Ramón Pérez, Dr. Edgardo González, Dra. Ilsa Moreno (Reumatólogos- Ciudad de Panamá).

REFERENCIAS

- [1] López-Olivo, M., Zogala, R., des Bordes, J., Zamora, N., Christensen, R., & Rai, D. (2020). Outcomes Reported Reported in Prospective Long-Term Observational Studies and Registries of Patients with Rheumatoid Arthritis Worldwide: An OMERACT Systematic Review. *Arthritis Care*.
- [2] Lozano, J. (2001). Artritis reumatoide: etiopatogenia, sintomatología, diagnóstico y pronóstico. *Farmacoterapia*.
- [3] Morelos, I. (enero de 2010 - junio de 2014.). Prevalencia de las enfermedades reumatológicas en pacientes atendidos en el Servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid. Panamá.
- [4] Morán-Álvarez, P., Arroyo-Palomo, J., Revenga Martínez, M., Bachiller Corrala, F., & Vázquez Díaz, M. (2021). Artritis reumatoide: tratamiento. *Medicine*, 1681-93.
- [5] Badilla, M., Moldenhauer, N., Neira, D., Muñoz, L., & Neira, O. (2018). Safety of Methotrexate and Leflunomide Combination Therapy in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *American College of Rheumatology*.
- [6] Díaz-Coto, J., & Monge-Zeledón, P. (2011). Clinimetría, una herramienta indispensable. *Reumatología*, 7-9.
- [7] Londono, J., Santos, A., Santos, P., Cubidez, M., Guzmán, C., & Valle-Oñate, R. (2012). Therapeutic efficacy and safety of methotrexate + leflunomide in Colombian patients with active rheumatoid arthritis refractory to conventional treatment. *Revista Brasileña de Reumatología*, 830-845.
- [8] Quintanilla, J., Romero, G., & Tejada, F. (2016). Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. *Revista clínica de medicina familiar*, 159-166.