

Tratamiento con metotrexato y leflunomida en los enfermos afectados de artritis reumatoide con respuesta insuficiente al metotrexato en monoterapia

José Valverde García

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Introducción

En los últimos años el metotrexato (MTX) ha sido el fármaco más utilizado para tratar a los enfermos afectados de artritis reumatoide. Confirmaría la utilidad de este antirreumático de acción lenta la persistencia del enfermo en el tratamiento. Se estima que el 65% de los enfermos con artritis reumatoide continúan con el MTX a los 5 años del inicio del tratamiento.

Para el clínico no es fácil contestar a la pregunta: ¿qué hacer con el 35% restante? Volver a la monoterapia resulta difícil ya que, con frecuencia, utilizamos el MTX después de otros antirreumáticos de acción lenta como los antimaláricos, las sales de oro y la sulfasalacina.

La falta de respuesta a la monoterapia y la naturaleza multifactorial de la artritis reumatoide han llevado a considerar la seguridad y la eficacia de los tratamientos combinados.

Diversos autores han publicado los resultados obtenidos al combinar fármacos de segunda línea. Entre los fármacos combinados están la azatioprina¹ con el MTX, el auranofín con el MTX², el MTX con la sulfasalacina y la hidroxicloroquina³, la ciclosporina y el metotrexato⁴. En contra de su utilización se podría considerar que las combinaciones propuestas llevarían a la reintroducción de fármacos que ya se habían desecharado por la pobre respuesta obtenida cuando se utilizaron por separado.

Con la reciente aparición de la leflunomida y teniendo en cuenta los mecanismos de acción de este fármaco⁵ y del MTX⁶ a través de la influencia sobre la proliferación de los linfocitos T activados, la inhibición de la síntesis de las poliaminas, su acción sobre la adenosina y la apoptosis de las células T activadas, se podría considerar que sus efectos son complementarios y que actuarían de forma sinérgica.

Diversos artículos aparecidos recientemente abogarían por esta asociación. En 1999 Kremer, en su artículo publicado en la revista *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, concluye que los mecanismos complementarios de la acción de los dos fármacos hacen racional su utilización combinada en los enfermos afectados de artritis reumatoide cuando no responden a la monoterapia con MTX⁷. En 1999 Weinblatt et al, en *Arthritis Rheumatism*, concluyen que la combinación del MTX y la leflunomida es un tratamiento potencial en la artritis reumatoide⁸. Kremer et al, en la EULAR 2001, concluyen que la leflunomida añadida al tratamiento preexistente con MTX en los pacientes con artritis reumatoide activa se tolera bien y alcanza ventajas terapéuticas significativas en cuanto a eficacia y calidad de vida⁹.

Después del análisis de los trabajos publicados decidimos tratar con leflunomida y MTX a los enfermos afectados de artritis reumatoide refractaria al MTX o que no lo toleraban a dosis relativamente altas.

Pacientes y métodos

Pacientes y características demográficas

Todos los pacientes estudiados estaban diagnosticados de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatología (ACR)¹⁰ y tenían enfermedad activa a pesar del tratamiento con MTX. Los enfermos habían recibido MTX durante un mínimo de 6 meses, la dosis oscilaba entre los 7,5 y 15 mg por semana. Los criterios para considerar la enfermedad como activa fueron: número de articulaciones tumefactas ≥ 8 , número de articulaciones dolorosas ≥ 10 , VSG > 10 mm/h.

Se estudiaron 20 casos de artritis reumatoideas (tabla 1). La edad media de los pacientes fue de 55,4 años, y 18 (90%) eran mujeres. El tiempo de evolución fue de 7,28 años, y el factor reumatoide era positivo en 17 (85%). La capacidad funcional era de grado II en 12 (60%) y III en 8 (40%). Todos tomaban indometacina y una dosis media de 6-metilprednisolona de 4,37 mg/día. En todos los enfermos los estudios hepáticos y hematológicos resultaron normales.

Correspondencia: Dr. J. Valverde Gracia.

Servicio de Reumatología.

Hospital Universitario de Bellvitge.

Feixa Llarga, s/n. 08971 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

TABLA 1. Características de los 20 pacientes con artritis reumatoide estudiados

Edad media	55,4
Varones	2 (10%)
Mujeres	18 (90%)
Tiempo de evolución (años)	7,28
Factor reumatoide positivo	17 (85%)
Clase funcional	
II	12 (60%)
III	8 (40%)
Tratamiento	
Indometacina	20
6-metilprednisolona	20 (dosis media 4,37 mg/día)

TABLA 2. Anormalidades analíticas

Elevación de ALT o AST	
7 (35%) > 1,2 × VNA a 2 × VNA	
2 (10%) > 2 × VNA	

A los 30 días los valores se normalizaron

VNA: valor normal alto.

Estudio

Se trata de un estudio prospectivo y abierto, que tiene como finalidad conocer la respuesta clínica de la leflunomida añadida al tratamiento preexistente con MTX. El tiempo previsto del estudio fue de un año.

A los pacientes se les informó de las posibles reacciones tóxicas y se les solicitó el consentimiento informado.

La dosis administrada de leflunomida fue la utilizada por Weinblatt et al⁸, esto es, de 100 mg/día los dos primeros días del tratamiento, seguidos por 10 mg/día vía oral por la mañana. En el 50% de los pacientes se aumentó en algún momento la dosis a 20 mg/día si la enfermedad continuaba activa. En el 10% la dosis se redujo a 10 mg a días alternos o se suspendió por toxicidad. No fue necesario utilizar colestiramina ni folatos para neutralizar la toxicidad de los fármacos.

Seguimiento clínico

Las visitas de control las llevó a cabo el mismo reumatólogo. A los enfermos se les realizaba una historia médica completa, una exploración física con determinación de la presión arterial y radiografía de tórax, recuento de las articulaciones tumefactas y dolorosas y escala analógica visual.

La analítica comprendía hemograma completo, VSG, estudios bioquímicos y análisis de orina. Cuando las transaminasas se elevaron por encima del doble del valor normal alto, se suspendió la administración de leflunomida.

El tratamiento combinado fue generalmente bien tolerado. Los acontecimientos adversos encontrados fueron diarrea (20%), alopecia (20%), náuseas (10%), exantema (10%), dispepsia (10%), hiperten-

sión (5%), infección respiratoria alta (5%) y vértigos (5%).

La anormalidad analítica (tabla 2) observada fue aumento de las transaminasas en 7 enfermos (35%) que se situaron entre 1,2 y 2 veces el valor normal alto, y dos pacientes (10%) suspendieron la leflunomida al aumentar las transaminasas por encima de dos veces los valores normales altos; en ambos se normalizaron al mes de la suspensión de leflunomida.

Eficacia

Después de un mes de tratamiento, 5 pacientes (20%) presentaron criterios de ACR20¹⁰. El porcentaje de ACR20 aumentó a las 36 semanas, en 11 enfermos (55%) y 5 (25%) alcanzaron criterios de ACR50.

Discusión

La observación de que un número importante de enfermos con artritis reumatoide no responde adecuadamente a los antirreumáticos de acción lenta en monoterapia ha llevado a recurrir a los tratamientos combinados.

Los estudios realizados ofrecen unos resultados variables, siendo los más positivos los que combinan el MTX con hidroxicloroquina y salazopirina, y la combinación de MTX con ciclosporina. Estos trabajos demuestran que el aumento de la eficacia no se alcanza a costa de las acciones adversas.

La combinación de la leflunomida y el MTX parecería lógica teniendo en cuenta que los mecanismos de acción, como ya se ha comentado en la introducción, podrían ser complementarios.

Este pequeño estudio, junto con los artículos publicados, demuestran que la combinación es eficaz y razonablemente bien tolerada^{7,9}.

Los efectos adversos más importantes observados fueron el aumento de las transaminasas. La elevación de las transaminasas no se había observado durante el tratamiento con MTX en monoterapia y se evidenció al añadir la leflunomida. En este sentido convendría extremar las precauciones que se deben tomar al administrar el MTX y observar las recomendaciones de la ACR para monitorizar el seguimiento de los pacientes tratados con este fármaco¹¹.

Bibliografía

1. Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, McKendry RJR, Berger RG, Box JH, et al. Comparison azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1992; 35:849-56.
2. 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.
3. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Ackhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hidroxichloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.
 4. 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.
 5. Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25(Suppl 53):20-6.
 6. Cronstein BN. Molecular therapeutics: Methotrexate and its mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 1996;39:1951-60.
 7. Kremer JM. Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:14-26.
 8. Weinblatt ME, Kremer JM, Colbyn 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;42:1322-28.
 9. Kremer JM, Genovese M, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Luggen ME, et al. Combination therapy of leflunomide and methotrexate is effective as well tolerated in rheumatoid arthritis patients inadequately responding to methotrexate alone [abstract THU0192]. EULAR, 2001.
 10. 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.
 11. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW Jr, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis: suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994;37:316-28.