

EVIDENCIA vs EXPERIENCIA

DOLOR. 2010;25:167-74

Uso de la combinación de leflunomida con metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide

A. RODRÍGUEZ DE LA SERNA

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la evolución y el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la artritis reumatoide (AR) han seguido paralelos al empleo de nuevos recursos terapéuticos para la misma, y como consecuencia se ha estimulado la realización de ensayos clínicos dirigidos a demostrar la eficacia real de las diferentes propuestas de tratamiento (Fig. 1).

La AR es una enfermedad crónica, con una morbilidad y mortalidad que van en aumento. La esperanza de vida se acorta de 7-10 años de forma global, y en pacientes con enfermedad más activa, que no responden pronto a los tratamientos instaurados, el desenlace puede ser peor que el de algunas formas de enfermedades cardíacas o incluso del cáncer. En la mayoría de los casos la morbilidad es claramente mayor y peor tolerada.

Los datos actuales demuestran que la monoterapia estándar se acompaña con frecuencia de efectos secundarios que condicionan un mal cumplimiento y una eficacia limitada a largo plazo.

Por otro lado, los objetivos terapéuticos han cambiado de forma importante y han dejado de conformarse con mejorías sintomáticas, para pasar a exigir un control lo más riguroso y completo de la enfermedad que incluye la remisión.

Además, ya no sólo se valora el estado físico y emocional del paciente, sino que ha pasado a desempeñar un papel trascendente en esta mejoría la valoración del cambio estructural, y asimismo el tiempo para considerar que un tratamiento es eficaz o ineficaz para controlar la artritis se ha acertado considerablemente.

En el momento actual, en que la exigencia de costes se hace especialmente importante, por la necesidad de ajustar el gasto farmacéutico al máximo, el concepto de coste-eficacia pasa a desempeñar una importancia trascendente.

La patogénesis autoinmune de la AR es un proceso complejo que afecta a una variedad de células y mediadores (citocinas). Por ello, probablemente en el control completo de la enfermedad se necesite controlar estos diferentes componentes, y es poco probable que la supresión o control de uno solo de ellos sea capaz de controlar totalmente la enfermedad, de ahí la racionalidad y predisposición para la utilización de tratamientos combinados, similar a como se realizan en cualquiera otra enfermedad, bien combinando diferentes fármacos inmunosupresores como se realiza en el cáncer, o combinando diferentes medicamentos sobre diferentes dianas como habitualmente se lleva a cabo en la insuficiencia cardíaca, pulmonar o en la hipertensión.

Teniendo en cuenta los conocimientos básicos que se tienen sobre la patogénesis de la AR, podría proponerse la utilización de combinaciones de fármacos

Servicio de Reumatología
Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Dirección para correspondencia:

Arturo Rodríguez de la Serna
Servicio de Reumatología
Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona
E-mail: arodriguez@hsp.santpau.es

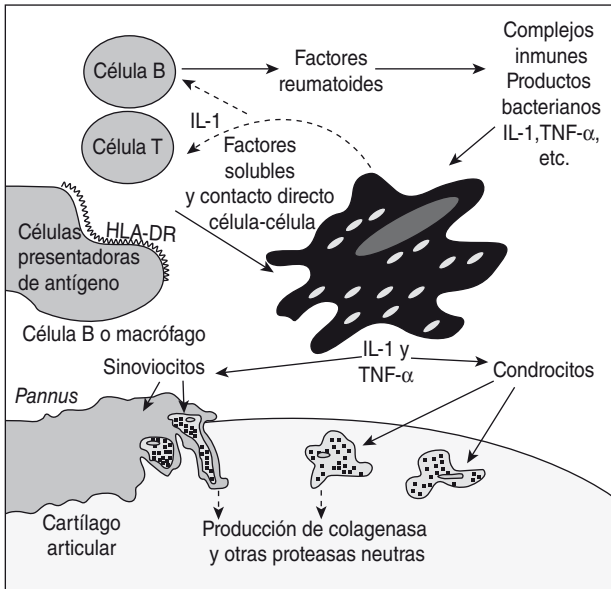


Figura 1. Mecanismos patogénicos de la AR. Las células T desempeñan un papel central en la regulación de la autoinmunidad.

que abarquen lo mejor posible este proceso heterogéneo. No se escogerían combinaciones de fármacos que actúen sobre la misma diana (citocina o célula). En la consideración actual, una combinación adecuada podría ser un anticuerpo monoclonal con metotrexato (MTX), especialmente un antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF), sin embargo, no existen estudios (ni es probable que vayamos a disponer de ellos) que comparen la eficacia y tolerancia de la combinación de diferentes *Disease-modifying Antirheumatic Drugs* (DMARD) con la combinación de éstos con un fármaco biológico, por lo que la experiencia de casos clínicos y de series de casos cobra interés como evidencia.

Los ensayos clínicos intentan establecer si un fármaco o tratamiento es eficaz. Se considera eficaz un tratamiento que estadísticamente es mejor de forma significativa que un control o placebo, sin embargo eficacia se refiere al beneficio o grado de mejoría asociado con el tratamiento a corto plazo. En este contexto eficacia no necesariamente se traduce en utilidad clínica. Por el contrario, efectividad mide lo bien que funciona un medicamento en el contexto clínico. De esta forma se considera un tratamiento efectivo aquel que produce un beneficio sustancial y útil a lo largo de un periodo de tiempo prolongado.

En la AR podemos esperar que los tratamientos empleados pierdan efectividad con el paso del tiempo,

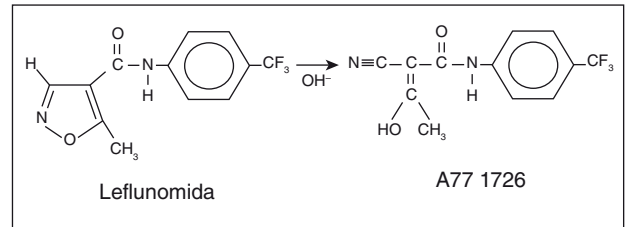


Figura 2. Estructura química de la leflunomida y de su metabolito activo.

y el desgaste ocasionado por las reacciones adversas, pérdida de eficacia, interacciones con tratamientos concomitantes y el coste. En este contexto el componente de coste-eficacia se resuelve claramente a favor de la combinación de diferentes DMARD, sin utilización de fármacos biológicos, y de ellas la de leflunomida con MTX presenta mejores evidencias¹.

LEFLUNOMIDA Y METOTREXATO EN TERAPIA COMBINADA PARA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA

En los años 1999-2000 se presentan, después de los estudios pivotaes y de lanzamiento, dos diferentes estudios que confirman la eficacia de la leflunomida (Fig. 2) y el MTX como tratamiento de fondo eficaz para el tratamiento de la AR, comparando ambos fármacos entre sí y con placebo^{2,3}. Posteriormente, no existen trabajos diseñados específicamente para comparar tratamientos biológicos entre sí.

En 1999, Mroczkowski, Weinblatt y Kremer describen por primera vez la utilización de un tratamiento asociando leflunomida y MTX, en pacientes con AR, en un estudio abierto, de 1 año de evolución, destacando en primer lugar la buena tolerancia de la combinación y la ausencia de interacciones farmacológicas entre ambos medicamentos, incluyendo estudios de farmacocinética, y con resultados clínicos satisfactorios.

Dos incógnitas se presentaban en el inicio para la utilización de dicha combinación: la primera era la posibilidad de que se potenciara la hepatotoxicidad de ambos fármacos, y las posibles interacciones farmacocinéticas entre ambos, ya que desde el punto de vista de dianas terapéuticas era una combinación deseable. Desde este punto de vista este primer estudio sirvió, a pesar de tratarse de una investigación abierta y no comparativa, para establecer la bondad y, sobre todo, la falta de toxicidad de dicha combinación⁴.

Farmacocinética, seguridad y eficacia del tratamiento combinado con leflunomida y metotrexato en pacientes con artritis reumatoide activa

Basándose en los resultados preliminares del estudio abierto anterior, Weinblatt y Kremer realizaron un ensayo clínico abierto en 30 pacientes con AR activa que habían recibido previamente tratamiento con MTX por un tiempo prolongado. El estudio se programó con una duración de 52 semanas, en pacientes que recibían una dosis de MTX de 17 ± 4 mg/semana por un periodo igual o superior a 6 meses y en los cuales no se había obtenido una respuesta clínica satisfactoria (permanecían activos), y se les añadió leflunomida en una dosis entre 10-20 mg/día. La respuesta clínica se valoró mediante criterios del *American College of Rheumatology* (ACR).

Veintitrés pacientes completaron el estudio durante 1 año. No se observaron como en el caso anterior interacciones farmacológicas entre ambos tratamientos. Existió una excelente tolerancia clínica y sólo se observaron elevaciones de las enzimas hepáticas.

Siete pacientes abandonaron el estudio: dos de forma voluntaria, tres por elevación persistente de las transaminasas, y dos por falta de eficacia.

Dieciséis, que corresponde al 53% de los pacientes, presentaron respuesta clínica ACR, y dos cumplían criterios de remisión.

Los autores concluyen que la combinación de leflunomida con MTX es útil en el tratamiento de la AR⁵.

Con este estudio se concluye, de una forma firme, la eficacia y seguridad de la combinación propuesta, y se inicia un ciclo terapéutico, en que la misma puede ser considerada la combinación «de moda».

Asociación de leflunomida en pacientes con artritis reumatoide activa en tratamiento con dosis estable de metotrexato. Estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo

El estudio se planteó con el objetivo de valorar la eficacia y la seguridad de añadir leflunomida en aquellos pacientes que mantenían una actividad de su AR, según criterios de la ACR, a pesar de recibir tratamiento con una dosis estable de MTX, durante un periodo de 6 meses. Se realizó como un estudio multicéntrico, en 20 hospitales diferentes de EE.UU. y Canadá. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir leflunomida o placebo. La variable de eficacia establecida fue conseguir un ACR 20 y mejorías en el índice *Health Assessment Questionnaire* (HAQ).

El 46,2% de los pacientes que recibieron leflunomida consiguieron una respuesta ACR 20 contra el 19,5% de los que recibieron placebo a la semana 24 ($p < 0,001$).

El número de abandonos fue similar para ambos grupos (23% de los pacientes con leflunomida y 25% de los que recibieron placebo), al igual que ocurrió con la presencia de efectos adversos (89% para ambos grupos), aunque éstos fueron de intensidad leve o moderada.

Los autores concluyen que el tratamiento combinando leflunomida con MTX presenta beneficios estadísticamente significativos, y es bien tolerado, aunque se deben vigilar las enzimas hepáticas y los parámetros hematológicos⁶.

Con este estudio, se confirma la eficacia de asociar leflunomida en aquellos pacientes que con MTX, incluso después de un periodo prolongado de 6 meses, no consiguen alcanzar una respuesta adecuada, con parámetros de ACR, y se mantiene la observación inicial de que dicha combinación es segura. Desde el punto de vista de la evidencia, este estudio, al tratarse de una investigación aleatorizada, doble ciego y contra placebo, le confiere una recomendación A (máxima categoría de eficacia y seguridad).

Tratamiento de pacientes con artritis reumatoide juvenil con una combinación de leflunomida y metotrexato

Basados en las evidencias y la utilización frecuente en la práctica clínica de la combinación de leflunomida con MTX en el tratamiento de la AR en adultos, en el año 2003, un grupo de reumatólogos en China realizan un ensayo clínico comparando la asociación de ambos fármacos contra el tratamiento con MTX en monoterapia. Lo realizan en un total de 40 niños con artritis reumatoide juvenil (ARJ), y los dividen en dos grupos, uno compuesto por 21 pacientes, que reciben leflunomida en dosis de 1 mg/kg/día durante 3 días como dosis de choque, seguidos de 0,2-0,4 mg/kg/día de mantenimiento asociado a MTX en una dosis de 0,3 mg/kg/2 semanas en infusión endovenosa, hasta alcanzar la remisión clínica, cambiándolo entonces a vía oral, cada semana en una dosis de 0,2 mg/kg. El segundo grupo recibió un tratamiento igual sólo con MTX. Se realizó una evaluación de resultados a las semanas 12 y 26, encontrándose una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,01$) en los parámetros de mejoría clínica y biológica en el grupo de tratamiento combinado (39,6 vs 27,5% a la semana 12, y 71,9 vs 49,5% a la semana 26). En relación

con la seguridad, se produjeron efectos adversos en el 9,5 frente al 5,3%, respectivamente, e incluían leucopenia y aumento de las transaminasas, que siempre fueron de carácter leve.

Con ello se consigue aumentar el armamento terapéutico en el tratamiento de la ARJ, especialmente en la forma poliarticular, que en muchos casos se presenta como una enfermedad de difícil respuesta terapéutica. La buena tolerancia de la misma es un valor añadido, en el intento de tratar a estos pacientes antes de recurrir a tratamientos heroicos y con un nivel de coste-eficacia muy aceptable⁷.

Aunque poco habituados a recibir información científica desde China, en los últimos años están surgiendo como una potencia científica en el campo de las ciencias de la salud, especialmente en relación con procesos autoinmunes reumatológicos, esperados en parte por el número alto de población, pero, además, por una especial alta incidencia de estos procesos, quizás relacionados con procesos genético-raciales o quizás de tipo ambiental.

Tratamiento combinado de leflunomida con metotrexato en pacientes con artritis reumatoide activa

Diez años después de los estudios iniciales sobre la utilización de tratamiento combinado con leflunomida más MTX, en pacientes con AR activa, que no respondían a monoterapia, un grupo de la Universidad de Corea publica un estudio basado en la práctica clínica sobre dicha utilización, como un estudio abierto, no comparativo de tipo multicéntrico. Su principal interés es constatar el mantenimiento de la eficacia y sobre todo la seguridad de dicha combinación, y como, a pesar del tiempo transcurrido y la diversidad de modalidades terapéuticas aparecidas en esta década, la combinación, que en su día calificamos de moda, sigue teniendo vigencia y se presenta como una alternativa terapéutica firme, en situaciones como la actual, en la que el gasto farmacéutico cobre especial relieve, especialmente en países como el nuestro donde la seguridad social tiene una financiación prácticamente completa sobre el mismo, y los recursos por situación económica y por aumento de la población se van presentando progresivamente más escasos, obligándonos a elegir qué tipo de tratamientos son los más adecuados, no solamente en consideración de la seguridad y la eficacia sino también en el de la farmacoeconomía⁸.

El objetivo del estudio fue valorar la eficacia y seguridad de la combinación de leflunomida y MTX en

el tratamiento de pacientes con AR activa, en un estudio abierto, multicéntrico no comparativo.

Se incluyeron 74 pacientes con AR activa, en los cuales no se empleó una dosis de carga inicial con leflunomida, sino que directamente fueron tratados con 10 mg/día de forma continuada y se añadió MTX en una dosis inicial de 7,5 mg/semana que se fue aumentando hasta 15 mg/semana según la respuesta, realizándose la valoración de la eficacia a la semana 20. Se consideró como objetivo terapéutico alcanzar una respuesta ACR 20. Además, se evaluaron los efectos adversos aparecidos, incluyendo hematológicos, de función hepática y acontecimientos clínicos. Se realizó una valoración por intención de tratar.

Finalizaron el estudio 65 pacientes, de los cuales 71,6% alcanzaron una respuesta ACR 20. En el 40,5% de los pacientes tratados se recogió la presencia de algún efecto adverso, los cuales obligaron en cuatro pacientes a suspender el tratamiento. Elevaciones de las transaminasas se observaron en 16 pacientes (21,6%), de los cuales dos fueron retirados del estudio y se suspendió la medicación, recuperándose la función hepática.

Los autores concluyen que la combinación de leflunomida con MTX se mostró efectiva y bien tolerada en el tratamiento de los pacientes con AR, y consideran que la misma debe ser una opción inicial de tratamiento para las artritis activas antes de emplear un tratamiento biológico⁹.

Eficacia y toxicidad de monoterapia con metotrexato comparado con tratamiento combinado de metotrexato con agentes no biológicos (DMARD) en artritis reumatoide: una revisión sistemática y metaanálisis

Aunque como señalamos con anterioridad la utilización de tratamiento combinado de leflunomida más MTX en el tratamiento de la AR alcanza un nivel de recomendación A, sobre la base de la realización de estudios comparativos, con eficacia y seguridad contrastados, la realización de esta revisión sistemática y metaanálisis permite obtener, según los resultados por ella obtenidos, un nivel de recomendación 1 A (que alcanza la mayor evidencia científica). Además, le confiere mayor credibilidad el hecho de que el mismo no fue realizado para analizar esta combinación en particular, sino para valorar todas las posibles combinaciones de tratamientos no biológicos con MTX de las que existieran evidencias en la literatura.

El estudio es del año 2009, y fue realizado por un grupo de investigadores del Departamento de Reumatología de la Universidad de Toronto, en Canadá.

El objetivo era evaluar la eficacia y la toxicidad del MTX usado en monoterapia, contra la combinación del mismo con otros DMARD, en pacientes adultos con AR. Se valoró principalmente la suspensión del tratamiento por efectos adversos o la falta de eficacia.

Se realizó una revisión sistemática de los trabajos aleatorizados y comparativos, en Medline, Embase, biblioteca Cochrane, así como de los resúmenes de los congresos *European League Against Rheumatism* (EULAR) y ACR de Reumatología.

Se obtuvieron un total de 19 estudios que cumplían con los criterios de inclusión, que comprendían un total de 2.025 pacientes, de 6.938 trabajos revisados.

En los pacientes que no habían recibido ningún DMARD previamente, no existía ninguna diferencia, al utilizar MTX en combinación frente a monoterapia, siendo el abandono por falta de eficacia o por toxicidad similar en ambos grupos (riesgo relativo [RR]: 1,16; índice de confianza [IC] 95%: 0,70-1,93).

Añadir leflunomida a pacientes no respondedores en monoterapia con MTX mejora la eficacia, aunque aumenta el número de pacientes con elevaciones de las transaminasas.

Los autores concluyen que en pacientes no tratados previamente no tiene sentido iniciar un tratamiento combinado en el cual uno de los fármacos de la combinación sea MTX.

Para los pacientes en tratamiento con MTX en monoterapia, las respuestas no son concluyentes para las diferentes combinaciones, especialmente por la dificultad de comparar la forma de utilización y las dosis empleadas.

Sin embargo el metaanálisis sí es claro y concluyente, aunque los autores no lo destacan en su conclusión final por no ser el objetivo de su estudio, que la combinación de leflunomida y MTX, en aquellos pacientes en tratamiento con monoterapia de MTX y respuesta inadecuada, sí mejora la eficacia, y al igual que se utiliza de forma regular en la práctica clínica, es una combinación que debe ser recomendada, antes de la utilización de un tratamiento biológico, y además se potencia su uso actual, por las características farmacoeconómicas de la combinación¹⁰.

CONCLUSIONES

- El tratamiento combinado en la AR sigue siendo una práctica clínica habitual y deseable, y consigue resultados terapéuticos superiores en muchos pacientes sin aumentar los efectos indeseables.
- En el inicio del tratamiento de la artritis, después de realizado el diagnóstico, no está indicado empezar un tratamiento combinado, pero sí se plantea el mismo como la siguiente opción terapéutica, si con la monoterapia no se ha conseguido un resultado satisfactorio, especialmente para la monoterapia recomendada como primer tratamiento, el MTX.
- Existe evidencia 1 A (la mayor evidencia científica/metaanálisis con estudios aleatorizados) para la combinación: leflunomida con MTX, en pacientes en monoterapia con MTX que no alcanzan respuesta clínica adecuada.
- En el análisis de farmacoeconomía, y en presencia de la evidencia actual, sería recomendable utilizar la combinación leflunomida con MTX antes de iniciar un tratamiento biológico, solo o en combinación.
- El carácter individual del tratamiento farmacológico, y en especial en una enfermedad tan variable como la AR, no existen reglas fijas, y los protocolos y recomendaciones se han de adaptar a cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez de la Serna A. Nuevas terapéuticas en la artritis reumatoide. Barcelona: MAR, SA; 1996.
2. Stand V, Cohen S, Schiff M, 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.
3. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2000;39:655-65.
4. Mroczkowski PJ, Weinblatt ME, Kremer JM. Methotrexate and leflunomide combination therapy for patients with active rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 1999;17 Suppl 18:66-8.
5. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1999;7:1322-8.
6. 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.
7. Gao JS, Whu H, Tian J. Treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis with combination of leflunomide and methotrexate. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2003;41:435-8.
8. Baños Díez JE, Farré Albaladejo M. Principios de farmacología clínica. Barcelona: Masson; 2002.
9. Lee SS, Park YW, Park JJ, et al. Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2009;38:11-4.
10. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2009;68:1105-12.

CASO CLÍNICO

USO DE LA COMBINACIÓN DE LEFLUNOMIDA CON METOTREXATO EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Dos posibles escenarios para un resultado final igual. La importancia del concepto coste-eficacia.

Escenario 1

Paciente varón de 43 años. No refiere antecedentes familiares ni personales de interés. Trabaja como administrativo en una entidad bancaria. Es padre de dos hijos.

La enfermedad actual se inicia hace 2 meses, en una forma rápidamente progresiva, como poliartritis de grandes y pequeñas articulaciones (que afectan articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, muñecas, codos y rodillas), de forma bilateral y simétrica. Se acompaña de rigidez matutina de más de 2 h, así como sensación distérmica, sin evidencia de fiebre termometrada.

Visita al médico de cabecera, quien diagnostica un proceso reumático agudo, y establece la sospecha de que pueda corresponder a una AR, por lo que lo envía con carácter de urgencia al reumatólogo. Inicia tratamiento sintomático con antiinflamatorios (indometacina en una dosis diaria de 75 mg), que mejora la sintomatología sin desaparecer la inflamación.

El paciente se encontraba desde el inicio del proceso de baja laboral, y presentaba importantes limitaciones para las actividades de la vida diaria.

El especialista reumatólogo realizó una historia clínica, que no aporta ningún dato de interés añadido a lo ya referido, y una exploración física y valoración de la artritis con resultado de: *disease activity score* (DAS) (5,7) y HAQ (2,3). Solicitó estudios de laboratorio que mostraron aumento de los reactantes de fase aguda con proteína C reactiva (PCR) de 56 y velocidad de sedimentación de la sangre (VSG)

de 61. Aumento de las plaquetas. Anemia discreta normocítica y normocrómica (Fig. 3).

Factor reumatoide positivo a un título elevado (234) y anticuerpos anticitrulina positivos con titulación alta (326), así como anticuerpos antinucleares positivos en títulos bajos (ANA 1/160 con patrón moteado).

Se realizaron también radiografías de manos y pies que no presentaban cambios erosivos.

Se decidió iniciar tratamiento de fondo con MTX en una dosis de 15 mg/semana y se asoció prednisona en una dosis de 10 mg/día y ácido fólico.

A los 2 meses de iniciado el tratamiento existía mejoría sintomática pero persistía la inflamación. El DAS era de 4,6. Se decidió entonces aumentar la dosis de MTX a 20 mg/semana.

A los 3 meses de iniciado el tratamiento existía mejoría sin remisión. El DAS era de 4,2. Se realizó entonces un nuevo control radiológico de manos, por la persistencia de la sinovitis en muñecas, y se observaron cambios erosivos iniciales, en apófisis estiloides (Fig. 4). El HAQ era de 1,8.



Figura 3. Rodillas del paciente donde se observa la inflamación bilateral y el aumento de la zona prerrotuliana externa (flechas).



Figura 4. Rx anteroposterior de la mano con observación especial de la zona de la muñeca y se puede ver la desaparición erosiva de la apófisis estiloide.

Su reumatólogo decidió iniciar tratamiento combinado añadiendo un fármaco biológico (anti-TNF) al MTX y disminuir la dosis del mismo a 15 mg/semana por la existencia de aumento discreto (menos del doble de lo normal de las cifras de transaminasas).

Tres meses después del inicio del fármaco biológico el paciente presentaba buen estado general, había reanudado la actividad laboral, y hacía una vida prácticamente normal, evitando los sobreesfuerzos físicos. En la valoración clínica el DAS era de 2,5. El HAQ de 0,6. La PCR de 1,3. Resto de analítica normal. El factor reumatoide permanecía elevado en un título de 45, y el anticitrulina de 123. Se estableció el criterio de remisión clínica y biológica. No tomaba indometacina, y la prednisona se había disminuido hasta una dosis de 2,5 mg/día.

Escenario 2

Paciente varón de 43 años. No refiere antecedentes familiares ni personales de interés. Trabaja como administrativo en una entidad bancaria. Es padre de dos hijos.

La enfermedad actual se inicia hace 2 meses, en una forma rápidamente progresiva, como poliartritis de grandes y pequeñas articulaciones (que afectan

articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, muñecas, codos y rodillas), de forma bilateral y simétrica. Se acompaña de rigidez matutina de más de 2 h, así como sensación distérmica, sin evidencia de fiebre termometrada.

Visita al médico de cabecera, quien diagnostica un proceso reumático agudo, y establece la sospecha de que pueda corresponder a una AR, por lo que lo envía con carácter de urgencia al reumatólogo. Inicia tratamiento sintomático con antiinflamatorios (indometacina en una dosis diaria de 75 mg), que mejora la sintomatología sin desaparecer la inflamación.

El paciente se encontraba desde el inicio del proceso de baja laboral, y presentaba importantes limitaciones para las actividades de la vida diaria.

El especialista reumatólogo realizó una historia clínica, que no aporta ningún dato de interés añadido a lo ya referido, y una exploración física y valoración de la artritis con resultado de: DAS (5,7) y HAQ (2,3). Solicitó estudios de laboratorio que mostraron aumento de los reactantes de fase aguda con PCR de 56 y VSG de 61. Aumento de las plaquetas. Anemia discreta normocítica y normocrómica.

Factor reumatoide positivo a un título elevado (234) y anticuerpos anticitrulina positivos con titulación alta (326), así como anticuerpos antinucleares positivos en títulos bajos (ANA 1/160 con patrón moteado).

Se realizaron también radiografías de manos y pies que no presentaban cambios erosivos.

Se decidió iniciar tratamiento de fondo con MTX en una dosis de 15 mg/semana y se asoció prednisona en una dosis de 10 mg/día y ácido fólico.

A los 2 meses de iniciado el tratamiento existía mejoría sintomática pero persistía la inflamación. El DAS era de 4,6. Se decidió entonces aumentar la dosis de MTX a 20 mg/semana.

A los 3 meses de iniciado el tratamiento existía mejoría sin remisión. El DAS era de 4,2. Se realizó entonces un nuevo control radiológico de manos, por la persistencia de la sinovitis en muñecas, y se observaron cambios erosivos iniciales, en apófisis estiloide. El HAQ era de 1,8.

Su reumatólogo decidió iniciar tratamiento combinado añadiendo leflunomida, en una dosis de 20 mg/día desde el inicio, al MTX y disminuir la dosis del mismo a 15 mg/semana por la existencia de aumento discreto (menos del doble de lo normal de las cifras de transaminasas).

Tres meses después del inicio de la leflunomida el paciente presentaba buen estado general, había reanudado la actividad laboral, y hacía una vida prácticamente normal, evitando los sobreesfuerzos físicos. En la valoración clínica el DAS era de 2,3. El HAQ de 0,5. La PCR era negativa. Resto de analítica normal. El factor reumatoide permanecía elevado en un título de 43, y el anticitrulina de 118. Se estableció el criterio de remisión clínica y biológica.

No tomaba indometacina, y la prednisona se había reducido a una dosis de 2,5 mg en días alternos.

COMENTARIO

Desde los estudios pivotaes y posteriores a la comercialización de la leflunomida, es conocido que la misma y el MTX son eficaces como tratamientos de fondo y de larga duración en la AR³. Paralelamente, y para el grupo de pacientes con una respuesta parcial o no respondedores a alguno de ambos fármacos se estableció que la combinación de ambos era eficaz y segura, y en contra del posible efecto adverso aditivo sobre el hígado, el mismo no se producía y se mostraba igual de seguro que para ambos fármacos usados de forma individual⁴⁻⁶.

Posteriormente y teniendo en cuenta su seguridad, se ha utilizado y recomendado esta combinación en el tratamiento de la ARJ⁷.

En el momento actual no existen estudios (ni es probable que vayamos a disponer de ellos) que comparen la eficacia y tolerancia de la combinación de diferentes DMARD con la combinación de éstos con un fármaco biológico, por lo que la experiencia de casos clínicos y de series de casos cobra interés como evidencia.

Aunque es aventurado especificar que una combinación puede ser superior a otra, y que existe una gran variación individual, tanto la experiencia como la evidencia nos permiten afirmar que, cuando menos, los resultados pueden ser superponibles.

En los ejemplos anteriores mostrados como dos posibles escenarios sobre un caso clínico común, se trata de componer como se puede obtener un resultado paralelo, sin embargo el componente de coste-eficacia se resuelve claramente a favor de la combinación de leflunomida con MTX.

En el momento actual, en que la exigencia de costes se hace especialmente importante, por la necesidad de ajustar el gasto farmacéutico al máximo, dicha combinación se hace especialmente atractiva para el tratamiento de los pacientes con AR que no respondan a monoterapia y presenten una enfermedad activa y erosiva como la referida en el caso previo.