

# Comunicado de Seguridad de Farmacovigilancia

Información para profesionales de la salud

## Terapia combinada: Metotrexato y Leflunomida

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos (FARMEsc) son tecnologías terapéuticas que han demostrado una gran efectividad en el tratamiento de la artritis reumatoide (1,2). No obstante, la implementación de la terapia combinada ha generado cuestionamientos en relación con la seguridad del paciente. De acuerdo al petitorio farmacológico, EsSalud dispone de los siguientes FARMEsc: metotrexato (MTX), leflunomida (LEF), sulfasalazina (SSZ) e hidroxicloroquina (HCQ).

Según las guías de práctica clínica, el tratamiento de primera línea para la artritis reumatoide es el uso de FARMEsc, siendo el MTX la terapia principal y de mayor prescripción. Asimismo, se establece que ante una respuesta inadecuada, es preciso considerar la selección de otro FARMEsc (3-6).

Frente al fallo terapéutico con la monoterapia, la **terapia combinada ha sido considerada como parte de tratamiento, las combinaciones con metotrexato (MTX) suelen ser las más recomendadas (MTX + SSZ, MTX + LEF o MTX + HCQ)**. Debido a la exposición a la combinación de estos medicamentos, se resalta que el monitoreo tenga un especial enfoque en los posibles **problemas de seguridad orientados a los parámetros hematológicos y hepáticos**.

La eficacia de la terapia combinada se encuentra evidenciada y recomendada por diversas guías de práctica clínica, incluida la aprobada a nivel institucional (6). Por ello, es importante considerar la seguridad del paciente durante el tratamiento combinado. La revisión de la **ficha técnica** de ambos medicamentos, **LEF y MTX**, revela un **aumento del riesgo de reacciones adversas a nivel hepático y hematológico**. Resaltando la necesidad de una evaluación minuciosa del balance riesgo-beneficio, ya que la aparición de reacciones adversas podría ser indicativa a una **toxicidad sinérgica de la terapia combinada**. En este contexto, las dosis podrían ajustarse según los resultados del monitoreo exhaustivo, siempre que no afecte en gran medida el efecto terapéutico (1,2).

La literatura científica proporciona información detallada sobre la seguridad de estas combinaciones. Una revisión sistemática sobre el uso de MTX en monoterapia y su combinación con otros fármacos para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) **mostró que las tasas más altas de alanina aminotransferasa se observaron con la combinación MTX + LEF** (7). Además, **otros estudios señalan sus efectos hematológicos siendo más frecuente la pancitopenia** (8-10).

Un estudio clínico comparó la eficacia y seguridad de MTX en monoterapia con su combinación con LEF en artritis psoriásica activa, encontró que la terapia combinada era superior a la monoterapia en la semana 16 (PASDAS 3,1 [DE 1,4] frente a 3,7 [DE 1,3]; diferencia de tratamiento -0,6, IC del 90 % -1,0 a -0,1; p=0,025). Sin embargo, **la terapia combinada presentó una mayor incidencia de reacciones adversas, siendo los más frecuentes náuseas, vómitos, cansancio y elevaciones de alanina aminotransferasa** (11).

Aunque no se especifica un tiempo exacto para el desarrollo de estas reacciones adversas, la literatura enfatiza la necesidad de un monitoreo más riguroso de las reacciones adversas, siendo esta actividad parte de las funciones de la farmacovigilancia, que resulta esencial para mejorar la seguridad del paciente y minimizar el riesgo de efectos adversos.

Finalmente, recordamos a los profesionales de salud que, ante cualquier problema de seguridad, deben notificarlo al **Comité de Farmacovigilancia de su centro asistencial o al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud** (CRI-EsSalud) a través del link <https://n9.cl/q4hby> con el fin de contribuir a la vigilancia del desempeño de los medicamentos en nuestra población.

N° 13- 2024



### RECOMENDACIONES

**Antes de iniciar el tratamiento con FARMEsc, especialmente con terapia combinada, realizar una evaluación clínica exhaustiva del paciente. Esto incluye pruebas de función hepática, y hematológica.** Asimismo, considerar la **evaluación clínica el balance riesgo-beneficio, dado el riesgo de toxicidad sinérgica.**

**Ajustar las dosis de los FARMEsc según los resultados del monitoreo, sin comprometer la efectividad del tratamiento.** La suspensión del tratamiento puede ser necesaria si los efectos adversos son graves y persistentes.



1. CIMA-. FICHA TECNICA LEFLUNOMIDA CINFA 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [citado 13 de julio de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80685/FT\\_80685.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80685/FT_80685.html)
2. CIMA-. FICHA TECNICA METOJECT PEN 12.5 MG SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 13 de julio de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78633/FT\\_78633.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78633/FT_78633.html)
3. CPG Management of Rheumatoid Arthritis - Published by: Malaysia Health Technology Assessment Section - Studocu [Internet]. [citado 13 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.studocu.com/my/document/universiti-malaysia-sarawak/doctor-of-medicine/cpg-management-of-rheumatoid-arthritis/4937257>
4. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 1 de enero de 2023;82(1):2-18.
5. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo Inicial de Artritis Reumatoide. Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2019.
6. 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. *The BMJ*. 21 de abril de 2016;353(1777).
7. Patane M, Ciriacò M, Chimiri S, Ursini F, Nati S, Grembiale RD, et al. Interactions among Low Dose of Methotrexate and Drugs Used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Adv Pharmacol Sci*. 2013;2013:313858.
8. Chan J, Sanders DC, Du L, Pillans PI. Leflunomide-associated pancytopenia with or without methotrexate. *Ann Pharmacother*. 2004;38(7-8):1206-11.
9. Mulder MLM, Vriezekolk JE, Hal TV, Nieboer L, Broeder ND, Jong EMGD, et al. POS0078 COMPARING METHOTREXATE MONOTHERAPY WITH METHOTREXATE PLUS LEFLUNOMIDE COMBINATION THERAPY IN PSORIATIC ARTHRITIS: A RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND CLINICAL TRIAL. (COMPLETE-PsA). *Ann Rheum Dis*. 1 de junio de 2022;81(Suppl. 1):259-259.