



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCION DE SERVICIOS DE SALUD
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

“FACTORES ASOCIADOS A RESPUESTA DE
LEFLUNOMIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. CÉSAR ARMANDO SIFUENTES CANTÚ

TUTORES Y ASESORES DE TESIS:

DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
DR. HÉCTOR FABRICIO ESPINOSA ORTEGA

MEXICO DF, 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ DIRECTOR

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA JEFA DEL
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA**

**DR. HÉCTOR FABRICIO ESPINOSA ORTEGA
ASESOR DE TESIS**

**DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS PROFESOR
TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS**

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
HIPÓTESIS.....	11
OBJETIVO PRIMARIO.....	11
DISEÑO.....	11
UNIVERSO.....	12
MUESTRA.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
VARIABLES.....	13
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	16
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	16
ANÁLISIS.....	17
RESULTADOS.....	18
CONCLUSIONES.....	32
DISCUSIÓN.....	34
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37

Introducción

La artritis reumatoide es la artritis inflamatoria mas común, afecta del 0.5 a 1% de la población mundial. (1) Aunque es considerada una enfermedad propiamente de las articulaciones, la respuesta inmune anormal puede causar una variedad de manifestaciones extraarticulares.

El tratamiento de la artritis reumatoide está dirigido a controlar la sinovitis y la prevención del daño articular. Existe evidencia que sugiere que el daño articular significativo e irreversible ocurre en los primeros 2 años, de la enfermedad si la enfermedad persiste, periodo llamado artritis temprana(7). La elección del tratamiento depende de varios factores, incluyendo la severidad de la actividad de la enfermedad cuando se inicia la terapia y la respuesta del paciente a la terapia previa.

En todos los pacientes se debe iniciar tratamiento con Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FARME) lo más pronto posible. (2)

Los FARME reducen los signos y síntomas de la artritis reumatoide, mejoran la función física y los marcadores de laboratorio de actividad de la enfermedad, así como también reducen la progresión radiográfica. Los FARME para uso en AR incluyen: Hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, ciclosporin A, penicilamina y sulfasalazina (3)

En los últimos menos 15 años, las metas de tratamiento han evolucionado de un concepto de control de síntomas, a un concepto de control de la enfermedad. (4)

Lo que ha resultado en una estrategia más agresiva con la introducción más temprana de los ya mencionados fármacos modificadores de la enfermedad, (5) ya que se ha demostrado que el inicio temprano de estos fármacos no solo reduce el daño articular a corto plazo (6) , sino también hay evidencia que señala que el inicio de tratamiento en los primeros 2 años de diagnóstico, disminuye la progresión en el daño articular, evaluado radiológicamente, estos resultados soportan la existencia de un periodo crítico para iniciar la terapia antireumática, una ventana terapéutica de oportunidad en el curso de la enfermedad, asociado con un beneficio sostenido en la progresión radiográfica hasta por 5 años. (7)

Leflunomida mecanismo de acción.

La leflunomida es una prodroga que es rápidamente convertida en el tracto gastrointestinal y en el plasma a su metabolito activo, A77 1726, el cual inhibe de manera reversible la dihidroorato deshidrogenasa, interrumpiendo así la síntesis de novo de pirimidinas; es importante mencionar que linfocitos activados, expanden su necesidad de pirimidinas 8 veces durante su proliferación, por lo que este fármaco actúa previniendo que los linfocitos acumulen suficientes pirimidinas para la síntesis de DNA y así disminuye el infiltrado inflamatorio a nivel de la

sinovia. Además existe evidencia de que los efectos antiinflamatorios observados se relacionan a su capacidad para suprimir de manera selectiva a la interleucina 1, TNF α y la activación del factor nuclear kB, el cual es un potente mediador de la inflamación. También produce una regulación negativa de la glucosilación de las moléculas de adhesión, reduciendo de manera efectiva la activación célula-célula durante la inflamación.(8)

Evidencia de efectividad

En un estudio donde se comparó el retraso en la progresión del daño radiográfico, entre tratamiento con leflunomida, metotrexate o sulfasalazina en 6 y 12 meses. Leflunomida mostro resultados similares a los otros fármacos mencionados, con una disminución, estadísticamente significativa, en la progresión radiográfica. (9)

En otro estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, se realizó en 47 centros de los Estados Unidos y Canadá, e incluyó a 482 pacientes con AR activa. Los pacientes que no habían recibido metotrexato anteriormente fueron distribuidos al azar para recibir por vía oral leflunomida, metotrexato o un placebo durante 1 año. En este estudio, el porcentaje de respuesta correspondiente a una mejoría ACR 20% en los pacientes tratados con ARAVA® aumentó significativamente con respecto al nivel observado en los pacientes tratados con placebo y fue similar al de los pacientes tratados con metotrexato. (10)

Toxicidad

Aunque metotrexate es aun la terapia de primera línea como monoterapia, la presencia de alternativas es de especial interés para el tratamiento de AR. La Leflunomida es un fármaco potencial para reemplazar al metotrexate en el tratamiento de la AR si ocurre intolerancia o por falta de eficacia y es además la primera opción si metotrexate está contraindicado, de acuerdo a las recomendaciones de la EULAR. (11)

En cuanto a la tolerancia de los pacientes a la leflunomida los pacientes refieren tener molestias gastrointestinales, con la dosis de carga de 100 mg al día por tres días consecutivos, en un estudio se comparó la eficacia en pacientes con o sin dosis de carga, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa, (12) lo que permite una mejor adherencia al tratamiento con leflunomida.

Otro aspecto a tener en cuenta es la elevación de enzimas hepáticas en pacientes con AR, que reciben FARME's. La elevación de enzimas hepáticas (1 vez arriba del valor normal), ocurre en 22% y 17 % en pacientes con tratamiento con metotrexate y leflunomida respectivamente. (13)

En cuanto a la teratogenicidad, la FDA recomienda que el tratamiento con leflunomida, no sea iniciado hasta que el embarazo se haya descartado, y que se asegure que la mujeres utilicen anticonceptivos. (14)

Predicción de efectividad

Alcanzar la remisión es la meta en todo paciente con AR, por lo que se han hecho estudios para conocer que factores son predictores de una buena respuesta al tratamiento. Factores como inicio agudo, inicio reciente de los síntomas (6 meses), no fumar, poco daño radiológico antes de la terapia, factor reumatoide negativo, anti -CCP negativo, se ha asociado una mayor probabilidad de remisión y mas sostenida. (15)

Se ha planteado la hipótesis que en pacientes con AR activa con falla al tratamiento inicial con metotrexate, la eficacia de la adición de leflunomida puede variar dependiendo en la presencia o ausencia de factores de mal pronóstico, basándose en artículos previos (16), como: Factor reumatoide positivo (FR+), DAS28>5.1 y erosiones articulares en radiografías de manos y pies. Por lo que se diseñó el siguiente estudio:

En un estudio con 15 pacientes (17) , a los cuales se les agrego leflunomida después de no tener respuesta al metotrexate((DAS28)>3.2), 5 pacientes no

tenían factores de mal pronóstico, 4 de ellos(80%) logro remisión ($DAS28 \leq 2.6$) o actividad leve ($<2.6 \leq DAS28 \leq 3.2$). De los 10 pacientes con al menos un factor de mal pronóstico , la remisión ocurrió en 4(40%) y una buena respuesta según la EULAR se obtuvo en 3 (30%), sin observarse una diferencia significativa entre los grupos dependiendo en los factores pronósticos ($p=0.28$) , por lo que estudios con mayor número de pacientes son necesarios para investigar la eficacia de LEF como fármaco de primera línea o como adhesión a metotrexate en pacientes sin respuesta a tratamiento, basándose en la presencia de tales factores pronósticos, ya que la mejor elección del FARME sintético puede retrasar la necesidad de uso de agentes biológicos y los altos costos que esto implica.

Existe un estudio cuyo fin era determinar la relación entre el tiempo y la magnitud del DAS 28 en las primeras 12 semanas de tratamiento con metotrexate y leflunomida, y la probabilidad para tener un score de actividad baja al año del inicio del tratamiento. Los resultados demostraron que los pacientes que no lograron una mejoría en el DAS-28 de 1.2 pts, a las 12 semanas de tratamiento con certolizumab pegol + metotrexate, predijo que no responderían al año de tratamiento (18) ; este tipo de análisis no se ha realizado en el uso de leflunomida, por lo que sería también un objetivo secundario de este proyecto de investigación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, progresiva e incapacitante, que amerita empleo de estrategias de tratamiento de manera oportuna con fármacos modificadores de la enfermedad. Por lo anterior es imperante conocer los factores que se asocian a buena respuesta al tratamiento que permitan elegir de mejor manera a los pacientes candidato a recibir dicho manejo farmacológico con leflunomida.

JUSTIFICACIÓN

Conocer los factores asociados a buena respuesta al uso de este fármaco, permitirá elegir a los mejores candidatos al tratamiento de manera oportuna.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados a mejor respuesta al tratamiento con leflunomida en paciente con AR?

HIPÓTESIS

HO Existen factores pronósticos que predicen cuales pacientes no alcanzaran remisión después de un año de añadir leflunomida al tratamiento para AR.

H1 NO Existen factores pronósticos que predicen cuales pacientes no alcanzaran remisión después de un año de añadir leflunomida al tratamiento para AR.

OBJETIVO PRIMARIO

Reconocer los factores (demográficos, clínicos, paraclínicos) asociados a buena respuesta con el uso de leflunomida en paciente con AR.

DISEÑO

Estudio retrolectivo prospectivo observacional de casos y controles

UNIVERSO

Paciente con artritis reumatoide de la consulta externa de reumatología de HCSAE, a los que se le inicio tratamiento con Leflunomida

MUESTRA

Se analizaron 123 expedientes, del sistema electrónico de servicios médicos de PEMEX, con diagnóstico de AR, y que además se les hubiera agregado Leflunomida a su tratamiento, de los cuales 55 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. De los cuales se tomaron las variables descritas al momento de diagnostico, al inicio de leflunomida, posteriormente a los 6 y 12 meses del inicio de leflunomida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de AR(19)de la consulta externa de Reumatología de HCSAE y Hospital Regional Villahermosa
Caso se define como Paciente con inicio de leflunomida y respuesta al tratamiento en remisión.

Control se define como paciente con inicio de leflunomida y que no logre remisión.

Se analizaron los expedientes electrónicos del sistema de salud de PEMEX, por un medico residente, supervisado por 2 médicos Adscritos.

La información se vació en una hoja estructurada para tal fin (Anexo 1)

Posteriormente, los datos se vaciarán en una hoja de cálculo de Excel y se analizaron con programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 20 para MacOSX.

VARIABLE DEPENDIENTE

- DAS 28 al inicio, 6 y 12 meses. (20)
- Remisión Dicotómica
- Remisión o actividad leve

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Género : En biología, el sexo es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina (conocidas como sexos).
- Edad: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.

- Comorbilidades: La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.
- VSG: La velocidad de sedimentación globular (habitualmente referida como VSG) o Eritrosedimentación , es una prueba diagnóstica de laboratorio utilizada frecuentemente en medicina. Consiste en medir la velocidad con la que sedimentan (decantan, caen) los glóbulos rojos o eritrocitos de la sangre, provenientes de una muestra de plasma sanguíneo (Citratado o con EDTA) , en un periodo determinado de tiempo, habitualmente una hora.
- PCR: La Proteína C reactiva (PCR ó CRP por sus siglas en inglés) es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). El rol fisiológico de esta proteína es unirse a la fosfocolina expresada en la superficie de las células moribundas o muertas, y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento, por la vía del complejo C1Q.
- Factor reumatoide positivo: se especificara si es positivo o no (dicotómico), y sus unidades al momento del diagnóstico.

- Péptidos cíclicos citrulinados: se especificara si el valor es positivo o no (dicotómico), y sus unidades al momento del diagnóstico.
- Anticuerpos antinucleares: se especificara como variable dicotómica, positivo o negativo.

- Clínicas:
 - Evolución inicio síntomas- inicio de Tx: se incluye el tiempo desde que el paciente refiere inicio de sintomatología hasta que recibió por primera vez algún FARME (no tiene que ser Leflunomida).
 - Tiempo Dx-inicio de leflunomida: se incluye el tiempo de que se diagnóstico AR, hasta que se inicio tratamiento con Leflunomida.
 - Escala global de paciente inicial, a los 6 y 12 meses.
 - Numero de articulaciones inflamadas en los intervalos ya mencionados.
 - Articulaciones dolorosas
 - Daño radiográfico (presencia de erosiones),
 - Uso de FARME previo: se especificara cual FARME, la dosis y cuánto tiempo la usado.
 - FARME agregado al paciente en los intervalos de tiempo 0-6 meses y 6-12 meses.

- Uso de glucocorticoides: dosis convertida a prednisona diaria en los últimos 3 meses.
- Uso de AINE previo: se indicara el nombre usado en los intervalos de tiempo mencionados.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes de la consulta externa de Reumatología del HCSAE y Pacientes al que se le inicio tratamiento con leflunomida.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años con diagnósticos de AR seropositiva, seronegativa y AR no especificada de la consulta externa de Reumatología del HCSAE que no cumpla criterios del ACR 1987.
- Pacientes a los que no se les inicio tratamiento con leflunomida.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que no tengan seguimiento sobre la respuesta al tratamiento después del inicio del tratamiento con leflunomida por mas de 1 año.
- Casos con información incompleta respecto a datos del paciente.
- Pacientes sin laboratorios posteriores al inicio del tratamiento.

ANÁLISIS

Todos los datos se presentaran con estadística descriptiva, y para comparar las variables cualitativas y cuantitativa, se utilizara prueba paramétricas y no paramétricas T de student y U de Mann-Whitney respectivamente.

Resultados

Se analizaron 123 expedientes, del sistema electrónico de servicios médicos de PEMEX, de los cuales 55 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.

El 96.4% de los pacientes son género femenino y 3.6% son masculinos. La edad media del diagnóstico de AR en los pacientes fue 53.2 años; el promedio de meses desde el diagnóstico de AR hasta el inicio de leflunomida fue de 27.5 meses.

Motivo de inicio de Leflunomida:

El 29.1% de los pacientes (16 pacientes), no habían recibido tratamiento previo con algún otro FARME; el motivo de inicio en 65.5% (36 pacientes), fue por falta de respuesta al tratamiento previo, 1.8% (1 paciente) fue por efecto adverso hematológico a FARME previo y 3.6% (2 pacientes) por efecto adverso GI a FARME previo.

Características basales previas a Leflunomida

Edad promedio al Diagnóstico	53 años
Tiempo en meses desde el diagnóstico hasta el inicio de algún FARME	28.04 meses
Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de Arava	27.51 meses

Factor Reumatoide Positivo	40 pacientes (72.7%)
Genero femenino	53 pacientes (96.4%)
DAS 28 promedio	4.49
VSG promedio	29.53
Articulaciones inflamadas	5.44
Articulaciones dolorosas	5.55
EGP promedio	40,27
Pacientes vírgenes a FARMES	16 pacientes (29.1%)

FARME:Farmaco modificador de la enfermedad, DAS 28 :escala de actividad de la enfermedad), VSG: velocidad de sedimentación globular, EGP: escala global de paciente.

FARME previo	No. Pacientes	% Porcentaje
Ninguno	16	29.1%
Metotrexate	28	50.9%
Azatioprina	1	1.8%
Metotrexate/Hidroxicloroquina	6	10.9%
Hidroxicloroquina	2	3.6%

Metotrexate/Azatioprina	1	1.8%
Penicilamina	1	1.8%
Uso de biológico previo	2	3.6%

Resultados a los 6 meses del uso de Leflunomida

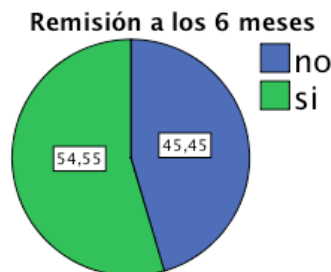
Se evaluó en el expediente electrónico a los 6 meses , las mismas variables y se obtuvieron los siguientes resultados.

		Remisión	No remisión
DAS 28 promedio	2.97	2.33	3.75
VSG promedio	26.82	21.17	33.60
Articulaciones inflamadas promedio	1.4	0.37	2.64
Articulaciones dolorosas promedio	1.6	0.67	2.72
EGP promedio	18.55	14.33	23.60

DAS 28 :escala de actividad de la enfermedad), VSG: velocidad de sedimentación globular, EGP: escala global de paciente.

Remisión a 6 meses

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
no	25	45,5	45,5	45,5
Válidos si	30	54,5	54,5	100,0
Total	55	100,0	100,0	



Remisión o actividad leve 6 meses

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
no	18	32,7	32,7	32,7
Válidos si	37	67,3	67,3	100,0
Total	55	100,0	100,0	



Se logro remisión definido como pacientes con un escala de actividad de DAS 28 con menos de 2.6, en 30 pacientes, es decir el 54.5% de los pacientes. Además se realizo un segundo análisis de los pacientes que con actividad leve (DAS 28 menos de 3.2) y remisión, los cuales fueron un total de 37 pacientes, es decir un 67.3%.

Se reporta a continuación un análisis de las distintas variables al inicio del tratamiento con leflunomida, dependiendo si el paciente entro o no en remisión a los 6 meses.

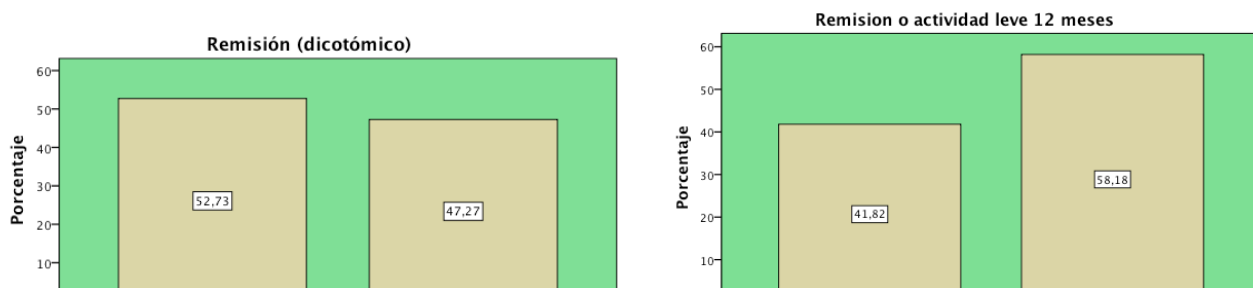
	Remisión a los 6 meses	N	Media
Evolución síntomas hasta inicio de TX(meses)	si	30	16,50
	no	25	41,88
Tiempos DX - Inicio leflunomida(meses)	si	30	21,60
	no	25	34,60
FR (unidades)	si	29	263,86
	no	25	341,12
Leucocitos	si	30	6,77
	no	25	7,04
Hb	si	30	13,33
	no	25	13,12
HTO	si	30	40,10
	no	25	39,52
IMC al dx	si	28	26,00
	no	22	26,23
Plaquetas	si	30	279,70
	no	25	301,68
DAS 28 previo o al inicio a Leflunomida	si	30	4,3517
	no	25	4,6684
EGP previo	si	30	41,83
	no	25	38,40
VSG previo	si	30	25,97
	no	25	33,80
Articulaciones inflamadas No previo a leflunomida	si	30	4,63
	no	25	6,40
Articulaciones dolorosas	si	30	5,70
	no	25	5,36
STR	si	30	1,050
	no	25	1,062

Resultados a 12 meses del inicio de leflunomida.

A continuación se enlistan los resultados de los pacientes a los 12 meses de inicio de leflunomida y posteriormente se agrega una tabla con las variables al inicio del tratamiento con leflunomida en pacientes que lograron o no remisión a los 12 meses.

		Remisión	No remisión
DAS 28 promedio	3.05	1.98	4.00
VSG promedio	26.0	17.7	33.38
Articulaciones inflamadas promedio	1.58	0	3.00
Articulaciones dolorosas promedio	1.71	0.08	3.17
EGP promedio	23.55	11.73	34.14

Se logró remisión en 26 (47.3%) de los pacientes, y remisión o actividad leve en 32 pacientes (58.2%).



	Remisión a los 12 meses	N	Media
EGP previo	no	29	43,10
	si	26	37,12
VSG previo	no	29	33,48
	si	26	25,12
STR	no	29	,845
	si	26	1,290
DAS 28 previo o al inicio a Leflunomida	no	29	4,6217
	si	26	4,3550
IMC	no	25	26,88
	si	25	25,16
Tiempos DX – Inicio leflunomida	no	29	31,07
	si	26	23,54
Evolución síntomas hasta inicio de TX	no	29	29,10
	si	26	26,85
Edad al Dx	no	29	52,52
	si	26	54,00
FR (unidades)	no	29	380,69
	si	25	205,60
aPCC + (unidades)	no	15	338,93
	si	19	146,74
Leucocitos	no	29	7,28
	si	26	6,46
HTO	no	29	39,59
	si	26	40,12
Hb	no	29	13,10
	si	26	13,38
Plaquetas	no	29	288,62
	si	26	290,88
IMC al dx	no	25	27,00
	si	25	25,20
DAS 28 6 meses POST inicio Leflunomida	no	29	3,2634
	si	26	2,6623
Articulaciones dolorosas	no	29	5,66
	si	26	5,42
Articulaciones inflamadas No previo a leflunomida	no	29	5,62
	si	26	5,23

Terapia con esteroide

Se realizó además pruebas paramétricas para valorar si la distribución del DAS 28 a los 6 y 12 meses, variaba si se agregaba o no esteroide al tratamiento, sin embargo tampoco se observó una diferencia significativa. Además se realizaron tablas de contingencia y prueba de chi-cuadrada para valorar las variables cuantitativas remisión y uso o no de esteroide, sin encontrar diferencia.

Resumen de prueba de hipótesis

Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
La distribución de DAS 28 12 meses es la misma entre las categorías de Inicio de esteroide o continua con esteroide 12 meses.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,546	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Resumen de prueba de hipótesis

Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
La distribución de DAS 28 6 meses POST inicio Leflunomida es la misma entre las categorías de Inicio de esteroide o continua esteroide 6 meses.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	,468	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Tabla de contingencia Remisión (dicotómico) * Inicio de esteroide o continua esteroide 6 meses

		Inicio de esteroide o continua esteroide 6 meses		Total	
		no	si		
		no	si		
Remisión (dicotómico)	no	Recuento	15	10	25
		% dentro de Remisión (dicotómico)	60,0%	40,0%	100,0%
		% dentro de Inicio de esteroide o continua esteroide 6 meses	44,1%	47,6%	45,5%
		% del total	27,3%	18,2%	45,5%
	si	Recuento	19	11	30
		% dentro de Remisión (dicotómico)	63,3%	36,7%	100,0%
		% dentro de Inicio de esteroide o continua esteroide 6 meses	55,9%	52,4%	54,5%
		% del total	34,5%	20,0%	54,5%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,064 ^a	1	,800		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,064	1	,800		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,509
Asociación lineal por lineal	,063	1	,802		
N de casos válidos	55				

Tabla de contingencia Remisión (dicotómico) * Inicio de esteroide o continua con esteroide 12 meses					
			Inicio de esteroide o continua con esteroide 12 meses		Total
			no	si	
Remisión (dicotómico)	no	Recuento	17	12	29
		% dentro de Remisión (dicotómico)	58,6%	41,4%	100,0%
		% dentro de Inicio de esteroide o continua con esteroide 12 meses	50,0%	57,1%	52,7%
		% del total	30,9%	21,8%	52,7%
	si	Recuento	17	9	26
		% dentro de Remisión (dicotómico)	65,4%	34,6%	100,0%
		% dentro de Inicio de esteroide o continua con esteroide 12 meses	50,0%	42,9%	47,3%
		% del total	30,9%	16,4%	47,3%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,266 ^a	1	,606		
Corrección por continuidad ^b	,056	1	,812		
Razón de verosimilitudes	,266	1	,606		
Estadístico exacto de Fisher				,782	,407
Asociación lineal por lineal	,261	1	,610		
N de casos válidos	55				

Análisis Estadístico

Para el análisis de una variable cualitativa (remisión o no remisión) contra las variables cuantitativas (VSG, DAS28 previo, art. inflamadas, etc), se realizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, para contrastar las variables en los grupos de remisión y no remisión, para establecer si estas podrían pronosticar si los pacientes responderían al tratamiento con Leflunomida, obteniendo como resultado, que solo había diferencia significativa en los pacientes con VSG mayor.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Edad al Dx es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,819	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de Evolución síntomas hasta inicio de TX es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,143	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de Tiempos DX - Inicio arava es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,261	Retener la hipótesis nula.
4	La distribución de FR (unidades) es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,696	Retener la hipótesis nula.
5	La distribución de aPCC + (unidades) es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,204 ¹	Retener la hipótesis nula.
6	La distribución de Leucocitos es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,986	Retener la hipótesis nula.
7	La distribución de Hb es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,506	Retener la hipótesis nula.
8	La distribución de HTO es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,672	Retener la hipótesis nula.
9	La distribución de Plaquetas es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,666	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

¹Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

Resumen de prueba de hipótesis

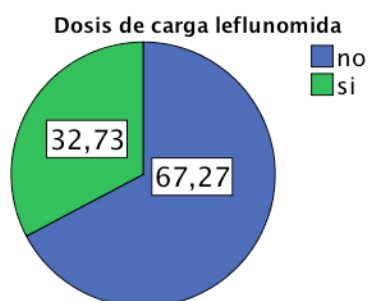
	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
10	La distribución de IMC al dx es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,420	Retener la hipótesis nula.
11	La distribución de DAS 28 previo o al inicio a Leflunomida es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,283	Retener la hipótesis nula.
12	La distribución de EGP previo es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,931	Retener la hipótesis nula.
13	La distribución de VSG previo es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,026	Rechazar la hipótesis nula.
14	La distribución de Articulaciones inflamadas No previo a leflunomida es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,116	Retener la hipótesis nula.
15	La distribución de Articulaciones dolorosas es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,621	Retener la hipótesis nula.
16	La distribución de STR es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,511	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

¹Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

Otro de los propósitos de este estudio es ver el efecto de dar dosis de carga a los pacientes al iniciar tratamiento con Leflunomida, por lo que se realizaron pruebas de contingencia y prueba T para comparar si había diferencia significativa en cuanto a la remisión entre los grupos que recibieron dosis de carga (100 mg por tres días) o no. Sin encontrar beneficio en los pacientes con dosis de carga.

Tabla de contingencia Remisión (dicotómico) * Dosis de carga leflunomida					
			Dosis de carga leflunomida		Total
			no	si	
Remisión (dicotómico)	no	Recuento	16	9	25
		% dentro de Remisión (dicotómico)	64,0%	36,0%	100,0%
		% dentro de Dosis de carga leflunomida	43,2%	50,0%	45,5%
		% del total	29,1%	16,4%	45,5%
	si	Recuento	21	9	30
		% dentro de Remisión (dicotómico)	70,0%	30,0%	100,0%
		% dentro de Dosis de carga leflunomida	56,8%	50,0%	54,5%
		% del total	38,2%	16,4%	54,5%
Total	Recuento	37	18	55	
	% del total	67,3%	32,7%	100,0%	



Pruebas de chi-cuadrado

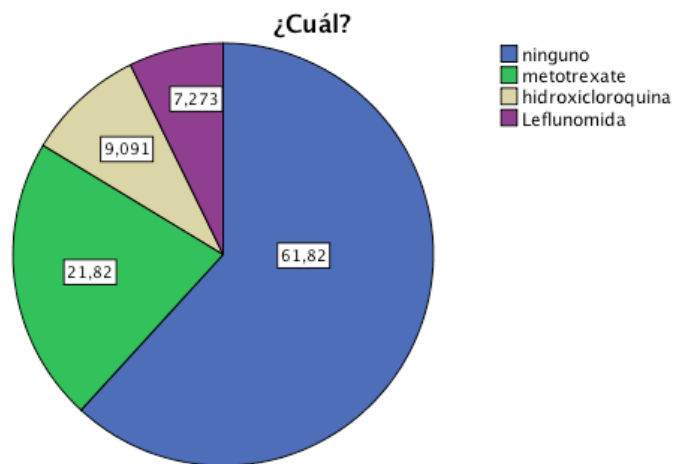
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,223 ^a	1	,637		
Corrección por continuidad ^b	,034	1	,854		
Razón de verosimilitudes	,223	1	,637		
Estadístico exacto de Fisher				,774	,426
Asociación lineal por lineal	,219	1	,640		
N de casos válidos	55				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,18.

En cuanto al apego al tratamiento, después de 6 meses del inicio de Leflunomida, se suspendió un FARME en 38.2%, de los cuales Leflunomida, solo se suspendió en un 7.3% (4 pacientes).

¿Cuál?

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ninguno	34	61,8	61,8	61,8
Metotrexate	12	21,8	21,8	83,6
Válidos Hidroxicloroquina	5	9,1	9,1	92,7
Leflunomida	4	7,3	7,3	100,0
Total	55	100,0	100,0	



En cuanto al análisis de pruebas no paramétricas de muestras independientes, entre la variable categórica remisión, y la demás variables cuantitativas a 12 meses, se realizó también prueba U de Mann-Whitney, la VSG volvió a tener diferencia significativa, y además en el análisis a 12 meses, el factor reumatoide, junto con el DAS28 a los 6 meses también resultaron ser significativa

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Evolución síntomas hasta inicio de TX es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,593	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de Tiempos DX - Inicio arava es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,713	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de Edad al Dx es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,794	Retener la hipótesis nula.
4	La distribución de FR (unidades) es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,028	Rechazar la hipótesis nula.
5	La distribución de aPCC + (unidades) es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,410 ¹	Retener la hipótesis nula.
6	La distribución de Leucocitos es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,084	Retener la hipótesis nula.
7	La distribución de Hb es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,443	Retener la hipótesis nula.
8	La distribución de HTO es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,691	Retener la hipótesis nula.
9	La distribución de IMC al dx es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,149	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asíntóticas. El nivel de significancia es ,05.

¹Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

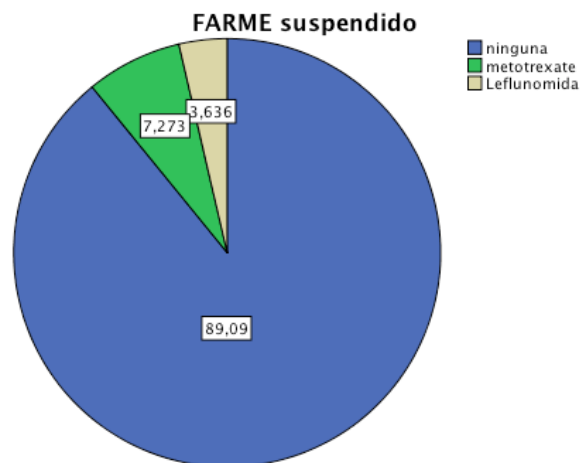
Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
10	La distribución de Plaquetas es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,385	Retener la hipótesis nula.
11	La distribución de DAS 28 previo o al inicio a Leflunomida es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,362	Retener la hipótesis nula.
12	La distribución de DAS 28 6 meses POST inicio Leflunomida es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,013	Rechazar la hipótesis nula.
13	La distribución de EGP previo es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,302	Retener la hipótesis nula.
14	La distribución de VSG previo es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,017	Rechazar la hipótesis nula.
15	La distribución de Articulaciones dolorosas es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,932	Retener la hipótesis nula.
16	La distribución de Articulaciones inflamadas No previo a leflunomida es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,872	Retener la hipótesis nula.
17	La distribución de STR es la misma entre las categorías de Remisión (dicotómico).	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,075	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asíntóticas. El nivel de significancia es ,05.

¹Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

En el análisis de apego a tratamiento, en el periodo de 6 a 12 meses, se suspendió un FARME en 6 pacientes, de los cuales solo en 2 (3.6%) se suspendió Leflunomida.



Conclusión

- En pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, a los cuales se le inició tratamiento con Leflunomida, el DAS 28 promedio previo al inicio de este fármaco fue de 4.49, posterior a 6 y 12 meses de tratamiento el promedio de DAS 28 fue 2.97 y 3.05, respectivamente.
- El porcentaje de pacientes en remisión según escala de DAS 28, a los 6 meses y 12 meses, se logró en 67.3 y 47.3%.
- Al final de los 6 y 12 meses, se suspendió Leflunomida en 4 y 2 pacientes respectivamente, es decir en 6 (10.9%) pacientes en el periodo de estudio completo.
- En el periodo de 6 meses, solo hubo diferencia significativa en el valor de VSG en cuanto a los grupos en estudio, con una media de 25.9 para el grupo de remisión y 33.8 para los pacientes que no lograron este objetivo.

- Mientras que en el periodo a 12 meses, se observó una diferencia significativa en los valores de VSG con una media 33.48 para grupo en remisión y 25.12 en los pacientes con remisión. A diferencia del análisis a 6 meses, a 12 meses, los valores de FR también tuvieron diferencia significativa, con una media de 205.6 para el grupo en remisión y 380.6 para el grupo en remisión. Otro dato relevante, fue que también el valor de DAS 28 a los 6 meses también era significativo, con un valor de 2.66 en el grupo de remisión y 3.2 en el grupo de no remisión. Con lo que puede inferir que en los pacientes que se logró remisión a 6 meses, es más probable que a 12 meses continúen con dicho objetivo.
- Con dichos resultados se puede concluir que a pesar de tener un DAS 28 elevado, mayor cantidad de articulaciones inflamadas, dolorosas o EGP alto, previo al inicio de tratamiento con leflunomida, dichos valores no van a predecir si va a responder o no a leflunomida a 6 meses, no así el valor de VSG, el cual era significativamente más bajo en los pacientes con remisión. En el pronóstico a 12 meses, la VSG basal, continua siendo una variable que predice respuesta, así como el valor de FR basal y el DAS 28 a los 6 meses del inicio de leflunomida.

Discusión

El propósito principal de este trabajo de investigación, era conocer cuales factores permiten predecir si nuestro paciente, al que se le inicia leflunomida, va o no a responder al tratamiento, para de esta manera, evitar que el paciente se encuentre mas tiempo sin lograr remisión y las complicaciones que esto conlleva, como lo son la perdida de la capacidad funcional de los pacientes, pobre calidad de vida y sus implicaciones sociales y económicas.

De acuerdo a los resultados de nuestro trabajo, la remisión no va depender si nuestro paciente se encuentra con un alto valor de la escala DAS 28, el numero de articulación inflamadas, el tiempo de evolución con AR, uso de esteroides, edad, valor de factor reumatoide, por lo que en la practica clínica, la presencia de estos factores no deben influenciarnos hacia elegir tratamiento como biológicos de primera instancia o alguna combinación de FARMES. Incluso en la guias EULAR 2013 (25), se recomienda que si los paciente tienen factores de mal pronostico como DAS 28 elevado o valores alto de factor reumatoide o anti CCP, se debe considerar cambiar a tratamiento con biológico, sin embargo en este estudio, esto valores no influyeron en la remision. Así como en trabajos previos (21) uno de los factores a considerar es el valor de la VSG, la cual era significativamente mas alta en los pacientes que no lograron remisión a los 6 y 12 meses del inicio de leflunomida, lo cual se puede considerar como un factor predictor. En diversos

estudios desde los años 1970 se ha identificado que la velocidad de sedimentación globular (VSG) correlaciona con enfermedad progresiva y por lo tanto con mal pronóstico (21,22) Existen estudios en donde se ha encontrado que la VSG de más de 50 mm/h correlacionó con erosiones graves(22,23,24).

Otro dato de relevancia que resulta en este estudio, es que los paciente que no lograron remisión a los 6 meses, tampoco lograran tal objetivo a los 12 meses, lo que nos debe alertar a buscar otra variedad de tratamiento para evitar mas tiempo sin remisión y mas complicaciones a lo largo plazo.

Plan de protección de la información

Tesis: **Factores asociados a respuesta de leflunomida en pacientes con AR**

- Se iniciara la recolección de datos, al obtener la autorización por parte del comité de ética del HCSAE.
- Este estudio se considera como estudio sin riesgo para el paciente según el artículo 17 del reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud. Por lo que no requiere consentimiento informado, como lo señala el artículo 23 de la ley antes mencionada.
- La obtención de la información será mediante el expedientes electrónico del sistema de salud de esta institución, los datos serán evaluados solo por el titular de la tesis, tutor y jefe de servicio.
- Los datos de los pacientes serán resguardados y no serán expuestos a terceros.
- Se asignara un folio para cada paciente para mantener la confidencialidad de la información.
- Se asignara una carpeta donde se agregaran las hojas de recolección de datos, la cual estará en posesión del titular de la tesis.
- Al realizar el análisis de la recolección de datos, no se usara la información personal, como el nombre o dirección de los pacientes incluidos en este proyecto.
- El uso de la información obtenida, será solo para uso científico y practica medica, sin fines de lucro.
- Las personas con acceso a esta información serán

Nombre del responsable: César_Armando Sifuentes Cantú

Nombre del tutor: Héctor Fabricio Espinosa Ortega

Jefe de servicio: César Alejandro Arce Salinas

BIBLIOGRAFÍA

1. Doran M.F., Pond G.R., Crowson C.S. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002; 46:625-631.
2. Jasvinder A. Singh, et al. 2012 ACR RA Treatment Recommendations, *Arthritis Care & Research* Vol. 64, No. 5, May 2012, pp 625–639
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2011 Feb. 27 p. (SIGN publication; no. 123).
4. Edmonds JP, Scott DL, Furst DE, Brooks P, Paulus HE. Antirheumatic drugs: a proposed new classification [editorial]. *Arthritis Rheum* 1993;36:336–9.
5. Wilske KR, Healey LA. Remodeling the pyramid: a concept whose time has come. *J Rheumatol* 1989;16:565–7.

6. O'Dell JR et al. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? [editorial]. *Arthritis Rheum* 2002;46:283–5.
7. Axel Finckh, et al, Long-Term Impact of Early Treatment on Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis, *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 55, No. 6, December 15, 2006, pp 864–872
8. Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 2000;59:841–849
9. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, Vol. 43, No. 3, March 2000, pp 495–505
10. Kalden J. R., et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48: 1513-20
11. Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:964–975
12. Maurizio Cutolo, et al. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Feb 11.

13. Jeffrey R Curtis, et al. Elevated Liver Enzyme Tests Among Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis Patients treated with Methotrexate and/or Leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2010 January ; 69(1): 43–47
14. M De Santis, G Straface, A Cavaliere, B Carducci, A Caruso. Paternal and maternal exposure to leflunomide: pregnancy and neonatal outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1096-1097
15. Diane van der Woude, Adam Young. Prevalence of and Predictive Factors for Sustained Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Free Remission in Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 60, No. 8, August 2009, pp 2262–2271
16. Emery P, McInnes IB, van Vollenhoven R, Kraan MC (2008); Clinical identification and treatment of rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 47:392–398
17. Grigorios T. Sakellariou, et al. 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) 31:163–167
18. Van der Heijde D, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1326-33.

19. Arnett FC, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315
20. Prevoo ML, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan;38(1):44-8.
21. Amos RS, Constable TJ, Crockson RA, Crockson AP, Mc-Conkey B. Rheumatoid arthritis: relation of serum C Reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. *Br Med J* 1977; 1: 195-7
22. Efraín Díaz-Jouanen, Carlos Abud-Mendoza, Mario Alberto Garza-Elizondo, et al; Recomendaciones para el tratamiento médico de la artritis reumatoide; *Rev. invest. clín.* v.57 n.5 México sep./oct. 2005
23. Scott DL, Coulton BL, Symmons DP, Popert AJ. Long term outcome of treating rheumatoid arthritis: Results after 20 years. *Lancet* 1987; 1: 1108-11
24. Rasker JJ, Cosh JA. The natural history of rheumatoid arthritis. A fifteen year follow-up study. The prognostic significance of features noted in the first year. *Clin Rheumatol* 1984; 3: 11-20
25. Josef S Smolen, Robert Landewé, Ferdinand C Breedveld, et al; EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic

and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update; Ann Rheum Dis 2014;73:492–509. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573

