



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LEFLUNOMIDA Y METOTREXATO
EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE. REVISIÓN
SISTEMÁTICA

PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA

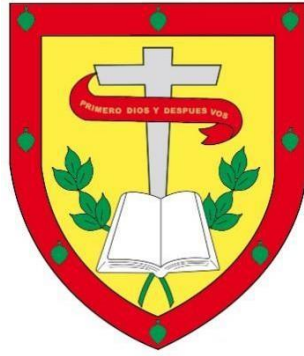
AUTOR: LISSETH SELENA GONZÁLEZ GONZÁLEZ

DIRECTOR: DR. VÍCTOR ANÍBAL IDROVO VÁSQUEZ

AZOGUES - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LEFLUNOMIDA Y METOTREXATO
EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE. REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: LISSETH SELENA GONZÁLEZ GONZÁLEZ

DIRECTOR: DR. VICTOR ANIBAL IDROVO VASQUEZ

AZOGUES - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Liseth Selena González González portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **0704270883**. Declaro ser el autor de la obra: **Eficacia y seguridad de leflunomida y metotrexato en el tratamiento de artritis reumatoide. Revisión sistemática**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 15 de junio de 2026



Firmado electrónicamente por:

**LISSETH SELENA
GONZÁLEZ GONZÁLEZ**

Validar únicamente con FirmaDC

F:

Liseth Selena González González

C.I. 0704270883

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Víctor Aníbal Idrovo Vasquez

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: **Eficacia y seguridad de leflunomida y metotrexato en el tratamiento de artritis reumatoide. Revisión sistemática**, realizado por: Lisseth Selena González González, con documento de identidad: **0704270883**, previo a la obtención del título de **Médica** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.



Azogues 15 de Junio de 2026

Víctor Aníbal Idrovo Vasquez

0301329447

DEDICATORIA

Quisiera comenzar expresando mi agradecimiento a Dios, cuya guía y fortaleza me acompañaron en cada paso de este largo camino. A mi padre en el cielo, porque este logro es también su sueño, y sé que, desde donde está, celebra conmigo cada paso alcanzado.

A mí misma por la resiliencia que tuve a lo largo de este camino, a mi madre, mi hermana y mi familia más cercana, gracias por su confianza, y apoyo incondicional en mí. Ustedes han sido muy importantes en mi vida, mi mayor motivación para seguir adelante. Sin su compañía, paciencia y palabras de aliento, este logro no habría sido posible.

A mi tutor de tesis, el Dr. Idrovo, mi más sincero agradecimiento por su paciencia, y experiencia en cada revisión de este trabajo. Su guía me brindó claridad académica, sino que también fue una fuente de inspiración y confianza en los momentos de duda.

A la Universidad Católica, los docentes que me formaron y muchos de ellos que me enseñaron con sus valiosas experiencias el verdadero sentido de entregarse a la profesión y ser un médico diferente, gracias por brindarme la oportunidad de crecer profesionalmente.

A mis sinceros amigos en especial a mi mejor amiga Denisse y Ricardo, gracias por su compañía, cariño y apoyo en los momentos de estrés y alegría. Su amistad me impulsó a ser una mejor persona y profesional.

A todos, gracias por ser parte de este viaje.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo representa la culminación de una etapa llena de esfuerzo, dedicación y aprendizaje. Durante este camino he contado con el apoyo de personas que, de una u otra manera, han contribuido a la realización de esta tesis y a mi crecimiento personal y profesional.

En primer lugar, agradezco a Dios por brindarme salud, fortaleza y sabiduría para superar cada desafío y permitirme alcanzar esta importante meta académica. A mi familia, por su amor incondicional, comprensión y apoyo constante. Gracias por ser mi inspiración diaria, por creer en mí incluso en los momentos más difíciles y por impulsarme a seguir adelante en la búsqueda de mis sueños.

A mi director de tesis, Dr Idrovo por su guía, paciencia, compromiso y valiosos conocimientos compartidos durante el desarrollo de esta investigación. Su orientación fue fundamental para la culminación exitosa de este trabajo. A mis docentes, quienes a lo largo de mi formación académica transmitieron conocimientos, valores y experiencias que contribuyeron significativamente a mi crecimiento profesional. A mis compañeros y amigos, por su apoyo, motivación y por compartir conmigo momentos de aprendizaje, esfuerzo y compañerismo que hicieron este proceso más enriquecedor.

Finalmente, agradezco a la institución educativa que me acogió durante estos años de formación, por brindarme las herramientas necesarias para desarrollarme profesionalmente y alcanzar esta meta. A todas las personas que contribuyeron directa o indirectamente en la realización de esta investigación, les expreso mi más sincero agradecimiento.

Muchas gracias

Eficacia y seguridad de leflunomida y metotrexato en el tratamiento de artritis reumatoide. Revisión sistemática

Lisbeth Selena González González, Víctor Aníbal Idrovo Vasquez

Universidad Católica de Cuenca, lisseth.gonzalez@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Antecedentes: La artritis reumatoidea (RA) es una enfermedad crónica caracterizada por dolor, deformidad y limitación funcional debido al daño articular progresivo. Este estudio compara la eficacia y seguridad de dos fármacos modificadores de la enfermedad, la leflunomida (LEF) y el metotrexato (MTX), mediante una revisión sistemática. Además, se analizaron sus características clínicas y perfiles de seguridad con el propósito de identificar alternativas terapéuticas eficaces que favorezcan la adherencia al tratamiento y mejoren la calidad de vida de los pacientes. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos como PubMed, Science Direct, Scielo y Cochrane Library, seleccionando estudios publicados entre 2016 y 2024. Los criterios de inclusión contemplaron ensayos clínicos y estudios observacionales que compararan la eficacia y seguridad de LEF y MTX en pacientes con artritis reumatoide. **Resultados:** Los hallazgos respaldan la eficacia y seguridad tanto del metotrexato (MTX) como de la leflunomida (LEF) en el tratamiento de la artritis reumatoide. El MTX continúa siendo el fármaco de primera elección, mostrando mejores resultados cuando se mantiene una dosis estable de 10-25 mg/semana y cuando se combina con prednisona, sulfasalazina o terapias biológicas. La revisión comparativa evidenció que el MTX presenta mayor tolerabilidad a largo plazo que LEF. Asimismo, combinaciones terapéuticas como Tocilizumab + MTX o Rituximab + LEF pueden optimizar la respuesta clínica. En cuanto a seguridad, el MTX a bajas dosis se relaciona con efectos adversos hematológicos, gastrointestinales y pulmonares, mientras que LEF presenta mayor riesgo de infecciones y otros eventos adversos.

Palabras clave: reumatoide, leflunomida, metotrexato

Efficacy and Safety of Leflunomide and Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid
Arthritis: A Systematic Review

Lisseth Selena González González, Víctor Aníbal Idrovo Vásquez
Catholic University of Cuenca, lisseth.gonzalez@est.ucacue.edu.ec

ABSTRACT

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic disease characterized by pain, deformity, and functional impairment due to progressive joint damage. This study compares the efficacy and safety of two disease-modifying antirheumatic drugs, leflunomide (LEF) and methotrexate (MTX), through a systematic review. In addition, their clinical characteristics and safety profiles were analyzed to identify effective treatment options that promote treatment adherence and improve patients' quality of life. **Methods:** A literature search was conducted in databases such as PubMed, ScienceDirect, SciELO, and the Cochrane Library, selecting studies published between 2016 and 2024. Inclusion criteria included clinical trials and observational studies comparing the efficacy and safety of LEF and MTX in patients with rheumatoid arthritis. **Results:** The findings support the efficacy and safety of both methotrexate (MTX) and leflunomide (LEF) in the treatment of rheumatoid arthritis. MTX remains the first-line drug, showing better results when a stable dose of 10–25 mg/week is maintained and when combined with prednisone, sulfasalazine, or biologic therapies. The comparative review showed that MTX has better long-term tolerability than LEF. Furthermore, therapeutic combinations such as tocilizumab plus MTX or rituximab plus LEF can optimize the clinical response. In terms of safety, low-dose MTX is associated with hematologic, gastrointestinal, and pulmonary adverse effects, while LEF is associated with a higher risk of infections and other adverse events.

Keywords: rheumatoid arthritis, leflunomide, methotrexate

Certificamos que el documento que antecede es fiel copia del documento enviado por el/la estudiante **GONZALEZ GONZALEZ LISSETH SELENA**



ÍNDICE

DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTO.....	IV
RESUMEN.....	V
INTRODUCCIÓN.....	2
JUSTIFICACIÓN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
OBJETIVOS.....	7
METODOLOGÍA	8
Tipo de estudio	8
Criterios de elegibilidad:	8
Fuentes de información.....	9
Estrategia de búsqueda:.....	9
Proceso de selección de los estudios.....	10
Proceso de extracción de los datos.....	10
Lista de datos.....	11
Medidas de efecto	12
RESULTADOS.....	14
Evaluación de la calidad y sesgo de los estudios individuales	25
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	44
BIBLIOGRAFÍA	45
ANEXOS.....	48

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune que provoca dolor, deformidad y dificultad de movimiento por el daño articular de manera progresiva resultando en discapacidad motriz perjudicando las actividades diarias y laborales de los pacientes. La radiología en esta enfermedad es importante método diagnóstico para la detección de erosiones articulares, así también las técnicas de laboratorio como el anti péptido citrulinado junto al factor reumatoideo aumenta la sensibilidad y especificidad de estas pruebas. La AR es mayormente frecuente en mujeres que en los hombres y afecta generalmente a personas de edad entre 45-55 años, aunque de forma inusual puede presentarse también en niños.(1,2)

La AR tiene un impacto entre 0,3% y 1,2% de la población mundial. En América Latina la incidencia y prevalencia de la artritis reumatoide es del 0,2 a 0,5%. En México, se observó una prevalencia del 1,6% (rango: 0,7 a 2,8). En Brasil, una prevalencia de AR de 0,46% y otro entre 0,2% y 1,0%⁸. Otro estudio en cinco ciudades de Colombia mostró una prevalencia de 0,15%, mientras que en Chile se encontró una prevalencia de 0,46%, En Ecuador según un estudio transversal de enfermedades reumáticas, se registró prevalencia de AR de 1,8%.(3)

Durante los últimos años la terapéutica de la artritis reumatoide (AR) tuvo algunos cambios. La aparición de nuevos fármacos y alternativas de tratamiento han modificado en su mayoría el pronóstico de estos pacientes. Los FAME sintéticos como el MTX o LEF son terapias de uso para la enfermedad. Sin embargo, actualmente existen nuevas indagaciones sobre la patogénesis de la artritis reumatoide y también la asociación de terapias con biológicos o inmunomoduladores como los inhibidores de la Janus quinasa (JAK) como Filgotinib, Baricitinib y Tofacitinib con MTX superando estadísticamente la monoterapia con LEF o MTX que han puesto en discusión su uso.(4-7)

El uso de MTX como primera elección por su perfil de bioseguridad por sus efectos anti proliferativos que al inicio fue utilizado para el tratamiento de neoplasias hematológicas. A posterior fue indicado como fármaco antirreumático de rápida y efectiva acción por su alta respuesta al tratamiento, el bajo costo y su reducida toxicidad a comparación de otros FAME. Sin embargo, estudios de ensayos clínicos describen eventos adversos como: alteraciones gastrointestinales, infecciones y alteraciones de la función hepática como elevación de transaminasas.(4)

Estudios han analizado la eficacia de la Leflunomida en monoterapia y combinada con metotrexato y otros fármacos biológicos e inmunomoduladores siendo más eficaz produciendo mejoras significativas del dolor y la inflamación. La Leflunomida al igual existe evidencia en seguridad y por mostrar beneficios al tratamiento de pacientes con AR, al ser análogo al tratamiento con metotrexato u otros fármacos convencionales. Por otro lado, los eventos adversos de LF son mayores a MTX, entre ellos se destacan: diarrea y elevación de transaminasas. (4)

Entre las interrogantes más comunes, se encuentra la adherencia al tratamiento, mantenimiento de la prescripción, efectos adversos y el alto costo de la terapia farmacológica. Debido a esto, es importante presentar información actualizada que compare resultados, como mejoría clínica, remisión y progresión del daño estructural. Así también los efectos contrarios del tratamiento con Leflunomida y metotrexato en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide mediante la indagación y análisis de artículos recientes sobre el tema, de manera se evalúe el seguimiento o interrupción de los mismos para mejores resultados en la población con una disminución de los efectos contrarios, de manera se realice nuevos seguimientos clínicos y proporcione mayor bienestar a los pacientes. (4,6)

PREGUNTA PICO

En consecuencia, se presenta la pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de Leflunomida y metotrexato en el tratamiento de artritis reumatoide?

P: Pacientes con artritis reumatoide

I: eficacia y seguridad de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

C: Leflunomida, metotrexato

O: efectividad y efectos adversos

JUSTIFICACIÓN

El propósito principal de esta investigación es analizar la eficacia y seguridad del uso de Leflunomida y metotrexato, dos de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). Mediante la búsqueda de estudios científicos, se analizará los resultados para comprender diferencias y similitudes de ambos fármacos. La presente revisión sistemática surge con la necesidad de brindar a profesionales de la salud,

información actualizada que conduzca a optimizar el manejo de la artritis reumatoide, para mejoría de la actividad inflamatoria con reducidos efectos adversos relacionados al manejo. (4)

La AR al ser una enfermedad crónica no tratada a tiempo puede tener a largo plazo un impacto en la calidad de vida de los pacientes, así como discapacidad y afectar su entorno social, laboral y familiar. Es importante determinar tratamientos óptimos que brinden mejores respuestas ante el dolor, la inflamación y retrasar la progresión de la enfermedad, así también un perfil de seguridad. El uso con fármacos convencionales en monoterapia se ha identificado con menor respuesta terapéutica de la enfermedad, por lo que su comparación de utilización tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos es una opción terapéutica que se comenta de forma crítica y analítica sobre la eficiencia para reducir la actividad inflamatoria y los efectos adversos que conduce esta opción de tratamiento en este caso de Leflunomida más metotrexato y combinaciones. (8–11)

El primordial aporte social de este estudio es ofrecer conocimiento científico actual mediante la revisión de ensayos clínicos. Con el análisis de un tratamiento óptimo en pacientes con artritis reumatoide, se contribuye a mejorar su sintomatología, controlar la progresión de la enfermedad y también fomentar la adherencia terapéutica mejorando el bienestar general de los pacientes en sus entornos familiares, sociales y laborales. (7)

El aporte científico de esta investigación se basa en integrar conocimiento actualizado sobre el uso de estos fármacos en la AR. A través de un análisis de la evidencia, se busca responder preguntas clave sobre la efectividad y seguridad de Leflunomida y metotrexato, ya sea en monoterapia o en combinación. Los hallazgos de los ensayos clínicos de esta revisión pueden ser empleado como referencia para el desarrollo de guías clínicas basadas en evidencia, facilitando una toma de decisiones para el manejo de la AR. (12–14)

En este estudio los beneficiarios directos incluyen a los pacientes con AR, quienes podrán acceder a tratamientos personalizados, eficaces y seguros. Permitiendo así mejoría de su estado clínico y disminuyendo el riesgo de efectos contrarios. Finalmente, los sistemas de salud podrán tomar decisiones informadas basadas en evidencia científica sólida, mejorando su capacidad para ofrecer tratamientos estratégicos evaluando riesgo-beneficio para los pacientes con artritis reumatoide. (7)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta a las articulaciones, provocando inflamación, dolor, rigidez y deterioro progresivo. Su prevalencia mundial varía entre el 0,3 y el 1,2% de la población general. Esta enfermedad, durante los últimos años tuvo algunos cambios, con aparición de nuevos fármacos y alternativas terapéuticas que se han modificado actualmente. El manejo de la AR es fundamental, pues tiene el objetivo de mejorar la funcionalidad, reducir la inflamación, prevenir el progreso de daño estructural y el daño articular irreversible. Entre los agentes modificadores de la enfermedad (DMARDs), el MTX y LEF son opciones clave significativo en cuanto a su eficacia y seguridad, ya sea en monoterapia o en combinación. (3,7)

Con los avances en el desarrollo y uso de DMARDs para el manejo de la AR, continúa el desafío importante relacionado con la selección del régimen terapéutico más adecuado para cada paciente. El MTX, es la opción de primera línea, ha demostrado alta eficacia en la reducción de la actividad inflamatoria, pero su uso puede estar limitado por efectos secundarios, como hepatotoxicidad, toxicidad gastrointestinal y leucopenia. Por otro lado, la LEF ha tenido resultados exitosos en cuanto a la eficacia para controlar la AR; sin embargo, se ha relacionado con eventos adversos, como diarrea, alopecia, y la inflamación de las enzimas hepáticas. Por consiguiente, el MTX en combinación con la LEF podría representar una estrategia más eficiente pero también existen interrogantes con respecto a la acumulación de toxicidades. (4,10,15)

Esta revisión plantea un desafío que nos lleva a estudios comparativos detallados entre la monoterapia con MTX o LEF y su uso combinado, para identificar regímenes favorables de eficacia y seguridad. Los médicos resaltan incertidumbres clínicas relacionadas con estos tratamientos, en los sistemas de salud para su implementación. (19)

El MTX se asocia con un control eficaz de los síntomas de la AR, sin embargo, los riesgos de efectos adversos como la hepatotoxicidad y manifestaciones hematológicas pueden comprometer su seguridad en tratamientos a largo plazo. En contraste, aunque la LEF tiene un perfil de seguridad que podría complementarse con el MTX, la combinación de ambos requiere un monitoreo cuidadoso para evitar toxicidades acumulativas. (9,15)

Actualmente existen pocos estudios específicos y comparativos, y grupos de población pequeños de intervención lo que limita la capacidad de los profesionales de la salud para su orientación en la toma de decisiones sobre el uso de estos fármacos. Estas deficiencias de información pueden resultar en un manejo subóptimo, con riesgo de recaídas, progresión de la enfermedad y un impacto de los pacientes en su vida diaria. (4)

Este planteamiento resalta la necesidad de investigaciones que evalúen la eficacia y seguridad del MTX y la LEF para producir una base científica sólida que permita el adecuado manejo de la AR, mejorando resultados clínicos y reduciendo los riesgos asociados al tratamiento. (9)

OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar la eficacia y seguridad de Leflunomida y Metotrexato en la artritis reumatoide mediante revisión sistemática.

Objetivos específicos:

- Describir la eficacia clínica de metotrexato y Leflunomida en la reducción de actividad de la enfermedad.
- Comparar la eficacia de Leflunomida y Metotrexato asociado a otros fármacos en la artritis reumatoide.
- Determinar los efectos adversos producidos por Leflunomida y Metotrexato en los pacientes incluidos en los estudios.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Criterios de elegibilidad:

Entre los criterios de elegibilidad se tomarán en cuenta de la estrategia PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcomes) para el análisis farmacológico de los pacientes con artritis reumatoide reportados por los estudios de ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y estudios observacionales en el periodo 2016 al 2024, que han demostrado evidencia científica y cuyos resultados hayan sido publicados en inglés o español, sobre pacientes con artritis reumatoide activa considerados como criterios de elegibilidad para esta revisión sistemática. En este contexto se han definido criterios de inclusión y exclusión de los estudios estudiados para posteriormente excluirlos. organizarlos en tabla una tabla Excel de dichos resultados, originalmente los estudios con la estructura IMRD (introducción, método, resultados, discusión). (15)

Criterios de inclusión:

- 1) Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o multicéntrico.
- 2) Estudios comparativos que evalúen específicamente la efectividad y seguridad de leflunomida y metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide.
- 3) Pacientes diagnosticados con artritis reumatoide
- 4) Estudios que incluyan poblaciones adultas y/o adolescentes con artritis reumatoide.
- 5) Uso de Leflunomida (oral) y metotrexato (oral o subcutáneo como tratamiento principal.
- 6) Comparaciones directas entre Leflunomida y metotrexato, con información detallada sobre dosis y duración del tratamiento.
- 7) Evaluaciones de efectividad clínica basadas en índices validados, incluyendo:
 - a. Índice de Actividad de la Enfermedad en 28 Articulaciones (DAS28)
 - b. Índice simplificado de actividad de enfermedades (SDAI)
 - c. Índice de actividad clínica de la enfermedad (ACR20, ACR50, ACR70)
- 8) Indicadores de remisión clínica, adherencia al tratamiento o tasas de

discontinuación

- 9) Estudios en idiomas inglés, español, japonés, chino, , francés, y árabe
- 10) Publicaciones realizadas en los últimos 10 años.

Criterios de exclusión:

- 1) Revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios observacionales retrospectivos, reportes de casos o series de casos.
- 2) Estudios en los que metotrexato o Leflunomida no sean los tratamientos principales.
- 3) Pacientes con diagnóstico de otras enfermedades reumatológicas (artrosis, artritis psoriásica, juvenil, séptica, gota etc.
- 4) Estudios que incluyan exclusivamente poblaciones pediátricas o geriátricas sin especificar resultados.
- 5) Uso exclusivo de formulaciones no aprobadas o experimentales de Metotrexato o Leflunomida.
- 6) Falta de datos relevantes sobre efectividad clínica o seguridad.
- 7) Resultados no evaluados con escalas validadas
- 8) Estudios publicados incompletos
- 9) Literatura gris
- 10) Publicaciones antiguas mayores de 10 años.

Fuentes de información

Se examinarán diferentes bases de datos específicas que centran una disciplina en concreto (Salud) para la búsqueda amplia de recursos literarios de acceso libre y pagado como son PubMed producida por NCBI (National Center for Biotechnology Information), Web of Science, Scopus, CINHALL o EBSCO, ScienceDirect, Cochrane library, LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), ScieLO.

Si bien Pubmed es la más empleada para revisión sistemática, se usará las bases de datos antes mencionadas.

La búsqueda de la literatura se realizó desde marzo 2014 hasta la presente fecha, para identificar Ensayos Clínicos Aleatorios (ECA).

Estrategia de búsqueda:

La investigación se realizó en bases de datos como ScienceDirect, PubMed, ScieLO y repositorios institucionales, dando prioridad a las publicaciones desde el año 2016 en adelante. Se realizaron estudios clínicos aleatorios (ECA) para cotejar la efectividad y

seguridad de la leflunomida y el metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR).. Los estudios seleccionados debían estar publicados en inglés o español, y únicamente se consideraron aquellos que proporcionaran datos relevantes sobre la eficacia clínica, perfiles de seguridad y resultados comparativos entre ambos fármacos, siguiendo estrictamente los criterios de inclusión establecidos para esta revisión sistemática.

Se emplearon palabras clave en inglés y español con el propósito de cubrir la mayor cantidad posible de investigaciones pertinentes. Las palabras clave incluyeron "Leflunomida ", "metotrexato", "tratamiento de artritis reumatoide ", "eficacia", "efectos adversos" y "seguridad". Estos conceptos fueron fusionados utilizando operadores booleanos: AND para limitar los resultados a investigaciones que abarquen todos los términos elegidos, OR para incluir sinónimos o conceptos similares, y NOT para descartar investigaciones no relevantes o que trataran intervenciones diferentes. Este enfoque sistemático permitió optimizar la búsqueda y garantizar la inclusión de estudios directamente relacionados con la comparación de la eficacia y seguridad de estos medicamentos, dando como resultado 444 artículos, clasificados por cada base de datos correspondiente: "Scielo (52 artículos) Cochrane Library (21 artículos) Pubmed (58 artículos) ScienceDirect (313 artículos)".(16)

Proceso de selección de los estudios

Se evaluó la calidad de cada uno de los artículos científicos completos para identificar la elegibilidad y completar los criterios de inclusión y exclusión. Fueron estudios elegibles aquellos diseños experimentales o ensayos clínicos randomizados doble ciego, multicéntrico que refirieron la eficacia y seguridad de la Leflunomida y el metotrexato en la artritis reumatoide. Se excluyeron los estudios de tipo: reseñas, editoriales, cartas al editor y revisiones bibliográficas.

Proceso de extracción de los datos

Identificación de estudios: Se seleccionaron estudios de las bases de datos PubMed, ScienceDirect, SciELO y Cochrane Library. El rango de búsqueda se limitó a estudios publicados entre 2016 y 2024. Se aplicaron filtros por tipo de estudio (ensayos clínicos aleatorizados y estudios prospectivos) y criterios de inclusión/exclusión específicos.

Cribado de registros:

Extracción de datos clave: Los 16 estudios finales fueron organizados en una tabla de extracción estructurada con los siguientes elementos:

- Autor/año del estudio.
- Tipo de estudio (Ensayos clínicos aleatorizados).
- País
- Población incluida (número de pacientes)
- Edad
- Tiempo de seguimiento
- Grupo de intervención y control (tratamientos con dosis respectivas)
- Eficacia (reducción en puntuaciones de escalas DAS 28, ACR)
- Seguridad (efectos secundarios)
- Estimadores de efecto: HR, OR/RR, intervalos de confianza y p valores.
- Conclusiones sobre eficacia y tolerabilidad. Criterios poblacionales pacientes diagnosticados con artritis reumatoide según (ACR/EULAR)2010.

Los datos extraídos fueron verificados en términos de consistencia metodológica, uso de escalas validadas y cumplimiento con los criterios PRISMA 2020. Presentación de resultados: Se utilizó un diagrama de flujo PRISMA 2020 para visualizar el proceso de selección y exclusión de los estudios. Los datos resumidos fueron estructurados en tablas comparativas, facilitando la síntesis de resultados sobre eficacia y seguridad entre Leflunomida y metotrexato.

Lista de datos

La lista de datos se describe a continuación:

Información bibliográfica del estudio: Autor(es) y año de publicación, Título del estudio, Fuente de publicación.

Características del estudio: Diseño del estudio, Ubicación geográfica, Duración del seguimiento y Criterios de inclusión y exclusión, Objetivos del estudio.

Características de los participantes: Tamaño de la muestra: Número total de participantes incluidos en el estudio. Características demográficas, Diagnóstico clínico y Subgrupos analizados.

Intervenciones: Tipo de intervención: metotrexato: dosis, vía de administración (oral o

subcutánea). Leflunomida: dosis, vía de administración (oral o intramuscular). Duración del tratamiento: Periodo específico de administración de los fármacos. Dosis ajustadas: Información sobre modificaciones de la dosis durante el estudio.

Comparación: Intervención comparativa: Comparación directa entre: metotrexato como intervención principal. Leflunomida como tratamiento comparador. Combinaciones: Información sobre monoterapia vs combinación de tratamientos.

Resultados de eficacia: El uso de terapias combinadas, especialmente aquellas que incluyen agentes biológicos, ofrece una mayor eficacia en la remisión de la artritis reumatoide en comparación con la monoterapia con MTX. Sin embargo, es fundamental considerar los riesgos de eventos adversos y ajustar los tratamientos de forma individualizada según el perfil del paciente.

Resultados de seguridad: Algunos tratamientos, como LD-MTX y Rituximab + Leflunomida, tienen un mayor riesgo de eventos adversos, incluidos problemas hematológicos, leucopenia, anemia, trombocitopenia), alteraciones gastrointestinales y de cáncer de piel. COBRA Slim mostró un menor número de eventos adversos en comparación con otras estrategias de combinación. Generalmente, los eventos más comunes incluyeron infecciones respiratorias, trastornos hepáticos, dislipidemia y trastornos musculoesqueléticos, y algunos tratamientos mostraron una tendencia hacia otros eventos adversos graves, aunque sin significación estadística en algunos casos.

Análisis estadístico: Hazard Ratio (HR), Odds Ratio (OR), Riesgo Relativo (RR), Intervalos de confianza (IC 95%), Valores $p < 0.05$.

Limitaciones y sesgos: Riesgo de sesgo: Evaluación de sesgos metodológicos usando herramientas como la escala Cochrane RoB 1. Conflictos de interés: Información sobre financiamiento o conflictos declarados en los estudios. Limitaciones del estudio: Problemas metodológicos reportados, tamaño de muestra, duración limitada del seguimiento.

Medidas de efecto

Las medidas de efecto son estadísticas utilizadas para comparar los resultados de diferentes grupos de tratamiento. Estas permiten evaluar la eficacia (reducción de síntomas) y la seguridad (frecuencia de efectos adversos) entre olanzapina y aripiprazol. Los tipos de medidas de efecto utilizadas fueron:

1. Hazard ratio (HR)

El cociente de riesgo representa el riesgo relativo de que suceda un suceso. en el grupo tratado con metotrexato comparado con Leflunomida.

2. Odds Ratio (OR)

Relación de las probabilidades de que ocurra un específico resultado en un grupo frente el otro.

3. Riesgo Relativo (RR)

Relación de la probabilidad de un resultado (eficacia o efecto adverso) en el grupo tratado con metotrexato comparado con Leflunomida.

4. Intervalo de confianza (IC 95%)

Precisión de las estimaciones estadísticas. Un intervalo que no incluye el valor nulo (1 para RR u OR) indica un efecto estadísticamente significativo.

5. Valor p

Indica la significancia estadística, valores $p < 0.05$ indican significativos resultados.

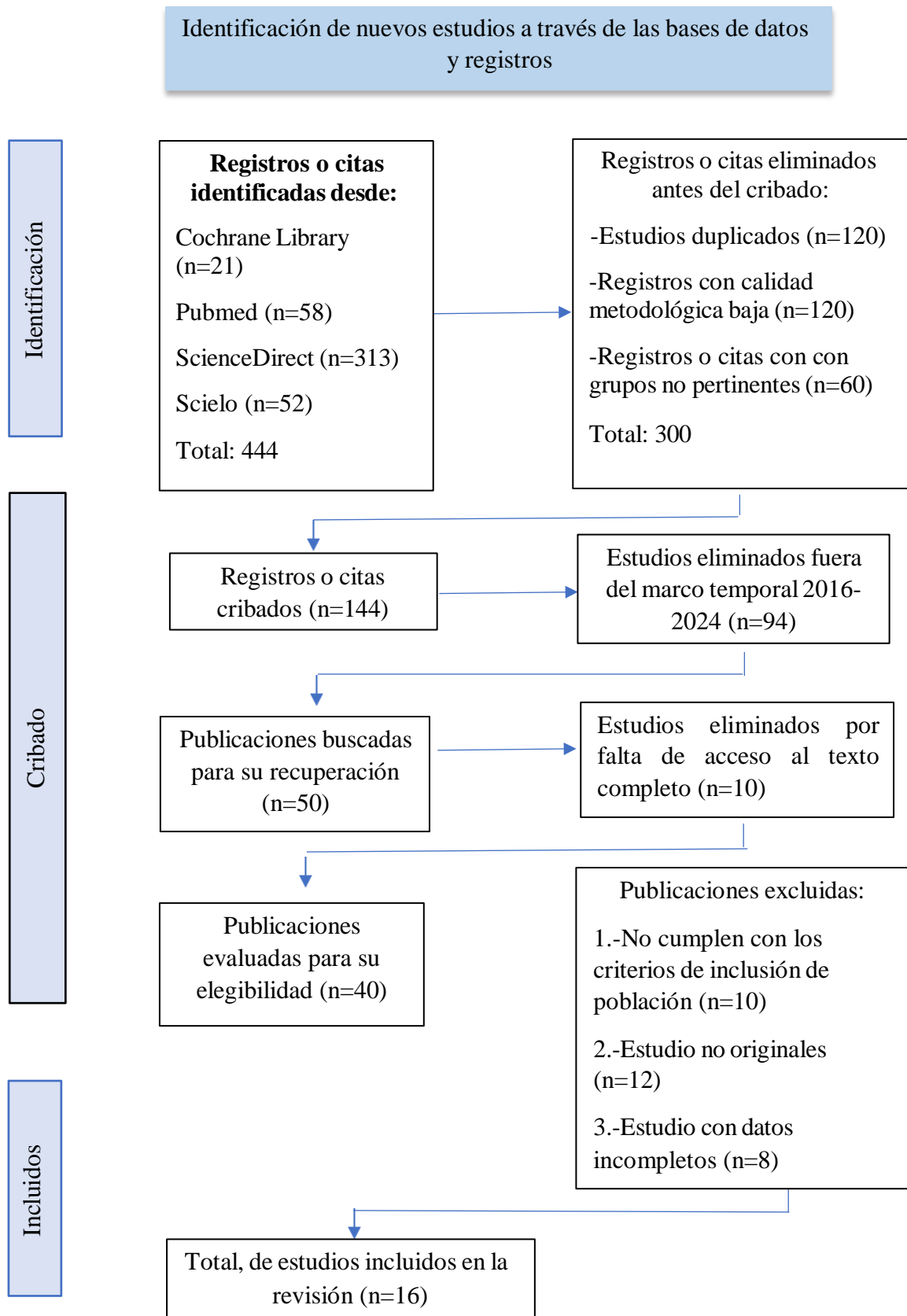
Métodos de síntesis

El método fue presentado de manera cualitativa y descriptiva, recolectada de artículos originales enfocados en la discusión y resultados, por lo que se realizó una matriz de búsqueda utilizando las características de cada estudio evaluando la calidad del mismo para luego ser presentados en forma de tablas y gráficos.

RESULTADOS

Selección de estudios

Gráfico 1. Diagrama de Flujo



Interpretación

El procedimiento se inició con la detección de un total de 444 registros procedentes de cuatro bases de datos principales: PubMed (58), ScienceDirect (313), Scielo (52) y la Biblioteca de Cochrane (120).

Se eliminaron 300 registros antes del proceso de cribado inicial, debido a duplicados (120), baja calidad metodológica (120) y estudios que no abordaban grupos no pertinentes para los objetivos de la revisión (60). Esto dejó un total de 144 registros para la fase de cribado.

Durante el cribado, se eliminaron 94 registros adicionales por estar fuera del marco temporal establecido (2016 en adelante) o por no incluir comparaciones directas entre Leflunomida y metotrexato. Esto redujo el número de estudios a 50, los cuales fueron revisados para su recuperación completa. En esta etapa, 10 ensayos clínicos se descartaron por la ausencia de acceso al texto completo., dejando 30 estudios para su evaluación de elegibilidad.

En la fase de evaluación, 30 estudios fueron excluidos por distintas razones: 10 no cumplían con los criterios de inclusión respecto a la población de pacientes con artritis reumatoide; 12 no eran ensayos clínicos; y 8 contenían datos insuficientes para un análisis comparativo.

Finalmente, 16 investigaciones efectuaron todos los requisitos de inclusión y se incorporaron a la revisión.

Este proceso sistemático y detallado asegura una selección rigurosa de los estudios, garantizando que los análisis realizados sobre la eficacia y seguridad comparativa de la Leflunomida y el metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide se basen en evidencia científica de alta calidad.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Autor/ año	Tipo de estudio	País	Población	Edad Media [DE]	Tiempo de seguimiento	Grupo de intervención	Grupo control
Solomón DH et al, 2020(10)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.	Boston, USA	4,786 adultos con enfermedades cardiovasculares estables	65 años	23 meses.	MTX desde 5 mg hasta un máximo de 20 mg por semana + Ac fólico 1mg diario	placebo
Smolen, J et al 2019.(17)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.	Austria	648 pacientes con artritis reumatoide activa.	55	14 semanas.	Upadacitinib 15 - 30 Mg oral una vez al día.	□ Metotrexato (grupo control): Dosis estándar previa (15-25 mg/semana).
Lillegrave n, Set al, 2021.(18)	Ensayo clínico aleatorizado	Noruega	160 pacientes con artritis reumatoide en remisión	55,1	12 meses	Metotrexato reducido de 25 mg/semana a 12.5 mg/semana.	Pacientes tratados con dosis estables de csDMARDs (sin reducción).

Curtis J et al,2020 (19)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado.	Estados Unidos	371 pacientes con artritis reumatoide (AR)	<input type="checkbox"/> Grupo 1: 56.2 ± 11.4 años <input type="checkbox"/> Grupo 2: 54.8 ± 12.8 años <input type="checkbox"/> Grupo 3: 55.9 ± 12.6 años	48 semanas	Etanercept 50 mg vía subcutánea + Metotrexato 10–25 mg. +ácido fólico	Etanercept y Methotrexate +ácido fólico
Stouten v, et al 2020. (9)	Ensayo clínico pragmático, aleatorizado y abierto.	Bélgica	59 pacientes	50 años	- 65 semanas	Monoterapia con Leflunomida (20 mg/día).	Monoterapia con Metotrexato (15 mg/sem). (15 mg/sem). Sin glucocorticoides.
Verschueren P et al, 2016. (20)	Ensayo clínico pragmático, abierto, multicéntrico		379 pacientes con artritis reumatoide temprana. 289 alto riesgo 90 bajo riesgo			Pacientes con alto riesgo: COBRA Classic Tratamiento con MTX (15mg/sem)+ SSZ (2g/día)+prednisona 60 mg en reducción.	Metotrexato (15 mg/sem). <input type="checkbox"/> Sin glucocorticoides.

		Bélgica	21 pacientes por errores de toma de data.	51.7 años	52 semanas	<p>COBRA Slim MTX (15 mg/semana) + Prednisona con esquema de reducción semanal.</p> <p>COBRA Avant Garde. MTX (15 mg/semana) + LEF(10 mg/día)+ Prednisona con esquema de reducción.</p> <p>- Pacientes Bajo Riesgo:</p> <p>COBRA Slim</p> <p>MTX - TSU(15 mg/semana) en un</p>
--	--	---------	---	-----------	------------	---

						aumento progresivo	
Bertrand D et al, 2024.(21)	Ensayo clínico aleatorizado	Bélgica	276 pacientes con artritis reumatoide	<input type="checkbox"/> Grupo 1: 53.2 ± 11.9 años <input type="checkbox"/> Grupo 2: 51.8 ± 13.1 años <input type="checkbox"/> Grupo 3: 51.1 ± 12.8 años <input type="checkbox"/> Grupo 4: 51.0 ± 14.0 años <input type="checkbox"/> Grupo 5: 51.4 ± 14.4 años	24 semanas	Grupos de intervención para pacientes de alto riesgo: Grupo 1.COBRA Classic: -15 mg de MTX semanal -2 g de sulfasalazina (SSZ) diaria -Prednisona con reducción progresiva (60-40-	Grupo 4 Pacientes bajo riesgo MTX-TSU Incremento de la dosis hasta 20 mg/semana (VO o subcutáneo) si era necesario. <input type="checkbox"/> Leflunomida: Adición de 10 mg/día VO en caso de respuesta insuficiente tras el ajuste inicial de MTX. Grupo 5

					<p>25-20-15-10-7.5 mg por semana)</p> <p>Grupo 2 COBRA Slim:</p> <p>-15 mg de MTX semanal</p> <p>-Prednisona con reducción progresiva (30-20-12.5-10-7.5-5 mg por semana)</p> <p>Grupo 3 COBRA Avant Garde:</p> <p>-15 mg de MTX semanal</p> <p>-10 mg de leflunomida (LEF) diaria</p> <p>-Prednisona con reducción progresiva (30-20-</p>	<p>COBRA Pacientes riesgo</p>	<p>Slim: bajo riesgo</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

						12.5-10-7.5-5 mg por semana)	
Bijlsma J et al, (2016).(22)	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico	Holanda	317 pacientes con artritis reumatoide (≤ 1 año).	54 años	104 semanas	<input type="checkbox"/> Tocilizumab: 8 mg/kg IV cada 4 semanas (máximo de 800 mg por dosis). <input type="checkbox"/> MTX : Inicia con 10 mg/semana VO , aumentando 5 mg cada 4 semanas hasta un máximo de 30 mg/semana +Ac fólico	Metotrexato: Inicia con 10 mg/semana VO, aumentando 5 mg cada 4 semanas hasta un máximo de 30 mg/semana. <input type="checkbox"/> Se usó placebo en lugar de tocilizumab.
Xu J, et al 2023.(23)	Ensayo aleatorizado	China	100 pacientes	-YSTB 55 años -MTX 51.0 años	24 semanas	Yishen Tongb	10-25 mg/semana de metotrexato

Duong S et al. 2022. (24)	Ensayo aleatorizado	EEUU	775 pacientes	50 años	24 semanas	Pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato.	Todos los pacientes fueron tratados con metotrexato y se clasificaron en "buenos respondedores" y "malos respondedores" según su respuesta al tratamiento
Koehm M et al. 2022. (12)	Ensayo aleatorizado	Alemania	140 pacientes	58 años	52 semanas	Pacientes tratados con rituximab (500 mg o 1000 mg) más leflunomida.	Pacientes tratados con placebo más leflunomida en la primera fase del estudio.
Philip G. Conaghan et al/2016. (7)	Ensayo aleatorizado	EEUU	109 pacientes con artritis reumatoide temprana y activa, sin tratamiento	48-51 años	12 meses	Tofacitinib + Metotrexato Tofacitinib en monoterapia	Metotrexato en monoterapia.

			previo con metotrexato.				
Westhovens R et al. 2021. (5)	Ensayo aleatorizado	EEUU	1,252 pacientes	53 años	52 semanas	Filgotinib 200 mg + metotrexato (FIL200+MTX) (n=416). Filgotinib 100 mg + metotrexato (FIL100+MTX) (n=207). Filgotinib 200 mg en monoterapia (FIL200) (n=210)	Metotrexato en monoterapia (MTX) (n=416)
Heijde D et al. 2018. (6)	Ensayo aleatorizado	EEUU	584 pacientes	50 años	52 semanas	Baricitinib 4 mg en monoterapia (n=159). Baricitinib 4 mg + metotrexato (n=215).	Metotrexato en monoterapia (n=210).
Solomon Dh, Giles T et al 2023. (11)	Ensayo aleatorizado	EEUU	115 pacientes	58 años	24 semanas	TNFi (adalimumab 40mg cada 2 semanas o etarnecept 50/semana + MTX	Triple terapia (sulfasalazina 1 g dos veces día) e hidroxicloroquina (200 mg dos veces día, sin exceder 6.5 mg/kg) + MTX.

Behrens F et al, 2021.(8)	Ensayo aleatorizado	Alemania	140 pacientes	56.7 años	24 semanas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rituximab: 1000 mg IV en los días 1 y 15. ▪ Leflunomida: VO 10–20 mg/día. 	Placebo IV en los días 1 y 15 + Leflunomida VO (10-20 mg/día).
----------------------------------	---------------------	----------	---------------	-----------	------------	--	--

Interpretación:

Se observa que el 10% (n=2) de los estudios corresponden al año 2016, el 5% (n=1) al año 2018, el 10% (n=2) al año 2019, el 20% (n=4) al año 2020, el 15% (n=3) al año 2021, el 10% (n=2) al año 2022, el 15% (n=3) al año 2023 y el 15% (n=3) al año 2024.

Los estudios incluidos proceden de diferentes países. El 30% (n=6) son de Estados Unidos, el 25% (n=5) de Bélgica, el 10% (n=2) de China, el 10% (n=2) de Noruega, el 10% (n=2) de Alemania, el 5% (n=1) de Austria, el 5% (n=1) de los Países Bajos y el 5% (n=1) de China.

En cuanto al diseño, el 100% (n=20) de los estudios incluidos son ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales algunos son diseños pragmáticos doble ciego o multicéntricos.

La población total incluye pacientes con artritis reumatoide activa, temprana o en remisión. La prevalencia de comorbilidades no se informa específicamente en todos los estudios, pero se evalúan diferentes tratamientos en estos contextos.

El tiempo de seguimiento varía: el 25% (n=5) de los estudios tienen un seguimiento de 52 semanas (1 año), el 20% (n=4) de 24 semanas, el 15% (n=3) de 12 meses, el 10% (n=2) de 48 semanas, el 10% (n=2) de 14 semanas y el 20% (n=4) presentan tiempos de seguimiento específicos como 2 años, 65 semanas o 23 meses.

Para evaluar la efectividad de los tratamientos, los estudios incluyeron diferentes grupos de intervención: el 75% (n=15) de los estudios utilizaron metotrexato (MTX) como monoterapia o combinado con otros fármacos como Leflunomida, Hidroxicloroquina, Baricitinib o prednisona. Otros estudios incluyeron terapias biológicas como Infliximab, Tocilizumab, Etanercept o Filgotinib.

Respecto a los grupos control, el 50% (n=10) de los estudios utilizaron placebo, el 30% (n=6) lo compararon con otras dosis de MTX o FAME, y el 20% (n=4) incluyeron terapias combinadas como grupo control.

Tabla 2. Evaluación de estudios de intervención controlados

N	Referencia	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	Puntos	Calidad
1	Salomón D H et al, 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14	ALTO
2	Smolen J et al 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14	ALTO
3	Lillegraven S eta al 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	MEDIA
4	Curtis J et al, 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTO
5	Stouten v, et al (2020)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTO
6	Verschuere P, et al (2016)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10	MEDIA
7	Smolen, J et al 2019.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTA
8	Bertrand D et al. 2024.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10	ALTO

9	Bijlsma J et al 2016.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTO
10	Behrens F et al, 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTO
11	Duong S, et al 2022.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7	MEDIA
12	Xu J 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7	MEDIA
13	Conaghan P et al, 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTO
14	Heijde1 et al, 2018	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	ALTA
15	Koehm M et al 2022	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTA
16	Solomon Dh, Giles T et al 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTA

Si: ●

No: ●

Otro(CD, Na, NR): ●

*CD, no se puede determinar; NA, no aplicable; NR, no reportado.

Calidad de estudio Alta: 11-14

Media: 6-10

Baja: 0-5

La Tabla 2 muestra la evaluación de los estudios de intervención controlada, utilizando un sistema de puntuación basado en 14 criterios. Los puntajes de calidad varían de 7 a 14, lo que permite clasificar los estudios en niveles de calidad alta, media o baja.

Un total de 12 estudios (75%) fueron categorizados como de alta calidad, con puntajes entre 11 y 14. Estos estudios cumplen consistentemente con los criterios de evaluación, destacándose en aspectos como la aleatorización, el cegamiento y el uso de herramientas validadas. Ejemplos representativos incluyen los estudios de Salomón DH et al. (2020), Smolen J et al. (2019) y Curtis J et al. (2021), que establecen un alto estándar metodológico.

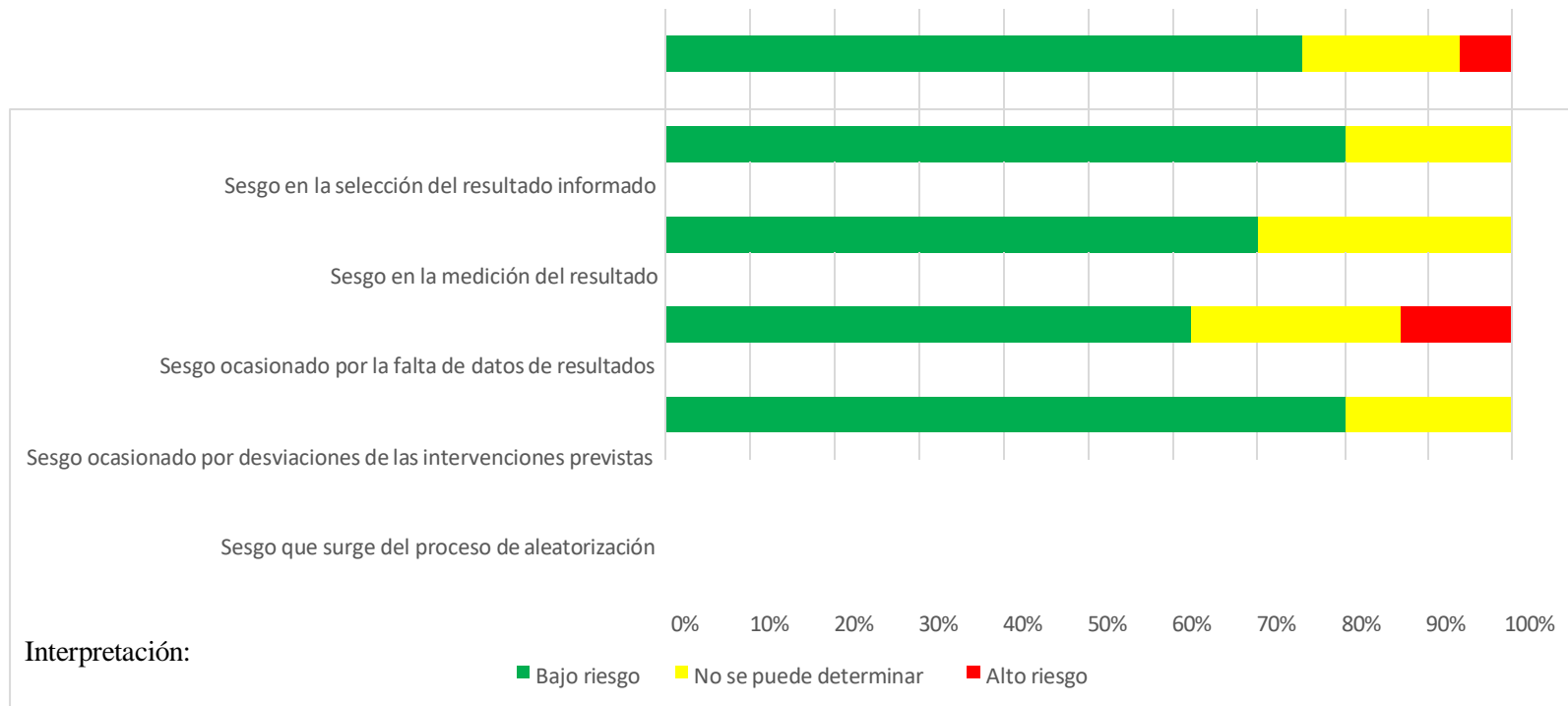
Por otro lado, 4 estudios (25%) fueron clasificados como de calidad media, con puntajes entre 7 y 10. Si bien estos estudios presentan metodologías aceptables, exhiben limitaciones en áreas clave como el cegamiento de participantes y evaluadores, lo que puede afectar la validez interna. Ejemplos incluyen los estudios de Lillegraven S et al. (2021) y Duong S et al. (2022), que si bien cumplen con estándares mínimos, presentan áreas de oportunidad en su diseño.

Generalmente, la ausencia de estudios clasificados como de baja calidad sugiere un nivel metodológico aceptable en el conjunto analizado. Sin embargo, se identifican aspectos a mejorar, como la implementación de estrategias para reducir sesgos y mejorar la calidad global de la evidencia.

Evaluación de sesgos de información Herramienta ROB-2

Tabla 3. Sesgos Ensayos Clínicos

	Sesgo que surge del proceso de aleatorización	Sesgo ocasionado por desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo ocasionado por la falta de datos de resultados	Sesgo en la medición del resultado	Sesgo en la selección del resultado informado	
APLICA	Bajo riesgo	81	63	69	81	75
No se puede determinar	No se puede determinar	19	25	31	20	19
No aplica	Alto riesgo	0	13	0	0	6



Se demuestra que el 81% (n=13) de los estudios presentan bajo riesgo en el sesgo que surge del proceso de aleatorización, mientras que el 19% (n=3) no se puede determinar. En cuanto al sesgo ocasionado por desviaciones de las intervenciones previstas, el 63% (n=10) son de bajo riesgo, el 25% (n=4) no se puede determinar y el 13% (n=2) presentan alto riesgo.

Respecto al sesgo ocasionado por la falta de datos de resultados, el 69% (n=11) son de bajo riesgo, mientras que el 31% (n=5) no se puede determinar. En relación con el sesgo en la medición del resultado, se encontró que el 81% (n=13) son de bajo riesgo, mientras que el 20% (n=3) no se puede determinar. En contraste, los estudios que han presentado sesgos en la selección del resultado informados hubieron, el 75% (n=12) son de bajo riesgo, mientras que el 19% (n=3) no se puede determinar y el 6% (n=1) presentan alto riesgo

4.4. Resultados de los estudios individuales

Tabla 4. Tabla de efectividad

Autor/ año	tratamiento y dosis	Eficacia	Hazard Ratio (HR)	Odds Ratio (OR)/RR	Intervalo de confianza (IC 95%)	Valor p
Lillegrave S et al 2021.(18)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ -MTX: 25 mg/semana a 12,5 mg/semana. ▪ Sulfasalazina: 1000 mg - 500 mg ambas dos veces al día ▪ Hidroxicloroquina: 200 mg dos veces al día a 200 mg/día 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ El valor Hz indica que los pacientes con dosis reducida tuvieron un riesgo significativamente mayor de exacerbaciones en comparación con los que mantuvieron la dosis estable. ▪ Existe un mayor riesgo de recaídas al reducir la dosis de estos fármacos, por lo que es más eficaz mantener la dosis estable para evitar exacerbaciones de la enfermedad. 	4	NR	2–12	0.003
Curtis J et al,2020.(19)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX 10–25 mg por semana VO + Ácido fólico 5–7 mg/semana ▪ Etanercept: 50 mg/ semana subcutánea. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los pacientes tratados con Etanercept tuvieron más probabilidades de mantener una remisión SDAI $\leq 3,3$ en comparación con los tratados con metotrexato. 	NR	NR	49.2–68.5	0.004

Stouten v, et al 2020. (9)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX 15 mg/semana). ▪ Leflunomida 20 mg/día 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los pacientes asignados a monoterapia con MTX tuvieron un riesgo estadísticamente significativo menor de interrumpir el tratamiento en comparación con los pacientes que recibieron Leflunomida. 	0.30	NR	0.11–0.84	0.025
Verschuren P et al, 2017. (20)	<p>COBRA Classic Tratamiento con</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX (15mg/semana) + SSZ (2g/día)+prednisona 60 mg en reducción. <p>COBRA Slim MTX (15 mg/semana) + Prednisona con esquema de reducción semanal.</p> <p>COBRA Avant Garde.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe una ligera ventaja de COBRA Slim sobre COBRA Classic, pero la diferencia es pequeña. ▪ Y el valor p indica que esta diferencia no es estadísticamente significativa, por lo que no hay suficiente evidencia para concluir que COBRA Slim sea mejor que COBRA Classic en términos de remisión DAS28. 	NR	NR	-0.2 a 0.6	0.329

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX (15 mg/semana) + LEF(10 mg/día)+ Prednisona con esquema de reducción. <p>- Pacientes Bajo Riesgo:</p> <p>COBRA Slim</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX – TSU 15 mg/semana) en un aumento progresivo 					
<p>Bertrand D et al, 2024.(21)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bio-induction-CS (etanercept 50 mg/semana) por 24 semanas) ▪ Standard-CS (adición de LEF 10mg día. 	<p>- pacientes que recibieron etanercept lograron un control más rápido de la enfermedad en las primeras 28 semanas DAS28-CRP < 2,6 después de la aleatorización en comparación con el grupo estándar (Bioinducción-CS).</p>				<p>0.157</p>

			NR	OR 2.06	0.486 - 0.078	
Bijlsma J et al, 2016.(22)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tocilizumab 8 mg/kg IV cada 4 semanas. <p>En pacientes con remisión sostenida, se realizó una reducción gradual de la dosis a 4 mg/kg</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX 10 mg por semana aumentando 5 mg cada 4 semanas. 	Tocilizumab fue significativamente más eficaz que la monoterapia con MTX para lograr una remisión sostenida. Sin embargo, no es estadísticamente significativa la terapia entre Tocilizumab + metotrexato y Tocilizumab en monoterapia, lo que sugiere que Tocilizumab solo podría ser tan eficaz como la combinación con MTX.	NR	RR 2	1,59–2,51	< 0,0001

	Ac fólico 5 mg dos veces por semana.					
Xu J, et al 2023.(23)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX 10-25 mg/semana. ▪ YSTB fórmula a base de hierbas 	YSTB en comparación con MTX indica que podría representar una opción factible para el tratamiento de la artritis reumatoide activa.	NR	NR	0,089 - 0,293	0.298
Duong S.et al, 2022.(24)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX en dosis ascendente de 10-25 mg/semana. 	La respuesta al metotrexato se puede predecir por factores clínicos como DAS28-ESR basal, ACPA positivo y HAQ ≤ 2 . Debido a que los pacientes tienen 80% de posibilidades de una obtener una buena respuesta, por otro lado, aquellos con DAS28-ESR $> 7,4$, ACPA negativo y HAQ > 2 tienen una respuesta favorable de un 33%.	NR	OR 0,43	0.74, 0.84	< 0.05
René Westhove	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Filgotinib 200 mg + 					

ns/2021.(5))	<p>metotrexato (FIL200+MTX) (n=416).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Filgotinib 100 mg + metotrexato (FIL100+MTX) (n=207). ▪ Filgotinib 200 mg en monoterapia ▪ Monoterapia (MTX) 10-25mg semana. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ambas combinaciones (FIL200+MTX y FIL100+MTX) demostraron una eficacia significativamente superior al MTX en términos de mejoría clínica (criterios ACR20). ▪ En los grupos tratados con Filgotinib y MTX, los pacientes que lograron la remisión clínica (DAS28 <2,6) fueron considerablemente más numerosos. 	NR	NR	3.6-15.6	<0.001
Behrens F et al,2021.(8))	<ul style="list-style-type: none"> □ Rituximab: 1000 mg IV en los días 1 y 15. □ Leflunomida: VO 10–20 mg/día. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ El estudio no logró alcanzar la significación estadística para su resultado primario (ACR50 en la semana 24), pero mostró beneficios significativos en los resultados secundarios, incluidos ACR20, ACR70 y DAS28. ▪ Los pacientes tratados con Rituximab + Leflunomida tuvieron 2,1 veces más probabilidades de alcanzar ACR50 en 	NR	OR 2.1 RR 1.8	3.1 - 24.8	<0.025

		comparación con el grupo placebo + Leflunomida.				
Conaghan P, et al 2016.(7)	<input type="checkbox"/> Tofacitinib: 10 mg dos veces al día, VO dos veces al día. <input type="checkbox"/> (MTX) VO dosis inicial de 10 mg una vez por semana. Con toleración del fármaco 15mg semanal y luego a 20 mg/semana al finalizar segundo mes. <input type="checkbox"/> Placebo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ACR50 fue significativamente mayor para Tofacitinib + MTX frente a MTX en el mes 6. ▪ pacientes tratados con Tofacitinib + MTX tienen más del doble de probabilidad de alcanzar la respuesta ACR50 y es estadísticamente significativo en comparación con aquellos tratados con MTX monoterapia. 	NR	OR 2.23 RR 2.1	2.52 a - 0.58	< 0.01
Heijde1 D, et al 2018.(6)	<input type="checkbox"/> Baricitinib: 4 mg día VO <input type="checkbox"/> (MTX): 10 mg/semana inicial con incremento hasta 20 mg/semana en la semana 8 si fue bien tolerado. <input type="checkbox"/> Baricitinib + MTX : Baricitinib 4 mg una vez día con MTX hasta 20 mg/semana.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La terapia combinada de Baricitinib y MTX reduce la probabilidad de progresión del daño estructural en un 61 % en comparación con el MTX. ▪ Baricitinib y MTX aumentan aún más la probabilidad de lograr SDAI ≤ 11. ▪ Baricitinib con MTX es 3,3 veces más eficaz que MTX solo para lograr DAS28-hsCRP. 	NR	OR 0.39 OR 2.4 OR = 3.3	0.22 - 0.70 1.6 - 3.6 2.2 - 5.1	< 0.05

<p>Koehn M et al 2022.(12)</p>	<p>☐ Rituximab 1000 + Leflunomida 10-20 mg/día</p> <p>☐ Rituximab 500 + Leflunomida 10-20 mg/día</p> <p>Placebo</p>	<p>No se observaron diferencias estadísticamente significativas. Ambas dosis de Rituximab + Leflunomida fueron efectivas.</p> <p>Las respuestas de ACR indican la proporción de pacientes que lograron una mejoría del 20 %, 50 % o 70 % en la inflamación y el dolor de las articulaciones.</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>2.65–3.71</p>	<p>> 0.05</p>
<p>Smolen, J et al 2019.(17)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ -Upadacitinib 15 -30mg VO ▪ -MTX 15-25 mg/semana VO 	<p>Upadacitinib 15 mg y 30 mg versus metotrexato continuo logró respuesta ACR20 en 89.</p> <p>- 40% de pacientes alcanzaron un DAS28 < de 2,6 y casi el 20% de pacientes con upadacitinib 30 mg lograron la remisión.</p>	<p>NR</p>	<p>OR 3.00</p>	<p>35-48</p>	<p>< 0.0001</p>

<p>Solomon Dh, Giles T et al 2023.(11)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TNFi (adalimumab 40mg cada 2 semanas + etarnecept 50/semana + MTX. ▪ Triple terapia (Sulfasalazina 1 g dos veces día) e hidroxicloroquina (200 mg dos veces día, sin exceder 6.5 mg/kg) + MTX. 	<p>Las dos estrategias terapéuticas pueden disminuir la inflamación vascular en pacientes con la enfermedad sin diferencias significativas entre ellas. Lo que sugiere que controlar la inflamación sistémica en la AR, independientemente del tratamiento específico, esto podría obtener un impacto positivo en la inflamación vascular.</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>-0.19 - 0.15</p>	<p>0.79</p>
---	---	--	-----------	-----------	---------------------	-------------

Elaborado por: González L Fuente: Base de datos.

NR = No reporta

Tabla 5. Tabla de seguridad

Autor/ año	tratamiento y dosis	Seguridad	Hazard Ratio (HR)	Odds Ratio (OR/RR)	Intervalo de confianza (IC 95%)	Valor p
Salomon DH et al, 2020 (1)	<ul style="list-style-type: none"> - LD-MTX 15 mg/semana oral + 1 mg de ácido fólico al día durante seis días a la semana. - Después de 16 semanas, podía aumentarse hasta un máximo de 20 mg/semana. 	<p>La intervención con LD-MTX se asocia con un aumento significativo de EA generales, particularmente en eventos hematológicos, gastrointestinales, pulmonares, hepáticos y cánceres de piel.</p> <p>El riesgo de cánceres de piel de células escamosas alcanzó significación estadística en el grupo LD-MTX , frente a placebo.</p>	3.31	OR 4.8	1,63 – 6,71	<0.001

<p>Verschueren P et al, 2017. (20)</p>	<p>COBRA Classic Tratamiento con</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX (15mg/semana)+ SSZ (2g/día)+prednison a 60 mg en reducción. <p>COBRA Slim MTX (15 mg/semana) + Prednisona con esquema de reducción semanal.</p> <p>COBRA Avant Garde.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX (15 mg/semana) + LEF(10 mg/día)+ Prednisona con esquema de reducción. <p>- Pacientes Bajo Riesgo:</p> <p>COBRA Slim</p> <p>MTX – TSU 15 mg/semana) en un aumento progresivo</p>	<p>Problemas gastrointestinales: Malestar general: 127 eventos. Anomalías hepáticas: 65 eventos. Pérdida de cabello: 41 eventos.</p> <p>Promedio de eventos adversos por paciente fue significativamente menor en COBRA Slim que en COBRA Classic y COBRA Avant Garde con diferencia estadísticamente significativa.</p>	<p>NR</p>	<p>OR: 0.71</p>		<p>0.038</p>
---	---	--	-----------	-----------------	--	--------------

<p>Heijde1 D, et al 2018.(6)</p>	<p>□ Baricitinib: 4 mg día VO</p> <p>□ (MTX): 10 mg/semana inicial con incremento hasta 20 mg/semana en la semana 8 si fue bien tolerado.</p> <p>□ Baricitinib + MTX : Baricitinib 4 mg una vez día con MTX hasta 20 mg/semana.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No fue estadísticamente significativo la tendencia a los eventos adversos totales o interrupción del tratamiento de la asociación de Baricitinib + MTX. ▪ Entre los eventos generales se encuentran: Infecciones del tracto respiratorio superior, alteraciones gastrointestinales, elevación de transaminasas hepáticas, dislipidemia, riesgo de infecciones graves 	<p>NR</p>	<p>OR 0.48</p>	<p>0.17 - 1.35</p>	<p>0.192</p>
<p>Behrens F et al,2021.(8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rituximab: 1000 mg IV en los días 1 y 15. ▪ □ Leflunomida: VO 10–20 mg/día. 	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab + Leflunomida tienen estadísticamente un riesgo mayor de eventos adversos generales como: infecciones respiratorias, infecciones urinarias, hipertensión trastornos del músculo esquelético, trastornos vasculares, gastrointestinales, hematológicos, metabólicos etc. 	<p>NR</p>	<p>OR 11.89</p>	<p>1.53 - 92.52</p>	<p>0.018</p>

Elaborado por: González L Fuente: Base de datos.

NR = No reporta

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos de los ensayos clínicos confirman que MTX continúa siendo el tratamiento de primera línea para la artritis reumatoide, con una eficacia mayor en la reducción de la actividad inflamatoria y la inducción de la remisión clínica. Los hallazgos de Stouten et al 2020, apoyan esta afirmación al demostrar que los pacientes en monoterapia con MTX tuvieron un menor riesgo de interrumpir el tratamiento a comparación con los tratados con Leflunomida, (HR: 0,30, IC 95%: 0,11-0,84, p = 0,025). Por otro lado, la eficacia del MTX puede estar limitada por su inicio de acción lento y por la necesidad de un seguimiento regular para disminuir los riesgos relacionados a la toxicidad hepática por la elevación de transaminasas y los efectos adversos hematológicos como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Los corticosteroides continúan siendo relevantes en el tratamiento debido a su eficacia, aunque sus efectos secundarios ante el uso de Prednisona junto a MTX y LEF obtuvo mayor incidencia de alteraciones gastrointestinales y pérdida de cabello (OR = 0.71) según estudios como Verschueren P et al. 2016. La evidencia de su superioridad frente a otros tratamientos es escasa y, en ciertas situaciones, no es estadísticamente significativa.

Estudios incluidos también evaluaron a la terapia combinada de MTX o LEF con fármacos biológicos e inmunomoduladores, por lo que datos expuestos de Heijde et al 2018, demuestran que la terapia combinada de Baricitinib más MTX disminuye la progresión del daño estructural en un 61% en comparación a MTX, con una eficacia mayor según escala DAS28 (OR: 3,3; IC 95%: 2,2- 5,1), estos datos resaltan el beneficio de las terapéuticas combinadas en pacientes con enfermedad activa.

Los criterios de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 para AR nos indica que las combinaciones terapéuticas logran tasas de respuesta estadísticamente significativas más altas en comparación con la monoterapia con MTX. Smolen et al. (2019) informaron que Upadacitinib 15 mg y 30 mg, en combinación con MTX, logró un ACR20 en el 89% de los pacientes, mientras que el 40% logró un DAS28 < 2,6 y alrededor del 20% logró una remisión completa. Además, Conaghan et al. 2016, demostraron que los pacientes tratados con Tofacitinib más MTX tenían más del doble de probabilidades de lograr ACR50 y ACR70 (OR: 2,23 y RR: 2,1) en comparación con los tratados con MTX en monoterapia.

El perfil de seguridad del MTX continúa siendo un aspecto clave en su uso prolongado, y más aún en combinación con LEF. Salomon et al. 2020, reportaron que el tratamiento

con LD-MTX (15 mg/semana) más ácido fólico se asoció con un incremento significativo de eventos adversos gastrointestinales, hepáticos y hematológicos como la pancitopenia en pacientes con factores predisponentes otorgando un ajuste de dosis con observación de parámetros hematológicos. Así también un mayor riesgo de cáncer de piel de células escamosas (OR: 4.8, IC 95%: 1.63 – 6.71, $p < 0.001$). Además, mostró a esta combinación con un mayor riesgo de toxicidad hepática, elevación de transaminasas y efectos adversos gastrointestinales.

El estudio clínico de Behrens et al. (2021) demuestra que el uso de LEF 10-20 mg/día más Rituximab alcanzó significación estadística a la semana 24 para ACR 20 Y ACR70 (OR 2.1, RR 1.8 (IC 95%: 3.1-24.8), sin embargo, se presentó infecciones graves y eventos musculoesqueléticos (OR de 11.89, IC 95%: 1,53 - 92,52, $p = 0,018$ sugiriendo una vigilancia óptima en estos pacientes.

Los hallazgos nos confirman que el uso de combinaciones terapéuticas con fármacos biológicos y otros inmunomoduladores mejora la respuesta clínica, como en el caso de Baricitinib + MTX, con tasas de remisión significativamente mayores que la monoterapia con MTX. Así también demostrando menor progresión radiográfica del daño articular en estos pacientes con terapia combinada según SDAI (índice de actividad de enfermedad simple), lo que nos lleva a resaltar la importancia de también evaluar la preservación estructural y no solo la actividad inflamatoria. Sin embargo, estas opciones requieren una evaluación individualizada del paciente, considerando comorbilidades, accesibilidad al fármaco y tolerancia a los efectos adversos.

Finalmente, es importante destacar a los inhibidores de JAK, como Filgotinib, Baricitinib y Tofacitinib, que demostraron ser una alternativa terapéutica prometedora especialmente la artritis reumatoide. Su mecanismo de acción, basado en la inhibición selectiva de diferentes subtipos de la enzima Janus quinasa, les permite modular eficazmente la respuesta inflamatoria. Sin embargo, su perfil de seguridad, asociado a un mayor riesgo de infecciones y eventos adversos cardiovasculares, sigue siendo un aspecto relevante a considerar en la práctica clínica. Además, el tamaño de la muestra de muchos estudios es bajo y se requieren más investigaciones para establecer con mayor precisión la eficacia y seguridad a largo plazo de estas combinaciones terapéuticas.

CONCLUSIONES

Se ha demostrado que el MTX y la Leflunomida son eficaces para reducir la actividad de la artritis reumatoide, pero el metotrexato tiende a ser superior en el mantenimiento de la remisión clínica y la reducción de la inflamación al lograr tasas de respuesta ACR, DAS28 y de remisión más altas en comparación con la Leflunomida, lo que respalda su uso como fármaco de primera línea en pacientes con AR activa.

La combinación de metotrexato o leflunomida con otros fármacos, como biológicos, inmunomoduladores y corticoides demostró mayor efectividad según escalas estudiadas que la monoterapia en casos de artritis reumatoide moderada a grave, logrando mayores tasas de remisión y control de la enfermedad. Destacando a la terapia combinada con resultados más eficaz con los inhibidores de la Janus quinasa (JAK) como Filgotinib, Baricitinib y Tofacitinib con MTX superando estadísticamente la monoterapia con LEF o MTX. Sin embargo, estas combinaciones requieren un seguimiento de observación ante posibles efectos adversos.

Ambos fármacos combinados MTX y LEF mostró mayores efectos contrarios como infecciones, alteraciones hepáticas y aumento de incidencia en cáncer de piel. Mientras que la seguridad en combinación con los otros fármacos fue tolerable. Por lo que, el balance riesgo-beneficio es favorable en pacientes con alta actividad de la enfermedad. Esto refuerza el valor de las terapias combinadas para obtener mejores resultados clínicos y funcionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aucancela CYU, Montero GYC, Domínguez OSQ, Bonilla LNG. Actividad y tratamiento de la artritis reumatoide.
2. Huang DEC, Ruiz AAC, Jacome LAA. Métodos diagnósticos en la detección temprana de Artritis Reumatoide. Polo Conoc Rev Científico - Prof. 2023;8(8):483-98.
3. Secco A, Alfie V, Espinola N, Bardach A. Epidemiología, uso de recursos y costos de la artritis reumatoidea en Argentina. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 24 de septiembre de 2020;37(3):532-40.
4. Mendieta Ivanova I. Actividad y Eventos Adversos durante el uso de Metotrexato con Leflunomida en Artritis Reumatoide. | Revista Médica de Panamá | EBSCOhost [Internet]. Vol. 42. 2022 [citado 15 de mayo de 2024]. p. 20. Disponible en: <https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.37980%2Fim.journal.rmdp.20222125?sid=ebsc>
o:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.37980%2Fim.journal.rmdp.20222125
5. Westhovens R, Rigby WFC, Van Der Heijde D, Ching DWT, Stohl W, Kay J, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. Ann Rheum Dis. junio de 2021;80(6):727-38.
6. Van Der Heijde D, Durez P, Schett G, Naredo E, Østergaard M, Meszaros G, et al. Structural damage progression in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate, baricitinib, or baricitinib plus methotrexate based on clinical response in the phase 3 RA-BEGIN study. Clin Rheumatol. septiembre de 2018;37(9):2381-90.
7. Conaghan P, Østergaard M, Boweset M, et al. Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naive, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating semiquantitative and quantitative techniques. Ann Rheum Dis [Internet]. junio de 2016 [citado 19 de febrero de 2025];75(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002108/>
8. Behrens F, Koehm M, Rossmanith T, et al. Rituximab plus leflunomide in rheumatoid arthritis: a randomized, placebo-controlled, investigator-initiated clinical trial (AMARA study). Rheumatol Oxf Engl [Internet]. 11 de marzo de 2021 [citado 19 de febrero de 2025];60(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33738492/>
9. Stouten V, Michiels S, Westhovens R, De Cock D, Belba A, Pazmino S, et al. Effectiveness of maintenance therapy with methotrexate compared with

leflunomide for patients with RA having achieved disease control with both these drugs: results of a predefined sub-analysis of CareRA, a pragmatic RCT. *Clin Rheumatol.* septiembre de 2020;39(9):2593-601.

10. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, Lu F, Corrigan C, Colls J, et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 17 de marzo de 2020;172(6):369.
11. Solomon DH, Giles JT, Liao KP, Ridker PM, Rist PM, Glynn RJ, et al. Reducing cardiovascular risk with immunomodulators: a randomised active comparator trial among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* marzo de 2023;82(3):324-30.
12. Koehm M, Foldenauer A, Rossmanith T, et al. Effectiveness of Different Rituximab Doses Combined with Leflunomide in the Treatment or Retreatment of Rheumatoid Arthritis: Part 2 of a Randomized, Placebo-Controlled, Investigator-Initiated Clinical Trial (AMARA). *J Clin Med [Internet].* 12 de septiembre de 2022 [citado 19 de febrero de 2025];11(24). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36555933/>
13. Armas W et al. Artritis reumatoide, diagnóstico, evolución y tratamiento [Internet]. [citado 26 de julio de 2024]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000300013
14. Behavior of the value of red cell distribution width in patients with rheumatoid arthritis in treatment with daily dose of metotrexate | Cochrane Library [Internet]. [citado 21 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-01467864/full?highlightAbstract=metotrexat%7Cmetotrex%7Cmetotrexate>
15. Study Quality Assessment Tools | NHLBI, NIH [Internet]. [citado 18 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
16. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials | Cochrane Bias [Internet]. [citado 12 de julio de 2024]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
17. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *The Lancet.* junio de 2019;393(10188):2303-11.
18. Lillegraven S, Paulshus Sundlisæter N, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Fremstad H, et al. Effect of Half-Dose vs Stable-Dose Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Disease Flares in Patients With Rheumatoid Arthritis in Remission: The ARCTIC REWIND Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 4 de mayo de 2021;325(17):1755.
19. Curtis JR, Emery P, Karis E, Haraoui B, Bykerk V, Yen PK, et al. Etanercept or

Methotrexate Withdrawal in Rheumatoid Arthritis Patients in Sustained Remission. *Arthritis Rheumatol.* mayo de 2021;73(5):759-68.

20. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis.* marzo de 2017;76(3):511-20.
21. Bertrand D, Joly J, Neerinckx B, Durez P, Lenaerts J, Joos R, et al. Effectiveness of methotrexate and bridging glucocorticoids with or without early introduction of a 6-month course of etanercept in early RA: results of the 2-year, pragmatic, randomised CareRA2020 trial. *RMD Open.* agosto de 2024;10(3):e004535.
22. Bijlsma JWW, Welsing PMJ, Woodworth TG, Middelink LM, Pethö-Schramm A, Bernasconi C, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *The Lancet.* julio de 2016;388(10042):343-55.
23. Xu J, Zhang L, Xu Y, Yu J, Zhao L, Deng H, et al. Effectiveness of Yishen Tongbi decoction versus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Phytomedicine.* abril de 2023;112:154704.
24. Duong SQ, Crowson CS, Athreya A, Atkinson EJ, Davis JM, Warrington KJ, et al. Clinical predictors of response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a machine learning approach using clinical trial data. *Arthritis Res Ther.* diciembre de 2022;24(1):162

ANEXOS

Anexo 1.- Preguntas en base a ROBINS que permiten realizar la evaluación de calidad de los estudios de intervención recopilados

Criterios	Sí	No	Otros (CD, NA)*	NR,
1. ¿El estudio se describió como aleatorizado, un ensayo aleatorizado, un ensayo clínico aleatorizado o un RCT?				
2. ¿Fue adecuado el método de aleatorización (es decir, uso de asignación generada aleatoriamente)?				
3. ¿Se ocultó la asignación del tratamiento (de modo que no se pudieran predecir las asignaciones)?				
4. ¿Los participantes y proveedores del estudio estaban cegados a la asignación del grupo de tratamiento?				
5. ¿Las personas que evaluaron los resultados desconocían las asignaciones grupales de los participantes?				
6. ¿Los grupos eran similares al inicio en cuanto a características importantes que podrían afectar los resultados (por ejemplo, datos demográficos, factores de riesgo, condiciones comórbidas)?				
7. ¿La tasa general de abandono del estudio al final del estudio fue del 20 % o menos del número asignado al tratamiento?				
8. ¿La tasa de abandono diferencial (entre los grupos de tratamiento) al final del estudio fue de 15 puntos porcentuales o inferior?				
9. ¿Hubo una alta adherencia a los protocolos de intervención para cada grupo de tratamiento?				
10. ¿Se evitaron otras intervenciones o fueron similares en los grupos (por ejemplo, tratamientos de fondo similares)?				

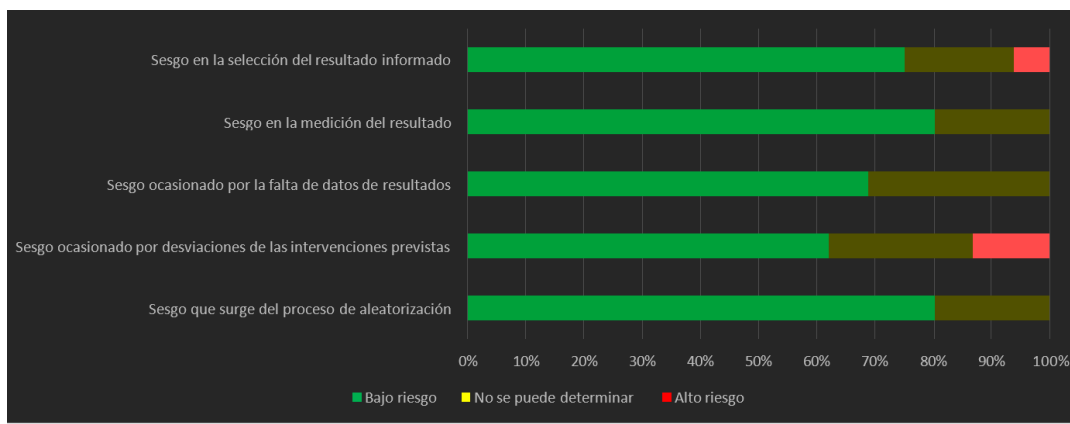
11. ¿Se evaluaron los resultados utilizando medidas válidas y confiables, implementadas de manera consistente entre todos los participantes del estudio?			
12. ¿Los autores informaron que el tamaño de la muestra fue lo suficientemente grande como para poder detectar una diferencia en el resultado principal entre los grupos con al menos un 80% de poder?			
13. ¿Se informaron los resultados o se analizaron los subgrupos de manera predeterminada (es decir, se identificaron antes de que se realizaran los análisis)?			
14. ¿Todos los participantes asignados aleatoriamente fueron analizados en el grupo al que fueron asignados originalmente, es decir, se utilizó un análisis por intención de tratar?			

Anexo 2.- Preguntas en base a ROBINS que permiten realizar la evaluación de calidad para estudios observacionales.y transversales

Criterios	SI	NO	OTROS (CD, NR, NA)*no
1. ¿La pregunta o el objetivo de la investigación en este documento se enunciaron claramente?			
2. ¿Se especificó y definió claramente la población del estudio?			
3. ¿La tasa de participación de las personas elegibles fue al menos del 50%?			
4. ¿Se seleccionaron o reclutaron todos los sujetos de la misma población o de poblaciones similares (incluido el mismo período de tiempo)? ¿Se especificaron previamente los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio y se aplicaron de manera uniforme a todos los participantes?			
5. ¿Se proporcionó una justificación del tamaño de la muestra, una descripción de la potencia o estimaciones de varianza y efecto?			
6. Para los análisis de este documento, ¿se midieron las exposiciones de interés antes de medir los resultados?			
7. ¿Fue el período de tiempo suficiente para que uno pudiera esperar razonablemente ver una asociación entre la exposición y el resultado, si existiera?			

8. Para las exposiciones que pueden variar en cantidad o nivel, ¿el estudio examinó diferentes niveles de exposición en relación con el resultado (por ejemplo, categorías de exposición o exposición medida como variable continua)?			
9. ¿Las medidas de exposición (variables independientes) estaban claramente definidas, eran válidas, confiables y se implementaron de manera consistente entre todos los participantes del estudio?			
10. ¿Se evaluaron las exposiciones más de una vez a lo largo del tiempo?			
11. ¿Las medidas de resultados (variables dependientes) fueron claramente definidas, válidas, confiables y se implementaron de manera consistente entre todos los participantes del estudio?			

Anexo 3- Evaluación y parámetros de sesgo ensayos clínicos recopilados.



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Liseth Selena González González portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0704270883**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **Eficacia y seguridad de leflunomida y metotrexato en el tratamiento de artritis reumatoide. Revisión sistemática**, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **15 de junio 2026**



Firmado electrónicamente por:

**LISSETH SELENA
GONZÁLEZ GONZÁLEZ**

Validar únicamente con FirmaEC

F:

Liseth Selena González González

C.I. 0704270883