

Update de

LEFLUNOMIDA

2024

Eficacia de leflunomida

Jesús Tornero Molina

Seguridad de leflunomida

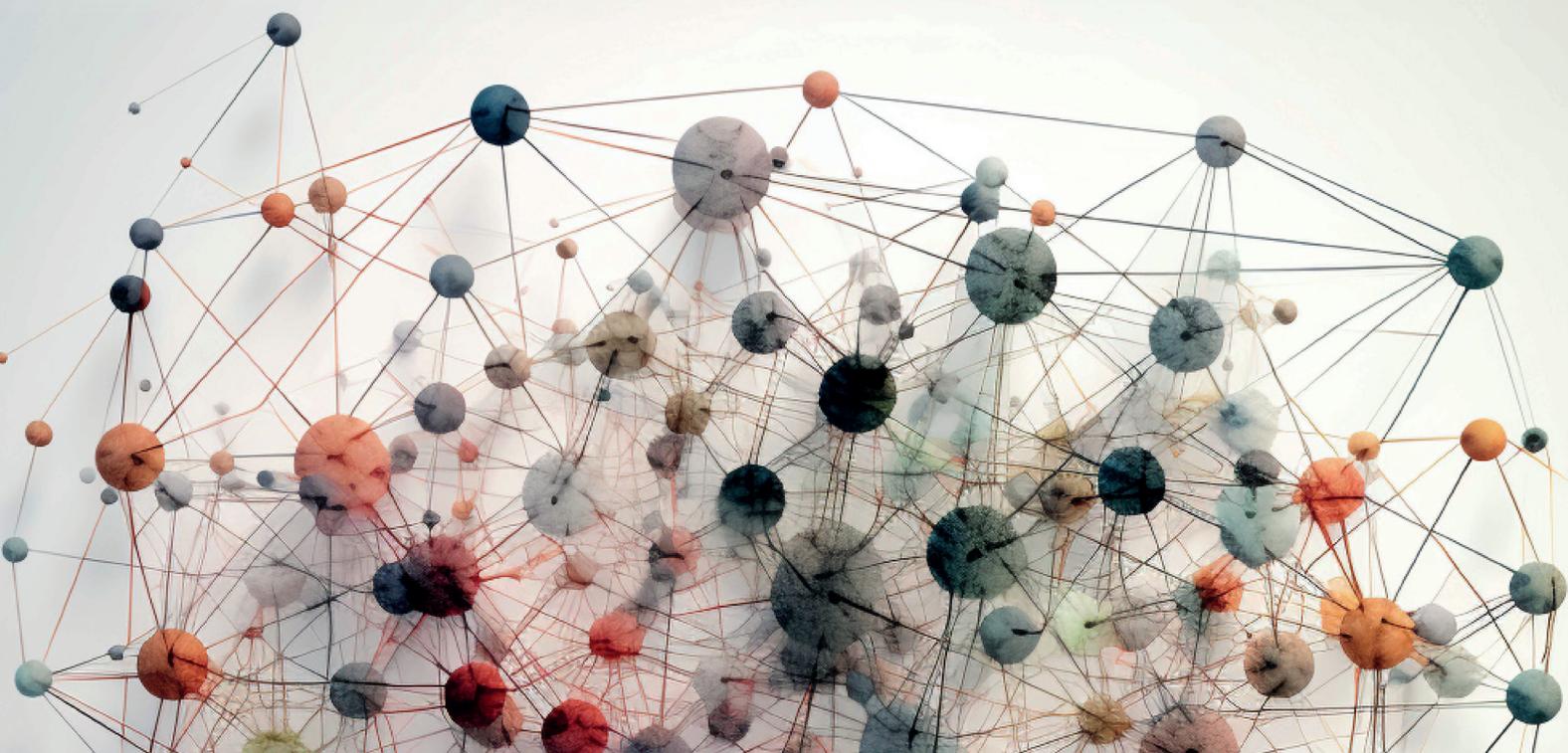
Jesús Tornero Molina

Leflunomida y terapias biológicas en las artropatías inflamatorias crónicas

Jesús Tornero Molina

¿Qué lugar ocupa la leflunomida en las guías de práctica clínica de la artritis reumatoide?

Miguel Ángel Abad Hernández



©Sanofi y los autores

Edita: Esmón Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
ISBN: 978-84-19264-54-1

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.
Update Leflunomida no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

Update de

LEFLUNOMIDA

2024

► **Eficacia de leflunomida**

Jesús Tornero Molina

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.

► **Seguridad de leflunomida**

Jesús Tornero Molina

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.

► **Leflunomida y terapias biológicas en las artropatías inflamatorias crónicas**

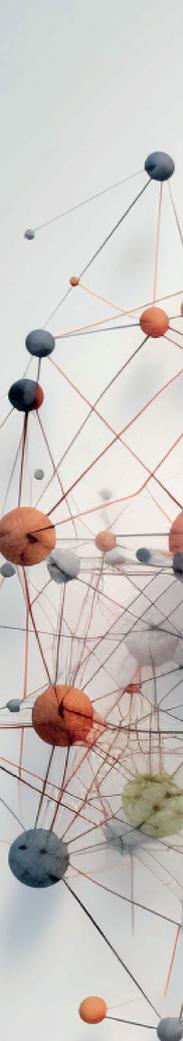
Jesús Tornero Molina

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.

► **¿Qué lugar ocupa la leflunomida en las guías de práctica clínica de la artritis reumatoide?**

Miguel Ángel Abad Hernández

Coordinador de la Unidad de Reumatología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres.



ÍNDICE

▶ Eficacia de leflunomida.....	6
Resumen	6
Introducción	7
Farmacodinamia.....	8
Farmacocinética.....	9
Eficacia de la leflunomida en la artritis reumatoide.....	11
Eficacia de leflunomida en la artritis psoriásica.....	16
Dosificación de la leflunomida.....	17
Conclusiones.....	17
Bibliografía.....	18
▶ Seguridad de leflunomida.....	22
Resumen	22
Introducción	23
Toxicidad de la leflunomida.....	24
Interacciones farmacológicas.....	25
Monitorización de la terapia con leflunomida.....	25
Estrategia para incrementar la eliminación del fármaco.....	26
Contraindicaciones	26
Concepción, embarazo y lactancia.....	27
Seguridad comparada de la leflunomida.....	27
Conclusiones.....	31
Bibliografía.....	32

▶ Leflunomida y terapias biológicas en las artropatías inflamatorias crónicas	36
Resumen	36
Leflunomida frente a la terapia biológica.....	37
Leflunomida + terapia biológica frente a monoterapia con anti-TNF.....	38
Terapia combinada de leflunomida + FAMEs biológico.....	38
Conclusiones.....	42
Bibliografía.....	43
▶ ¿Qué lugar ocupa la leflunomida en las guías de práctica clínica de la artritis reumatoide?	46
Resumen	46
Introducción.....	47
Guías de práctica clínica y recomendaciones.....	48
Leflunomida en las guías de práctica clínica y recomendaciones.....	51
Conclusiones.....	57
Bibliografía.....	59



Eficacia de leflunomida

Jesús Tornero Molina

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.

Correspondencia: jtorneromolina@ser.es

RESUMEN

La leflunomida (LEF) es un agente antirreumático modificador de la enfermedad, con propiedades antiproliferativas, indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide y de la artritis psoriásica. Una vez absorbida, la LEF se transforma en su forma activa, una malononitrilamida conocida como teriflunomida, la cual ejerce como acción principal la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa. En la artritis reumatoide tanto en monoterapia como en terapia combinada con metotrexato la leflunomida es eficaz para el control de la actividad inflamatoria y la detención de la progresión del daño articular. En la artritis psoriásica, los estudios clínicos TOPAS y OSPAL, han podido establecer que la LEF constituye una opción terapéutica eficaz y de primera línea en el tratamiento de la enfermedad, y proporciona beneficios terapéuticos para los síntomas de dolor y efectos positivos sobre la dactilitis y los síntomas cutáneos.

PALABRAS CLAVE

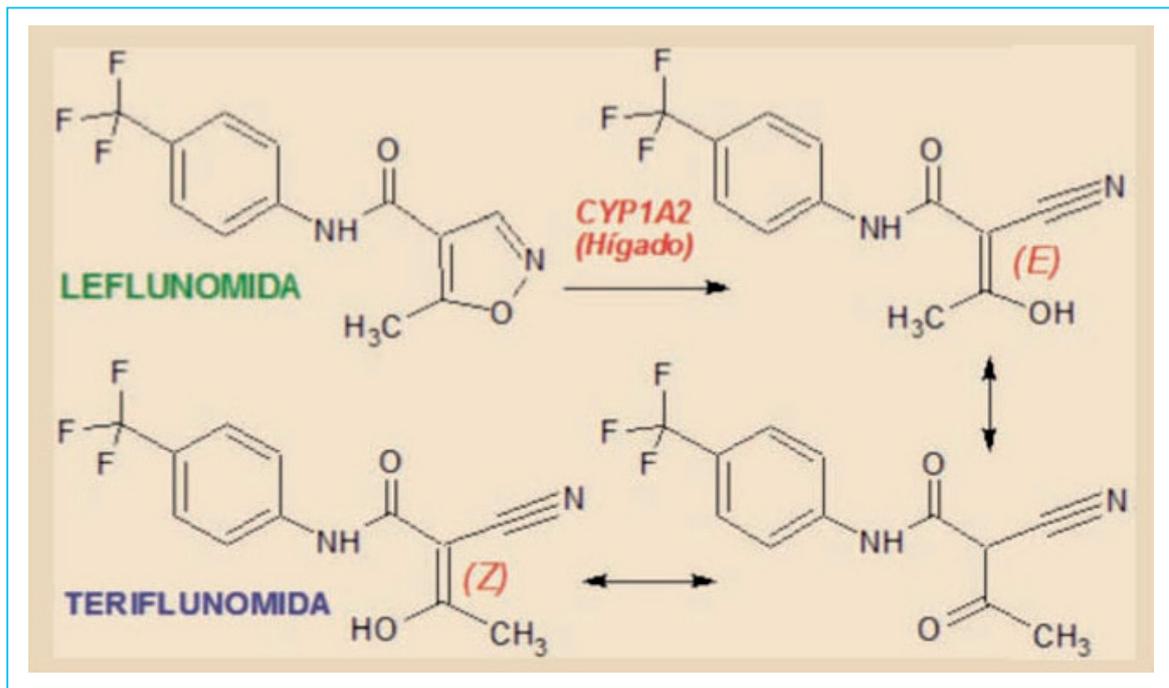
Leflunomida | Eficacia | Artritis reumatoide | Artritis psoriásica

INTRODUCCIÓN

La leflunomida es un agente antirreumático modificador de la enfermedad, con propiedades antiproliferativas, indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) activa como un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME), y también indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (AP) activa¹. Administrado por vía oral, se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal y ejerce una acción inmunomoduladora e inmunosupresora a través de la inhibición de la síntesis de pirimidinas^{2,3}.

Efectivamente, una vez absorbida, la LEF se transforma en su forma activa, una malonitrilamida conocida como teriflunomida⁴ (Figura 1). El efecto más importante de esta sustancia a las dosis utilizadas en la AR y la AP es la inhibición de la dihidro-orotato deshidrogenasa (DHODH), enzima mitocondrial que regula la producción de la ribonucleótido uridina monofosfato (rUMP) pirimidina. La inhibición de la DHODH impide que las células activadas pasen de la fase G1 a la fase S a través de la vía apoptótica p52. La enzima es esencial para la proliferación de los linfocitos T. Se piensa que la inhibición de la síntesis de rUMP es el mecanismo fundamental de la acción antiinflamatoria e inmunomoduladora de la LEF a las dosis empleadas habitualmente en el tratamiento de las artropatías inflamatorias crónicas^{5,6}.

Figura 1. Leflunomida.



La estructura de la enzima DHODH ha sido determinada por análisis cristalográfico de rayos X. La DHODH humana tiene dos dominios: un dominio alfa helicoidal que forma el canal de apertura que conduce al lugar activo y un dominio alfa-beta en tonel que contiene el locus activo. La teriflunomida se une al canal de entrada y ejerce el efecto inhibitorio sobre la enzima.



FARMACODINAMIA

La LEF ejerce importantes acciones *in vitro* sobre células inmunoinflamatorias (Tabla 1). Entre ellas, se incluyen algunas que resultan relevantes conocer para comprender su mecanismo de acción en la terapia de la AR y la AP^{2,3,6-12}:

- Inhibición de la adhesión leucocitaria a las células del endotelio vascular.
- Efecto inhibitorio preferencial sobre las células B autorreactivas de memoria.
- Interferencia con la función de las células dendríticas alterando la presentación antigénica.
- Bloqueo de dos pasos esenciales para la activación del factor nuclear (NF)-kappa B, incluyendo la degradación del inhibidor del kappa B alfa y la subsiguiente translocación de la subunidad p65 al núcleo, impidiendo las consecuencias proinflamatorias de la activación del NF-kappa B.
- Inhibición de la diferenciación osteoclástica mediada por el receptor activador de ligando de factor nuclear kappa B.
- Inhibición de las tirosinas cinasas Jano 1 (JAK1) y JAK3 y de MAP3K2, alterando la señalización intracelular de los receptores de citocinas.
- Disminución de la respuesta de células B a interleucina-4 (IL-4).
- Disminución de la secreción de IL-1 e IL-11, con reducción de la síntesis de IL-2.
- Aumento de la síntesis de factor de crecimiento transformante beta.
- Alteración del metabolismo de pirimidinas, originando un cambio de respuesta Th1 a Th2.

Tabla 1. Mecanismos de acción de la leflunomida: efectos subsiguientes a la administración del fármaco⁶⁻¹².

Inhibición de la síntesis de pirimidinas.
Inhibición de la síntesis de dUMP.
Inhibición de la proliferación de células T.
Inhibición de la diapédesis y de la quimiotaxis.
Inhibición del contacto intercelular.
Inhibición de la señalización intracelular.
Inhibición de la adhesión leucocitaria.
Inhibición de las tirosinas cinasas.
Inhibición de la expresión génica del NF-kappa B.
Inhibición de la expresión de la IL-1 β .
Inhibición de la producción de metaloproteinasas.

dUMP: monofosfato de desoxiuridina; IL: interleucina; NF: factor nuclear.

Después de la administración de LEF, se han observado importantes cambios en los marcadores *in vivo* de respuesta inflamatoria y daño articular. Un ensayo clínico aleatorizado¹³, que incluyó 39 pacientes con AR activa tratados con LEF o metotrexato (MTX), analizó biopsias sinoviales de estos sujetos basalmente, y a los cuatro meses de tratamiento, detectó similares cambios antiinflamatorios en ambos grupos, consistentes en:



- Reducción en el número de macrófagos y de células T.
- Disminución de la infiltración sinovial por linfocitos y por sinoviocitos tipo I con reducción de la inflamación vascular, incluyendo la expresión de molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule-1*) y molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*), con reducción de la producción de metaloproteasas, lo cual podría disminuir la progresión del daño radiológico articular¹⁴.
- En el grupo de pacientes que cumplieron criterios de respuesta en la escala del American College of Rheumatology (ACR) de 20 (ACR-20), se detectó una mayor reducción de la expresión de ICAM-1, VCAM-1, IL-1-β, de metaloproteasas 1 (MMP-1) y de colagenasa, comparativamente con los que no alcanzaron este porcentaje de repuesta clínica.

La LEF reduce los niveles séricos de interferón gamma sin afectar a los de IL-6; sin embargo, el MTX disminuye ambas citocinas séricas¹⁵. Los pacientes con AR tratados con LEF muestran disminuciones de los niveles de MMP-1, de la actividad de MMP-9 (y de su marcador de degradación de la proteína oligomérica de la matriz del cartilago)¹⁶.

La LEF también disminuye los niveles séricos del reactante de fase aguda amiloide A sérico. La LEF directamente o a través de su metabolito activo A771726 inhibe la acumulación de prostaglandina E2 hasta unos niveles que resultan menores de los necesarios para alterar la activación de la ciclooxigenasa 2¹⁷. Sin embargo, no parece que la LEF tenga propiedades antiinflamatorias *in vivo* a través de mecanismos que incluyan la inhibición de la ciclooxigenasa 2 o de la sintetasa inducible del óxido nítrico.

FARMACOCINÉTICA

Tras su administración por vía oral, la LEF es metabolizada para dar lugar a un metabolito activo (A771726, antes llamado M1), que es el responsable de casi toda la actividad *in vivo* (Figura 1)¹⁸. Las concentraciones plasmáticas de LEF observadas de manera ocasional son muy bajas. Los estudios farmacocinéticos de la LEF han examinado fundamentalmente las concentraciones plasmáticas de este metabolito activo.

Tras la administración por vía oral, se alcanzaron unas concentraciones máximas del metabolito activo, entre 6 y 12 horas después de la toma, ya que la vida media de este es muy prolongada (dos semanas aproximadamente), en los estudios clínicos iniciales, se utilizó una dosis de ataque de 100 mg durante tres días para facilitar la rápida obtención de las concentraciones de equilibrio estable.

Sin esta dosis de ataque, se calcula que la obtención de las concentraciones plasmáticas de equilibrio estable requeriría casi de dos meses de tratamiento. Las concentraciones plasmáticas obtenidas tanto al utilizar las dosis de ataque como con la administración clínica continuada indican que los valores plasmáticos del metabolito son proporcionales a la dosis. La biodisponibilidad de LEF es del 80%. Las concentraciones plasmáticas del metabolito M1 no experimentan cambios significativos con la ingesta de comidas grasas.

El metabolito M1 tiene un volumen de distribución bajo, y su unión a la albúmina es alta (99,3%). La fijación a las proteínas es lineal a concentraciones terapéuticas. La fracción libre de metabolito es ligeramente superior en los pacientes con AR, y se duplica en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

La LEF es metabolizada para originar el metabolito principal nombrado anteriormente y múltiples metabolitos menores. El compuesto original rara vez es identificable en el plasma. Se desconoce el lugar específico en el que se produce el metabolismo de la LEF. Diversos estudios sugieren que el metabolismo del fármaco puede producirse tanto en la pared gastrointestinal como en el hígado. No



se ha identificado ninguna enzima específica como vía principal del metabolismo de la LEF, pero sí se han identificado las fracciones celulares citosólica y microsómica hepáticas como localizaciones de este metabolismo.

El metabolito activo M1 es eliminado mediante un ulterior metabolismo y posterior excreción renal, así como mediante excreción biliar directa. En un estudio de 28 días de duración realizado sobre la excreción del fármaco (n = 3), en el que se utilizó una dosis única del compuesto marcado radiactivamente, aproximadamente un 43% de la radiactividad total fue eliminada por vía urinaria y un 48% se eliminó por las heces. El posterior análisis de las muestras reveló que los metabolitos urinarios principales eran glucurónidos de LEF y un derivado del ácido oxanílico del metabolito M1. El metabolito fecal principal es el M1. De las dos vías de eliminación, la renal es la más importante a lo largo de las 96 primeras horas, tras lo cual empieza a predominar la eliminación fecal. El aclaramiento del metabolito M1 tras la administración venosa es de 31 mL/hora.

Debido a que el metabolito activo de la LEF experimenta una marcada circulación enterohepática y una recirculación, se pueden detectar niveles plasmáticos del mismo hasta dos años después.

El metabolismo del fármaco se ve influido por la actividad de CP2C19, una enzima hepática que metaboliza el 10% de los fármacos usados habitualmente, incluyendo el omeprazol, el clopidogrel y el diazepam¹⁹⁻²¹. En adultos, no se han encontrado diferencias en la farmacocinética de la LEF según la edad, el sexo o la raza. Sin embargo, el aclaramiento de la LEF aumenta un 38% en los fumadores. Algunos estudios han sugerido que un polimorfismo en el alelo del receptor estrogénico 1 puede ser el responsable de diferencias en la eficacia entre mujeres tratadas con LEF²². También se ha relacionado un polimorfismo genético en el CYP1A2 con el mayor riesgo de toxicidad²³.

Las principales interacciones medicamentosas de la LEF se producen con:

- Warfarina^{24,25}: la LEF puede potenciar la acción de la warfarina por una inhibición competitiva sobre el metabolismo del citocromo.
- Colestiramina: se une a las sales biliares e impide que lo haga la LEF, con lo cual anula su circulación enterohepática y facilita su eliminación.

Precisamente esta última interacción se puede utilizar para acelerar la eliminación del fármaco (por ejemplo, para prevenir el riesgo fetal durante el embarazo en caso de exposición accidental a la LEF). La administración oral de 8 g de colestiramina cada 8 horas durante 11 días reduce la persistencia de la LEF en sangre, ya que la misma depende de la circulación enterohepática del metabolito activo. Para demostrar el lavado completo, se debe comprobar que la concentración sérica es menor de 0,02 mg/L en dos muestras separadas por al menos 14 días. Si una vez realizada esta determinación el nivel sigue siendo elevado, se puede repetir el lavado con colestiramina.

En los ensayos clínicos iniciales con LEF se usó una dosis de carga consistente en administrar 100 mg diarios los tres primeros días de terapia. La finalidad de esta estrategia era acelerar en el tiempo la consecución de la eficacia terapéutica. Sin embargo, esta dosis de carga aumenta el riesgo de efectos adversos, especialmente diarrea y malestar abdominal, por lo que hoy día ha caído en desuso y se suele comenzar con dosis de 20 mg diarios²⁶. Un ensayo clínico aleatorizado que incluyó 120 pacientes no encontró ventajas para usar la dosis de carga (100 mg diarios los tres primeros días) cuando se comparaba con el inicio de terapia a una dosis fija de 20 mg diarios desde el principio del tratamiento²⁷.

La dosis de 10 mg se puede utilizar en pacientes con intolerancia gastrointestinal o si se combina la LEF con MTX. La información disponible sobre la dosificación de la LEF en casos de insuficiencia renal o hepática es limitada. Estudios de una única dosis en pacientes con enfermedad renal crónica indican que la LEF no se elimina por la diálisis peritoneal continua o por la hemodiálisis, debido a su alto grado de unión a proteínas²⁸.



EFICACIA DE LA LEFLUNOMIDA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Monoterapia

La LEF fue aprobada en 1998 para el tratamiento de los adultos con AR, tras la realización de ensayos clínicos que evaluaron su eficacia comparativamente con placebo, MTX, sulfasalacina (SSZ) e incluso ciclosporina A (CsA) (Tabla 2)^{5,29-33}. LEF fue similar a MTX en la mayoría de las variables clínicas analizadas y superior a SSZ a los 24 meses de seguimiento. El efecto de la LEF sobre la progresión del daño estructural radiológico es mayor que el placebo y similar al ejercido por MTX y SSZ en pacientes con AR³⁴.

De gran interés resultan los datos a los cinco años de un estudio abierto, extensión de dos de los estudios fase III³⁵. Los datos de este estudio demuestran cómo la eficacia de la LEF se mantiene a lo largo de los años, con porcentajes de respuesta ACR-20, ACR-50 y ACR-70 a los cinco años del 69, el 43 y el 19%, respectivamente, calculados sobre los 214 pacientes que entraron en el estudio de extensión.

Tabla 2. Eficacia de la monoterapia con leflunomida en la artritis reumatoide

Estudio (año)	Nº de pacientes	Diseño	Dosificación	Comparadores	Respuestas ACR-20, 50, 70 (%)	Seguimiento (meses)
Strand <i>et al.</i> , 1999 ⁵	482	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	– LEF 100 mg 3 días y luego 20 mg/día – MTX 7,5-15 mg/sem – Placebo	LEF MTX Placebo	52, 34, 20 46, 23, 9 26, 8, 4	12
Cohen <i>et al.</i> , 2001 ³⁰	199	Doble ciego aleatorizado	– LEF 10-20 mg/día – MTX 15-20 mg/sem	LEF MTX	79, 56, 26 67, 43, 20	12
Smolen <i>et al.</i> , 1999 ³¹	358	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	– LEF 100 mg 3 días y luego 20 mg/día – SSZ 2 g/día – Placebo	LEF SSZ Placebo	55, 33, NR 56, 30, NR 29, 14, NR	6
Scott <i>et al.</i> , 2001 ³²	168	Doble ciego aleatorizado	– LEF 20 mg diarios – SSZ 2 g/día	LEF SSZ Placebo/SSZ	82, 52, 25 60, 25, 17 NR, NR, NR	24
Emery <i>et al.</i> , 2000 ³³	999	Doble ciego aleatorizado	– LEF 100 mg 3 días y luego 20 mg/día – MTX 7,5-15 mg/sem	LEF MTX	50, NR, NR 65, NR, NR	24

ACR: American College of Rheumatology; LEF: leflunomida; MTX: metotrexato; NR: no descrito; PL: placebo; sem: semana; SSZ: sulfasalacina.

Leflunomida frente a metotrexato

Un ensayo clínico de fase III, de 52 semanas de duración, comparó, en pacientes con AR, la LEF con MTX y placebo³⁰. La LEF se inició con una dosis de carga de 100 mg diarios durante tres días, seguida de 20 mg diarios por vía oral. El MTX se inició en una dosis de 7,5 mg semanales, que se podían incrementar hasta 15 mg en la novena semana. Se incluyeron 482 sujetos. Un análisis por intención de tratar obtuvo respuestas ACR-20 del 52% en el grupo LEF frente al 46% en MTX y 26% en el placebo ($p < 0,001$ para los grupos de LEF y MTX frente a placebo). Las respuestas ACR-50 a las 52 semanas fueron del 52, el 23 y el 8% para los grupos LEF, MTX y placebo, respectivamente ($p < 0,001$ para los grupos de LEF y MTX frente a placebo). La mejoría del índice de discapacidad



funcional del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ, *Health Assessment Questionnaire*) fue de $-0,60$ para los pacientes tratados con LEF. La progresión del daño estructural medida por el índice de Sharp total fue menor en el grupo de LEF frente a placebo ($p < 0,001$)¹⁴.

Alfaro-Lara *et al.*³⁶ han realizado recientemente una revisión sistemática y metaanálisis para analizar la utilidad de la LEF frente a MTX como primer FAME clásico sintético (FAMEcs) en la AR. Incluyeron en este análisis 1.984 pacientes procedentes de seis ensayos clínicos; 986 pacientes recibieron LEF 20 mg diarios después de tres días iniciales de dosis de carga de 100 mg diarios y 998 tomaron MTX (entre 7,5 y 20 mg semanales). No se detectaron diferencias en la probabilidad de alcanzar respuestas ACR-20 a las 52 semanas entre los sujetos que recibieron LEF y MTX (OR = 0,88; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,74-1,06; p = nivel de significación).

La diferencia media en la reducción del número de articulaciones inflamadas al final del estudio fue mayor para MTX; la diferencia en el número de articulaciones dolorosas no fue estadísticamente significativa. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre LEF y MTX en la reducción de los niveles de PCR sérica o en la evaluación por el médico de la situación de la enfermedad.

Desde el punto de la seguridad, la elevación de los niveles séricos de enzimas hepáticas fue más frecuente en el grupo LEF, *odds ratio* (OR) o razón de probabilidades: 0,38 (IC del 95%, 0,27-0,53; $p < 0,001$); la incidencia de molestias gastrointestinales fue mayor en el grupo que tomó MTX, OR: 1,44, (IC del 95%, 1,17-1,79; $p < 0,001$). La frecuencia de infecciones no graves fue similar en ambos grupos, OR: 0,87 (IC del 95%: 0,64-1,18; p = nivel de significación). El número de interrupciones del tratamiento fue similar entre ambos grupos de tratamiento.

Una revisión sistemática (RS) de la Fundación Cochrane²⁹ ha comparado también la eficacia de la monoterapia con LEF frente a la de MTX en pacientes con AR. Incluyeron 11 ensayos clínicos con duración entre tres meses y dos años de terapia. No detectaron diferencias entre LEF y MTX en respuestas ACR-20 a los 3, 4, 6, 12 y 24 meses. Tampoco observaron diferencias en respuestas ACR-50 a los 12 y 24 meses. Un número significativamente mayor de pacientes tratados con LEF obtuvo respuestas ACR-70 a los 12 meses (riesgo relativo [RR]: 0,44; IC del 95%, 0,26-0,77) pero no a los dos años (RR: 0,72; IC del 95%, 0,44-1,18).

Durante el seguimiento cronológico de los pacientes, los efectos de la LEF no fueron significativamente diferentes a los de MTX en la reducción del número de articulaciones inflamadas, de la velocidad de sedimentación globular o de la intensidad del dolor. La mejoría de la capacidad funcional fue similar en ambos grupos. Los cambios en la progresión del daño articular radiológico medido por el índice de Sharp total no fueron significativamente diferentes cuando se comparó la LEF con MTX a los 12 y 24 meses de tratamiento.

Leflunomida frente a sulfasalacina

La RS anterior²⁹ ha comparado LEF y SSZ en la AR con datos obtenidos de tres estudios^{32,37,38}. No encontraron diferencias en las tasas de respuesta ACR-20, ACR-50 y ACR-70 a los 6 y a los 12 meses. Solo a los 24 meses la respuesta ACR-20 fue significativamente mejor en el grupo LEF frente a SSZ (RR: 0,73; IC del 95%, 0,57-0,93). De la misma forma, la tasa de respuesta ACR-50 fue mejor en el grupo LEF a los 24 meses (RR: 0,48; IC del 95%, 0,28-0,80). No se observaron diferencias en la respuesta ACR-70 entre LEF y SSZ en ningún momento del seguimiento cronológico.

A los seis y dos meses, la reducción del número de articulaciones dolorosas o inflamadas fue similar; a los 24 meses, el grupo LEF mostraba mejor comportamiento en la reducción del número de articulaciones dolorosas (diferencia de medias ponderada [WMD, *weighted mean difference*]: $-3,33$ articulaciones; IC del 95%, de $-5,83$ a $-0,83$) y de inflamadas (WMD: $-2,62$; IC del 95%, de $-4,67$ a $-0,57$).

A los 6 y 12 meses, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre LEF y SSZ en la evaluación del estado de la enfermedad por el paciente y el médico ni en la progresión del daño estructural medido por el índice de Sharp. La intensidad del dolor articular medida por escalas



analógicas visuales (EAV) disminuyó de forma significativa (comparada con la SSZ) en el grupo que tomó LEF a los 6, 12 y 24 meses. También el índice de discapacidad HAQ mejoró más con LEF a los 6 y 24 meses, pero no a los 12 meses.

En el estudio *Rheumatoid arthritis Evaluation of Leflunomide further insights into its efficacy (RELIEF)*³⁹, los individuos recibieron inicialmente LEF durante seis meses. Aquellos que presentaron una respuesta inadecuada de acuerdo con el índice de actividad de la enfermedad con recuento de 28 articulaciones (DAS28, *disease activity score 28*) fueron aleatorizados para recibir LEF y SSZ o para cambiar desde LEF a SSZ + placebo. Se incluyeron 56 y 50 pacientes, respectivamente, en cada rama de tratamiento. La combinación de LEF y SSZ producía, de una forma significativa, más porcentaje de pacientes con respuesta ACR-50 que la rama de SSZ + placebo. Esto podría significar que, en individuos con AR y respuesta inadecuada a la LEF, es mejor añadir SSZ que cambiar a SSZ. Las interrupciones por toxicidad fueron más frecuentes en el grupo que recibió la combinación. No se detectaron acontecimientos adversos nuevos o inesperados.

Leflunomida frente a ciclosporina A

Las respuestas ACR-20, ACR-50 y ACR-70 no fueron significativamente diferentes entre los pacientes que tomaron LEF y los que recibieron CsA tras 12 meses de tratamiento^{29,40}. A los 12 meses, la reducción media de la puntuación del índice DAS28 desde la situación basal fue significativamente mejor en los sujetos que recibieron CsA con respecto a los que tomaron LEF. Sin embargo, no se detectaron diferencias entre los grupos en el número de individuos que alcanzaron el criterio de la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR) de baja actividad de la enfermedad (DAS28 menor de 3,2).

Terapia combinada

Terapia combinada de leflunomida con metotrexato

Los FAMEcs constituyen la base del manejo terapéutico de los pacientes con AR. La EULAR recomienda, en pacientes con intolerancia o contraindicación para el uso de MTX, iniciar el tratamiento con LEF o SSZ. En el caso de la LEF, la EULAR recomienda una dosificación de 20 mg/día sin dosis de carga. En esta situación, además, la EULAR habla de estrategia terapéutica, lo cual significa que la LEF puede usarse tanto en monoterapia como en terapia combinada con MTX. Además, la combinación se puede establecer de una forma escalonada en el tiempo, según los requerimientos del paciente⁴¹.

Eficacia de leflunomida + metotrexato, comparada con metotrexato

La RS anteriormente citada ha analizado también la eficacia de la terapia combinada LEF + MTX frente a MTX en monoterapia en pacientes con AR (Tabla 3)^{29,42,43}.

Un número significativamente mayor de pacientes con AR alcanzan respuestas ACR-20, ACR-50 y ACR-70 a las 24 semanas con la combinación de MTX + LEF, comparados con la monoterapia con MTX. El RR para conseguir una respuesta ACR-20 fue de 0,42 (IC del 95%, 0,20-0,63), el de una respuesta ACR-50 fue de 0,23 (IC del 95%, 0,11-0,48), y el de una respuesta ACR-70 fue del 0,23 (IC del 95%, 0,07-0,77). A las 48 semanas, el estudio de extensión confirmó que las respuestas ACR-20, ACR-50 y ACR-70 se obtenían en igual cuantía independientemente de que el paciente tomara la combinación desde el principio o la iniciara por cambio desde la monoterapia con MTX.

El número de articulaciones dolorosas y el de articulaciones inflamadas se redujo en mayor cuantía, de forma estadísticamente significativa, en los sujetos que recibían la combinación LEF + MTX a las 24 semanas: la WMD fue de -7,6 articulaciones dolorosas (IC del 95 %, de -10,59 a -4,61) y la de articulaciones inflamadas fue de -3,6 articulaciones (IC del 95 %, de -5,47 a -1,73). A las 48 semanas, los pacientes que recibían MTX + placebo fueron trasvasados a LEF + MTX; los cambios en los recuentos articulares no fueron diferentes de los que recibieron LEF + MTX desde el comienzo del estudio.

Tabla 3. Leflunomida + metotrexato frente a monoterapia con metotrexato en la artritis reumatoide. Resultados a seis meses. Revisión sistemática²⁹.

Variable	Riesgo comparativo ilustrativo IC del 95%		Efecto relativo IC del 95%	Nº de pacientes Nº de estudios	Calidad de la evidencia Grado	Diferencias absolutas NNT (IC del 95%)
	Riesgo asumido Control	Riesgo correspondiente IC del 95% LEF +/- FAMEcs				
Respuesta ACR-50	60 por 1.000	261 por 1.000 125-542	RR: 4,35 2,09- 9,03	263 (1 estudio)	++++ Alta	Diferencia absoluta de riesgos: 20% (7 a 48%) NNT: 5 (4 a 9)
Cambio HAQ desde basal	-0,1 unidades	-0,3 unidades -0,42 a -0,18		263 (1 estudio)	++++ Alta	
Cambios en la intensidad del dolor (EAV 0-100 mm)	-8,3 mm	-16,9 mm -10,0 a -23,7 mm		263 (1 estudio)	++++ Alta	
Interrupciones por acontecimientos adversos	68 por 100	124 por 1.000 56 a 270	1,82 0,83- 3,57	263 (1 estudio)	+++ Moderada	Diferencia absoluta de riesgos: 5% (1 a 20%) NNH: 17 (sin significado estadístico)

ACR: American College of Rheumatology; EAV: escala analógica visual; FAMEcs: fármacos modificadores de enfermedad clásicos sintéticos; HAQ: cuestionario de evaluación de la salud (*Health Assessment Questionnaire*); IC: intervalo de confianza; LEF: leflunomida; NNH: número de pacientes que hay que tratar para desencadenar un efecto secundario (*number needed to harm*); NNT: número de pacientes necesario para tratar; RR: riesgo relativo.

La intensidad del dolor se redujo significativamente en el grupo LEF + MTX frente al de MTX en la semana 24: la diferencia ponderada de las medias en la gravedad del dolor medida por la EAV fue de -16,9 mm (IC del 95 %, de -23,7 a -10,1). La combinación de LEF y MTX redujo los niveles séricos de proteína C-reactiva (PCR) a las 24 semanas significativamente con respecto al grupo que solo recibía MTX. La diferencia ponderada de las medias en el cambio de la PCR fue de -12,1 mg/L (IC del 95 %, de -19,84 a -4,36). A las 48 semanas no hubo diferencias.

Desde el punto de vista de la valoración de la capacidad funcional, a las 24 semanas de tratamiento, LEF + MTX mejoraron la puntuación del índice de discapacidad HAQ de forma significativa con respecto a la monoterapia con MTX (diferencia ponderada de medias: -0,3 puntos; IC del 95%, de -0,42 a -0,18). A las 48 semanas, cuando los dos grupos de pacientes estaban tratados con la terapia combinada LEF + MTX, estas diferencias desaparecieron.

La evidencia obtenida de esta comparación²⁹ fue de categoría oro, lo cual supone que procede de uno o más ensayos clínicos con los siguientes criterios para la variable principal de valoración:

- Tamaño muestral mayor o igual de 50 individuos por grupo.
- Adecuado diseño del ciego para pacientes y evaluadores.



- Tratamiento adecuado de las pérdidas e interrupciones de los estudios (imputaciones adecuadas en más del 80% de las pérdidas de seguimiento).
- Ocultación adecuada de las asignaciones de tratamiento.

Eficacia de leflunomida + metotrexato, comparada con leflunomida^{29,44-48}

Las respuestas de la EULAR buena, moderada y sin respuesta y las tasas de remisión de la EULAR a los tres meses fueron similares entre los pacientes con AR que tomaban LEF + MTX y los que recibieron LEF en monoterapia. La calidad de esta evidencia fue de categoría plata. Esto significa que está obtenida de una revisión sistemática o un ensayo clínico que no cumple los criterios de calidad oro o superior. Se incluye también la evidencia procedente de uno o más estudios no aleatorizados de cohortes o de uno o más estudios de casos y controles (Tabla 4).

Tabla 4. Eficacia de la terapia combinada leflunomida + metotrexato en la artritis reumatoide.

Estudio	Diseño/duración/calidad	Intervenciones (n)	Eficacia: respuestas ACR-20, 50, 70 (%)
Fleischmann <i>et al.</i> , 2014 ⁴⁶	Datos agregados APPEAL + Latin RA, 16 semanas Jadad 4	– ETN + MTX (n = 478) – HCQ + MTX (n = 81) – SSZ + MTX (n = 95) – LEF + MTX (n = 69)	82, 56, 24 59, 31, 12 54, 20, 6 62, 38, 7
Kremer <i>et al.</i> , 2002 ⁴⁴	Doble ciego Controlado 24 semanas Jadad 5	– MTX (15-20 mg/sem) + placebo (n = 130) – MTX + LEF 100 mg/día, 2 días → LEF 10 mg/día (si actividad, ↑ dosis a 20 mg/día) (n = 133)	19, 6, 2 46, 26, 10
Wijesinghe <i>et al.</i> , 2017 ⁴⁷	Doble ciego, Controlado 24 semanas Jadad 5	– RTX + MTX: RTX 500 mg i.v. días 0 y 14 + MTX (n = 20) – LEF + MTX: LEF 10 mg/día (hasta 20 mg/día) + MTX (n = 19)	85, 60, 35 84, 64, 32

ACR: American College of Rheumatology; ETN: etanercept; HCQ: hidroxicloroquina; LEF: leflunomida; MTX: metotrexato; RTX: rituximab; sem: semana; SSZ: sulfasalacina.

Seguridad de la terapia combinada de leflunomida + metotrexato^{42,43}

El número total y el porcentaje de interrupciones del tratamiento debidas a acontecimientos adversos relacionados en el fármaco fueron similares entre los sujetos que recibieron LEF + MTX y los tratados con MTX al cabo de 24 semanas de terapia. Se observaron resultados similares al terminar la extensión de 48 semanas del estudio. Después de que los pacientes que inicialmente recibían monoterapia con MTX fueron transferidos a la combinación MTX + LEF (sin dosis de carga de LEF), entre la semana 24 y la 48, hubo determinados acontecimientos adversos que aparecieron con mayor frecuencia en el grupo que realizó la transferencia que en el que tomó la terapia combinada desde el principio.

Estos efectos secundarios incluyeron diarrea (RR: 5,33; IC del 95%, 1,61-17,71) y alopecia (RR: 8,0; IC del 95%, 1,02-62,74). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de náusea, erupción cutánea, infección o elevación de las enzimas hepáticas entre estos dos grupos de tratamiento. Tampoco se observaron diferencias en la frecuencia de aparición de efectos adversos graves entre ambos grupos y después de 48 semanas de terapia.

No obstante, un estudio realizado en población china detectó un mayor riesgo de acontecimientos adversos en los pacientes que recibían la terapia combinada a las 24 semanas de tratamiento



(RR: 3,5; IC del 95%, 1,29-9,49). En la población india, no se confirmaron estos hallazgos: el número total y la frecuencia de interrupciones del tratamiento en los sujetos tratados con terapia LEF + MTX no fueron significativamente más altos que en los que recibieron la monoterapia con MTX después de 24 y 36 meses de tratamiento.

Terapia combinada con sulfasalacina

Un estudio realizado en 2005⁴⁹ comparó LEF + SSZ con SSZ en pacientes con AR que no habían respondido a LEF en un estudio abierto previo. Las respuestas ACR-20 y ACR-50 fueron similares a las 24 semanas (no se obtuvo respuesta ACR-70 en ningún grupo). Lo mismo sucedió con la reducción de los recuentos de articulaciones dolorosas e inflamadas a los seis meses y con la disminución de la intensidad del dolor. A las 24 semanas no se observaron tampoco diferencias estadísticamente significativas en la disminución de los valores séricos de PCR, en la reducción de la puntuación del índice DAS28, en los cambios de puntuación del HAQ ni en el porcentaje de pacientes que alcanzaban respuestas de la EULAR buena o moderada.

Terapia combinada con ciclosporina A

Una rama del estudio de Karanikolas⁴⁰ realizado en 2006 examinó este aspecto. Las tasas de respuesta ACR-20 y ACR-50 fueron similares entre los sujetos con AR que recibieron la LEF, la terapia combinada LEF + CsA a los 12 meses de tratamiento.

Por otro lado, el porcentaje de sujetos que consiguieron respuesta ACR-70 fue significativamente superior en los individuos que recibieron LEF + CsA que en aquellos que recibieron LEF sola (RR: 1,96; IC del 95%, 1,12-3,44). A los 12 meses, la reducción media desde la situación basal de la puntuación del índice DAS28 fue significativamente mayor en los sujetos que tomaron LEF + CsA que en los que solo tomaron LEF; WMD: 0,46 puntos; IC del 95%, 0,35-0,57. Sin embargo, el número de pacientes que consiguieron una respuesta de la EULAR de baja actividad de la enfermedad (DAS28 menor de 3,2) no fue significativamente diferente entre los dos grupos de terapia.

EFICACIA DE LEFLUNOMIDA EN LA ARTRITIS PSORIÁSICA

El estudio TOPAS⁵⁰ es un ensayo clínico internacional, aleatorizado y controlado con placebo en el que se ha estudiado la eficacia del uso de LEF en pacientes con AP. Se incluyeron un total de 186 pacientes, aleatorizados para recibir placebo o una dosis de carga de 100 mg de LEF durante tres días, seguidos de una dosis diaria de 20 mg de LEF al día durante 24 semanas.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta según los criterios de respuesta a la AP, y la secundaria, la respuesta ACR-20. Los resultados indican que el tratamiento con LEF fue significativamente superior al placebo tanto en el criterio primario de eficacia como en el secundario (58,9% de los pacientes del grupo de LEF fueron considerados respondedores, frente al 29,7% en el grupo placebo, $p < 0,0001$). Un análisis de los pacientes basado en el índice de la severidad del área de psoriasis (PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*) (50, 75 y 90) reflejó los mismos resultados, con diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con LEF respecto a placebo (30,4; 17,4 y 9,8% frente al 18,9; 7,8 y 2,2%, respectivamente).

El índice de calidad de vida en dermatología (DLQI, *Dermatology Life Quality Index*) mejoró significativamente en los tratados frente a los del grupo placebo (puntuaciones correspondientes a síntomas o sensaciones, $p = 0,0092$; actividad diaria, $p = 0,013$, y relación personal, $p = 0,030$, en comparación con el grupo placebo). La mejoría de los síntomas cutáneos se observó a partir de la cuarta semana de tratamiento en el grupo de LEF y fue aumentando a lo largo de las 24 semanas que duró la investigación.



El estudio observacional OSPAL⁵¹ estudió la eficacia de la LEF en 330 pacientes con AP. Los pacientes recibieron una dosis de carga de 100 mg de LEF durante tres días, seguidos de una dosis diaria de 20 mg de LEF al día durante 24 semanas. Se compararon con 77 pacientes en tratamiento con MTX, que no habían respondido al tratamiento y a los que se añadió LEF, a dosis de 20 mg al día durante 24 semanas. La tasa general de respuesta en el estudio OSPAL (78,1%) fue claramente superior a la observada en el estudio TOPAS (60%), lo que tiene gran relevancia, considerando que los estudios observacionales reflejan la situación clínica diaria de manera más realista que los estudios aleatorizados y controlados.

Las principales diferencias entre el examen pretratamiento y postratamiento con LEF se observaron en la mejoría del dolor (84,2%), dactilitis (49,7%), fatiga (64,7%) y enfermedad cutánea (muy bien, 57,7%) ($p < 0,001$ para todas). Al final del tratamiento, el 75% de los pacientes valoraron su situación cutánea como buena o muy buena y el 80% refirieron ausencia de fatiga o fatiga leve.

Finalmente, el análisis de seguridad y de tolerancia no reveló efectos adversos inesperados. Como conclusión de los estudios clínicos TOPAS y OSPAL, se puede establecer que la LEF constituye una opción terapéutica eficaz y de primera línea en el tratamiento de la AP, y proporciona beneficios terapéuticos para los síntomas de dolor y efectos positivos sobre la dactilitis y los síntomas cutáneos.

DOSIFICACIÓN DE LA LEFLUNOMIDA

La dosificación de LEF se ha estudiado en tres ensayos clínicos⁵²⁻⁵⁴. Se han comparado 10 y 20 mg diarios, 20 mg diarios con 100 mg semanales y 100 y 200 mg semanales. Los datos publicados no muestran diferencias notables en variables de eficacia y seguridad entre estos estudios. Se ha sugerido, por ello, que la administración de LEF puede ser diaria (tanto la dosis plena como la mitad de la dosis) o en una toma semanal, de acuerdo con la situación de cada paciente

CONCLUSIONES

- La LEF mejora la situación clínica de los pacientes con AR y retrasa la progresión del daño estructural. Su eficacia y su perfil de seguridad son comparables con los del MTX, después de un seguimiento de más de dos años de terapia. La combinación de LEF y MTX es más eficaz que la monoterapia con MTX en estudios que abarcan hasta tres años de seguimiento. Los efectos secundarios no se incrementan al combinar ambos fármacos²⁹.
- Por lo tanto, la adición de LEF es mejor que MTX en monoterapia para mejorar la actividad, la función y la calidad de vida a corto-medio plazo, sin diferencias significativas entre ambas opciones de tratamiento en lo que respecta a los acontecimientos adversos (número y aparición de efectos secundarios graves). No se ha podido demostrar la superioridad de MTX + LEF frente a MTX + hidroxicloroquina o MTX + SSZ en pacientes con AR establecida refractaria a MTX, a corto plazo⁴⁸.
- En pacientes con AR establecida refractaria a tratamiento de primera línea con FAMEcs, se debería tener en cuenta, aunque algunas guías de actuación no lo especifiquen claramente, la opción de administrar conjuntamente MTX y LEF, dependiendo del contexto clínico y el criterio médico⁴¹.
- La LEF constituye una opción terapéutica eficaz y de primera línea en el tratamiento de la AP; proporciona beneficios terapéuticos para los síntomas de dolor y efectos positivos sobre la dactilitis y los síntomas cutáneos^{50,51}.



BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Arava 10 mg comprimidos recubiertos con película. [Internet]. EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arava-epar-product-information_es.pdf
2. Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(11):841-9.
3. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Strand V, et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol*. 1999;93(3):198-208.
4. Panek JJ, Jezierska A, Mierzwicki K, Latajka Z, Kohl A. Molecular modeling study of leflunomide and its active metabolite analogues. *J Chem Inf Model*. 2005;45(1):39-48.
5. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischman R, Cannon G, Fox R, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med*. 1999;159(21):2542-50.
6. Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1998;53:20-6.
7. Liu S, Neidhardt EA, Grossman TH, Ocain T, Clardy J. Structures of human dihydroorotate dehydrogenase in complex with antiproliferative agents. *Structure*. 2000;8(1):25-33.
8. Xu X, Blinder L, Shen J, Gong H, Finnegan A, Williams JW, et al. In vivo mechanism by which leflunomide controls lymphoproliferative and autoimmune disease in MRL/MpJ-lpr/lpr mice. *J Immunol*. 1997;159(1):167-74.
9. Dimitrijevic M, Bartlett RR. Leflunomide, a novel immunomodulating drug, inhibits homotypic adhesion of mononuclear cells in rheumatoid arthritis. *Transplant Proc*. 1996;28(6):3086-7.
10. Grisar J, Aringer M, Köller MD, Stummvoll G, Eselbock D, Zwolfer B, et al. Leflunomide inhibits transendothelial migration of peripheral blood mononuclear cells. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1632-7.
11. Salmi M, Rajala P, Jalkanen S. Homing of mucosal leukocytes to joints. Distinct endothelial ligands in synovium mediate leukocyte-subtype specific adhesion. *J Clin Invest*. 1997;99(9):2165-72.
12. Kraan MC, De Koster BM, Elferink JG, Post WJ, Bredveld FC, Tak TT. Inhibition of neutrophil migration soon after initiation of treatment with leflunomide or methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: findings in a prospective, randomized, double-blind clinical trial in fifteen patients. *Arthritis Rheum*. 2000;43(7):1488-95.
13. Kraan MC, Reece RJ, Barg EC, Smeets TJ, Farnell J, Rosenburg R, et al. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1820-30.
14. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrichet I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):495-505.
15. Kraan MC, Smeets TJ, Van Loon MJ, Breedveld F, Dijkmans B, Tak PP. Differential effects of leflunomide and methotrexate on cytokine production in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1056-61.
16. Kullich WC, Mur E, Aglas F, Niksic F, Czerwenka C. Inhibitory effects of leflunomide therapy on the activity of matrix metalloproteinase-9 and the release of cartilage oligomeric matrix protein in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):155-60.
17. Hamilton LC, Vojnovic I, Warner TD. A771726, the active metabolite of leflunomide, directly inhibits the activity of cyclo-oxygenase-2 in vitro and in vivo in a substrate-sensitive manner. *Br J Pharmacol*. 1999;127(7):1589-96.
18. Rozman B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(6):421-30.
19. Wiese MD, Schnabl M, O'Doherty C, Spargo LD, Sorich MJ, Clelandet LG, et al. Polymorphisms in cytochrome P450 2C19 enzyme and cessation of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(4):R163.



20. Prakash A, Jarvis B. Leflunomide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs*. 1999;58(6):1137-64.
21. Kirchheiner J, Brockmöller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77(1):1-16.
22. Dziedziejko V, Kurzawski M, Safranow K, Chlubek D, Pawlik A. The effect of ESR1 and ESR2 gene polymorphisms on the outcome of rheumatoid arthritis treatment with leflunomide. *Pharmacogenomics*. 2011;12(1):41-7.
23. Hopkins AM, Wiese MD, Proudman SM, O'Doherty CE, Upton RN, Foster DJR. Genetic polymorphism of CYP1A2 but not total or free teriflunomide concentrations is associated with leflunomide cessation in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(1):113-23.
24. Chonlahan J, Halloran MA, Hammonds A. Leflunomide and warfarin interaction: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2006;26:868-71.
25. Lim V, Pandel. Leflunomide can potentiate the anticoagulant effect of warfarin. *BMJ*. 2002;325(7376):1333.
26. Cohen SB, Iqbal I. Leflunomide. *Int J Clin Pract*. 2003;57(2):115-20.
27. Cutolo M, Bolosiu H, Perdriset G; LEADER Study Group. Efficacy and safety of leflunomida in DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen. *Rheumatology*. 2013;52(6):1132-40.
28. Bergner R, Peters L, Schmitt V, Löffler C. Leflunomide in dialysis patients with rheumatoid arthritis: a pharmacokinetic study. *Clin Rheumatol*. 2013;32(2):267-70.
29. Osiri M, Shea B, Welch V, Suárez-Almazor ME, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;2002(1):CD002047.
30. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum*. 2001;44(9):1984-92.
31. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicenter trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*. 1999;353(9149):259-66.
32. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, Van de Putte LB, Larsen A, Kvien TK, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(10):913-23.
33. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39(6):655-65.
34. Álvaro-Gracia Álvaro JM. Leflunomida: actualización sobre su eficacia y seguridad en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol*. 2002;1;36-43.
35. Kalden J, Schattenkirchner M, Sorensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B, et al. Five-year follow-up efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:S173.
36. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA; PRECIS study group, all physicians belong to Division of Internal Medicine. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2019;15(3):133-9.
37. Kalden JR, Scott DL, Smolen JS, Schattenkirchner M, Rozman B, Williams BD, et al. Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis - long term treatment with leflunomide versus sulfasalazine. European Leflunomide Study Group. *J Rheumatol*. 2001;28(9):1983-91.
38. Larsen A, Kvien T, Schattenkirchner M, Rau R, Scott DL, Smolen JS, et al. European Leflunomide Study Group. Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during long-term treatment with leflunomide or sulfasalazine. *Scand J Rheumatol*. 2001;30(3):135-42.
39. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, De la Serna R, Zerbini CA, Brin S, et al. Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIEF 6-month data. *J Rheumatol*. 2003;30(12):2572-9.



40. Karanikolas G, Charalambopoulos D, Andrianakos A, Antoniadis C, Katsilambros N. Combination of cyclosporine and leflunomide versus single therapy in severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(3):486-9.
41. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaume A, Sepriano A, Aletaha D, *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18.
42. Amit M, Rakhee M. A comparative 3-year clinical study of combined leflunomide and methotrexate vs methotrexate alone as DMARD in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;9 Supl 1:A190.
43. Antony T, Jose VM, Paul BJ, Thomas T. Efficacy and safety of leflunomide alone and in combination with methotrexate in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Indian J Med Sci*. 2006;60(8):318-26.
44. Kremer M, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, *et al*. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Int Med*. 2002;137(9):726-33.
45. Kremer J, Genovese M, Cannon GW, Caldwell J, Cush J, Furst DE, *et al*. Combination leflunomide and methotrexate therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 2004;31(8):1521-31.
46. Fleischmann R, Koenig AS, Szumski A, Nab HW, Marshall L, Bananis E. Short-term efficacy of etanercept plus methotrexate vs. combinations of disease-modifying anti-rheumatic drugs with methotrexate in established rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2014;53(11):1984-19.
47. Wijesinghe H, Galappatthy P, De Silva R, Seneviratne SL, Saravanamuttu U, Udagama P, *et al*. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with methotrexate: results from a randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):310.
48. Calvo Alén J, Pérez T, Romero Yuste S, Ferraz-Amarod I, Alegre Sancho JJ, Pinto Tassen JA, *et al*. Eficacia y seguridad de la terapia combinada con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clin*. 2020;16(5 Pt 1):324-32.
49. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, Zerbini CAF, Brin S, Van Riel P. When a DMARD fails, should patients switch to sulfasalazine or add sulfasalazine to continuing leflunomide? *Ann Rheum Dis*. 2005;64(1):44-51 .
50. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, *et al*. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1939-50.
51. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Štolfa J, Šipek-Dolnicar A, Thaçi D, *et al*. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res*. 2013;65(3):464-70.
52. Rozman B, Domijan Z, Popovic M, Mladenovic V, Mihajlovic D, Jajic I, *et al*. Weekly administration of leflunomide to patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37 Supl 9:339.
53. Jakez-Ocampo J, Richaud-Patin Y, Simón A, Llorente L. Weekly dose of leflunomide for the treatment of refractory rheumatoid arthritis: an open pilot comparative study. *Joint Bone Spine*. 2002;69(3):307-11.
54. Poór G, Strand V; Leflunomide Multinational Study Group. Efficacy and safety of leflunomide 10 mg vs 20 mg once daily in patients with active rheumatoid arthritis: multinational double-blind, randomized trial. *Rheumatology*. 2004;43(6):744-9.



Seguridad de leflunomida

Jesús Tornero Molina

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.

Correspondencia: jtorneromolina@ser.es

RESUMEN

La leflunomida es un fármaco inmunomodulador eficaz en el control de la artritis reumatoide. Sus principales efectos secundarios incluyen la hipertensión arterial (especialmente en pacientes que reciben simultáneamente fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINE]), la diarrea y las náuseas, la hepatotoxicidad y sus efectos sobre la concepción, la gestación y la lactancia. Durante el tratamiento con leflunomida se debe vigilar la presión arterial y controlar periódicamente el hemograma, las transaminasas, la albúmina y la creatinina; esta vigilancia debe ser más intensa al principio del tratamiento o cuando se incrementa la dosis. En casos de toxicidad o para prevenir el riesgo fetal durante el embarazo tras una exposición a la misma, la eliminación de la leflunomida puede acelerarse administrando colestiramina durante 11 días a una dosis de 8 g cada 8 horas por vía oral.

PALABRAS CLAVE

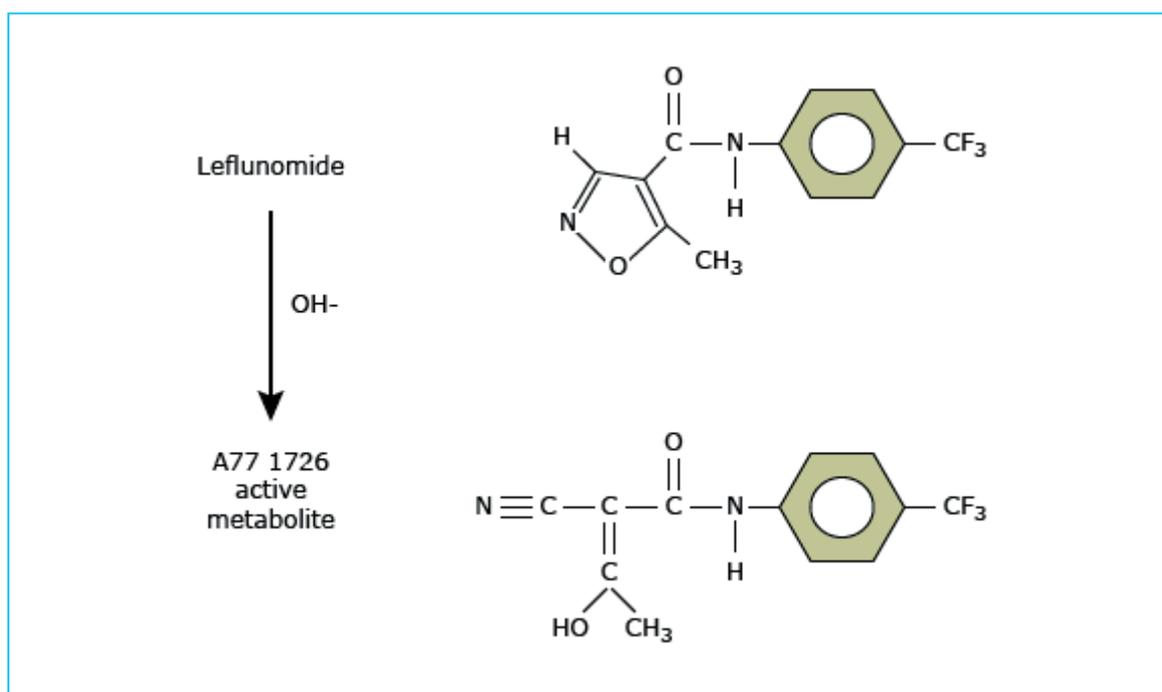
Leflunomida | Efectos secundarios | Artritis reumatoide | Artritis psoriásica

INTRODUCCIÓN

La leflunomida (LEF) es un agente antirreumático modificador de la enfermedad, con propiedades antiproliferativas¹, que tiene una estructura y un mecanismo de acción diferente del de otros fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME) clásicos (Figura 1). La LEF es un derivado isoxazólico cuyo metabolito activo (A771726, teriflunomida) actúa como un inhibidor de la síntesis de pirimidinas^{2,3}.

Dado que las pirimidinas se requieren para la proliferación de linfocitos T activados autoinmunes, la reducción de su síntesis disminuye el número de estas células T y la respuesta autoinmune, con el beneficio consiguiente para los pacientes con artritis reumatoide (AR)⁴⁻⁶.

Figura 1. Estructura y activación de la leflunomida.



La LEF puede producir una variedad de efectos secundarios que es preciso conocer para garantizar la seguridad del paciente. Esta toxicidad potencial incluye la hipertensión arterial (especialmente en pacientes que reciben simultáneamente fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINE]), la diarrea y la náusea, la hepatotoxicidad y sus efectos sobre la concepción, la gestación y la lactancia.

Este riesgo de acontecimientos adversos puede estar condicionado por polimorfismos genéticos específicos⁷. Los estudios observacionales sugieren que polimorfismos del gen del citocromo P450 (CYP1A2)^{8,9} y del de la dihidro-oroato deshidrogenasa (DHODH)¹⁰ pueden influir sobre la aparición de efectos secundarios. Sin embargo, el estudio sistemático de estos marcadores no está todavía incorporado a la práctica clínica rutinaria. Algunos efectos adversos pueden presentarse como consecuencia de interacciones medicamentosas.



TOXICIDAD DE LA LEFLUNOMIDA

Vamos a repasar a continuación los principales problemas de seguridad que plantea la LEF.

Efectos gastrointestinales

La diarrea y la náusea pueden ocurrir en el 10-15% de los pacientes que toman LEF; rara vez son tan graves como para tener que suspender la medicación. La diarrea puede ser más intensa cuando se utiliza una dosis de carga inicial¹¹.

Generalmente estos síntomas aparecen en el inicio de la terapia, pero a veces se pueden desencadenar tras su uso crónico. En raras ocasiones, puede producirse una pérdida de peso inexplicada¹².

Toxicidad hepática

Una elevación de las transaminasas séricas igual o superior al triple del límite superior de su valor normal (LSN) puede observarse en hasta el 13% de los sujetos tratados con LEF. Un estudio de práctica real realizado en Australia¹³, en el que se incluyeron 2.975 pacientes, encontró que la incidencia global de afectación hepática fue similar entre los sujetos que recibían únicamente metotrexato (MTX) (12%) o LEF (16%) y los que tomaban la combinación de ambos fármacos (19%). Otros estudios, sin embargo, encuentran un riesgo mayor de hepatotoxicidad cuando se utiliza la combinación de MTX + LEF. El riesgo parece ser mayor en la artritis psoriásica y con las dosis altas de MTX¹⁴.

Por ello, cuando se instaura un tratamiento con LEF, se deben aplicar las mismas medidas de seguimiento y monitorización analítica que las que se usan con MTX^{15,16}. Las alteraciones de la función hepática generalmente son reversibles con la reducción de la dosificación o la interrupción del fármaco. Es infrecuente, por lo tanto, la hepatotoxicidad grave.

Existen determinadas comorbilidades que pueden contribuir a la aparición de toxicidad hepática por LEF; entre estas, se incluyen el abuso de la ingesta de alcohol, el uso concomitante de fármacos AINE, la hepatitis viral¹⁷ o autoinmune y la esteatosis hepática no alcohólica.

Hipertensión arterial

Un pequeño porcentaje de pacientes con AR que reciben LEF desarrollan hipertensión arterial; esto es más frecuente si se combina LEF con un AINE^{18,19}.

El mecanismo propuesto es el siguiente: la teriflunomida originaría un desplazamiento de la unión a albúmina del AINE, aumentando por ello la cantidad de fármaco libre y su actividad¹⁹. Se recomienda la monitorización de la presión arterial durante los primeros meses del tratamiento con LEF y siempre que se añada a la misma un AINE.

Toxicidad pulmonar

Se discute si el tratamiento con LEF se asocia o no a un incremento del riesgo de enfermedad pulmonar intersticial. Podría ser que los pacientes con AR y neumopatía intersticial preexistente fueran tratados preferiblemente con LEF frente a MTX²⁰.

Una revisión sistemática con metaanálisis realizada en 2016 no encontró un incremento de la toxicidad pulmonar inducida por el uso de LEF²¹. Sin embargo, hay autores que no indican LEF en pacientes con AR y neumopatía intersticial o historia previa de toxicidad pulmonar por MTX.



Toxicidad neurológica

Se han descrito casos de polineuropatía periférica en pacientes que recibían LEF, con mejoría parcial de la misma después de realizar un lavado de este fármaco con colestiramina^{22,23}.

Una revisión de 80 casos informados a la Food and Drug Administration (FDA) estableció que los síntomas de la disfunción nerviosa (caracterizada por una polineuropatía axonal) comenzaron una media de seis meses después del inicio de la LEF²⁴. Una interrupción temprana de la LEF (dentro de los 30 días siguientes al comienzo de los síntomas) se asociaba a un mejor desenlace que si se realizaba más tardíamente²².

Efectos secundarios dermatológicos

El 10-15% de los pacientes que ingieren LEF pueden presentar una erupción cutánea y alopecia, de carácter leve y que rara vez obliga a suspender la medicación. Se ha descrito la aparición del síndrome de Stevens-Johnson en un paciente con lupus eritematoso sistémico que recibió esta medicación²⁵.

Toxicidad hematológica

La leucopenia es muy rara. La toxicidad hematológica de la LEF procede fundamentalmente de su interacción con otros fármacos; la LEF puede aumentar la toxicidad medular del MTX y originar pancitopenia, agranulocitosis o trombopenia.

La LEF puede potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina, lo cual obliga a extremar la monitorización del cociente internacional normalizado (INR, *international normalised ratio*) en pacientes que toman ambos agentes terapéuticos, especialmente cuando se inicia la terapia combinada²⁶.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Debido a sus vías de metabolismo y eliminación, la LEF puede interactuar con otros fármacos:

- Warfarina: LEF compite con warfarina y otras antivitaminas K por su unión a los citocromos y al metabolismo consiguiente^{26,27}. Esta interacción puede originar tanto un incremento como una reducción del efecto farmacológico del anticoagulante oral. Se requiere por ello un estrecho control clínico y analítico del paciente en esta situación.
- Colestiramina: aumenta rápidamente la eliminación de la LEF, ya que se une a las sales biliares y previene su recirculación enterohepática²⁸.
- Otros fármacos: teóricamente la administración de LEF a pacientes con polimorfismos de citocromo 2C9 podría alterar los niveles de tolbutamida, glipicida, celecoxib y fluvastatina^{8,29}.

MONITORIZACIÓN DE LA TERAPIA CON LEFLUNOMIDA

Durante el tratamiento con LEF, se debe vigilar la presión arterial y controlar periódicamente el hemograma, las transaminasas, la albúmina y la creatinina; esta vigilancia debe ser más intensa al principio del tratamiento o cuando se incrementa la dosis (por ejemplo, una vez al mes durante los 3-6 primeros meses y luego cada tres meses a medida que se vaya estabilizando la terapia)³⁰. Se recomienda extremar el control cuando se utilice la terapia combinada LEF + MTX.



El American College of Rheumatology (ACR) no recomienda el uso de LEF en pacientes con enfermedad hepática previa significativa sugestiva de cirrosis (escala Child-Pugh A o superior), pero permite el uso de este agente terapéutico en sujetos con alteración de la analítica hepática previa, siempre y cuando se hubiera normalizado en el momento de iniciar la terapia con LEF³¹.

Los pacientes portadores de infección aguda o crónica por virus de la hepatitis B o C deben ser tratados de esta infección antes de iniciar la LEF. En cualquier caso, estos últimos individuos (especialmente los portadores previos de virus C) deben ser estrechamente vigilados durante todo el tratamiento con LEF.

La FDA estableció en 2010 varias advertencias después de revisar los casos de toxicidad hepática inducida por LEF³² (Tabla 1).

Tabla 1. Recomendaciones de la FDA para monitorizar la función hepática en pacientes tratados con leflunomida³².

- No se debe prescribir LEF a pacientes con enfermedad hepática preexistente.
- Los pacientes con elevación de enzimas hepáticas (ALT superior a dos veces el LSN) no deben recibir LEF.
- Se debe prestar especial atención a los individuos que ingieren simultáneamente con la LEF otros fármacos potencialmente tóxicos para el hígado.
- Monitorizar periódicamente las enzimas hepáticas (mensualmente en los tres primeros meses y luego cada tres meses).
- Si durante el tratamiento con LEF se incrementa ALT por encima de dos veces el LSN, se debe interrumpir la LEF y realizar un lavado con colestiramina; posteriormente se monitorizarán los niveles séricos de transaminasas hasta que ALT regrese a su rango normal.

ALT: alanina-aminotransferasa; FDA: Food and Drug Administration; LEF: leflunomida; LSN: límite superior del valor normal.

En pacientes que toman antivitaminas K (warfarina y otros agentes), la estimación del INR se debe realizar con mayor asiduidad, ya que la combinación puede alterar el estado previo de anticoagulación del paciente y aumentar tanto el riesgo de hemorragia como el de falta de efecto anticoagulante.

ESTRATEGIA PARA INCREMENTAR LA ELIMINACIÓN DEL FÁRMACO

La eliminación de la LEF puede acelerarse en caso de toxicidad o para prevenir el riesgo fetal durante el embarazo tras una exposición al mismo. Esto se puede conseguir administrando colestiramina durante 11 días a una dosis de 8 g cada 8 horas por vía oral. Esta estrategia es efectiva, debido a que la persistencia del fármaco depende en gran medida de la circulación enterohepática de su metabolito activo.

El éxito de esta acción se demuestra por la consecución de niveles del metabolito activo de la LEF (A771726) inferiores a 0,02 mg/L en dos pruebas separadas por al menos 14 días. El lavado se puede repetir si no se consigue la suficiente reducción de los niveles séricos con el primer intento. Como alternativa a la colestiramina, se puede utilizar el carbón activado para acelerar la eliminación de la LEF.

CONTRAINDICACIONES

La LEF está contraindicada en mujeres gestantes y durante la lactancia, y en pacientes con enfermedad hepática preexistente. No se deben administrar vacunas con agentes vivos a pacientes que estén tratados con LEF.



CONCEPCIÓN, EMBARAZO Y LACTANCIA

Estudios realizados en animales han demostrado un marcado efecto embriotóxico y teratogénico para la LEF. El uso de LEF está contraindicado durante el embarazo, y se debe extremar el cuidado y la indicación de medidas para evitar la concepción en mujeres que tomen este fármaco. El uso de LEF también está contraindicado durante la lactancia materna.

Aunque la vida media de la LEF es solo de 15 días, su metabolito mayor (teriflunomida) presenta una intensa recirculación enterohepática, y puede permanecer detectable en suero hasta dos años. Por lo tanto, la interrupción de la LEF inmediatamente antes de la concepción no es suficiente para su eliminación. Para conseguir acelerar la eliminación del fármaco y sus metabolitos, se puede administrar colestiramina (8 g por vía oral tres veces al día durante 11 días). El éxito de esta estrategia de lavado se debe confirmar demostrando que los niveles del fármaco tras el lavado son inferiores a 0,02 mg/L en dos muestras separadas por dos semanas. Si el primer lavado resulta infructuoso y no se consigue reducir los niveles por debajo del umbral descrito previamente, se puede repetir.

Por lo tanto y debido a la larga vida media de los metabolitos de la LEF, si se planifica un embarazo, se debe suspender la LEF 24 semanas antes y demostrar la existencia de niveles indetectables de metabolito de LEF en sangre antes de interrumpir la estrategia contraceptiva (<0,02 mg/L).

La mayor serie descrita de mujeres expuestas a la LEF durante la concepción y las primeras semanas del embarazo comparó 64 mujeres con AR que quedaron gestantes mientras tomaban LEF con 108 mujeres embarazadas con AR que no la tomaban y 78 sanas³³.

La LEF fue interrumpida en todas las pacientes expuestas a la misma (con una media de 3,1 semanas de exposición, intervalo: 0-8,6 semanas). El 95% de las mujeres fueron tratadas con colestiramina, resultando en un nivel indetectable del fármaco en una media de 10,7 semanas tras la concepción. No se detectaron diferencias significativas en la aparición de defectos estructurales mayores en los sujetos expuestos comparativamente con los controles (5,4, 4,2 y 4,2, respectivamente). No aumentó la tasa de pérdidas fetales ni se asoció la exposición a LEF con una anomalía específica de mayor o menor gravedad³⁴. Sin embargo, dado el pequeño tamaño de esta muestra, se debe ser extremadamente prudente y cauteloso³⁵.

SEGURIDAD COMPARADA DE LA LEFLUNOMIDA

Monoterapia con leflunomida

Una revisión sistemática de la evidencia^{36,37} analizó la incidencia de acontecimientos adversos en ensayos clínicos aleatorizados y controlados publicados hasta 2008 en pacientes con AR que recibieron LEF en monoterapia o combinada con otros FAME; 33 estudios fueron adecuados para el análisis final (Tabla 2).

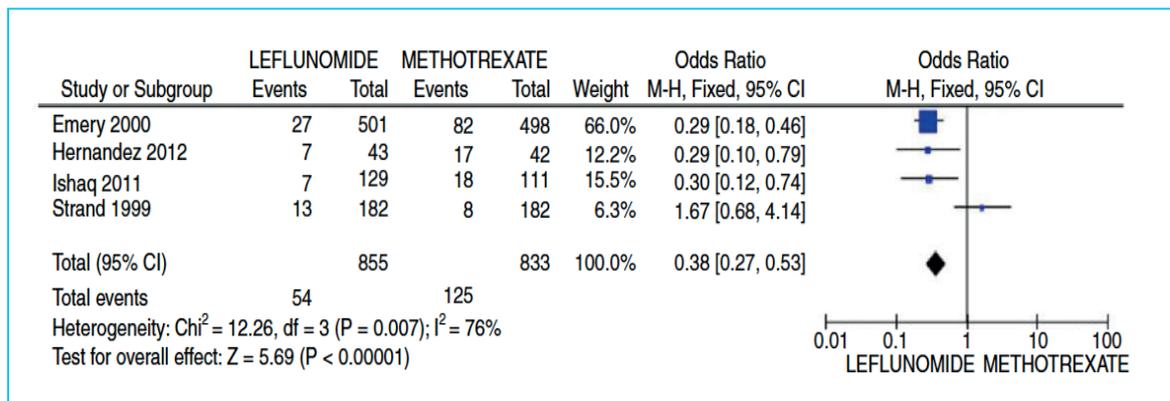
Cuando se compara la monoterapia con LEF frente a placebo, MTX, sulfasalacina (SSZ) o ciclosporina A (CsA), el riesgo de presentar elevación de las pruebas de función hepática es más alto para LEF comparado con placebo a los seis meses (riesgo relativo [RR]: 2,45; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,02 a 5,87), a los 12 meses (RR: 5,84; IC del 95%, 1,81-18,8) y a los dos años (RR: 3,23; IC del 95%, 1,27-8,25). Sin embargo, la probabilidad de esta reacción adversa no es diferente entre LEF y MTX o SSZ (Figura 2).

Tabla 2. Seguridad a seis meses de leflunomida según la estrategia de tratamiento y comparada con otros FAME^{36,37}.

	LEF frente a placebo		LEF + MTX frente a MTX	
	Control	LEF	LEF	LEF + MTX
Abandonos por AA	58 por 10 ³	158 por 10 ³ (97-259)	68 por 10 ³	124 por 10 ³ (56-270)
Efecto relativo (IC del 95%)	2,73 (1,67-4,47)		1,82 (0,83-3,97)	
Número de pacientes (estudios)	726 (3)		263 (1)	
Calidad evidencia	++++ Alta		+++ Moderada	
Diferencias absolutas NNH (IC del 95%)	Diferencia absoluta de riesgos: 10% (6-15%) NNH = 10 (7-17)		Diferencia absoluta de riesgos: 5% (1-20%) NNH = 17 (no es significativo)	

AA: acontecimientos adversos; IC: intervalo de confianza; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad; LEF: leflunomida; MTX: metotrexato; NNH: número de pacientes que hay que tratar para desencadenar un efecto secundario (*number needed to harm*).

Figura 2. Odds ratio de elevación de AST/ALT comparativamente entre leflunomida y metotrexato³⁹⁻⁴³.



ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; *odds ratio*: razón de probabilidades.

Fuente original: Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA; PRECIS study group, all physicians belong to Division of Internal Medicine. Hospital Central Sur de Pemex. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019 May-Jun;15(3):133-139. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2017.07.020. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28867467.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

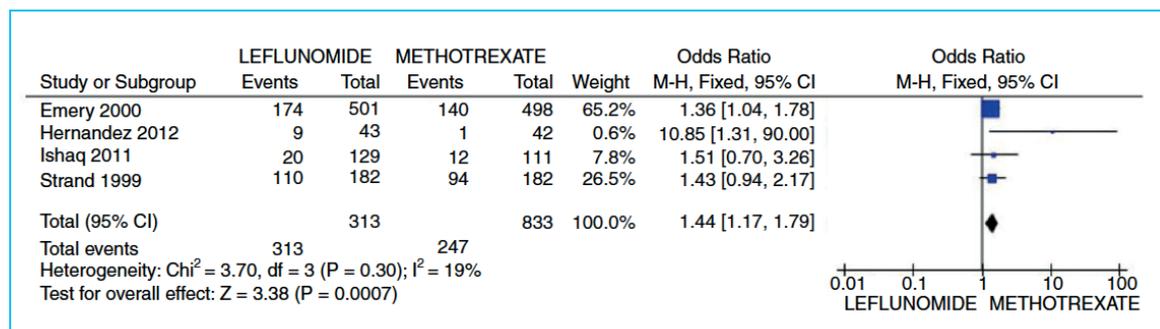
El riesgo de que los pacientes con AR tratados con LEF suspendan el tratamiento es más bajo que con placebo (RR: 0,70; IC del 95%, 0,59-0,83), pero no resulta diferente si lo comparamos con SSZ (RR: 0,75; IC del 95%, 0,53-1,07). Por el contrario, los individuos que ingieren LEF suelen interrumpir más frecuentemente el tratamiento que los que toman MTX (RR: 1,26; IC del 95%, CI: 1,08-1,48) a los 12 meses, pero no a los dos años.

El número de interrupciones de terapia debidas a acontecimientos adversos relacionados con el fármaco en el grupo de LEF fue mayor que con placebo (RR: 2,73; IC del 95%, 1,67-4,47) y que con MTX a los 12 meses (RR: 1,43, IC del 95%, CI: 1,13-1,83), pero no fue mayor que con MTX a los dos años (RR: 1,15; IC del 95%, 0,83-1,61), o que con SSZ (RR: 0,77, IC del 95%, CI: 0,45-1,33), o que con CsA (RR: 8,76; IC del 95%, CI: 0,49-156,85). Los principales efectos



adversos comunicados con la monoterapia con LEF fueron los síntomas gastrointestinales (diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal o úlceras orales) (Figura 3), la elevación de las pruebas de función hepática, las reacciones alérgicas, las infecciones, la pérdida de peso y la hipertensión arterial^{38,39}.

Figura 3. Odds ratio de aparición de nuevos síntomas gastrointestinales comparativamente entre leflunomida y metotrexato^{39,43}.



Fuente original: Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA; PRECIS study group, all physicians belong to Division of Internal Medicine. Hospital Central Sur de Pemex. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019 May-Jun;15(3):133-139. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2017.07.020. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28867467.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

La elevación de las enzimas hepáticas tres veces mayor que el LSN fue más frecuente en el grupo que recibió LEF comparado con el que tomó placebo (RR: 3,74; IC del 95%, 1,86-7,54), pero no resultó distinta del riesgo con SSZ (RR: 0,60; IC del 95%, 0,15-2,46) o MTX (RR: 0,66; IC del 95%, 0,31-1,39).

La alopecia reversible ocurrió más frecuentemente en el grupo LEF que en el placebo (RR: 6,60; IC del 95%, 2,36-18,44) o MTX (RR: 1,72; IC del 95%, 1,32-2,24) pero no fue distinta del grupo SSZ (RR: 1,57; IC del 95%, CI: 0,63-3,93). la frecuencia de infecciones y la pérdida significativa de peso no fue diferente entre los grupos LEF, placebo, SSZ y MTX. La hipertensión arterial apareció en el grupo que tomó LEF con la misma probabilidad que en el placebo (RR: 3,36; IC del 95%, 0,58-19,32) o SSZ (RR: 1,00; IC del 95%, 0,21-4,87), pero fue más frecuente que en el grupo que tomó MTX (RR: 2,29; IC del 95%, 1,42-3,69).

En resumen, los efectos adversos que se observan significativamente elevados en los pacientes tratados con LEF comparativamente con placebo incluyen la alopecia, los síntomas gastrointestinales y las enzimas hepáticas elevadas. Sin embargo, las infecciones, la hipertensión arterial y la pérdida de peso, no aparecen con una frecuencia diferente.

El perfil de seguridad de la monoterapia con LEF es similar a la de la SSZ. La alopecia, los síntomas gastrointestinales, las reacciones alérgicas y la hipertensión arterial son más frecuentes en los pacientes que tomaron LEF frente a los que ingirieron MTX; la elevación de las enzimas hepáticas fue más frecuente en el grupo de MTX.

Como era de esperar, el número de interrupciones debidas a acontecimientos adversos fue significativamente mayor en el grupo de LEF que en el placebo; sin embargo, la tasa total de suspensiones en el grupo LEF fue inferior, y ello se debe a que las interrupciones por falta de eficacia fueron superiores en el grupo placebo.

La tasa total de interrupciones en los grupos SSZ y MTX no fueron diferentes de las del grupo LEF. Después de dos años de seguimiento, los estudios comparativos de LEF con SSZ y MTX no detectaron diferencias en la aparición de efectos secundarios entre estos grupos.



Terapia combinada de leflunomida + FAME frente a monoterapia con cualquier FAME

La tasa total de interrupciones y la de suspensiones debidas a acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento no fue, a las 24 semanas, significativamente diferente en los pacientes que recibieron LEF + MTX comparada con los que tomaron únicamente MTX^{36,37}.

Se observó un resultado similar en los estudios de extensión a las 48 semanas. Después de que los pacientes con AR de los grupos placebo + MTX fueron transferidos (entre las semanas 24 y 48) a la combinación LEF + MTX (sin recibir dosis de carga de LEF al principio de esta transferencia), se observaron ciertos efectos adversos en este grupo frente a los sujetos que habían tomado la terapia combinada LEF + MTX desde el principio de los ensayos. Estos efectos secundarios incluyeron la diarrea (RR: 5,33; IC del 95%, 1,61-17,71) y la alopecia (RR: 8,0; IC; del 95%, 1,02-62,74). El riesgo de náusea, erupción cutánea, infección o elevación de enzimas hepáticas no fue significativamente diferente entre los dos grupos de tratamiento. Tampoco el riesgo de acontecimientos adversos graves fue distinto a las 48 semanas de terapia.

El estudio del grupo chino de LEF, no obstante, detectó a las 24 semanas un riesgo de acontecimientos adversos significativamente mayor en los pacientes que tomaron LEF + MTX frente a la monoterapia con MTX (RR: 3,5; IC del 95%, 1,29-9,49).

Los estudios indios de LEF no encontraron que la tasa total de interrupciones ni la de suspensiones por el tratamiento combinado de LEF + MTX fueran significativamente mayores que en el grupo de monoterapia con LEF a las 24 y 36 semanas.

En el ensayo que comparó LEF + SSZ con SSZ, no se detectaron a las 24 semanas diferencias significativas en los acontecimientos adversos comunicados, los acontecimientos adversos graves, el número total de interrupciones y las suspensiones debidas a los fármacos. Lo mismo sucedió cuando se comparó el perfil de seguridad de LEF + CsA con el de CsA a los 12 meses.

Cuando se compararon los acontecimientos adversos y las interrupciones debidas a la terapia en los pacientes que tomaban 10 y 20 mg diarios de LEF, no se encontraron diferencias significativas. Los pacientes que tomaron una dosis semanal de LEF mostraron un riesgo menor de efectos adversos y de interrupciones del tratamiento debidas al fármaco que los que tomaban la dosis diariamente, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (RR: 3,0; IC del 95%, 0,85-10,63; RR: 5,0; IC del 95%, 0,28-90,18, respectivamente). Tampoco un estudio que comparó dosis de 100 mg/semana y 200 mg/semana de LEF mostró diferencias significativas en suspensiones por acontecimientos adversos a los seis meses de tratamiento.

Como conclusión de este epígrafe, podemos afirmar que los acontecimientos adversos descritos en los pacientes tratados con la terapia combinada de LEF y MTX son más frecuentes que en los pacientes que tomaron MTX solo; sin embargo, la tasa de efectos secundarios graves y el número de pacientes que tuvieron interrupciones de tratamiento relacionados con acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento no fue significativamente diferente entre los dos grupos.

En el mismo sentido, los acontecimientos adversos descritos, la tasa total de interrupciones y la tasa de suspensiones debidas a efectos secundarios relacionados con el tratamiento no fue significativamente mayor en el grupo que combinó LEF con cualquier otro FAME (MTX, SSZ o CsA) comparativamente con los que recibieron la monoterapia con FAME (LEF, SSZ o CsA). Estos hallazgos han permitido el uso de la combinación de FAME clásicos como alternativa más eficaz que la monoterapia con un aceptable perfil de su seguridad^{44,45}.



CONCLUSIONES

La LEF es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad clásico sintético indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis psoriásica. Suele ser bien tolerado y su principal toxicidad potencial incluye la intolerancia gastrointestinal, la hipertensión arterial, las alteraciones hepáticas y las hematológicas. No debe ser utilizado durante el embarazo ni la lactancia. Su toxicidad potencial aumenta cuando se combina con MTX, circunstancia en la cual se debe prestar especial atención al control del paciente.



BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Arava 10 mg comprimidos recubiertos con película. [Internet]. EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arava-epar-product-information_es.pdf
2. Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(11):841-9.
3. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Strand V, et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol.* 1999;93(3):198-208.
4. Panek JJ, Jezierska A, Mierzwicki K, Latajka Z, Koll A. Molecular modeling study of leflunomide and its active metabolite analogues. *J Chem Inf Model.* 2005;45(1):39-48.
5. Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1998;53:20-6.
6. Fragoso YD, Brooks JB. Leflunomide and teriflunomide: altering the metabolism of pyrimidines for the treatment of autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(3):315-20.
7. Dziedziejko V, Kurzawski M, Safranow K, Chlubeck D, Pawlik A. The effect of ESR1 and ESR2 gene polymorphisms on the outcome of rheumatoid arthritis treatment with leflunomide. *Pharmacogenomics.* 2011;12(1):41-7.
8. Hopkins AM, Wiese MD, Proudman SM, O'Doherty CE, Upton RN, Foster DJR. Genetic polymorphism of CYP1A2 but not total or free teriflunomide concentrations is associated with leflunomide cessation in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(1):113-23.
9. Bohanec Grabar P, Rozman B, Tomsic M, Suput D, Logar D, Dolzan V. Genetic polymorphism of CYP1A2 and the toxicity of leflunomide treatment in rheumatoid arthritis patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(9):871-6.
10. Grabar PB, Rozman B, Logar D, Praprotnick S, Dolzan V. Dihydroorotate dehydrogenase polymorphism influences the toxicity of leflunomide treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(8):1367-8.
11. Cohen SB, Iqbal I. Leflunomide. *Int J Clin Pract.* 2003;57(2):115-20.
12. Coblyn JS, Shadick N, Helfgott S. Leflunomide-associated weight loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(5):1048-51.
13. Bird P, Griffiths H, Tymms K, Nichols D, Roberts L, Arnold M, et al. The SMILE study – safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(3):228-35.
14. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, Cassell S, Greenberg JD, Kavanaugh A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):43-7.
15. Gupta R, Bhatia J, Gupta SK. Risk of hepatotoxicity with add-on leflunomide in rheumatoid arthritis patients. *Arzneimittelforschung.* 2011;61(5):312-6.
16. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):762-84.
17. Sebastiani M, Milazzo L, Atzeni F, Vacchi C, Manfredi A, Quartuccio L, et al. Italian consensus recommendations for the management of hepatitis C infection in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2019;29(6):895-902.
18. Nurmohamed MT, Van Halm VP, Dijkmans BA. Cardiovascular risk profile of antirheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2002;62(11):1599-609.
19. Rozman B, Praprotnick S, Logar D, Tomsic M, Hojnik M, Kos-Golja M, et al. Leflunomide and hypertension. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):567-9.
20. Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1435-9.



21. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol*. 2016;43(5):855-60.
22. Bharadwaj A, Haroon N. Peripheral neuropathy in patients on leflunomide. *Rheumatology*. 2004;43(7):934.
23. Kho LK, Kermodé AG. Leflunomide-induced peripheral neuropathy. *J Clin Neurosci*. 2007;14(2):179-81.
24. Bonnel RA, Graham DJ. Peripheral neuropathy in patients treated with leflunomide. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75(6):580-5.
25. Rincón-Riaño DN, Fernández-Ávila DG, Gutiérrez JM. Leflunomide-induced Stevens Johnson syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rev Colomb Reumatol*. 2017;24(4):242-6.
26. Lim V, Pandel. Leflunomide can potentiate the anticoagulant effect of warfarin. *BMJ*. 2002;325(7376):1333.
27. Chonlahan J, Halloran MA, Hammonds A. Leflunomide and warfarin interaction: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2006;26(6):868-71.
28. Rozman B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(6):421-30.
29. Kirchheiner J, Brockmöller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77(1):1-16.
30. Conley B, Bunzli S, Bullen J, O'Brien P, Persaud J, Gunatillake T, et al. What are the core recommendations for rheumatoid arthritis care? Systematic review of clinical practice guidelines. *Clin Rheumatol*. 2023;42(9):2267-78.
31. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St. Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-23.
32. FDA Drug Safety Communication: New boxed warning for severe liver injury with arthritis drug Arava (leflunomida). [Internet]. En: FDA.gov. Food and Drug Administration (FDA). 13 Jul 2010. [Consultado 9 Ago 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-new-boxed-warning-severe-liver-injury-arthritis-drug-arava-leflunomide>
33. Bérard A, Zhao JP, Shui I, Colilla S. Leflunomide use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(4):500-9.
34. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, López-Jiménez J, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1494-503.
35. Merino-Ibarra E, Delgado Beltrán C. Rheumatoid arthritis: how to use drugs during pregnancy and lactation? *Reumatol Clin*. 2011;7(4):262-6.
36. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suárez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2002(1):CD002047.
37. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suárez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1182-90.
38. Cohen S, Cannon GW, Schil M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al. Two year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum*. 2001;44(9):1984-92.
39. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA; PRECIS study group, all physicians belong to Division of Internal Medicine. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2019;15(3):133-9.
40. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39(6):655-65.



41. Jaimes-Hernández J, Meléndez-Mercado CI, Mendoza-Fuentes A, Aranda-Pereira P, Castañeda-Hernández G. Eficacia de leflunomida 100 mg semanales comparado con dosis bajas de metotrexate en pacientes con artritis reumatoide activa. Estudio clínico doble ciego aleatorizado. *Reumatol Clin*. 2012;8(5):243-9.
42. Ishaq M, Muhammad JS, Hameed K, Mirza AI. Leflunomide or methotrexate? Comparison of clinical efficacy and safety in low socio-economic rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2011;21(4):375-80.
43. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, *et al*. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med*. 1999;159(21):2542-50.
44. Grijalva C, Chung CP, Arbogast PG, Stein CM, Mitchel EF, Griffin MR. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. *Med Care*. 2007;45(10 Supl 2):S66-76.
45. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, Van den Putte LBA, Larsen A, Kvien TK, *et al*. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(10):913-23.



Leflunomida y terapias biológicas en las artropatías inflamatorias crónicas

Jesús Tornero Molina

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.

Correspondencia: jtorneromolina@ser.es

RESUMEN

Muchos agentes biológicos, especialmente los agentes antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF), necesitan ser combinados con un fármaco antirreumático modulador de la enfermedad (FAMEs) sintético para obtener la mejor respuesta clínica. La mayoría de las veces, los estudios se han realizado combinando el agente biológico con metotrexato (MTX), pero podrían existir otras alternativas de FAMEs clásicos sintéticos, incluyendo fundamentalmente la leflunomida (LEF), que resultarán de igual o superior efectividad.

PALABRAS CLAVE

Leflunomida-FAMEs biológicos

LEFLUNOMIDA FRENTE A LA TERAPIA BIOLÓGICA

Una revisión sistemática de la evidencia y metaanálisis, realizados por la Fundación Cochrane en 2010, incluyó estudios que comparaban la LEF con terapias biológicas anti-TNF alfa (adalimumab [ADA], etanercept [ETN] e infliximab [INF]) en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR); la mayoría de estos fueron estudios abiertos con muestras reducidas de pacientes¹⁻³.

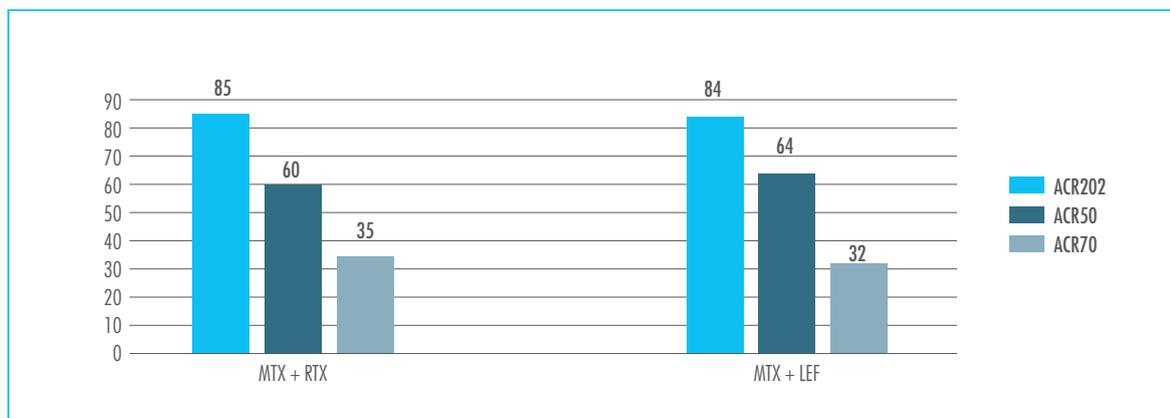
Según esta revisión sistemática¹, en la AR, las respuestas en la escala del American College of Rheumatology (ACR) de 20, 50 y 70 en pacientes tratados con anti-TNF + MTX son marginalmente superiores a las obtenidas en sujetos tratados con LEF en monoterapia, al cabo de 24 semanas de tratamiento, y no existen entre ellas diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, la respuesta ACR-70 es significativamente más alta para la terapia combinada anti-TNF + MTX con respecto a los individuos que recibieron monoterapia con LEF (riesgo relativo [RR]: 3,75; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,35-10,43).

Después de 24 semanas de seguimiento, el recuento de articulaciones dolorosas y el de articulaciones inflamadas mejoró más en los pacientes con AR tratados con anti-TNF + MTX frente a los que recibieron solo LEF. La diferencia ponderada de las medias en el recuento de articulaciones dolorosas fue de 3,3 articulaciones (IC del 95%: 1,88-4,72) y para el de articulaciones inflamadas fue de 1,4 articulaciones (IC del 95%: 0,22-2,58).

El tratamiento combinado anti-TNF + MTX redujo la intensidad del dolor medido por la escala analógica visual con más eficiencia que la LEF sola en la semana 24 (diferencia ponderada de las medias: 11 mm; IC del 95%: 1,20-20,71).

El cambio medio desde la situación basal en el índice índice de actividad de la enfermedad con recuento de 28 articulaciones (DAS28, *Disease Activity Score 28*) fue significativamente mayor en los sujetos con AR tratados con anti-TNF + MTX frente a la monoterapia con LEF a las 24 semanas (diferencia ponderada de las medias: 0,80 puntos; IC del 95%: 0,43-1,179). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes que obtuvieron la remisión clínica de la enfermedad (determinada por una puntuación del DAS menor de 2,6 puntos) entre ambos grupos de terapia (RR: 1,67; IC del 95%: 0,38-7,39). Aunque la terapia combinada anti-TNF + MTX produce mayor número de casos de baja actividad de la enfermedad, según la European League Against Rheumatism (EULAR) (DAS28 <3,2), el número de pacientes tratados con LEF con actividad EULAR moderada o alta no fue diferente de los que recibieron anti-TNF + MTX. LEF se comparó también con rituximab (RTX)⁴ (Figura 1).

Figura 1. Leflunomida frente a rituximab (500 mg) para el tratamiento de la artritis reumatoide con respuesta inadecuada a metotrexato. Respuestas en la semana 24.



ACR: American College of Rheumatology; LEF: leflunomida (10-20 mg diarios); MTX: metotrexato; RTX: rituximab (intravenoso, 500 mg en días 1 y 15).

Fuente: elaboración propia.



LEFLUNOMIDA + TERAPIA BIOLÓGICA FRENTE A MONOTERAPIA CON ANTI-TNF

Se ha analizado¹ el efecto en las respuestas de eficacia de la combinación de LEF junto con un anti-TNF. Así, la respuesta ACR-20 en los pacientes tratados con ADA + LEF es significativamente mejor que en los que recibieron el ADA en monoterapia. Después de 12 semanas de tratamiento (RR: 0,83; IC del 95%: 0,89-0,99), no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta ACR-50 entre ambos grupos de tratamiento en el mismo periodo de observación.

El número de pacientes que cumplieron los criterios de la EULAR de buena respuesta clínica no fueron estadísticamente diferentes entre ambas opciones de tratamiento. Menos pacientes en el grupo ADA + LEF obtuvieron respuestas EULAR moderadas con respecto al grupo que recibió ADA en monoterapia (RR: 0,83; IC 95%: 0,73-0,93). La calidad de toda esta información es de categoría plata.

TERAPIA COMBINADA DE LEFLUNOMIDA + FAMES BIOLÓGICO

Cuando MTX está contraindicado, es ineficaz o produce intolerancia, es preciso disponer de otros FAMES, que, como el MTX, cuando se combinan con los tratamientos biológicos, mejoren la eficacia de estos, con un perfil similar de seguridad. Se trata de buscar la existencia de FAMES clásicos sintéticos distintos del MTX que puedan usarse combinados, por ejemplo, con anti-TNF. Una de las alternativas es la LEF, por su sencilla forma de administración, buena tolerancia y eficacia demostrada en ensayos clínicos y por haber sido probablemente el FAMES clásico sintético mejor y más ampliamente estudiado en combinación con terapias biológicas.

Se han publicado diferentes estudios que evalúan la eficacia de FAMES distintos de MTX combinados con tratamientos biológicos anti-TNF, anti-CD20 (RTX) y antiinterleucina-6 (tocilizumab [TCZ]). La mayoría son estudios de cohortes.

Combinaciones con anti-TNF

Existe un estudio observacional longitudinal⁵ de una cohorte poblacional suiza de 1.218 pacientes seguidos durante 17 meses, que analiza diferentes combinaciones de tratamiento: MTX + anti-TNF (n = 842), LEF + anti-TNF (n = 260) y otros FAMES + anti-TNF (n = 116). No encuentra diferencias significativas entre las combinaciones de anti-TNF con los tres grupos de FAMES en cuanto a la progresión del daño radiográfico, discapacidad funcional medida por el cuestionario de discapacidad de evaluación de la salud (HAQ, *Health Assessment Questionnaire*) o actividad de la enfermedad medida por DAS28. El perfil de seguridad fue similar entre los tres grupos de terapia. Los autores concluyen que LEF y potencialmente otros FAMES son tan eficaces y seguros como MTX en combinación con distintos anti-TNF.

Un ensayo clínico prospectivo⁶, con una muestra de 120 pacientes, evaluó la eficacia y tolerabilidad de la combinación de LEF o MTX con agentes anti-TNF. Los pacientes recibían primero el MTX o la LEF y se les añadió de forma aleatorizada tres terapias biológicas (ETN, ADA e INF) con valoración a las 4, 12 y 24 semanas.

Los dos grupos se dividieron a su vez en tres grupos de 20 pacientes, de acuerdo con el anti-TNF empleado. A las 24 semanas, no hubo diferencias significativas en variaciones del DAS28 entre los dos grupos y los seis subgrupos ($p = 0,29$): el grupo de MTX + anti-TNF alcanzó un DAS28 medio de $3,3 \pm 1,4$ ($p = 0,0001$), y el grupo LEF + anti-TNF, de $3,5 \pm 1,0$ ($p = 0,0001$). La remisión (medida por DAS28 $< 2,6$) fue alcanzada por 13 pacientes (21,6%) en el grupo de MTX + anti-TNF y por 10 (16,6%) en el grupo LEF + anti-TNF.



Dentro de la cohorte de pacientes incluida en el registro alemán de biológicos RABBIT⁷, se evaluaron 1.760 pacientes tratados con anti-TNF (ADA, ETN o INF) en combinación con MTX (n = 1375) o LEF (n = 394) durante un periodo de seguimiento de 36 meses. Cuando se compararon las combinaciones de los tres anti-TNF con MTX y con LEF, las diferencias no fueron significativas ($p = 0,15$, ITT $p = 0,08$). Tampoco hubo diferencias significativas en alcanzar una buena respuesta EULAR en ambos grupos ni en la mejoría de la capacidad funcional. Las ratios de supervivencia a los tres años fueron similares para los dos FAMEs en tratamiento combinado.

Un estudio de cohortes del registro de biológicos de la Sociedad Británica de Reumatología⁸ no encontró tampoco diferencias significativas en AR de larga evolución, graves y refractarias a varios FAMEs, que iniciaban su primer tratamiento biológico, cuando comparó la eficacia de anti-TNF (INF o ETN) en monoterapia, frente a la combinación con MTX y con otros FAMEs, después de seis meses de seguimiento en el grupo de tratamiento combinado con MTX frente a tratamiento combinado con otros FAMEs (*odds ratio* o razón de probabilidades: 1,04; IC del 95%: 0,71-1,53).

Sin embargo, en un estudio de cohortes holandés⁹, con una muestra total de 1.933 pacientes que iniciaban su primer anti-TNF, provenientes del registro biológico DREAM, que comparó la efectividad y la supervivencia de seis grupos de tratamiento durante 12 meses, los resultados fueron: anti-TNF en monoterapia (n = 320), anti-TNF + MTX (n = 919), anti-TNF + LEF (n = 80), anti-TNF + sulfasalacina (SSZ) (n = 103), anti-TNF + otros FAMEs (n = 99) y anti-TNF + MTX + otros FAMEs (n = 412); los grupos que mostraron peor evolución del DAS28, HAQ y menor supervivencia respecto a anti-TNF + MTX fueron anti-TNF en monoterapia y anti-TNF + LEF.

Combinaciones con rituximab

Existen dos estudios de cohortes¹⁰⁻¹¹ que evalúan la situación en pacientes que reciben RTX. En el estudio de colaboración CERERRA¹⁰, se analiza la información agrupada de 2.265 pacientes procedentes de diez registros europeos. Se comparó la efectividad y la seguridad de RTX en monoterapia (n = 506) y en combinación con MTX (n = 1.195) y LEF (n = 177). El porcentaje de pacientes que alcanzaron una buena respuesta EULAR a los seis meses en el grupo de RTX + LEF (29,1%) fue superior comparado con RTX + MTX (21,1%) y con RTX en monoterapia (19,3%; $p = 0,02$ y $p = 0,01$, respectivamente). Resultados similares se observaron a los 12 meses. La frecuencia de acontecimientos adversos fue similar entre los tres grupos.

Una explotación de datos del registro RABBIT1 en 907 pacientes con AR que no habían recibido previamente MTX comparó tres grupos de tratamiento (RTX + MTX, RTX + LEF y RTX en monoterapia) durante un periodo mayor, de tres años duración. La frecuencia y el tiempo de retratamiento con RTX fue similar en los tres grupos ($p > 0,62$), al igual que la mejoría en el DAS28 a lo largo del periodo de estudio ($p > 0,15$). Los autores concluyen que los tres grupos de tratamiento parecen ser igual de efectivos, y que para los pacientes intolerantes a MTX, la combinación RTX + LEF es una buena opción también a largo plazo.

AMARA (*Addition of Mabhera to Arava in the Rheumatoid Arthritis*)¹² es un estudio promovido por investigadores, prospectivo, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en el que se analizó la eficacia y seguridad de LEF + RTX comparativamente con LEF + placebo en el tratamiento de pacientes con AR activa, con respuesta inadecuada a LEF.

En la semana 24 del ensayo, la mejoría fue mayor en los pacientes que recibieron LEF + RTX. Esta mejoría fue además mayor en los pacientes que recibieron en la visita basal, como primer tratamiento, dos dosis de 1.000 mg. Una segunda fase de este estudio intentó analizar cuál era la dosis óptima de RTX para combinar con LEF en el retratamiento. Todos los pacientes fueron aleatorizados para recibir 500 x 2 o 1.000 x 2 mg de RTX en las semanas 24/26 desde la visita basal de la primera parte, combinados con la dosis estándar de LEF.



En la semana 52 de seguimiento, no se observaron diferencias significativas en la respuesta (medida por el valor del índice de actividad DAS28) entre las dos dosis de RTX en los pacientes que recibieron originalmente RTX y los que recibieron placebo. Los acontecimientos adversos fueron similares en todos los grupos analizados. Los autores concluyen que el retratamiento con dosis de 500 y 1.000 mg de RTX + LEF muestra una eficacia comparable, mientras que al comienzo de la terapia combinada RTX + LEF, la dosis de 500 mg de RTX se asocia a peor respuesta.

Combinación con tocilizumab

Por lo que respecta a TCZ, un estudio de cohortes español¹³ comparó su eficacia en combinación con MTX frente a la combinación con LEF. Se incluyeron 91 pacientes en los que se analizó la eficacia y la seguridad durante un seguimiento de seis meses. La puntuación DAS28 mejoró en $2,23 \pm 1,38$ con TCZ + MTX y en $2,17 \pm 1,43$ con TCZ + LEF. El porcentaje de pacientes en remisión (medido por DAS28-velocidad de sedimentación globular $<2,6$, índice simplificado de actividad de la enfermedad (SDAI, *Simplified Disease Activity Index*) $\leq 3,3$, índice clínico de actividad de la enfermedad (CDAI, *Clinical Disease Activity Index*) $\leq 2,8$ y criterios ACR-EULAR de 2010) fue similar entre los grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a efectos adversos.

Leflunomida frente a metotrexato en combinación con FAMEs biológicos o sintéticos dirigidos

Stefano *et al.*⁶ realizaron un ensayo clínico en el que incluyeron a pacientes adultos con AR activa (con alta actividad de la enfermedad) con respuesta inadecuada a MTX (15 mg semanales) o LEF (20 mg diarios). Los sujetos fueron aleatorizados para recibir terapia biológica anti-TNF: (ADL, ETN o INF) que se combinó al azar con MTX o con LEF a las dosis ya mencionadas.

Se realizó una evaluación prospectiva hasta las 24 semanas; en este momento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las respuestas ACR o en la variación del índice DAS28 entre ninguno de los seis subgrupos estudiados.

Los autores concluyen que los fármacos anti-TNF alfa pueden ser usados en combinación no solo con MTX, sino también con LEF, con la misma probabilidad de alcanzar una mejoría clínica significativa y sin aumento significativo del riesgo de acontecimientos adversos.

Una revisión sistemática con un metaanálisis¹⁴ comunicada recientemente ha analizado si debemos preferir la LEF al MTX para combinar con agentes biológicos. Los autores realizan su investigación para indagar, cuando se utiliza un FAMEs biológico en la AR, cuál es el mejor FAMEs sintético con el que se debe combinar. El análisis se realiza en términos de efectividad y seguridad. También se tienen en cuenta la tasa de retención y la supervivencia de la combinación.

Para resolver el interrogante planteado, consultan diferentes bases de datos bibliográficas (PubMed-Medline, EMBASE, *abstracts* de los congresos del ACR y la EULAR) y recogen publicaciones en inglés, francés o español, hasta marzo de 2018. Las opciones de tratamiento que analizan son combinaciones de MTX o LEF/otro FAMEs sintético distinto de MTX + FAMEs biológico/*jakinibs* (cinasas Jano [JAK]).

Se identificaron 3.842 referencias, de las que finalmente se incluyeron 26 estudios, la mayoría con agentes anti-TNF y RTX. En este último caso, el RR de conseguir una respuesta EULAR buena favorece a la LEF frente al MTX (RR: 1,46; IC del 95%: 1,25-1,70; $p < 0,001$). También se observan, para el RTX, menos acontecimientos adversos cuando se combina con LEF que con MTX (RR: 0,73; IC del 95%: 0,52-1,03; $p = 0,07$).

Con respecto a los sujetos que recibieron anti-TNF, la probabilidad de conseguir una respuesta EULAR buena o moderada es mayor cuando se combinan con MTX que con otros FAMEs sintéticos. En este caso, el RR es de 0,88, con un IC de 0,81-0,96, $p = 0,004$. El cambio en el DAS28 a los seis



meses también favorece a los tratados con la combinación con MTX. El riesgo de interrumpir el tratamiento con un anti-TNF es similar independientemente de que se combinen con MTX o con otro FAMEs sintético.

Aunque existen algunas descripciones de casos clínicos tratados con la combinación de LEF y abatacept o TCZ, los datos disponibles son insuficientes para establecer conclusiones.

Los inhibidores de JAK pueden utilizarse como monoterapia para el tratamiento de la AR o en combinación con MTX. Aunque muchos estudios han demostrado una eficacia similar para estas dos alternativas terapéuticas, la experiencia clínica obliga a utilizar la terapia de inhibidores de JAK + MTX, especialmente en pacientes refractarios que han fallado con múltiples líneas previas de tratamiento. Sin embargo, al iniciar esta asociación terapéutica, entre el 18 y el 35% de los sujetos tiene que interrumpir el MTX por la aparición temprana de efectos adversos. En este contexto, y aunque todavía se dispone de poca información, la LEF podría constituir una alternativa válida por la complementariedad de mecanismos de acción¹⁵⁻¹⁶.

Es preciso recordar que la LEF generalmente se utiliza tras fallo o intolerancia a MTX y, después, se añade el biológico. Puede haber un sesgo de selección en los estudios, ya que muchas veces la LEF se utiliza como segunda opción tras MTX, y ello puede condicionar una mayor gravedad de la AR (Tabla 1)¹⁷. Por ello, debemos tener prudencia al extrapolar estos datos más arriba expuestos a la AR de inicio, ya que, en la mayoría de los estudios comentados, la población estudiada contiene muchos pacientes con AR de larga evolución con historia de fallo a FAMEs y biológicos previos.

Indudablemente son necesarios más estudios aleatorizados para definir el papel del tratamiento combinado de FAMEs biológicos con LEF, sobre todo, con otros FAMEs clásicos sintéticos/FAMEs sintéticos dirigidos, y también para establecer la persistencia de la eficacia en el tiempo y evaluar la progresión del daño radiológico a largo plazo. De cualquier manera, con todo lo expuesto, podríamos concluir que la adición de LEF a la terapia biológica ofrece probablemente, frente a la alternativa de MTX, la misma probabilidad de alcanzar una mejoría clínica en pacientes con AR, sin un mayor riesgo de efectos secundarios¹⁸.

Tabla 1. Eficacia de la terapia combinada con leflunomida en la artritis reumatoide

Estudio	Diseño/duración/calidad	Intervenciones (n)	Eficacia: respuestas ACR-20, 50, 70 (%)
Fleischmann 2014 ¹⁹	Datos agregados. APEAL + Latin RA. 16 semanas. Jadad 4.	- ETN + MTX (n = 478). - HCQ + MTX (n = 81). - SSZ + MTX (n = 95). - LEF + MTX (n = 69).	82, 56, 24 59, 31, 12 54, 20, 6 62, 38, 7
Kremer 2002 ²⁰	Doble ciego. Controlado. 24 semanas. Jadad 5.	- MTX (15-20 mg/sem) + placebo (n = 130). - MTX + LFN 100 mg/día, dos días → LFN 10 mg/día (si hay actividad, ↑ dosis a 20 mg/día) (n = 133).	19, 6, 2 46, 26, 10
Wijesinghe 2017 ⁴	Doble ciego. Controlado. 24 semanas. Jadad 5.	- RTX + MTX: RTX 500 mg intravenoso los días 0 y 14 + MTX (n = 20). - LEF + MTX: LFN 10 mg/día (hasta 20 mg/día) + MTX (n = 19).	85, 60, 35 84, 64, 32

ACR: American College of Rheumatology; ETN: etanercept; HCQ: hidroxiclороquina; LEF: leflunomida; MTX: metotrexato; RTX: rituximab; sem.: semana; SSZ: salazopirina.



CONCLUSIONES

- Muchos agentes biológicos, especialmente los agentes anti-TNF, necesitan ser combinados con un FAMEs sintético para obtener la mejor respuesta clínica. La mayoría de las veces, los estudios se han realizado combinando el agente biológico con MTX, pero podrían existir otras alternativas de FAMEs clásicos sintéticos, incluyendo fundamentalmente la LEF, que resultarán de igual o superior efectividad.
- La combinación de anti-TNF + LEF es igual de efectiva que la combinación de anti-TNF + MTX valorada por DAS28⁵⁻⁷, discapacidad funcional HAQ⁵⁻⁶, respuesta ACR⁶, respuesta EULAR⁷⁻⁸ y progresión radiológica⁵. La combinación de LEF con ADA se muestra efectiva y segura a largo plazo²¹.
- La combinación de RTX + LEF resulta igual o más efectiva que la combinación de RTX + MTX valorada por DAS28^{12,14}; y más efectiva valorada por HAQ y respuesta EULAR¹⁴.
- La combinación de TCZ + LEF resulta igual de efectiva que la combinación de TCZ + MTX en términos de DAS28, discapacidad funcional y reactantes de fase aguda¹³.



BIBLIOGRAFÍA

1. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suárez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, *et al.* Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2002(1):CD002047.
2. Mariette X, Bijlsma JWJ, Herold M, Eiselstein J, Spencer-Green GT, Kupper H. Efficacy evaluation of adalimumab (Humira®) in combination with single and multiple disease modifying antirheumatic drugs in the REACT trial. [Póster FRI0099]. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Supl 1:278.
3. Wislowska M, Jakubicz D. Preliminary evaluation in rheumatoid arthritis activity in patients treated with TNF-alpha blocker plus methotrexate versus methotrexate or leflunomide alone. *Rheumatol Int.* 2007;27(7):641-7.
4. Wijesinghe H, Galappathy P, De Silva R, Seneviratne SL, Saravanamuttu U, Udagama P, *et al.* Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with methotrexate: results from a randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):310.
5. Finckh A, Dehler S, Gabay C. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):33-9.
6. De Stefano R, Frati E, Nargi F, Baldi C, Menza L, Hammoud M, *et al.* Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. *Clin Rheumatol.* 2010;29(5):517-24.
7. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, Von Hinueber U, Tony HP, Dockhorn R, *et al.* Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1856-62.
8. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1786-94.
9. Manders SH, Kievit W, Jansen TL, Stolk JN, Visser H, Schilder AM, *et al.* Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in combination with various csDMARD in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Data from the DREAM Registry. *J Rheumatol.* 2016;43(10):1787-94.
10. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, *et al.* Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):374-7.
11. Richter A, Strangfeld A, Herzer P, Wilden E, Bussmann A, Listing J, *et al.* Sustainability of rituximab therapy in different treatment strategies: results of a 3-year followup of a German biologics register. *Arthritis Care Res.* 2014;66(11):1627-33.
12. Koehm M, Foldenauer AC, Rossmannith T, Alten R, Aringer M, Backhaus M, *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.* 2022;11(24):7316.
13. Narváez J, Díaz-Torne C, Magallares B, Hernández MV, Reina D, Corominas H, *et al.* Comparative effectiveness of tocilizumab with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123392.
14. Decarriere G, Barnette T, Lukas C, Gaujoux-Viala C, Combe B, Morel J, *et al.* Should We Prefer Leflunomide to Methotrexate in Combination with Biologics? a Systematic Review and a Meta-Analysis. [Abstract 2822]. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70 Supl 9.
15. Zhang X, Zhang M, Wang Z, Liu Y, Wang Y, Liu J, *et al.* Comparative efficacy and safety of JAK inhibitors and leflunomide in rheumatoid arthritis. A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2022;101(49):e32154.
16. Kvacskay P, Blank N, Lorenz HM, Merkt W. Leflunomide in combination with JAK inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a case series. *Rheumatology.* 2022;61:e280-1.



17. Calvo Alén J, Pérez T, Romero Yuste S, Ferraz-Amarod I, Alegre Sancho JJ, Pinto Tasende JA, *et al.* Eficacia y seguridad de la terapia combinada con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clin.* 2020;16(5 Pt 1):324-32.
18. Grupo de trabajo de la Guipcar. *Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide: Guipcar'17.* Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2019.
19. Fleischmann R, Koenig AS, Szumski A, Nab HW, Marshall L, Bananis E. Short-term efficacy of etanercept plus methotrexate vs. combinations of disease-modifying anti-rheumatic drugs with methotrexate in established rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2014;53(11):1984-93.
20. Kremer J, Genovese M, Cannon GW, Caldwell J, Cush J, Furst DE, *et al.* Combination leflunomide and methotrexate therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31(8):1521-31.
21. Burmester GR, Matucci-Cerinic M, Mariette X, Navarro-Blasco F, Kary S Unnebrink K, Kupper H. Safety and effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis over 5 years of therapy in a phase 3b and subsequent postmarketing observational study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R24.



¿Qué lugar ocupa la leflunomida en las guías de práctica clínica de la artritis reumatoide?

Miguel Ángel Abad Hernández

Coordinador de la Unidad de Reumatología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres.

Correspondencia: miguelangel.abad@salud-juntaex.es

RESUMEN

La leflunomida (LEF) pertenece a un grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) conocidos como fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos (FAMEs). Estos fármacos son la piedra angular del tratamiento de la AR. La LEF ha demostrado eficacia, seguridad, mejora de la capacidad funcional e inhibición de la progresión radiológica en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en pacientes con AR y está aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de estos pacientes. Presenta un perfil de seguridad y eficacia comparable al metotrexato (MTX).

Tras su comercialización, esta eficacia se ha corroborado tanto en estudios observacionales como en revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA). Se ha observado que una característica importante objetivada en sus estudios es su rapidez de acción. El uso de la LEF está incluido en múltiples recomendaciones en distintas guías de práctica clínica de AR.

PALABRAS CLAVE

Leflunomida | Eficacia | Revisiones sistemáticas | Metaanálisis |
Guías de práctica clínica | Niveles de evidencia | Grados de recomendación

INTRODUCCIÓN

La LEF es un fármaco sintético de bajo peso molecular, pertenece a un grupo de medicamentos denominados FAMEs, cuyo objetivo es disminuir la inflamación y el daño permanente en pacientes con enfermedades reumáticas. La LEF es la N-(4-trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamina (C₁₂H₉F₃N₂O₂), un derivado isoxazólico 5 (Figura 1). Tras su ingesta, se convierte en su metabolito activo, la teriflunomida, que tiene un efecto antiproliferativo, al inhibir la síntesis *de novo* de las pirimidinas, a través de la inhibición de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa (Tabla 1). Con ello, se impide la activación de los linfocitos T, hallazgo patológico habitual en los pacientes con AR¹⁻³. La LEF también tiene una capacidad inhibitoria de las tirosinas-cinasas⁴.

La LEF fue aprobada para su comercialización por la Comisión Europea el 2 de septiembre de 1999, y está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con AR activa como un FAMEs y artritis psoriásica activa.

Una revisión Cochrane⁵ concluyó que la LEF parece mejorar todos los resultados clínicos y retrasar la progresión radiológica tanto a los 6 como a los 12 meses de tratamiento en comparación con el placebo. Su eficacia y efectos adversos son comparables a los del MTX, sulfasalacina (SSZ) y ciclosporina A hasta los dos años de tratamiento. La combinación de LEF y MTX fue más eficaz que

Figura 1. Chemical structure of leflunomide.

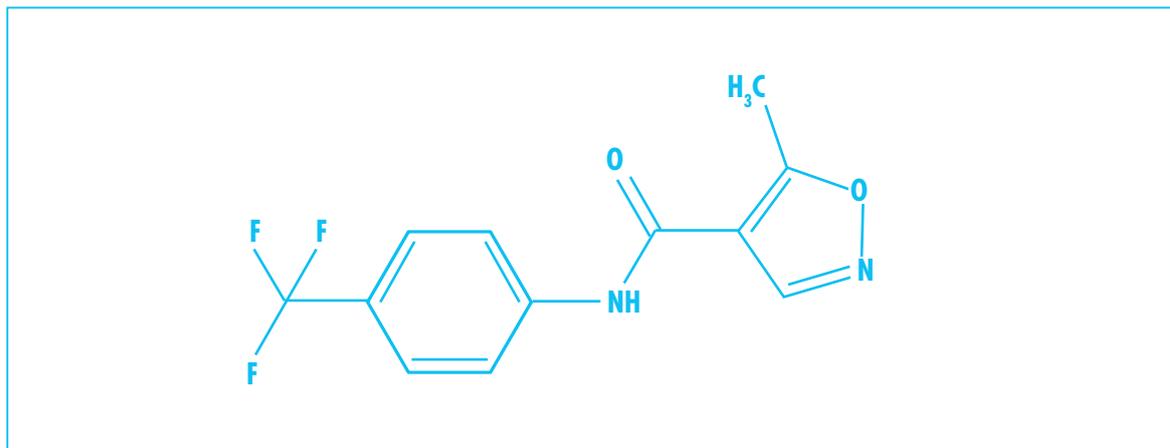


Tabla 1. Mecanismos de acción de la leflunomida: efectos subsiguientes a la administración del fármaco.

Inhibición de la síntesis de pirimidinas.
Inhibición de la proliferación de células T.
Inhibición de la diapédesis y de la quimiotaxis.
Inhibición del contacto intercelular.
Inhibición de la señalización intracelular.
Inhibición de la adhesión leucocitaria.
Inhibición de las tirosinas-cinasas.
Inhibición de la expresión génica del NFgB.
Inhibición de la expresión de la interleucina-1.
Inhibición de la producción de metaloproteinasas.
Inhibición de la síntesis de monofosfato de desoxiuridina.
Inhibición de la síntesis de pirimidinas.



el MTX solo hasta los tres años de tratamiento, y los acontecimientos adversos no aumentaron. Las diferentes dosis de LEF fueron similares en cuanto a su eficacia y toxicidad. Estos datos han sido confirmados por otras RS⁶⁻⁸.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y RECOMENDACIONES

Las guías de práctica clínica (GPC), según la definición del Institute of Medicine (IOM) en 2011, son un conjunto de recomendaciones basadas en una RS de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas con el objetivo de optimizar la atención sanitaria de los pacientes⁹.

Según *Guía Salud*¹⁰, las GPC tienen como objetivo establecer un conjunto de recomendaciones basadas en la evidencia científica para mejorar y optimizar el cuidado del paciente y promover la racionalidad y la eficiencia en la elección de las diferentes opciones terapéuticas, así como reducir la variabilidad regional entre distintos patrones de asistencia. La implementación de las GPC ayuda a que las decisiones clínicas sean más eficientes y seguras, aumenta la calidad de la atención y favorece el uso adecuado de los recursos de salud^{11,12}.

Las GPC deben basar sus recomendaciones en la mejor evidencia disponible, por lo que es necesario jerarquizarla para decidir si hay que implementar un determinado tratamiento, procedimiento o intervención. Las GPC establecen recomendaciones basadas en RS y MA estableciendo grados de recomendación (GR) y niveles de evidencia (NE)¹³.

Los NE pueden oscilar entre estudios de máxima calidad y estudios de calidad más débil. Nos ayudan a valorar la calidad y validez de la evidencia disponible para la práctica. Los NE y los GR permiten categorizar los estudios según su mayor o menor riesgo de presentar sesgos dado un determinado diseño.

Existen muchos sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones^{13,14}. Uno de los sistemas más utilizados son los NE del Centro Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia (OCEBM, Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford)¹⁵ (Tabla 2).

Los NE de Oxford fueron diseñados para que, además de la valoración crítica tradicional, pudieran utilizarse como una heurística que clínicos y pacientes pudiesen responder a preguntas clínicas. Este sistema, además de efectos terapéuticos y de seguridad, permite valorar la evidencia

Tabla 2. Grados de recomendación y niveles de evidencia del Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM).

Grado de la recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y complicaciones	Pronóstico	Diagnóstico	Análisis económico y análisis de decisiones
A	1a	RS de ECA (con homogeneidad).	RS (con homogeneidad) de estudios de cohortes; CDR validadas en diferentes poblaciones.	RS (con homogeneidad) de estudios de diagnóstico de nivel 1; CDRT con estudios 1b de diferentes centros clínicos.	RS (con homogeneidad) de estudios económicos de nivel 1.
	1b	Un ECA (con intervalo de confianza estrecho).	Un estudio de cohortes con seguimiento >80%; CDR validada en una sola población.	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con unos buenos estándares de referencia; o CDR probadas en un solo centro clínico.	Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas; RS de la evidencia; e inclusión de análisis de sensibilidad de múltiples vías.

(Continúa)



(Continuación)

Grado de la recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y complicaciones	Pronóstico	Diagnóstico	Análisis económico y análisis de decisiones
	1c	Todos o ninguno.	Series de casos (todos o ninguno).	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico.	Análisis en términos absolutos de riesgos y beneficios clínicos: claramente tan buenas o mejores, pero más baratas, claramente tan malas o peores, pero más caras.
B	2a	RS (con homogeneidad) de estudios de cohortes.	RS (con homogeneidad) de estudios de cohortes retrospectivos o de ECA con grupos control no tratados.	RS (con homogeneidad) de estudios de diagnóstico de nivel >2.	RS (con homogeneidad) de estudios económicos de nivel >2.
	2b	Un estudio de cohortes (incluyendo ECA de baja calidad; p.ej. seguimiento <80%).	Estudio de cohortes retrospectivo o seguimiento de controles no tratados en un ECA; derivación de una CDR o CDR validada solo en una muestra aislada.	Estudios exploratorios de cohortes con buenos estándares de referencia; CDR tras derivación, o validada solo en una muestra aislada o en bases de datos.	Análisis basados en costes clínicos o en sus alternativas; revisiones sistemáticas con evidencia limitada; estudios individuales; e inclusión de análisis de sensibilidad de múltiples vías.
	2c	Investigación de resultados en salud; estudios ecológicos.	Investigación de resultados en salud.		Auditoria de resultados en salud.
	3a	RS (con homogeneidad) de estudios de casos controles.		RS (con homogeneidad) de estudios 3b y mejores.	RS (con homogeneidad) de estudios 3b y mejores.
	3b	Un estudio de casos-controles.		Estudio no consecutivo; o en el que el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio.	Análisis sin medidas de coste precisas, pero incluyendo un análisis de sensibilidad que incorpora variaciones clínicamente sensibles en las variables importantes.
C	4	Series de casos (y estudios de cohortes y de casos-controles de baja calidad).	Series de casos (y estudios de cohortes de pronóstico, de baja calidad).	Estudios de casos-controles con estándares de referencia de poca calidad o no independientes.	Análisis que no incluye análisis de la sensibilidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales.	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales.	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales.	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basada en la teoría económica o en los principios fundamentales.

CDR: cantidad diaria recomendada; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RS: revisión sistemática.



para la prevalencia, la precisión de las pruebas diagnósticas, el pronóstico, los efectos terapéuticos, los daños poco frecuentes, los daños frecuentes y la utilidad del cribado (precoz). Otro sistema de jerarquización fue el utilizado por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Las recomendaciones y NE de SIGN se basaban en RS de la literatura científica y ponen el foco en los tratamientos. El SIGN decidió cambiar en el año 2009 y, desde entonces, aplica el enfoque del sistema GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*) en su metodología de elaboración de GPC¹⁶.

El sistema GRADE¹⁷ ha elaborado y refinado un método para evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones, que ha sido adoptado por múltiples organizaciones, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Grupo de Colaboración Cochrane y el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), entre otros. La metodología GRADE establece criterios unificados y transparentes con el objetivo de graduar la certeza de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Incluye valoraciones sobre la certeza de la evidencia y la fortaleza de las recomendaciones sobre intervenciones, pruebas diagnósticas y modelos pronósticos. Las principales aportaciones del sistema GRADE respecto a otros sistemas previos son las siguientes:

- La evaluación de la calidad de la evidencia se centra en el análisis de cada desenlace de interés por separado, los cuales habría priorizado previamente el grupo de trabajo en la fase de formulación de preguntas clínicas.
- Se amplía la habitual evaluación del riesgo de sesgo a otros factores, como, por ejemplo, la consistencia de los resultados o su precisión.
- Se separa de forma explícita la definición de la calidad de la evidencia y de la fuerza de las recomendaciones¹⁸.

El sistema GRADE se está imponiendo actualmente en la mayoría de las GPC. Elabora recomendaciones de forma sistemática, transparente y reproducible (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de calidad de evidencia GRADE.

Alta	Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real.
Moderada	Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque pueden existir diferencias sustanciales.
Baja	El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real.
Muy baja	Es muy probable que el efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.

GRADE: sistema de grados de recomendación, valoración, desarrollo y evaluación (*grades of recommendation, assessment, development, and evaluation*).

Las RS y los MA son fundamentales para la elaboración de recomendaciones de los documentos de recomendaciones y de las GPC. El número de RS y MA publicados ha aumentado exponencialmente en las últimas décadas. Esta producción masiva de revisiones es en algunos casos innecesaria, y a veces pueden ser conflictivas; de hecho, en ocasiones, hay RS y/o MA sobre el mismo tema cuyos resultados son diferentes¹⁹.

En los últimos años, distintas sociedades científicas tanto nacionales como internacionales han desarrollado múltiples documentos de recomendaciones (GPC y consensos) en relación con enfermedades reumáticas²⁰.

De manera ideal, las recomendaciones deberían basarse en el máximo NE, sin embargo, muchas no lo tienen y, a veces, están basadas únicamente en la "opinión del experto". Así, muchas recomendaciones con bajo NE siguen presentes en estos documentos durante muchos años, sin que dicho nivel se haya modificado. Un reciente estudio evaluó este aspecto con el objetivo de identificar esas lagunas de conocimiento en la AR, a través de las recomendaciones con bajo NE de las principales GPC y documentos



de consenso. En este estudio, se revisaron un total de 14 GPC y consensos publicados entre 2011 y 2019. La revisión de estos consensos y GPC puso de manifiesto que, muchas recomendaciones estaban basadas en NE bajos, siendo las recomendaciones relacionadas con el tratamiento las más numerosas. Asimismo, muchas de las recomendaciones se repetían a lo largo del tiempo sin modificar su NE y, en algunos casos, existían recomendaciones de bajo grado en las que no se habían realizado RS. Los autores indican que las GPC son herramientas importantes para: proporcionar una buena atención sanitaria basada en la evidencia, minimizar la variación y reducir los costes, pero no se debe permitir que se conviertan en una verdad indiscutible, por lo que se deben evaluar de una forma crítica. Este estudio pone de manifiesto que las recomendaciones en AR pueden mejorarse en cuanto a su enfoque o proceso de desarrollo y también con relación a la evidencia en la que se basan²⁰.

LEFLUNOMIDA EN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y RECOMENDACIONES

Leflunomida en la *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de los Pacientes con Artritis Reumatoide de la Sociedad Española de Reumatología*

En el año 1998, la Sociedad Española de Reumatología (SER) se propuso elaborar una GPC de AR para ayudar a los médicos en la toma de decisiones en el diagnóstico y tratamiento de la AR. Esta GPC se publicó por primera vez en 2001²¹, y ha sido actualizada posteriormente en 2007, 2011, 2017 y 2018²².

En la primera *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de los Pacientes con Artritis Reumatoide (GUIPCAR)* de la SER publicada en 2001, se utilizaron las escalas de Jadad y Hadorn para evaluar las recomendaciones^{23,24}.

En las recomendaciones sobre el tratamiento inicial, se indicaba que: “Todos los pacientes deben ser tratados con un FAMEs tan pronto como se establezca el diagnóstico de la enfermedad”, y también que “el tratamiento inicial recomendado en todos los pacientes que no hubieran sido tratados anteriormente con ningún FAMEs es el MTX, por su perfil de eficacia, no obstante, se considera aceptable el uso de otros fármacos como tratamiento inicial en función de la clasificación clínica de la enfermedad”.

Se indicaba, por otra parte, que la LEF no ha mostrado diferencias en cuanto a eficacia comparada con el MTX y la SSZ (evidencia A1). Asimismo, la LEF se elegía como la principal alternativa terapéutica, tanto en caso de necesidad de suspender el tratamiento por efectos adversos como en caso de fallo de respuesta inadecuada al tratamiento inicial.

Para la actualización de *GUIPCAR* de 2007, y a diferencia de la primera *GUIPCAR* de 2001, se realizaron RS que sirvieron para asignar un nivel de recomendación y de graduación de las recomendaciones de la guía. Esta graduación se realizó siguiendo los NE del OCEBM¹⁵.

Se llevaron a cabo dos RS en las que se evaluaba el uso de LEF:

- Una RS que valoraba la eficacia comparada de los diferentes FAMEs en monoterapia y en combinación. Se concluía que LEF en monoterapia era tan eficaz como MTX (NE 1b) y ciclosporina A (NE 2b), y que LEF es más eficaz clínicamente que SSZ, aunque sin diferencias a nivel radiológico (NE 1b). En esta actualización, en relación con la persistencia de utilización (no abandono) de los diferentes tratamientos con FAMEs, especialmente en la AR avanzada, se indicaba que la LEF presentaba una elevada persistencia (NE 1b). Se mantenía, aunque con ciertos cambios, el posicionamiento del uso de LEF que se recomendaba en la *GUIPCAR* inicial: “En caso de respuesta insatisfactoria a MTX, alcanzadas las dosis máximas y asegurada la biodisponibilidad del agente, el panel recomienda utilizar LEF o SSZ o un agente antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) como segundo escalón terapéutico, en terapia de sustitución o en adición al MTX”. En caso de toxicidad relevante al MTX que

obligue a su suspensión, el panel recomienda utilizar LEF o SSZ o un agente anti-TNF como segundo escalón terapéutico (NE 5, GR D).

- Otra RS evaluó la eficacia de la combinación de terapias biológicas con FAMEs distintos a MTX. Esta RS concluía que “la combinación de infliximab y otro fármaco modificador de enfermedad distinto a MTX (LEF, azatioprina o ciclosporina A) puede ser de eficacia comparable a la de las combinaciones que incluyen MTX (GR4)”. Estas combinaciones pueden estar limitadas por la presencia de considerables efectos adversos, particularmente con infecciones graves. La combinación con LEF, además de a infecciones, puede asociarse con la aparición de reacciones cutáneas y vasculitis (GR 4).

En la siguiente actualización, en 2011, se utilizaron los mismos criterios para evaluar la evidencia que en la de 2007. Se mantenía como fármaco de primera elección el MTX, pero se establecía una recomendación en la que se indicaba: “No obstante, dada la complejidad clínica de la AR, el panel considera que, en algunas situaciones clínicas, el tratamiento inicial con fármacos modificadores de enfermedad puede consistir en la utilización de otros fármacos que también han demostrado su capacidad de controlar los síntomas y signos de la enfermedad, así como de retrasar la progresión radiológica (NE 5, GR D)”.

Se actualizó la RS que evaluaba la eficacia comparada de los diferentes FAMEs en monoterapia y en combinación, manteniéndose que LEF en monoterapia es tan eficaz como MTX (1b) y que LEF es más eficaz clínicamente que SSZ, aunque sin beneficios a nivel radiológico (1b).

Respecto a los cambios en el tratamiento, se realizó una recomendación que indicaba: “En caso de respuesta insatisfactoria a MTX, alcanzadas las dosis máximas y asegurada la biodisponibilidad del agente, el panel recomienda utilizar LEF o SSZ o un agente anti-TNF como segundo escalón terapéutico, en terapia de sustitución o en adición al MTX. En caso de toxicidad relevante al MTX que obligue a su suspensión, el panel recomienda utilizar LEF o SSZ o un agente anti-TNF como segundo escalón terapéutico (NE 5)”, que permanecía sin cambios respecto a la recomendación de 2007.

Se realizó también una RS para evaluar la eficacia de los agentes biológicos: anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab), anakinra, abatacept y rituximab. Respecto a LEF, se indicaba que el tratamiento con rituximab parece más eficaz si se combina con MTX y otros fármacos modificadores de enfermedad, especialmente LEF (NE 2b). Se realizó otra RS para evaluar la eficacia de las terapias biológicas con FAMEs distintos a MTX, que concluyó que la combinación de infliximab y LEF (NE 1b) y de adalimumab, etanercept y LEF (NE 1c) puede ser de una eficacia comparable a las combinaciones que incluyen MTX.

En la actualización de 2017, se sigue manteniendo en el algoritmo de tratamiento a la LEF como la primera alternativa de tratamiento en caso de contraindicación a MTX. Por otra parte, se realizó una nueva RS en 2017 que evaluó el NE, empleando la modificación de los NE del SIGN²⁵ para contestar a la siguiente pregunta: “En pacientes con AR, ¿cuál es la eficacia de la combinación de cualquier FAME biológico (FAMEb) con otro FAMEs distinto a MTX?”. La RS llegó a las siguientes conclusiones:

- La combinación de anti-TNF + LEF resulta igual de efectiva que la combinación de anti-TNF + MTX valorada por: el índice de actividad de la enfermedad con recuento de 28 articulaciones (DAS28, *Disease Activity Score 28*), la discapacidad funcional mediante el cuestionario de evaluación de la salud (HAQ, *Health Assessment Questionnaire*), la respuesta en la escala del American College of Rheumatology (ACR), la respuesta según los criterios de la EULAR (European League Against Rheumatism, Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología) y la progresión radiográfica.
- La combinación de rituximab + LEF resulta igual o más efectiva que la combinación de rituximab + MTX valorada por: DAS28: 180; y más efectiva valorada por HAQ y la respuesta EULAR.
- La combinación de tocilizumab + LEF resulta igual de efectiva que la combinación de tocilizumab + MTX en términos de: DAS28, HAQ, ESR y CRP. En esta RS se basa la



recomendación realizada en relación con el tratamiento con el primer FAMEb o FAME dirigido (FAMEts) que indica: “En los pacientes con AR e indicación de tratamiento biológico que presentan contraindicación o intolerancia a MTX, se aconseja LEF en combinación con terapia biológica” (GR B).

Leflunomida en las recomendaciones de la EULAR

Las primeras recomendaciones publicadas sobre AR datan del 2007. Dichas recomendaciones versaban sobre el manejo de la artritis precoz, que posteriormente fueron actualizadas en 2017^{26,27}.

En la primera recomendación de 2007, se indicaba que: “la LEF tiene eficacia clínica similar al MTX en la AR establecida y la AR de reciente comienzo (categoría Ia) y la LEF es tan eficaz como el MTX para frenar el daño radiográfico”.

En la recomendación número 9, se indicaba que: “entre los FAMEs, el MTX se considera el fármaco de elección, y debe utilizarse en primer lugar en pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad persistente”, considerando a la LEF, y en menor medida a la SSZ, como las mejores alternativas.

En la actualización de 2017, la recomendación número 5 dice que: “entre los FAMEs, el MTX se considera el fármaco de referencia y, a menos que esté contraindicado, debe formar parte de la primera estrategia de tratamiento en pacientes con riesgo de enfermedad persistente”. Esta recomendación (antes número 9) se mantiene prácticamente sin cambios.

Por otra parte, en el año 2010, se publicaron las primeras recomendaciones de la EULAR para el tratamiento de la AR²⁸. La categorización de la evidencia y la fuerza de la recomendación se determinaron de acuerdo con las normas del OCEBM¹⁵.

La recomendación número 4 indicaba: “Cuando existen contraindicaciones (o intolerancia) al MTX, deben considerarse los siguientes FAMEs como parte de la primera estrategia de tratamiento: LEF, SSZ u oro inyectable” (NE 1a, GR A). Esta recomendación se basaba en una RS y un MA encargados por EULAR para valorar la eficacia y la seguridad de todos los FAMEs en AR²⁹.

En el cuerpo del texto, se indicaba que no existían datos suficientes que indicasen que LEF, SSZ o las sales de oro intramusculares fuesen inferiores al MTX, pero, debido a la gran cantidad de datos sobre eficacia y seguridad disponibles para el MTX, los tres FAMEs mencionados deberían utilizarse en lugar del MTX como primer FAMEs solo si existieran contraindicaciones (o intolerancia) al MTX.

En la recomendación número 7, se indica: “Si no se alcanza el objetivo del tratamiento con la primera estrategia de FAMEs, debe considerarse la adición de un FAMEb cuando existan factores de mal pronóstico; en ausencia de factores de mal pronóstico, debe considerarse el cambio a otra estrategia de FAMEs” (NE5, GR D), por lo tanto, la LEF podría considerarse en caso de fallo a un primer FAMEs si no existen factores de mal pronóstico.

Y por último, la recomendación número 8 decía: “En pacientes que responden insuficientemente al MTX y/o a otros FAMEs con o sin glucocorticoides, deben iniciarse FAMEb (NE 1b, GR A); la práctica actual sería iniciar un inhibidor del TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab) (NE 4, GR B), que debe combinarse con MTX (NE1b, GRA)”, ya que la combinación es más eficaz que la monoterapia con la mayoría de los agentes biológicos.

Posteriormente se han publicado actualizaciones de estas recomendaciones en 2013, 2016, 2019 y 2022³⁰⁻³³, y en todas se siguió utilizando la categorización de la evidencia y la fuerza de la recomendación de acuerdo con las normas del OCEBM¹⁵. Se realizaron RS de la evidencia para cada una de estas recomendaciones³⁴⁻³⁷.



En las recomendaciones de 2013³⁰, la número 4 pasa a ser la 5, y el texto no cambia esencialmente: “En caso de contraindicación (o intolerancia precoz) al MTX, debe considerarse la SSZ o la LEF como parte de la primera estrategia de tratamiento” (NE 1a, GR A). La recomendación número 8 (en el documento de 2010 era la recomendación 7) permanece sin cambios: “Si no se alcanza el objetivo de tratamiento con la primera estrategia de FAMEs, en ausencia de factores de mal pronóstico, debe considerarse el cambio a otra estrategia de FAMEs; cuando existan factores de mal pronóstico, debe considerarse la adición de un FAMEb” (NE 5, GR D). En la recomendación número 9 (previamente era la 8), con relación a los FAME, se indica que: “los FAMEb deberían utilizarse preferentemente en combinación con MTX u otros FAMEs (NE 1b, GR A)”.

En las recomendaciones de 2016³¹, no hay cambios respecto a la recomendación número 5. Se hace una recomendación única para pacientes que no alcanzan el objetivo en ausencia de factores de mal pronóstico, la recomendación 7: “Si no se alcanza el objetivo de tratamiento con la primera estrategia de FAMEs en ausencia de factores de mal pronóstico, deben considerarse otros FAMEs (NE 5, GR D)”. En la recomendación previa número 8 (que pasa en el actual a la 9), sí existen cambios, ya que se indica: “Los FAMEb y FAMEts deben combinarse con un FAMEs; en pacientes que no pueden utilizar FAMEs como comedición, los inhibidores de la vía de la IL-6 y los FAMEts pueden tener algunas ventajas en comparación con otros FAMEb (NE FAMEb 1a, GR A/FAMEts NE 1b, GR A)”. En el cuerpo del texto de la recomendación, se indica que la mayoría del grupo de trabajo consideró que los FAMEb y FAMEts deberían ser principalmente combinados con FAMEs, como MTX o LEF, dejando la opción de la monoterapia, con preferencia por determinados fármacos, como excepción en caso de intolerancia o contraindicación a todos los FAMEs NE 1a, 1b; G acuerdo 9.2.

En las recomendaciones de 2019³², las recomendaciones 5, 7 y 9 no cambian. En la agenda de estas recomendaciones se plantea la pregunta: “¿Es la LEF equivalente al MTX como tratamiento de primera línea con FAMEs?”. Actualmente hay un protocolo para intentar responderla³⁸.

La última actualización de las recomendaciones EULAR se llevó a cabo en 2022³³, y no se realiza ningún cambio sobre las recomendaciones de 2019, manteniéndose en la agenda de investigación la misma pregunta sobre la equivalencia de MTX y LEF.

Leflunomida en las guías del Colegio Americano de Reumatología

La primera guía del ACR se publicó en 1996 con actualizaciones posteriores en 2008, 2012, 2025 y 2022^{39,44}.

En la primera guía de 1996, no se incorpora la LEF, ya que todavía no había sido comercializada, por lo que no está incluida en las recomendaciones.

En las guías de 2008⁴¹, se realizaron las recomendaciones utilizando el método modificado de investigación y desarrollo creado por un grupo de investigadores de la RAND Corporation y la Universidad de California en Los Ángeles (RAND/UCLA)⁴⁵, y se evaluó la calidad de los ECA según la escala de Jadad²⁴ y la escala de Ottawa para los estudios observacionales⁴⁶.

En relación al uso de LEF, se realiza la siguiente recomendación: “Se recomienda el inicio de monoterapia con MTX o LEF en pacientes con cualquier duración de la enfermedad y cualquier grado de actividad de la enfermedad, independientemente de las características de mal pronóstico (MTX, evidencia de nivel A/B para un mal pronóstico, actividad elevada de la enfermedad, actividad moderada de la enfermedad, corta duración; para la LEF, pruebas de nivel A de mal pronóstico, actividad de la enfermedad, mayor duración de la enfermedad)”.

También se realizó otra recomendación: “MTX más LEF para pacientes con enfermedad de duración intermedia o prolongada (seis meses), independientemente de los factores pronósticos, siempre que la actividad de la enfermedad fuera elevada (NE B para enfermedad de mayor duración, con características de mal pronóstico”.



En esta guía, también se incluyen múltiples recomendaciones para la monitorización del uso de FAMEs, incluida la LEF.

En 2012⁴², se utilizó el mismo sistema para las recomendaciones que en la guía de 2008. Se actualizaron las RS de la guía previa. Respecto a las recomendaciones: en AR temprana (duración de la enfermedad de seis meses), se indicaba: “En pacientes con AR temprana, se recomienda la monoterapia con FAMEs para la actividad baja, moderada o alta de la enfermedad en ausencia de características de mal pronóstico (NE A-C). En pacientes con AR temprana, con actividad moderada o alta de la enfermedad y con factores de mal pronóstico el panel recomienda el uso de terapia combinada con FAMEs (incluyendo terapia doble y triple) (NE A-C). Los FAMEs incluidos son MTX, hidroxicloroquina [HCQ], LEF, SSZ y minociclina. Se puntualiza indicando que monoterapia con FAMEs se refiere al tratamiento en la mayoría de los casos con HCQ, LEF, MTX o SSZ. Cuando se habla de terapia combinada con dos FAMEs, esta suele basarse en MTX, con algunas excepciones (por ejemplo, MTX + HCQ, MTX + LEF, MTX + SSZ y SSZ + HCQ), y terapia triple (MTX + HCQ + SSZ). Con relación al inicio o cambio de tratamiento se realizó la siguiente recomendación: “Si después de 3 meses de monoterapia con FAMEs (en pacientes sin características de mal pronóstico), el paciente pasa de una actividad de la enfermedad baja a moderada/alta, debe añadirse MTX, HCQ o LEF (nivel de evidencia A y B). En pacientes con baja actividad y factores de mal pronóstico o en pacientes con actividad moderada o alta, si tras tres meses de MTX o de una combinación de MTX y FAMEs, el paciente sigue presentando una actividad moderada o alta de la enfermedad, debe añadirse otro FAME o cambiarse a otro FAMEs sin MTX (NE B y C). Cuando se habla de FAMEs, se refiere al tratamiento con HCQ, LEF, MTX o SSZ.

Las recomendaciones de 2015 se realizaron siguiendo el proceso de desarrollo de directrices del ACR⁴⁷. Este proceso incluye la metodología GRADE⁴⁸⁻⁵¹. En esta guía, se hacen recomendaciones para el tratamiento de pacientes con AR temprana y para pacientes con AR establecida. En los pacientes con AR temprana, las recomendaciones son las siguientes:

- **Recomendación 2:** “Si la actividad es baja en pacientes que nunca han usado FAMEs, se recomienda FAMEs en monoterapia (preferentemente MTX) sobre doble terapia (NE bajo), del mismo modo, se recomienda FAMEs en monoterapia (preferentemente MTX) sobre triple terapia (NE bajo); en ambas, GR fuerte”.
- **Recomendación 3:** “En caso de actividad moderada o alta en pacientes que nunca han recibido terapia con FAMEs, se recomienda FAMEs en monoterapia sobre doble terapia (NE moderado), asimismo se recomienda FAMEs en monoterapia sobre triple terapia (NE alto) (en ambas, GR condicional)”.
- **Recomendación 4:** En caso de actividad moderada o alta de la enfermedad a pesar del tratamiento con FAMEs (con o sin glucocorticoides), se recomienda FAMEs en combinación con anti-TNF o un fármaco biológico no anti-TNF (con o sin MTX), sin orden de preferencia, en lugar de continuar con FAMEs en monoterapia (NE bajo, GR fuerte). Al hablar de FAMEs, se incluyen MTX, LEF, HCQ y SSZ.

Las recomendaciones de 2015 en el caso de la AR establecida que hacen referencia a LEF son las siguientes:

- **Recomendación 2:** “En pacientes con actividad baja que nunca han utilizado FAMEs, se recomienda FAMEs en monoterapia (preferentemente MTX) sobre anti-TNF (NE bajo, GR fuerte)”.
- **Recomendación 3:** “En pacientes con actividad moderada-alta que nunca han utilizado FAMEs, se recomienda FAMEs en monoterapia (preferentemente MTX) sobre tofacitinib (NE alto) o FAMEs en monoterapia (preferentemente MTX) sobre combinación con FAME (NE moderado, recomendación condicional en ambos casos)”.
- **Recomendación 4:** “Si persiste una actividad moderada/alta a pesar de FAMEs en monoterapia, se debe utilizar FAMEs en combinación, o añadir anti-TNF, o añadir biológico

no anti-TNF, o añadir tofacitinib (todas las opciones con o sin MTX) sin orden de preferencia (NE moderado o muy bajo, recomendación fuerte).

- **Recomendación 5:** “Si la actividad se mantiene moderada/alta a pesar de tratamiento con anti-TNF y los pacientes no están recibiendo FAMEs, se debe añadir uno o dos FAMEs en vez de continuar solo con anti-TNF (NE alto)”.

En 2021⁴¹, las recomendaciones se realizaron siguiendo la misma metodología que en 2015, con alguna actualización de la metodología GRADE^{52,53}. Las recomendaciones se limitan a los FAMEs aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la AR: HCQ, SSZ, MTX y LEF. En el caso de la AR temprana, las recomendaciones son:

- “En pacientes sin tratamiento previo con FAMEs y con baja actividad de la enfermedad, el MTX se recomienda condicionalmente sobre la LEF (NE muy baja). En pacientes sin FAMEs previo y con actividad moderada/alta de la enfermedad, MTX se recomienda condicionalmente sobre la LEF (NE baja).
- En el texto de la recomendación, se indica que, a pesar de las pruebas de eficacia comparable, se prefiere MTX a LEF, debido a la evidencia que apoya su mayor valor en tratamientos combinados, así como por su mayor flexibilidad posológica y su menor coste.
- Otra recomendación hace referencia a la terapia combinada, e indica: “La monoterapia con MTX se recomienda condicionalmente sobre la combinación de MTX más un FAMEs o FAMEts. En el texto, se afirma que la certeza de la evidencia es alta para la combinación de MTX más anti-TNF y moderada para otros FAMEs.

Leflunomida en otras guías

Guía del National Institute for Health and Care Excellence

La guía del NICE⁵³ realiza las siguientes recomendaciones en relación con el uso de LEF:

- En AR de reciente comienzo, se recomienda monoterapia con FAMEs: MTX oral, LEF o SSZ lo antes posible, idealmente en los tres meses siguientes al inicio de los síntomas persistentes.
- Utilizar FAMEs adicionales en combinación (MTX oral, LEF, SSZ o HCQ) en una estrategia escalonada si el objetivo del tratamiento (remisión o baja actividad de la enfermedad) no se ha alcanzado a pesar de la escalada de dosis.
- La evidencia procedente de ECA en personas que nunca habían recibido un FAMEs no mostró diferencias consistentes en la eficacia de MTX, LEF y SSZ. El comité acordó que cualquiera de estos fármacos puede utilizarse como tratamiento de primera línea, ya que los fármacos tenían costes similares.

Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias

La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias (CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) es una organización independiente sin ánimo de lucro encargada de proporcionar a los responsables sanitarios canadienses pruebas objetivas que les ayuden a tomar decisiones informadas sobre el uso óptimo de medicamentos y productos sanitarios en el sistema de salud. En 2021, reviso nueve guías de tratamiento de AR⁵⁴. Solo se hará referencia a las recomendaciones de la Sociedad Francesa de Reumatología (SFR, Société Française de Rhumatologie), la Sociedad Brasileña de Reumatología (SBR, Sociedade Brasileira de Reumatologia) y la Liga de Asociaciones de Reumatología de Asia Pacífico (APLAR, Asia Pacific League of Associations for Rheumatology), ya que el resto de las recomendaciones ya han sido comentadas anteriormente.



Respecto a las recomendaciones sobre LEF, en 2019, la SFR⁵⁵ realiza dos recomendaciones:

- “En pacientes sin FAMEs que presentan contraindicaciones o intolerancia precoz a MTX, LEF y SSZ, son buenas alternativas (NE 1a, GR A)”.
- “En pacientes con una respuesta inadecuada o intolerancia al MTX, debe optimizarse el tratamiento. En pacientes sin factores de mal pronóstico, puede considerarse el cambio a otro FAMEs (LEF o SSZ) o la combinación de varios FAMEs; si esta estrategia fracasa o está contraindicada, debe considerarse la terapia dirigida (con un FAMEb o FAMEts)” (NE 1b, GR A).

La SBR⁵⁶ propone las siguientes recomendaciones:

- “Puede utilizarse la combinación de dos o más FAMEs, incluido el MTX, como primera línea de tratamiento”. Existe evidencia de alta a moderada que sugiere que la terapia triple con MTX + SSZ + HCQ y MTX + LEF en comparación con la monoterapia con MTX presenta una mejor respuesta. Hay evidencia moderada/baja que sugiere que no hubo diferencias clínicamente significativas con el MTX solo o en combinación en otras actividades de la enfermedad, la progresión radiográfica y la seguridad terapéutica.
- “Tras el fracaso del tratamiento de primera línea con MTX, se pueden utilizar estrategias terapéuticas que incluyan la combinación de MTX con otro FAMEs (LEF), con dos FAMEs (HCQ y SSZ), o el cambio de MTX por otro FAME (LEF o SSZ) en monoterapia”. Hay evidencia moderada/baja que sugiere que las terapias de combinación con MTX pueden proporcionar una mejor respuesta sin diferencias significativas en la progresión radiográfica o en los acontecimientos adversos.

Respecto a las recomendaciones de la APLAR⁵⁷, se indica:

- “Los pacientes que no toleran MTX pueden recibir otros FAMEs como LEF o SSZ como tratamiento de primera línea”.
- Otra recomendación dice que: “En los pacientes con elevada actividad de la enfermedad, debe considerarse el tratamiento combinado con FAMEs, con un estrecho seguimiento de las toxicidades relacionadas con el tratamiento”. Esta recomendación se basó en ECA de terapia combinada. Cuatro ECA demostraron que la triple terapia era más eficaz que la monoterapia, pero se acompañaba de una mayor hepatotoxicidad. Otros siete ECA que analizaron terapia doble o triple frente a la monoterapia tuvieron resultados similares. Una revisión Cochrane anterior de 2002 también demostró una mayor eficacia del tratamiento combinado en comparación con la monoterapia.

Los principales mensajes del informe de esta agencia de revisiones de tecnologías fueron que la monoterapia con MTX fue el FAMEs más recomendado como tratamiento de primera línea por las guías incluidas. En ocho de las recomendaciones, se recomienda el tratamiento combinado con múltiples FAMEs si la monoterapia no es eficaz.

CONCLUSIONES

- La LEF en monoterapia ha demostrado en ECA y en RS y MA ser segura, eficaz, inhibir la progresión radiográfica y mejorar la calidad de vida en pacientes con AR⁵⁻⁸. También ha demostrado eficacia en combinación con MTX⁴¹.
- En las recomendaciones de AR precoz^{26,27}, se afirma que LEF tiene eficacia clínica similar al MTX en la AR establecida y la AR de reciente comienzo. También señala que la LEF es tan eficaz como el MTX para frenar el daño radiográfico.



- En la mayoría de las GPC, se posiciona como la alternativa principal al MTX en caso de contraindicación o intolerancia al mismo. En las dos últimas recomendaciones de la EULAR^{32,33}, se ha planteado en la agenda de investigación la siguiente pregunta: “¿Es la LEF equivalente al MTX como tratamiento de primera línea con FAMEs?”. Y actualmente hay un protocolo en marcha para intentar darle respuesta³⁸.
- En la guía del NICE⁵³, sin embargo, se indica que, en AR de reciente comienzo, se recomienda monoterapia con FAMEs: MTX oral, LEF o SSZ lo antes posible, idealmente en los tres meses siguientes al inicio de los síntomas persistentes, sin posicionar a un fármaco delante de otro. Hace además la puntualización de que no existe evidencia procedente de ECA, en pacientes con AR que no hayan recibido un FAMEs, de que existan diferencias consistentes en la eficacia de MTX, LEF y SSZ, por lo que afirma que cualquiera de estos fármacos puede utilizarse como tratamiento de primera línea, ya que todos tenían costes similares.
- Por otra parte, la combinación de MTX + LEF también ha demostrado eficacia en pacientes con AR, y se posiciona en distintas GPC como alternativa cuando existe un fallo a FAMEs en monoterapia^{42,44,45,53,55-57}.
- Por lo tanto, LEF es una buena alternativa para el tratamiento de pacientes con AR precoz o establecida, tanto en monoterapia como en terapia combinada, fundamentalmente con MTX.



BIBLIOGRAFÍA

1. Rückermann K, Fairbanks LD, Carrey EA, Hawrylowicz CM, Richards DF, Kirschbaum B, *et al.* Leflunomide inhibits pyrimidine de novo synthesis in mitogen-stimulated T-lymphocytes from healthy humans. *J Biol Chem.* 1998;273(34):21682-91.
2. Cherwinski HM, Cohn RG, Cheung P, Webster DJ, Xu YZ, Caulfield JP, *et al.* The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;275(2):1043-9.
3. Prakash A, Jarvis B. Leflunomide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs.* 1999;58(6):1137-64.
4. Xu X, Blinder L, Shen J, Gong H, Finnegan A, Williams JW, *et al.* In vivo mechanism by which leflunomide controls lymphoproliferative and auto immune disease in MRL/MpJ-lpr/lpr mice. *J Immunol.* 1997;159(1):167-74.
5. Osiri M, Shea B, Welch V, Suarez-Almazor ME, Strand V, Tugwell P, *et al.* Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2002(1):CD002047.
6. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA; PRECIS study group, all physicians belong to Division of Internal Medicine. Hospital Central Sur de Pemex. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2019;15(3):133-9.
7. Hewitson PJ, Debroe S, McBride A, Milne R. Leflunomide and rheumatoid arthritis: a systematic review of effectiveness, safety and cost implications. *J Clin Pharm Ther.* 2000;25(4):295-302.
8. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, *et al.* Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2003;30(6):1182-90.
9. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Institute of Medicine (U.S.). *Clinical practice guidelines we can trust.* Washington, D.C.: National Academies Press; 2011.
10. Guíasalud.es. [Internet]. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. [Fecha de acceso 5 Dic 2023]. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/egpc/manual-elaboracion-justificacion/>
11. Bahtsevani C, Udén G, Willman A. Outcomes of evidence-based clinical practice guidelines: A systematic review. *Int J Technol Assess Health Care.* 2004;20(4):427-33.
12. So JPP, Wright JG. The use of three strategies to improve quality of care at a national level. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(4):1006-16.
13. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chilena Infectol.* 2014;31(6):705-18.
14. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, *et al.* Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res.* 2004;4(1):38.
15. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. [Internet]. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford. Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>
16. New developments. [Internet]. En: Sign.ac.uk. [Fecha de acceso 3 Dic 2023]. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/new-developments/>
17. GRADE Working Group. GRADE. [Internet]. En: Gradeworkinggroup.org. [Fecha de acceso 1 Dic 2023]. Disponible en: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
18. La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones: el sistema GRADE. [Internet]. En: Fisterra.com. [Fecha de acceso 1 Dic 2023]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/la-evaluacion-calidad-evidencia-graduacion-fuerza-recomendaciones-sistema-grade/>
19. Ioannidis JP. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *Milbank Q.* 2016;94(3):485-514.



20. Ortiz AM, Silva Fernández L, Villaverde V, Abad MÁ, Maneiro JR, Candelas G, *et al.* Gaps between research and recommendations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2021;41(1):57-66.
21. Grupo GUIPCAR. *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Artritis Reumatoide en España.* Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2001.
22. Sociedad Española de Reumatología. *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de los Pacientes con Artritis Reumatoide.* [Internet]. En: Ser.es. SER. [Actualizado 16 Oct 2020]. [Fecha de acceso 1 Dic 2023]. Disponible en: <https://www.ser.es/guipcar/>
23. Hadorn DC, Baker D, Hodges JS, Hicks N. Rating the quality of evidence for clinical practice guidelines. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(7):749-54.
24. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
25. Grupo de trabajo sobre Guías de Práctica Clínica. *Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico.* Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007.
26. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, *et al.* EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66(1):34-45.
27. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, *et al.* 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):948-59.
28. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):964-75.
29. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, *et al.* Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1004-9.
30. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, *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(3):492-509.
31. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77.
32. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-99.
33. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18.
34. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewé R, Buch MH, Smolen JS, *et al.* Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):510-5.
35. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, Van der Heijde D, *et al.* Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1113-36.
36. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, Van der Heijde D, Dougados M, Van Vollenhoven R, *et al.* Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):744-59.



37. Kerschbaumer A, Sepriano A, Bergstra SA, Smolen JS, Van der Heijde D, Caporali R, *et al.* Efficacy of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):95-106.
38. Qi W, Xia Y, Li X, Cao J. Clinical efficacy and safety of methotrexate compared with leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2021;100(51):e28285.
39. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1996;39(5):723-31.
40. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1996;39(5):713-22.
41. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, *et al.* American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):762-84.
42. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, *et al.* 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64(5):625-39.
43. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, *et al.* 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):1-26.
44. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, *et al.* 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2021;73(7):924-39.
45. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, *et al.* *The RAND/UCLA Appropriateness Method user's manual.* Santa Mónica (CA): RAND Corporation; 2001.
46. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, *et al.* *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.* Ottawa (ON): Ottawa Health Research Institute; 1999.
47. American College of Rheumatology. Clinical Practice Guidelines. [Internet]. En: Rheumatology.org. ACR. [Fecha de acceso 15 Dic 2023]. Disponible en: <http://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines>
48. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
49. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, *et al.* GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):719-25.
50. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, *et al.* GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation: determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):726-35.
51. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, *et al.* GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395-400.
52. Alexander PE, Gionfriddo MR, Li SA, Bero L, Stoltzfus RJ, Neumann I, *et al.* A number of factors explain why WHO guideline developers make strong recommendations inconsistent with GRADE guidance. *J Clin Epidemiol.* 2016;70:111-22.
53. National Institute for Health and Care Excellence. *Rheumatoid arthritis in adults: management.* [Internet]. NICE guideline [NG100]. NICE; 2018. [Actualización 12 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng100>
54. Hill S, Frey N. Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. [Internet]. *Canadian J Health Technol.* 2021;1(5). Disponible en: <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/rc1359>
55. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, *et al.* Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019;86(2):135-50.



56. Mota LMHD, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Cruz BA, Brenol CV, *et al.* 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol.* 2018;58(1):2.
57. Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, *et al.* 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(3):357-75.



MATES-2402202-V. 1-Julio 2024

Arava 10 mg comprimidos

Arava 10 mg comprimidos recubiertos con película.
Envase de 30 comprimidos (CN: 848093.7);
P.V.P: 25,92€. P.V.P IVA: 26,96€. Medicamento sujeto
a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario.
Financiado por el SNS. Aportación reducida.
Con visado de inspección.

[VER FICHA TÉCNICA](#)

Arava 20 mg comprimidos

Arava 20 mg comprimidos recubiertos con película. Envase
de 30 comprimidos (CN: 8481354); P.V.P: 51,85€.
P.V.P IVA: 53,92€. Envase de 100 comprimidos
(CN: 7274797); P.V.P: 161,04€. P.V.P IVA: 167,48€.
Medicamento sujeto a prescripción médica.
Diagnóstico hospitalario. Financiado por el SNS.
Aportación reducida. Con visado de inspección.

[VER FICHA TÉCNICA](#)