

Estudio observacional sobre la eficacia y seguridad de leflunomida en pacientes con artritis reumatoide activa

Manuel Baturone Castillo

Servicio de Reumatología. Hospital Vigil de Quiñones. Sevilla.

Objetivo: Evaluar la eficacia y el perfil de seguridad de la leflunomida como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad en monoterapia en pacientes con artritis reumatoide activa.

Métodos: Estudio multicéntrico, abierto no controlado, prospectivo. Se incluyó a 98 pacientes de ambos性es que cumplían criterios diagnósticos de la ARA para artritis reumatoide. Se les administró una dosis de inicio de 100 mg durante los tres primeros días seguidos de una dosis de mantenimiento de 20 mg diarios. Los pacientes se evaluaron al inicio y en las semanas 4, 12 y 26.

Resultados: En la primera visita de evaluación se constata mejoría significativa que se mantiene y acentúa a lo largo del estudio en el número de articulaciones tumefactas, dolorosas, escala analógica visual del dolor, incapacidad funcional, actividad de la enfermedad según criterio DAS28, valoración del paciente y médico y duración de la rigidez matutina. La proteína C reactiva desciende de forma significativa a partir de la semana 12 y la velocidad de sedimentación globular en la semana 26. Se observa disminución significativa del factor reumatoide desde la semana 4. La media de los parámetros del hemograma y perfil hepático permanecen en valores normales. Un 34% de los pacientes comunicaron efectos adversos en al menos una visita. Éstos motivaron la retirada del medicamento en un 10% de las ocasiones y la modificación de la dosis en un 7%.

Conclusiones: La leflunomida es un fármaco eficaz. Actúa rápidamente en el control de la artritis reumatoide. Con la adecuada monitorización es un fármaco seguro. No se han observado efectos adversos graves.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica asociada con diversos niveles de morbilidad, de etiología desconocida, caracterizada por

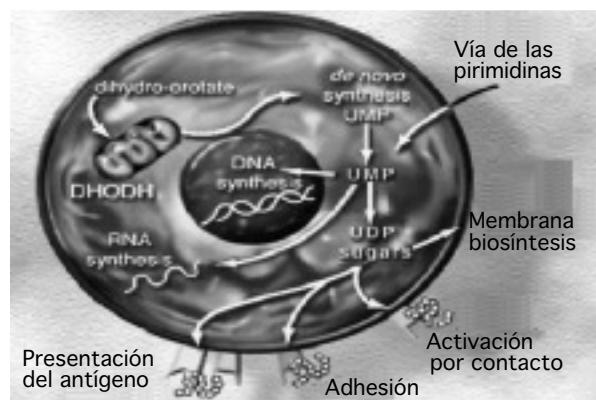


Figura 1. Probables mecanismos de acción de la leflunomida.

provocar inflamación crónica de las articulaciones diartrodiales que comporta su destrucción progresiva y aparición, con distintos grados, de deformidad e incapacidad funcional que prácticamente siempre son significativas. Hace 15 años Sherrer et al¹ publicaron el primer estudio derivado de bases de datos masivas de pacientes con AR evaluados con el Cuestionario de Salud Health Assessment Questionnaire (HAQ) desde su diagnóstico. Sobre casi 700 pacientes seguidos durante una media de 12 años, se evidenció que la incapacidad funcional y la progresión radiológica de la AR siguen un curso acelerado durante los primeros años de enfermedad y que sólo un 10% de los pacientes quedan exentos de desarrollar incapacidad funcional significativa. El objetivo del tratamiento farmacológico debe ser disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad para minimizar la posibilidad de lesión articular, aliviar el dolor, mantener el mejor grado funcional y de calidad de vida posibles y, finalmente, conseguir una remisión completa². Los fármacos modificadores de la enfermedad o de acción lenta intentan la remisión al reducir la actividad inflamatoria, principalmente sinovial, y sus consecuencias. La leflunomida, derivado del isoxazol, presenta un mecanismo de acción teórico muy atractivo; su metabolito activo (A771726) inhibe en los linfocitos T la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa y evita la piridinosíntesis *de novo*, así como la glucosilación de las moléculas de adhesión³ (fig. 1)

Correspondencia: Dr. M. Baturone Castillo.
Servicio de Reumatología. Hospital Vigil de Quiñones.
Avda. de Jerez, s/n. 41013 Sevilla.

manteniendo la vía alternativa⁴; de aquí que la adición de uridina al medio normalice el crecimiento de las células T afectadas por el fármaco⁵. Los linfocitos Th1 necesitan la piridinosíntesis *de novo* para proliferar al ser activados; de aquí que el efecto antiproliferativo del medicamento se realice sobre el principal brazo efector de los mecanismos fisiopatológicos conocidos de la artritis reumatoide^{4,6}, teniendo un efecto inmunomodulador al no afectar a los linfocitos Th2 según se ha demostrado en modelos de artritis murina⁶ y más recientemente en estudios experimentales con linfocitos humanos⁷. Diversos ensayos clínicos multicéntricos controlados con placebo y/o comparador activo en fase III (1.839 pacientes con leflunomida) han demostrado un perfil de eficacia similar a metotrexato^{8,9} y la sulfasalacina¹⁰ mantenido en el tiempo (24 meses), pero con mejor tolerancia hematológica, pulmonar, renal y parecido perfil de tolerancia hepática. En marzo del 2001 la Agencia Española del Medicamento hizo pública una nota informativa¹¹ donde se comunicaba la presencia de 295 alteraciones hepáticas de una base de datos estimada a escala mundial de 104.000 pacientes, año de los cuales dos casos desarrollaron cirrosis y 15 insuficiencia hepática, que fue mortal en 9 de ellos. En muchos de los casos notificados existían otros factores de riesgo. Así, en los casos considerados graves, 101 pacientes (78%) recibían tratamiento simultáneo con otros medicamentos con potencialidad para inducir toxicidad hepática. Además, en 33 de estos casos graves (27%) existían otros factores de riesgo como antecedentes de consumo excesivo de alcohol, alteraciones de la función hepática, insuficiencia cardíaca aguda, enfermedad pulmonar grave o carcinoma de páncreas. Las reacciones hepáticas aparecieron en el transcurso de los 6 primeros meses de tratamiento. La Agencia Española del Medicamento también consideró que en estos casos no se realizó una monitorización adecuada y probablemente no se respetaron las indicaciones de lavado del producto.

Metodología

Estudio multicéntrico, naturalístico, abierto, no controlado, observacional, longitudinal y prospectivo, en el que el propio paciente es el control de sí mismo. Reclutamos para el estudio a pacientes de consultas externas de los hospitales Carlos Haya de Málaga, Ruiz de Alda de Granada y Vigil de Quiñones de Sevilla. Se les administró una dosis de inicio de 100 mg durante los 3 primeros días, seguidos de una dosis de mantenimiento de 20 mg diarios. Los criterios de inclusión fueron edad igual o superior a 18 años, diagnóstico de artritis reumatoide según los criterios de la ARA (1987) y enfermedad activa ($DAS_{28} > 3,2$). Se admitía tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroides

(AINE) o corticoides (máxima 10 mg/día de prednisona o equivalente). Los criterios de exclusión eran: inmunodeficiencia importante, hipersensibilidad a la leflunomida o a alguno de sus excipientes, infecciones graves, hemoglobina < 9 g/dl, leucopenia < 3.500/ μ l, plaquetopenia < 120.000/ μ l, alteración de la función hepática, alteración de la función renal, pacientes en edad fértil que no utilizaron algún método anticonceptivo, embarazo o lactancia e hipoproteinemia intensa (albúmina < 3g/dl). La evaluación de los pacientes se realizó al inicio y en las semanas 4, 12 y 26. Los parámetros de valoración fueron: medida del dolor mediante escala analógica visual, valoración de la actividad de la enfermedad según paciente y médico, de la incapacidad funcional mediante la escala modificada del Health Assessment Questionnaire (MHAQ), duración de la rigidez matutina e índice DAS (Disease Activity Score), que contempla el número de articulaciones dolorosas (NAD), articulaciones tumefactas (NAT), velocidad de sedimentación globular (VSG) y estado de salud general (SG) en el día de la visita según la siguiente fórmula:

$$DAS\ 28 = 0,56 \sqrt{NAD} + 0,28 \sqrt{NAT} + 0,70 \ln VSG + 0,014 SG$$

Las medidas analíticas de eficacia fueron la VSG, la proteína C reactiva (PCR) y el título de factor reumatoide, y las de tolerancia, las determinaciones de las tres series del hemograma, cifras de GOT-ALT, GPT-AST y perfil bioquímico elemental. Se valoró en la anamnesis y exploración clínica de cada revisión la aparición de efectos secundarios medicamentosos.

Análisis estadístico

En la evaluación estadística se han utilizado el análisis de la variancia para series repetidas y las pruebas de Friedman, Wilcoxon y McNemar, realizando, en todo caso, contraste bilateral. Los resultados se han considerado estadísticamente significativos cuando el error alfa fue inferior a 0,05.

Resultados

En el estudio se incluyó a 98 pacientes, de los que se evaluaron 97 en tres centros hospitalarios. La edad media ($\pm DE$) de los pacientes fue de 57,2 \pm 12,0 años y el rango de edad fue de 25 a 76 años; la mediana de edad se sitúa en 57,9 años. La frecuencia de mujeres en la muestra (78,7%) se encuentra en proporción casi de 4 a 1 respecto a la de varones. La media de edad de las mujeres con AR activa (57,9 \pm 11,9 años) es similar a la de los varones (56,8 \pm 12,3 años), diferencia que no es estadísticamente significativa ($p = 0,748$; prueba de la t de Student para grupos independientes).

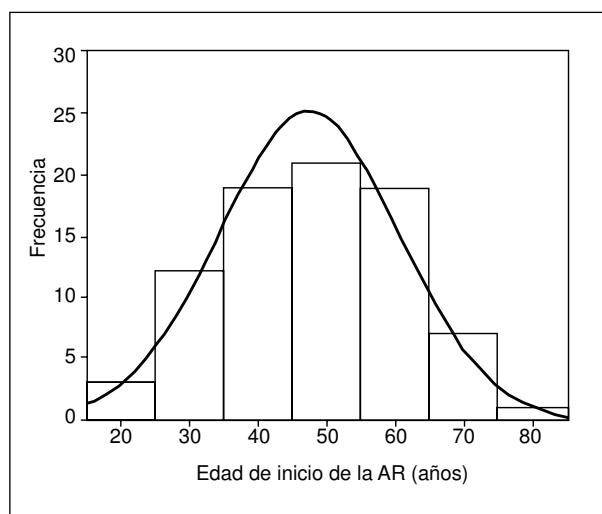


Figura 2. Distribución por edades de comienzo de la enfermedad.

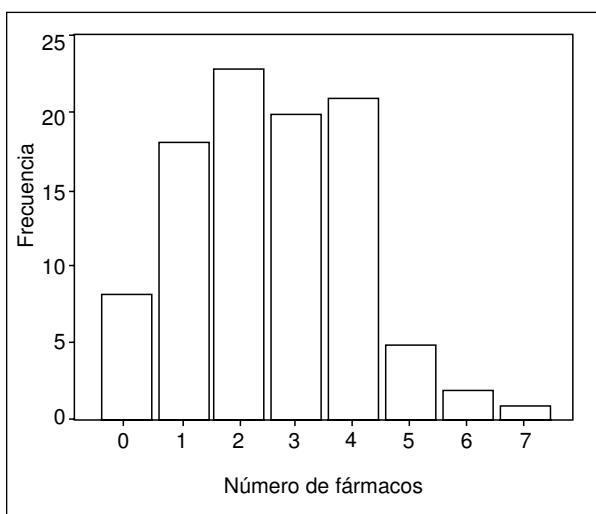


Figura 3. Frecuencia del número de fármacos recibidos como medicación previa.

TABLA 1. Fármacos utilizados como medicación previa

	Porcentaje global (n = 98)	Porcentaje con medicación previa (n = 90)
Metotrexato	79,6	86,7
Sales de oro	57,1	62,2
Cloroquina	39,8	43,3
Ciclosporina	19,4	21,1
Sulfasalacina	16,3	17,8
Azatioprina	10,2	11,1
Corticoides	9,2	10,0
D-penicilamina	9,2	10,0
Terapia anti-TNF	1,0	1,1

La AR comenzó en los pacientes a los $47,5 \pm 13,0$ años de edad (rango, 18-76 años) (fig. 2); la mediana de la edad de comienzo se sitúa en 47,2 años. La media de edad de comienzo en las mujeres ($47,4 \pm 13,0$ años) es similar a la de los varones ($47,7 \pm 13,3$ años), no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,915$; prueba de la t de Student para grupos independientes).

El tiempo transcurrido desde el comienzo de la enfermedad hasta el diagnóstico fue de $2,2 \pm 3,4$ años (rango, 0 a 26 años); la mediana del tiempo se sitúa en 1,0 años. El tiempo transcurrido desde el comienzo de la enfermedad hasta el diagnóstico en las mujeres ($2,3 \pm 4,1$ años) es similar al de los varones ($1,7 \pm 2,1$ años), no alcanzando esta diferencia significación estadística ($p = 0,633$; prueba de Mann-Whitney para grupos independientes).

El 91,8% de los pacientes habían recibido medicación previa (tabla 1), habiendo estado tratados, por término medio, con $2,8 \pm 1,4$ fármacos (mínimo 1 y máximo 7), siendo la mediana de tres fármacos (fig. 3).

El peso medio de los pacientes en la visita inicial fue de $69,3 \pm 10,6$ kg (rango, 45-102 kg). La mediana del peso se situó en 69 kg. Si bien existen algunas modificaciones a lo largo del estudio, no se aprecian diferencias significativas en las semanas 4 ($p = 0,357$) y 28 ($p = 0,706$) respecto del peso medio inicial (semana 0).

La presión arterial sistólica (PAS) media en la visita inicial fue de $132,3 \pm 13,7$ mmHg (rango, 100-170 mmHg). La mediana era de 130 mmHg. Si bien existen algunas modificaciones a lo largo del estudio, no se aprecian diferencias significativas en las semanas 4 ($p = 0,722$), 12 ($p = 0,778$) y 28 ($p = 0,719$) respecto de la TAS media inicial (semana 0). La presión arterial diastólica (PAD) media fue de $77,7 \pm 8,0$ mmHg (rango, 60-95 mmHg). La mediana era de 80 mmHg. Si bien existen algunas modificaciones a lo largo del estudio, no se aprecian diferencias significativas en las semanas 4 ($p = 0,229$), 12 ($p = 0,120$) y 28 ($p = 0,082$) respecto de la PAD media inicial (semana 0).

La puntuación media en la escala analógica visual de dolor (EAV) en la visita inicial fue de $6,6 \pm 1,4$ cm (rango: 1,4 a 9,0 cm). La mediana de puntuación en la EAV fue de 7,0 cm. Se aprecia una disminución significativa en las semanas 4 ($p = 0,00002$), 12 ($p = 0,0008$) y 26 ($p = 0,000001$), respecto de la puntuación media inicial (semana 0), lo que indica que la puntuación disminuye ya en la semana 4 y el descenso se mantiene hasta la semana 26.

La valoración global de la actividad de la enfermedad según el médico en la visita inicial fue de $6,5 \pm 1,1$ cm (rango, 1,0-9,5 cm) en la EAV. La mediana de puntuación en la EAV fue de 6,5 cm. Se aprecia una disminución significativa en las semanas 4 ($p < 0,000001$), 12 ($p < 0,000001$) y 28 ($p = 0,0001$), res-

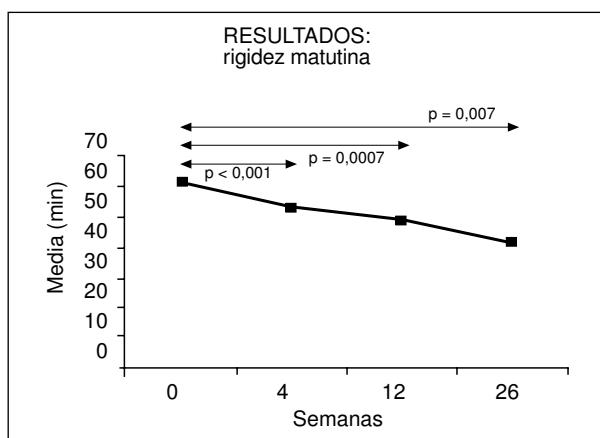


Figura 4. Evolución de la rigidez matutina.

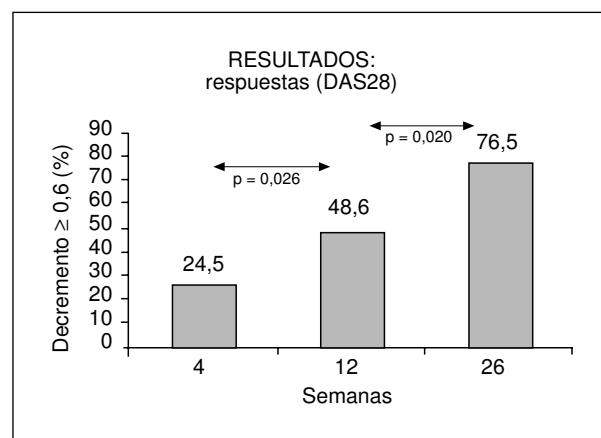


Figura 5. Porcentaje de descenso significativo en la puntuación DAS 28.

pecto de la puntuación inicial (semana 0), lo que indica que, en la opinión del médico, la actividad de la enfermedad disminuye ya en la semana 4 y el descenso se mantiene hasta la semana 28.

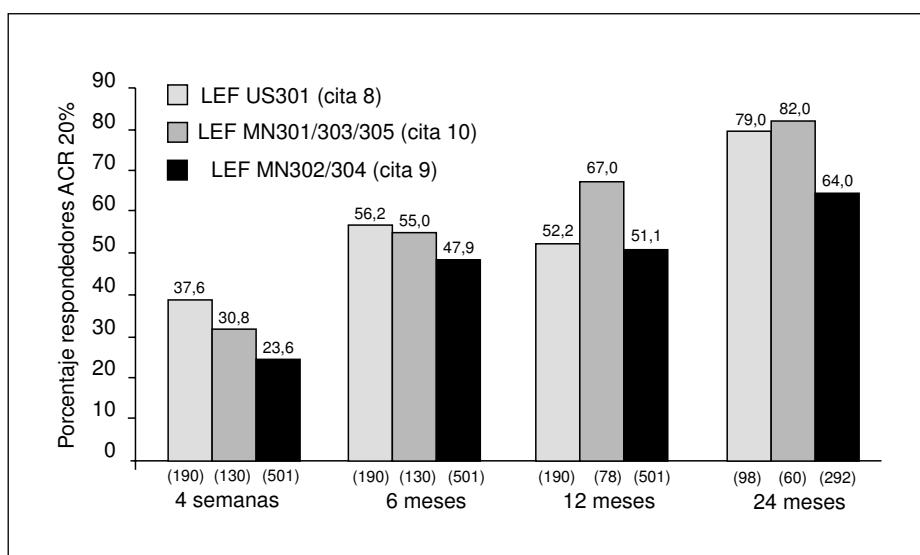
La valoración global de la actividad de la enfermedad según el paciente en la visita inicial fue de $6,7 \pm 1,3$ cm (rango, 1,0-9,0 cm) en la EAV. La mediana de puntuación en la EAV fue de 7,0 cm. Se aprecia una disminución significativa en las semanas 4 ($p = 0,00007$), 12 ($p = 0,0005$) y 28 ($p = 0,00008$), respecto de la puntuación inicial (semana 0), lo que indica que, en la opinión del paciente, la actividad de la enfermedad disminuye ya en la semana 4 y el descenso se mantiene hasta la semana 28.

La valoración global de la incapacidad funcional en la visita inicial fue de $1,351 \pm 0,577$ puntos (rango: 0,250-2,625 puntos) en la MHAQ. La mediana de la puntuación inicial fue de 1,375 puntos. Se aprecia

una disminución significativa en las semanas 4 ($p = 0,0001$), 12 ($p = 0,0001$) y 26 ($p = 0,0001$), respecto de la puntuación inicial (semana 0), lo que indica que la incapacidad funcional disminuye ya en la semana 4 y el descenso se mantiene hasta la semana 26.

La duración de la rigidez matutina (fig. 4) en la visita inicial fue de $59,8 \pm 73,0$ min (rango, de 0-8 h). La mediana de la rigidez matutina se situó 37,5 min. Se aprecia una disminución significativa en las semanas 4 ($p = 0,0002$), 12 ($p = 0,002$) y 26 ($p = 0,036$) respecto de la rigidez media inicial (semana 0).

El número medio de articulaciones dolorosas en la visita inicial fue de $15,2 \pm 6,4$ articulaciones (rango, 2-28 articulaciones). La mediana fue de 15 articulaciones. Se aprecia una disminución muy significativa en las semanas 4 ($p < 0,00001$), 12 ($p = 0,0096$) y 26 ($p = 0,00017$) respecto del número inicial (semana 0). El número medio de articulaciones infla-



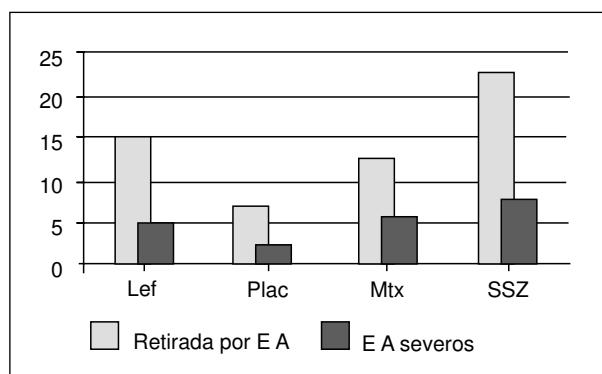


Figura 7. Tasas de retirada por efectos adversos (EA) en los estudios en fase 3 de la leflunomida (Lef) en relación con placebo (Plac) y otros comparadores activos: metotrexato (Mtx) y sulfasalicina (SSZ).

madas en la visita inicial fue de $10,2 \pm 6,5$ articulaciones (rango, 0-26 articulaciones). La mediana fue de 10 articulaciones. Se aprecia una significativa disminución en las semanas 4 ($p = 0,0003$), 12 ($p = 0,0002$) y 26 ($p = 0,016$), respecto del número inicial de articulaciones inflamadas (semana 0).

La puntuación DAS28 de la actividad de la enfermedad en la visita inicial fue de $6,31 \pm 0,92$ puntos (rango, 4,25-8,35 puntos). La mediana fue de 6,44 puntos. Se aprecia una disminución muy significativa en las semanas 4 ($p < 0,00001$), 12 ($p = 0,0001$) y 26 ($p < 0,00001$), respecto de la puntuación inicial (semana 0). Los porcentajes de respuesta significativa (descenso de la puntuación DAS28 de 0,6 puntos o más) se presentan en la figura 5.

La VSG media en la visita inicial fue de $38,4 \pm 23,2$ mm/h (rango, 3-114 mm/h). La mediana de VSG se situó 34 mm/h. No se aprecia una disminución significativa en las semanas 4 ($p = 0,781$) y 12 ($p = 0,187$), pero la reducción sí es significativa en la semana 26 ($p = 0,036$), respecto de la VSG media inicial (semana 0).

La PCR media en la visita inicial fue de $12,7 \pm 17,2$ (rango, 0,3-73,5). La mediana de PCR fue de 6. No se aprecia una disminución significativa en la semana 4 ($p = 0,873$), pero la reducción sí es significativa en las semanas 12 ($p = 0,027$) y 26 ($p = 0,023$), respecto de la PCR media inicial (semana 0).

El nivel de factor reumatoide (FR) medio en la visita inicial fue de $174,4 \pm 204,5$ (rango, 1-860). La mediana de FR se situó en 106. No se aprecia una disminución significativa en las semanas 4 ($p = 0,323$) y 12 ($p = 0,402$), pero la reducción sí es significativa en la semana 26 ($p = 0,022$), respecto del FR medio inicial (semana 0).

Los valores medios de la serie roja no varían de forma significativa a lo largo del estudio respecto del valor medio inicial. La cifra media de leucocitos en la visita inicial fue de $7.003 \pm 2.498/\mu\text{l}$ (rango, 3.510-15.440/ μl). Si bien existen algunas oscilaciones a lo largo del estudio, no se aprecian diferencias significa-

TABLA 2. Motivos de abandono del tratamiento

Paciente 1.	Aumento de transaminasas, eosinofilia, erupción
Paciente 2.	Aumento de transaminasas
Paciente 3.	Dolor e inflamación poliarticular, alopecia
Paciente 4.	Alopecia
Paciente 5.	Eficacia insuficiente
Paciente 6.	Diarrea, hipertensión arterial
Paciente 7.	Parestesias, epigastralgia
Paciente 8.	Aftas orales
Paciente 9.	Leucopenia
Paciente 10.	Cefalea, acúfenos, astenia

TABLA 3. Motivos de reducción de la dosis

Molestias gastrointestinales (un paciente)
Diarrea y cefalea (un paciente)
Aumento de transaminasas (un paciente)
Diarrea persistente (3 pacientes)
Causa desconocida (un paciente)

tivas en la semana 28 ($p = 0,232$) respecto del valor de leucocitos medio inicial (semana 0). La cifra media de plaquetas en la visita inicial fue de $297.000 \pm 89.002/\mu\text{l}$ (rango, 158.000-571.000/ μl). La mediana se situó en 277.000. No se aprecia una disminución es significativa en las semanas 4 ($p = 0,073$) y 12 ($p = 0,083$), pero la reducción sí es significativa en la semana 26 ($p = 0,029$), respecto del valor medio inicial (semana 0), si bien los valores medios se encuentran dentro de la normalidad en todas las evaluaciones. El valor medio de GOT en la visita inicial fue de $21,0 \pm 10,0 \text{ U/l}$ (rango: 9-61 U/l). La mediana de GOT se situó en 17 U/l. Si bien existen algunas oscilaciones a lo largo del estudio, no se aprecian diferencias significativas en la semana 4 ($p = 0,270$) ni a la 12 (0,055) respecto del valor medio de GOT inicial (semana 0), pero sí se produce un aumento significativo en la semana 26 ($p = 0,008$) respecto del valor medio de la visita inicial, aunque el valor alcanzado se encuentra dentro del rango de normalidad. La cifra media de GPT en la visita inicial fue de $29 \pm 19 \text{ U/l}$ (rango, 6-81 U/l). La mediana de GPT se situó en 25 U/l. No se aprecian diferencias significativas en las semanas 4 ($p = 0,469$), 12 ($p = 0,794$) y 26 ($p = 0,318$) respecto del valor medio de GPT inicial (semana 0).

Globalmente, 33 pacientes (34%) refirieron acontecimientos adversos (AA) en, al menos, una de las visitas. De éstos, 22 (66,7% de los pacientes con AA) comunicaron acontecimientos adversos sólo en una visita, otros 10 (30,3%) en dos visitas y uno (3,0%) en tres visitas.

Se registraron 10 abandonos (tabla 2) y en 7 casos se tuvo que reducir la dosis a 10 mg (tabla 3). En este estudio la leflunomida ha sido eficaz en el alivio de los síntomas y signos de la AR. La mejoría fue rápida y significativa en la media de las variables de desenlace establecidas para el seguimiento. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) se usan desde hace años de

forma empírica sin un mecanismo de acción claramente definido para muchos de ellos; sin embargo, existen importantes evidencias científicas del mecanismo de acción de la leflunomida a diversos niveles del ciclo celular que podría implicar a células T activadas y no a otras células en crecimiento de estirpe mielocítica o epitelial con síntesis de pirimidinas por vía alternativa¹². La terapia mantenida con FAME se presenta difícil, bien por falta de eficacia¹³, bien por toxicidad¹⁴. La leflunomida ha entrado recientemente en nuestro arsenal terapéutico no sólo con unos índices de eficacia tan válidos como los FAME más activos, sino con resultados consistentes entre los diferentes estudios que mejoran conforme se prolonga la duración del tratamiento (fig. 6). Su efecto protector para evitar o retrasar el daño radiológico en relación con placebo y comparadores activos también ha quedado señalado¹⁵. De igual forma existen estudios donde se demuestra su eficacia como fármaco activo para evitar el menoscabo funcional propio de la artritis reumatoide^{8,16}. Nuestros resultados concuerdan con los de la bibliografía en cuanto a rapidez de acción y tasa de respuesta, que ya es evidente en todos los parámetros a las primeras 4 semanas y se mantiene hasta los 6 meses. La toxicidad obligó en nuestro estudio a retirar la medicación en el 8% de las ocasiones y a disminuir la dosis en un 7% de casos. La ineeficacia obligó a la retirada en un 2%. En la figura 7 se exponen las tasas de retirada en los estudios en fase III de la molécula en relación con comparadores activos. Los datos obtenidos de este estudio observacional son alentadores ante una nueva alternativa terapéutica para la AR que es segura si se monitoriza correctamente y se siguen las indicaciones de la ficha técnica. Queda para un futuro el uso de combinaciones con otros FAME que deben evaluarse conforme existan evidencias en la bibliografía¹⁷⁻¹⁹.

Bibliografía

- Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29(4):494-500.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guideline for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-22.
- Dimitrijevic M, Bartlett RR. Leflunomide, a novel immunomodulating drug, inhibits homotypic adhesion of peripheral blood and synovial fluid mononuclear cells in rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 1996;45(11):550-6.
- Ruckemann 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.
- Greene S, Watanabe K, Braatz-Trulson J, Lou L. Inhibition of dihydroorotate dehydrogenase by the immunosuppressive agent leflunomide. *Biochem Pharmacol* 1995;50(6):861-7.
- Lang R, Wagner H, Heeg K. Differential effects of the immunosuppressive agents cyclosporine and leflunomide *in vivo*. Leflunomide blocks clonal T cell expansion yet allows production of lymphokines and manifestation of T cell-mediated shock. *Transplantation* 1995;59:382-9.
- Dimitrova P, Skapenko A, Schleyerbach R, Herrmann M, Kalden JJ, Schul Zekopka H. Immunomodulatory functions of leflunomide: Inhibition of T helper (Th)1 cell activation and promotion of Th2 differentiation. *Actas del ACR 65th Annual Scientific Meeting* [póster 983].
- 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;44:1984-92.
- Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomar B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:655-65.
- Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, Van de Putte LB, Larsen A, Kviven 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;60:913-23.
- Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre Leflunomida (Arava®). Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Ref.: 2001/01. 13 de marzo de 2001.
- Walker AM, Funch D, Dreyer NA, Tolman KG. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36(3):329-35.
- 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.
- Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 1994;37(10):1487-91.
- Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Longterm drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second line drugs and prednisone. *J Rheumatol* 1992;19(12):1885-94.
- Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich 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 Investigation Group. Arthritis Rheum* 2000;43(3):495-505.
- Strand V, Tugwell P, Bombardier C, Maetzel A, Crawford B, Dorrier C, et al. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigation Group. Arthritis Rheum* 1999;42(9):1870-8.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42(7):1322-8.
- Kremer J, Genovese M, Cannon GW, Cadwell J, Cush J, Weisman M, et al. Combination of leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis failing mtX monotherapy. *Arthritis Rheum* 2000;43:S224. An open-label extension study ACR 65th Annual Scientific Meeting [póster 549].
- Douglas M, Emery P, Lemmel EM, Rodríguez de la Serna A, Zerbini CAF, Antoine C, et al. Maintenance rate of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis: RELIEF 1-year data. En ACR 65th Annual Scientific Meeting [póster 722].