

PAPEL DE LA LEFLUNOMIDA EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO Y FÁRMACOS BIOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Dr. Jesús Tornero Molina

Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario de Guadalajara

Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá. Madrid

• INTRODUCCIÓN

La leflunomida (LEF) es un fármaco sintético de bajo peso molecular. Fue desarrollado específicamente para la inmunosupresión, ya que posee propiedades modificadoras de la enfermedad en modelos de artritis por adyuvante¹. Posteriormente han sido múltiples los modelos animales y de trasplantes de órganos en los que la LEF ha mostrado su capacidad para disminuir la inflamación y evitar el rechazo². Esto ha permitido su registro para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y la artritis psoriásica. Desde el año 1998, en que se autorizó su comercialización por la Food and Drug Administration, multitud de pacientes se han beneficiado de su eficacia^{3,4}.

La LEF es la N-(4-trifluoromethylphenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxamina (C₁₂H₉F₃N₂O₂), un derivado isoxazólico⁵. Tras su ingesta oral más del 99 % de la dosis administrada se convierte rápidamente en la submucosa de la pared intestinal, en el plasma y en el hígado en su metabolito activo: el derivado M1, malononitriloamida A77 1726, o teriflunomida, el cual se une con gran afinidad a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina^{6,7}. La teriflunomida tiene un efecto antiproliferativo, al inhibir la síntesis *de novo* de las pirimidinas, a través de la inhibición de la enzima dihydroorotato deshydrogenasa (tabla 1). Con ello se impide la activación de los linfocitos T, hallazgo patológico habitual en los pacientes con AR⁸⁻¹⁰. La LEF también tiene una capacidad inhibitoria de las tirosincinasas¹¹.

Tabla 1. Mecanismos de acción de la leflunomida: efectos subsiguientes a la administración del fármaco⁵⁻⁹

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 tirosincinasas
Inhibición de la expresión génica del NFκB
Inhibición de la expresión de la IL-1β
Inhibición de la producción de metaloproteinasas
Inhibición de la síntesis de dUMP

Aproximadamente el 50 % de la LEF ingerida se absorbe en el tracto gastrointestinal y el resto se elimina por las heces. El A77 1726 tiene una vida media corta. Sus metabolitos encontrados en la orina, tales como los conjugados con glucurónidos o los derivados oxanílicos, pueden detectarse, sin embargo, hasta 36 días después de haberse suspendido la administración del fármaco.

Aproximadamente dos tercios de M1 se excretan en heces y un tercio en la orina. La LEF alcanza su estado de equilibrio en 7 semanas cuando se administra en dosis de 20 mg diarios. Su vida media es de 15-18 días debido a su circulación enterohepática y su reciclado biliar. Este es el comportamiento de la LEF después de administrar una dosis de carga de 100 mg diarios durante 3 días, seguidos por 20 mg/día, una forma de dosificación inicialmente empleada, tras su registro, que hoy resulta poco utilizada^{12,13}.

El metabolito M1 o teriflunomida se une rápidamente al carbón activado o a la colestiramina. Por eso, en pacientes que desarrollan un acontecimiento adverso por la LEF, la administración de 8 g de colestiramina tres veces al día durante 2 días origina una reducción del 65 % de los niveles plasmáticos del fármaco y puede contribuir a aliviar el efecto secundario. De la misma forma, las mujeres que han ingerido LEF y desean quedarse embarazadas deberían tomar colestiramina durante 11 días para conseguir un lavado completo de este agente terapéutico, ya que en caso de no hacerlo podría ser necesario esperar hasta dos años^{14,15}.

Aunque el M1 puede inhibir la isoenzima 2C9 del citocromo P450, no se han descrito grandes interacciones medicamentosas de la LEF. La warfarina, la tolbutamida, la difenilhidantoína y muchos fármacos antiinflamatorios no esteroideos se metabolizan por esta vía. Sin embargo, dado que la fracción libre de estos fármacos está por debajo de la CI50 de esta enzima, parece poco probable que el hecho anterior tenga repercusión clínica^{13,16}.

Las recomendaciones iniciales aconsejaban empezar la administración de la LEF utilizando

una dosis de carga de 100 mg diarios durante 3 días, seguidos de 20 mg/día para el mantenimiento. Posteriormente, algunos ensayos clínicos no encontraron ningún incremento en la eficacia con esta pauta frente al inicio con la dosis de 20 mg/día. Esto, unido a un mayor porcentaje de interrupciones del fármaco si se utilizaba la dosis de carga, hizo que se abandonara esta práctica de dosificación terapéutica^{5,17}.

Un ensayo clínico de fase III, de 52 semanas de duración, comparó en pacientes con AR la LEF con metotrexato (MTX) y placebo¹⁸. La LEF se inició con una dosis de carga de 100 mg diarios durante 3 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 semana 9. Se incluyeron 482 sujetos. Un análisis por intención de tratar obtuvo respuestas ACR (American College of Rheumatology) 20 del 52 % en el grupo LEF frente a 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 %, 23 % y 8 % para los grupos LEF, MTX y placebo, respectivamente ($p < 0,001$ para los grupos de LEF y MTX frente a placebo). Una extensión a 2 años de este estudio confirmó el mantenimiento de la eficacia de la LEF, con una respuesta ACR 50 del 56 % al cabo de este período de tratamiento¹⁹. La mejoría del índice de discapacidad funcional Health Assessment Questionnaire (HAQ) 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 LEF frente a placebo ($p < 0,001$)²⁰. Otros estudios compararon LEF y sulfasalazina (SSZ)²¹ y LEF con MTX²². Estos protocolos han permitido confirmar la eficacia clínica de la LEF y su capacidad de retrasar la progresión del daño estructural radiológico en pacientes con AR (tabla 2).

Los efectos secundarios de la LEF más frecuentemente descritos en los ensayos clínicos incluyen^{17,24}:

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

Estudio (año)	N.º pacientes	Diseño	Dosificación	Comparadores	Respuestas ACR 20, 50, 70 (%)	Seguimiento (meses)
Strand et al., 1999 ¹⁸	482	Doble-ciego, aleatorizado, controlado con placebo	LEF 100 mg 3 días y luego 20 mg/día MTX 7,5-15 mg/semana PL	LEF MTX PL	52, 34, 20 46, 23, 9 26, 8, 4	12
Cohen et al., 2001 ¹⁹	199	Doble-ciego aleatorizado	LEF 10-20 mg/día; MTX 15-20 mg/sem	LEF MTX	79, 56, 26 67, 43, 20	12
Smolen et al., 1999 ²¹	358	Doble-ciego, aleatorizado, controlado con placebo	LEF 100 mg 3 días y luego 20 mg/día SSZ 2 g/día PL	LEF SSZ PL	55, 33, NR 56, 30, NR 29, 14, NR	6
Scott et al., 2001 ²²	168	Doble-ciego aleatorizado	LEF 20 mg diarios SSZ 2 g/día	LEF SSZ PL/SSZ	82, 52, 25 60, 25, 17 NR, NR, NR	24
Emery et al., 2000 ²³	999	Doble-ciego aleatorizado	LEF 100 mg 3 días y luego 20 mg/día MTX 7,5-15 mg/semana	LEF MTX	50, NR, NR 65, NR, NR	24

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

a. Síntomas gastrointestinales²⁵: diarrea (17 %), dispepsia, náusea (9 %), vómitos, dolor abdominal (5 %) y úlceras orales; la diarrea es el más frecuente, se presenta habitualmente en los tres primeros meses y puede ceder de manera espontánea.

b. Elevación de los niveles séricos de transaminasas (5-10 %)²⁶: es bastante común en los ensayos clínicos y aparece tanto en la monoterapia de LEF como en la terapia combinada; la mayoría de las veces la elevación es de ALT, no alcanza dos veces el límite superior de la normalidad y se resuelve con la reducción de la dosis.

c. Otros acontecimientos adversos: reacciones alérgicas leves, alopecia reversible (10 %), infecciones, erupción cutánea (10 %), pérdida de peso e hipertensión arterial (en el 10 % se produce una elevación de las cifras tensionales y en el 2 % la aparición *de novo* de hipertensión arterial).

A pesar de todos los efectos secundarios, los sujetos que recibieron LEF en los ensayos clínicos no interrumpieron el tratamiento con mayor frecuencia que los que ingerían el placebo, pro-

blemente debido a un mejor control de la enfermedad en las ramas de tratamiento activo^{17,24}.

La LEF está contraindicada durante el embarazo y la lactancia de la mujer. Se le ha asignado una categoría X, ya que estudios animales han demostrado su capacidad para desarrollar teratogenicidad y letalidad embrionaria²⁷. Si una mujer en tratamiento con LEF desea procrear, debería demostrarse que no queda en su suero ninguna traza de teriflunomida antes de la concepción. Adicionalmente, se recomienda evitar la LEF en sujetos con infecciones bacterianas activas, tuberculosis (excepto en la enfermedad latente, donde se recomienda la quimioprofilaxis), infección activa por virus herpes zóster-varicela o si existe una infección sistémica por hongos^{17,24}.

La farmacovigilancia poscomercialización de la LEF ha añadido a todo lo anterior dos problemas especiales de seguridad: la hepatitis fulminante²⁸ y la neumopatía intersticial/fibrosis pulmonar^{29,30}.

• TERAPIA COMBINADA CON METOTREXATO

Los fármacos clásicos sintéticos modificadores de la enfermedad (FAMEcs) constituyen la base

Tabla 3. Leflunomida + metotrexato frente a monoterapia con metotrexato en la artritis reumatoide. Resultados a seis meses. Revisión sistemática³²

Variable	Riesgo comparativo ilustrativo IC 95 %		Efecto relativo IC 95 %	N.º de pacientes N.º de estudios	Calidad de la evidencia Grado	Diferencias absolutas NNT (IC 95 %)
	Riesgo asumido	Riesgo correspondiente IC 95 %				
	Control	LEF ± FAMECs				
Respuesta ACR 50	60 por 1000	261 por 1000 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 1000 56 a 270	1,82 0,83-3,57	263 (1 estudio)	+++ Moderada	Diferencia absoluta de riesgos: 5 % (1 a 20 %) NNH: 17 (no estadísticamente significativo)

ACR: American College of Rheumatology; EAV: escala analógica visual; FAMECs: fármacos clásicos sintéticos modificadores de la enfermedad; HAQ: Health Assessment Questionnaire; IC: intervalo de confianza; LEF: leflunomida; NNH: número de pacientes que hay que tratar para desencadenar un efecto secundario; NNT: número de pacientes que hay que tratar para obtener el beneficio terapéutico.

del manejo terapéutico de los pacientes con AR. La Liga Europea contra el Reumatismo (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, EULAR recomienda una dosificación de 20 mg/día sin dosis de carga. En esta situación, además, 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 paciente³¹.

Una revisión sistemática reciente ha analizado la eficacia de LEF + MTX frente a MTX o LEF en monoterapia en pacientes con AR. Se recopilaron estudios publicados hasta junio de 2008 (tabla 3)³². Se incluyeron cuatro estudios que compararon LEF + MTX con MTX y un estudio que comparó LEF con LEF + MTX.

• **EFICACIA DE LEFLUNOMIDA + METOTREXATO, COMPARADA CON METOTREXATO (TABLAS 3 Y 4)³³⁻³⁶**

Un número significativamente mayor de pacientes con AR alcanzan respuestas ACR 20, 50 y 70 a las 24 semanas con la combinación MTX + LEF, comparados con la monoterapia con MTX. El riesgo relativo (RR) para conseguir una respuesta ACR 20 fue de 0,42 (intervalo de confianza [IC] al 95 %: 0,20-0,63), el de una respuesta ACR 50 fue de 0,23 (IC 95 %: 0,11-0,48) y el de una respuesta ACR 70 fue de 0,23 (IC 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,

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, 2014 ⁵²	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, 2002 ³⁴	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, 2017 ⁵³	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; i.v.: intravenoso; LEF: leflunomida; MTX: metotrexato; RTX: rituximab; SSZ: salazopirina.

en los sujetos que recibían la combinación LEF + MTX a las 24 semanas: la diferencia ponderada de las medias fue de -7,6 articulaciones dolorosas (IC 95 %: -10,59 a -4,61) y la de articulaciones inflamadas fue de -3,6 articulaciones (IC 95 %: -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.

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 escala analógica visual (EAV) fue de -16,9 mm (IC 95 %: -23,7 a -10,1). La combinación de LEF y MTX redujo los niveles séricos de 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 95 %: -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 95 %: -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 comparación 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: a) tamaño muestral mayor o igual de 50 individuos por grupo, b) adecuado diseño del ciego para pacientes y evaluadores, c) tratamiento adecuado de las pérdidas e interrupciones de los estudios (imputaciones adecuadas en más del 80 % de las pérdidas de seguimiento) y d) ocultación adecuada de las asignaciones de tratamiento.

• EFICACIA DE LEFLUNOMIDA + METOTREXATO, COMPARADA CON LEFLUNOMIDA³⁷

Las respuestas EULAR buena, moderada y sin respuesta, y las tasas de remisión 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.

- **SEGURIDAD DE LA TERAPIA COMBINADA**

- LEFLUNOMIDA + METOTREXATO³³⁻³⁷

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 95 %: 1,61 a 17,71) y alopecia (RR 8,0, IC 95 %: 1,02 a 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 95 %: 1,29 a 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 SULFASALAZINA**

En el estudio RELIEF (Rheumatoid arthritis Evaluation of Leflunomide further insights into its efficacy)³⁸ los individuos recibieron inicialmente LEF durante 6 meses. Aquellos que presentaron una

respuesta inadecuada de acuerdo con el índice de actividad DAS28 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 Y AGENTES BIOLÓGICOS^{39,40}**

- **LEFLUNOMIDA FRENTE A LA TERAPIA BIOLÓGICA**

Las respuestas ACR 20, 50 y 70 en pacientes tratados con antifactor de necrosis tumoral (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 (RR 3,75, IC 95 %: 1,35 a 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 3,3 articulaciones (IC 95 %: 1,88-4,72) y para el de articulaciones inflamadas fue de 1,4 articulaciones (IC 95 %: 0,22-2,58).

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

El cambio medio desde la situación basal en el índice DAS28 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 95 %: 0,43 a 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 95 %: 0,38 a 7,39). Aunque la terapia combinada anti-TNF + MTX produce mayor número de casos de baja actividad de la enfermedad según EULAR (DAS28 < 3,2), el número de pacientes tratados con LEF con actividad EULAR moderada o alta no es diferente de los que reciben anti-TNF + MTX.

• **LEFLUNOMIDA + TERAPIA BIOLÓGICA FRENTE A**

MONOTERAPIA CON ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL

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

El número de pacientes que cumplieron los criterios 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 a 0,93). La calidad de toda esta información es de categoría plata.

• **TERAPIA COMBINADA LEFLUNOMIDA + FÁRMACO**

ANTIRREUMÁTICO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD BIOLÓGICO

Cuando MTX está contraindicado, es ineficaz o produce intolerancia, es preciso disponer de

otros FAME, que, como MTX, cuando se combinan con los tratamientos biológicos mejoren la eficacia de estos, con un similar perfil de seguridad. Se trata de buscar la existencia de FAMEcs 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 FAMEcs mejor y más ampliamente estudiado en combinación con terapias biológicas.

Se han publicado diferentes estudios que evalúan la eficacia de FAME distintos de MTX combinados con tratamientos biológicos anti-TNF, anti-CD20 (rituximab [RTX]) y anti-IL6 (tocilizumab [TCZ]). La mayoría son estudios de cohortes.

• **COMBINACIONES CON ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL**

Existe un estudio observacional longitudinal⁴¹ de una cohorte poblacional suiza de 1218 pacientes seguidos durante 17 meses que analiza diferentes combinaciones de tratamiento: MTX + anti-TNF (n = 842), LEF + anti-TNF (n = 260) y otros FAME + anti-TNF (n = 116). No encuentra diferencias significativas entre las combinaciones de anti-TNF con los tres grupos de FAME en cuanto a progresión de daño radiográfico, discapacidad funcional medida por HAQ 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 FAME son tan eficaces y seguros como MTX en combinación con distintos anti-TNF.

Un ensayo clínico prospectivo⁴², 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 anti-TNF (etanercept [ETN], ADA e interferón [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 DAS28 entre los 2 grupos y los 6 subgrupos ($p = 0,29$): el grupo 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 $\text{DAS28} < 2,6$) fue alcanzada por 13 pacientes (21,6 %) en el grupo MTX + anti-TNF y 10 (16,6 %) en el grupo LEF + anti-TNF.

Dentro de la cohorte de pacientes incluida en el registro alemán de biológicos RABBIT, se evaluaron 1760 pacientes tratados con anti-TNF (ADA, ETN o IFN) en combinación con MTX ($n = 1375$) o LEF ($n = 394$) durante un período de seguimiento de 36 meses⁴³. 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 3 años fueron similares para los dos FAME en tratamiento combinado.

Un estudio de cohortes del registro de biológicos de la Sociedad Británica de Reumatología⁴⁴ no encontró tampoco diferencias significativas en AR de larga evolución, graves y refractarias a varios FAME 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 FAME, después de 6 meses de seguimiento en el grupo de tratamiento combinado con MTX frente a tratamiento combinado con otros FAME (*odds ratio* 1,04; IC 95 % 0,71 a 1,53).

Sin embargo, en un estudio de cohortes holandés, con una muestra total de 1933 pacientes que iniciaban su primer anti-TNF, provenientes del registro biológico DREAM⁴⁵, que comparó la efectividad y la supervivencia de seis grupos de tratamiento durante 12 meses: anti-TNF en monoterapia ($n = 320$), anti-TNF + MTX ($n = 919$), anti-TNF + LEF ($n = 80$), anti-TNF +

SSZ ($n = 103$), anti-TNF + otros FAME ($n = 99$) y anti-TNF + MTX + otros FAME ($n = 412$), 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 cohortes^{46,47} que evalúan la situación en pacientes que reciben RTX. En uno de ellos⁴⁶ se analiza la información agrupada de 2265 pacientes procedentes de diez registros europeos. Se comparó la efectividad y la seguridad de RTX en monoterapia ($n = 506$) y en combinación con MTX ($n = 1195$) y LEF ($n = 177$). El porcentaje de pacientes que alcanzaron una buena respuesta EULAR a los 6 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 AA fue similar entre los tres grupos.

Una explotación de datos del registro RABBIT⁴⁷ en 907 pacientes con AR que no habían recibido previamente MTX comparó tres grupos de tratamiento (RTX + MTX, RTX + LEF y RTX monoterapia), durante un período mayor, de 3 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 período 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.

• COMBINACIÓN CON TOCILIZUMAB

Por lo que respecta a TCZ, un estudio de cohortes español⁴⁸ comparó su eficacia combinado con MTX frente a la combinación con LEF. Se incluyeron 91 pacientes en los que se analizó eficacia y seguridad durante un seguimiento de 6 meses. La puntuación DAS28 mejoró en

2,23 ± 1,38 con TCZ + MTX y en 2,17 ± 1,43 con TCZ + LEF. El porcentaje de pacientes en remisión (medido por DAS28-VSG < 2,6, SDAI ≤ 3,3, CDAI ≤ 2,8 y criterios ACR-EULAR de 2010) fue similar entre los grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en efectos adversos.

- **LEFLUNOMIDA FRENTE A METOTREXATO EN COMBINACIÓN CON FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD BIOLÓGICOS**

Finalmente, una revisión sistemática con un meta-análisis⁴⁹ comunicado 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 fármaco biológico modificador de la enfermedad (FAMEb) en la AR, cuál es el mejor FAME 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 de ACR y 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 FAME sintético distinto de MTX + FAME biológico/Jakinib.

Se identificaron 3842 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 95 %: 1,25-1,70; p < 0,001). También se observan, para el RTX, menos acontecimientos adversos cuando se combina con la LEF que con el MTX (RR = 0,73, IC 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 FAME 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 6 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 FAME sintético.

Los datos con abatacept, TCZ o Jakinib son insuficientes para establecer conclusiones.

Es preciso recordar que, como en los estudios de cohortes presentados, 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 4)⁵⁰. 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 FAME y biológicos previos.

Indudablemente son necesarios más estudios aleatorizados para definir el papel del tratamiento combinado de biológicos con LEF y sobre todo con otros FAMEcs, 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 mejoría clínica en pacientes con AR, sin un mayor riesgo de efectos secundarios⁵¹.

- **CONCLUSIONES**

1) 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 fármacos³².

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)⁵⁰. 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 plazo⁵⁰.

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 médico.

2) Muchos agentes biológicos, especialmente los agentes anti-TNF, necesitan ser combinados con un FAME 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 FAMEcs, incluyendo fundamentalmente la LEF, que resultaran de igual o superior efectividad.

La combinación de anti-TNF + LEF resulta igual de efectiva que la combinación de anti-TNF + MTX valorada por DAS28⁴¹⁻⁴³, discapacidad funcional HAQ^{41,42}, respuesta ACR⁴², respuesta EULAR^{43,44} y progresión radiológica⁴¹.

La combinación de RTX + LEF resulta igual o más efectiva que la combinación de RTX + MTX valorada por DAS28⁴⁸; y más efectiva valorada por HAQ y respuesta EULAR⁴⁸.

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 aguda⁴⁹.

3) Con respecto a la utilidad terapéutica de la LEF en el manejo de la AR, la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Reumatolo-

gía en su última versión actualizada⁵¹ expone en sus recomendaciones que:

- a. En pacientes con AR y fracaso a MTX en monoterapia, se recomienda indistintamente el uso de terapia combinada con FAME convencionales o un tratamiento biológico, en función de las características del paciente.
- b. En pacientes con AR e indicación de tratamiento biológico que presentan contraindicación o intolerancia a MTX, se aconseja LEF en combinación con terapia biológica.

• BIBLIOGRAFÍA

1. Bartlett RR, Schleyerbach R. Immunopharmacological profile of a novel isoxazol derivative, HWA 486, with potential antirheumatic activity-I. Disease modifying action on adjuvant arthritis of the rat. *Int J Immunopharmacol* 1985;7:7-18.
2. Drosos A. Methotrexate intolerance in elderly patients with rheumatoid arthritis: what are the alternatives? *Drugs Aging* 2003;20(10):723-36.
3. Case JP. Old and new drugs used in rheumatoid arthritis: a historical perspective. Part 2: the newer drugs and drug strategies. *Am J Ther* 2001;8(3):163-79.
4. Cush JJ. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;30(2):237-55.
5. Ranganath VK, Furst DE. Disease-modifying antirheumatic drug use in the elderly rheumatoid arthritis patient. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33:197-217.
6. Manna SK, Aggarwal BB. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor-kappa B activation and gene expression. *J Immunol* 1999;162:2095-102.
7. Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1998;53:20-6.
8. Ruckermann 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.
9. 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;275:1043-9.
10. Prakash A, Jarvis B. Leflunomide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999;58(6):1137-64.
11. 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;159:167-74.
12. Siva C, Eisen SA, Shepherd R, Cunningham F, Fang MA, Finch W, et al. Leflunomide use during the first 33 months after Food and Drug Administration approval: experience with a national cohort of 3,325 patients. *Arthritis Rheum* 2003;42:745-51.

13. Rozman B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:421-30.
14. Chong AS, Huang W, Liu W, Luo J, Shen J, Xu W, et al. In vivo activity of leflunomide: pharmacokinetic analyses and mechanism of immunosuppression. *Transplantation* 1999;68:100-9.
15. Weinblatt M, Kremer J, Coblyn J, 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;42:1322-8.
16. Li J, Yao H, Jin Y, Zhang YF, Li CY, Li YH, et al. Pharmacokinetics of leflunomide in Chinese healthy volunteers. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23:551-5.
17. Keen HI, Conaghan PG, Tett SE. Safety evaluation of leflunomide in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:581-8.
18. 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;159:2542-50.
19. 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. *Arthritis Rheum* 2001;44:1984-992.
20. 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. *Arthritis Rheum* 1999;43:495-505 [erratum: *Arthritis Rheum* 2000;43:1345].
21. 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. *Lancet* 1999;353:259-66.
22. 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;60:913-23.
23. 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;39:655-65.
24. Alcorn N, Saunders S, Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf* 2009;32:1123-34.
25. van Riel PL, Smolen JS, Emery P, et al. Leflunomide: a manageable safety profile. *J Rheumatol Suppl* 2004;71:21-24.
26. Van Roon EN, Jansen TL, Houtman NM, Spoelstra P, Brouwers JR. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: incidence and severity of hepatotoxicity. *Drug Saf* 2004;27:345-52.
27. Cassina M, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Jimenez JL, et al. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. *Arthritis Rheum* 2012;64:2085-94.
28. Sevilla-Mantilla C, Ortega L, Agúndez JA, Fernández-Gutiérrez B, Ladero JM, Díaz-Rubio M. Leflunomide induced acute hepatitis. *Dig Liver Dis* 2004;36(1):82-4.
29. Takeishi M, Akiyama Y, Akiba H, Adachi D, Hirano M, Mimura T. Leflunomide-induced acute interstitial pneumonia. *J Rheumatol* 2005;32:1160-3.
30. Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1435-9.
31. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chazidionysiou 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. 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;(1):CD002047.
33. Amit M, Rakhee M. A comparative 3-year clinical study of combined leflunomide and methotrexate vs methotrexate alone as DMARD in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2006;9 Suppl 1:A190.
34. 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;31:1521-31.
35. Lao ZY, Ni LQ, Zhang ZF, Zhou JL, Chen L, Zhang F, et al. Leflunomide in treating rheumatoid arthritis: a double-blind study. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies* 2001;20:94-7.
36. Amit M. A comparative 2-year clinical study of combined leflunomide and methotrexate vs methotrexate alone as DMARD in rheumatoid arthritis. Abstract book, the 11th APLAR meeting, Jeju, South Korea. Seoul, Sep 2004:2093.
37. 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;60:318-26.
38. 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;30:2572-9.
39. 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: 641-7.
40. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004;63 Suppl 1:278.
41. 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.
42. 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 [Internet]* 2010;29(5):517-24.
43. 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.
44. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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 (Hoboken)* 2014;66(11):1627-33.
 48. Narvaez J, Diaz-Torne C, Magallares B, Hernandez 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.
 49. Decarriere G, Barnetche 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]. *Arthritis Rheumatol* 2018;70 (suppl 10).
 50. 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* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.07.016>.
 51. Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2019.
 52. 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 (Oxford)* 2014;53:1984-919.
 53. 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 Musculoskeletal Disord* 2017;18:310.