

BOLETIN

FARMACOTERAPEUTICO

VALENCIANO



SUMARIO:

EFICACIA CLINICA Y SEGURIDAD DE LEFLUNOMIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....41

EFICACIA CLINICA Y SEGURIDAD DE LEFLUNOMIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La leflunomida es un nuevo inmunomodulador cuya indicación exclusiva es el tratamiento como fármaco modificador del curso de la enfermedad (FME) en la artritis reumatoide (AR). En varios estudios multicéntricos ha demostrado tener una eficacia y tolerabilidad similar o mejor que el metotrexato, que es actualmente el fármaco patrón en esta enfermedad. Recientemente se han comunicado varios casos fatales por hepatopatía durante el tratamiento con leflunomida, aunque en la mayoría de ellos existían factores de confusión que hacen muy difícil establecer una relación causa-efecto. Sin embargo, la impresión general es que, prescrito por médicos especialistas y siempre que se realicen los adecuados controles clínicos y analíticos, leflunomida es un fármaco eficaz y seguro para el tratamiento de la AR, con un perfil de seguridad no inferior a otras terapias utilizados habitualmente para esta enfermedad.

Palabras clave: Leflunomida, Artritis reumatoide, Eficacia, Reacciones adversas.

¿Qué es la artritis reumatoide?

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de una sinovitis crónica, simétrica y erosiva de pequeñas y grandes articulaciones periféricas que puede evolucionar hacia la destrucción y discapacidad de las mismas.

Clínicamente su inicio suele ser insidioso y crónico manifestándose con dolor y tumefacción articular en forma de calor y eritema de predominio en manos y pies, con sensación de rigidez matutina de las articulaciones implicadas. Sólo un 10% de los pacientes presentan un inicio agudo de la enfermedad.

La AR es una enfermedad de por vida con una duración media global de 20-30 años. Es la causa más frecuente de artritis inflamatoria sistémica crónica con una prevalencia mundial del 1%. Su pico de incidencia es alrededor de los 40 años de edad, afectando por tanto a la generación más activa. Se ha demostrado que casi el 50% de pacientes con AR no trabajan a los 10 años del inicio de la enfermedad. Las consecuencias a largo plazo de la AR son:

- Deformidad articular progresiva
- Discapacidad funcional grave
- Aumento en la morbilidad asociada
- Mortalidad aumentada

Tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Actualmente, el tratamiento de la artritis reumatoide se centra en 2 objetivos:

1. Control del dolor y la inflamación mediante los denominados fármacos modificadores de los síntomas.
2. Control de la progresión de la artritis mediante los fármacos modificadores de la enfermedad.

1. Fármacos modificadores de los síntomas.

• *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*
Son fármacos encargados de reducir el dolor y la inflamación articular. Su inicio de acción es rápido debiéndose mantener al menos durante 3 semanas

para determinar de forma eficiente su poder terapéutico. Su utilización debe realizarse con precaución en pacientes ancianos, pacientes con úlcera gastro-intestinal, insuficiencia renal, hepatopatía crónica, insuficiencia cardíaca o hipertensos.

Glucocorticoides

Su mayor efecto clínico parece obtenerse en relación a la rigidez matutina y en relación a los síntomas sistémicos de la enfermedad. Actualmente se acepta que dosis bajas de corticoides (prednisona 5-7,5 mg/día o deflazacort 7,5 mg) presentan un beneficio superior a sus riesgos, por lo que son utilizados para ayudar al control del dolor y mejorar la capacidad funcional del paciente. Se recomienda la dosis única matutina y tratamiento concomitante con suplementos de calcio y vitamina D e incluso profilaxis con difosfonatos si se administran dosis más altas de corticoides.

2. Fármacos modificadores de la enfermedad (FME)

- Son considerados los fármacos inductores de remisión o al menos encargados de frenar la progresión de la enfermedad.
- En España y dentro de los FME clásicos se encuentran disponibles las sales de oro, la D-penicilamina, la sulfasalazina, la cloroquina y el metotrexato.
- A corto plazo, todos ellos pueden conseguir una remisión generalmente parcial de la enfermedad. Su beneficio a largo plazo en la evolución de la enfermedad es cuestionado.
- Actualmente se acepta el criterio de que la artritis reumatoide debe ser tratada de la forma más precoz posible mediante los FME.
- Ante una respuesta inadecuada a la monoterapia, se debe valorar de forma inmediata la conveniencia de la implantación de una terapia combinada. Considerando al metotrexato el FME de referencia, se aconseja su uso combinado con ciclosporina, cloroquina o sulfasalazina.
- Es obligado mencionar las terapias más innovadoras que ya se están introduciendo para el tratamiento de la

enfermedad y que se basan en la actuación sobre diferentes dianas del sistema inmune.

Fármacos como leflunomida¹, ciclosporina, etanercept, infliximab o los antagonistas del receptor de la IL-1 responden a esa inquietud y necesidad con que los reumatólogos nos enfrentamos día a día a la enfermedad con el deseo y la esperanza de conseguir su control y remisión.

¿Qué es la leflunomida?

La leflunomida (LFN) (comercialmente Arava®, Aventis S.A) es un derivado isoxazólico en forma de profármaco que después de su absorción se transforma en la forma activa A77-1726². Su larga vida media de varios meses explica la persistencia del producto en tejido graso durante al menos dos o tres meses tras su administración. Por ello, ante efectos adversos es preciso un lavado con colestiramina para asegurar una rápida eliminación del producto.

Su efecto inmunomodulador se debe a la capacidad de actuar a nivel de la enzima dihidro-orotato deshidrogenasa (DHODH) inhibiendo de forma reversible la síntesis de novo de las pirimidinas y produciendo la activación del protooncogen p52 que induce la inhibición de la duplicación celular de los linfocitos T activados³.

Asimismo, inhibe la IL-2, la adherencia de los leucocitos al endotelio y aumenta la producción de TGF-beta 1.

Últimamente ha demostrado también un efecto antiinflamatorio directo asociado a su propia actividad, debido a su poder inhibidor sobre la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

El hecho de que la leflunomida sea un inmunorregulador y no un inmunosupresor inespecífico implica que su efecto se ejerce específicamente sobre los linfocitos auto-reactivos. Esto explica que su eficacia terapéutica no se asocie necesariamente con una mayor incidencia de procesos infecciosos, ya que sus efectos deplecionantes sobre leucocitos y plaquetas son mucho más limitados. Asimismo, la seguridad del producto aumenta al existir una vía alternativa de síntesis de pirimidinas,

no afectada por leflunomida y que se utiliza en células en fase de síntesis del ADN poco activa

Actualmente, la leflunomida es una especialidad de diagnóstico hospitalario siendo su posología de 100 mg/día durante los 3 primeros días de tratamiento para pasar posteriormente a dosis de mantenimiento de 20 mg/día.

Eficacia clínica de la leflunomida en la artritis reumatoide

Existen varios ensayos clínicos publicados, multicéntricos, doble ciego y aleatorizados que demuestran la eficacia y buena tolerancia de la leflunomida en la AR.

1.- Estudio multinacional comparativo con sulfasalazina (SFZ) y placebo.

Estudio controlado con placebo y a doble ciego en 358 pacientes con AR, evaluando eficacia clínica, efecto sobre la capacidad funcional y progresión radiográfica de las lesiones durante 6 meses de tratamiento con LFN (133 enfermos) respecto a SFZ (133) y placebo (92).

El estudio demuestra que la eficacia clínica de LFN y SFZ fue similar y en ambos casos superior al placebo. Sin embargo, la respuesta terapéutica a la LFN fue más rápida ya que a las 4 semanas el porcentaje de pacientes que había alcanzado una respuesta ACR-20 (un indicador de eficacia que implica una mejoría del 20% en varios parámetros clínicos) con LFN fue del 48% frente al 39% de la SFZ y un 20% del grupo placebo.

La determinación en la mejoría de la capacidad funcional se realizó mediante la utilización del HAQ (Health Assessment Questionnaire). La mejoría en la puntuación del HAQ fue en el grupo de la LFN del 0,49 frente al 0,28 del grupo de la SFZ (en una escala de 0 a 3 puntos) y de 0,04 para el placebo.

El estudio se continuó en fase abierta hasta los 2 años de tratamiento en 60 pacientes con LFN y 57 con SFZ. La respuesta fue significativamente superior en el grupo de recibió LFN: ACR-20 del 82% frente al 60% con SFZ y ACR-50 del 52% frente al

25% ($p < 0,01$ en ambos casos). La mejoría funcional mediante el HAQ fue del 0,65 con LFN frente a 0,36 del grupo con SFZ ($p < 0,01$).

A medida que se prolongó el tratamiento, la aparición de efectos adversos de la LFN en forma alteraciones gastrointestinales y alopecia fueron menos frecuentes.

Estos datos sugieren que, en prácticamente la mitad de los pacientes, el tratamiento prolongado con LFN es más eficaz y mejor tolerado que con la SFZ utilizando tanto criterios ACR 20 y 50 como capacidad funcional cuantificada por HAQ⁴.

2.- Estudio comparativo con metotrexato.

Se trata de un estudio norteamericano doble ciego con tres brazos de tratamiento, a 12 meses, comparando LFN, MTX y placebo en 482 pacientes. El grupo con LFN ($n = 182$) recibió una dosis inicial de 100 mg durante 3 días consecutivos y posteriormente una dosis de mantenimiento de 20 mg/día. El grupo del metotrexato (MTX) empezó con dosis semanales de 7,5 mg y suplementos de ácido fólico, aumentando hasta 15 mg en función de

la respuesta clínica. En términos de respuesta ACR 20, 50 y 70 los resultados fueron: LFN 52%, 34% y 20% ($p < 0,01$); MTX 46%, 23%, 9% ($p < 0,01$); placebo 26%, 8%, 4% respectivamente. El comienzo del efecto ocurrió a las 8,6 semanas en el grupo de la LFN frente a las 9,5 semanas del MTX.

La capacidad funcional medida mediante HAQ mejoró de forma estadísticamente más significativa en el grupo de la LFN que en el del MTX y empeoró en el grupo placebo. Posteriormente participaron 235 pacientes (98 LFN, 101 MTX y 36 placebo) en una extensión del estudio a un segundo año, obteniéndose unos resultados muy parecidos tanto en eficacia clínica como en capacidad funcional.

La progresión del daño estructural medida por el índice radiográfico de Sharp fue significativamente inferior ($p = 0,03$) en el grupo con LFN frente a MTX. Por lo tanto, este estudio también apoya la idea de que aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con LFN a largo plazo (2 años) toleran adecuadamente la medicación y su efectividad en algunos aspectos (ACR 20, HAQ y progresión radiográfica) es

superior al metotrexato que durante los últimos años se ha considerado el estándar terapéutico de la AR.

Por otro lado, también hay que mencionar un estudio europeo con 999 pacientes (501 tratados con LFN y 498 con MTX) de similares características al norteamericano en el que los resultados al primer año fueron superiores en el grupo del MTX respecto al grupo de la LFN: ACR 20 y 50 del 51 y 22% respectivamente frente al 65 y 34% con MTX ($p < 0,05$ en ambos casos). En la extensión del estudio al segundo año (292 pacientes con LFN y 320 con MTX) no se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento^{5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12}.

3.- Estudio de tratamiento combinado con LFN y MTX.

Dado que el mecanismo de actuación de ambos agentes es diferente (mientras la LFN inhibe la síntesis de pirimidinas el MTX inhibe la síntesis de purinas y ciertas citoquinas proinflamatorias), se ha postulado que la combinación de ambos fármacos y su posible "complementación" al actuar por diferentes vías, pudiera resultar beneficiosa en el tratamiento combinado de la AR¹³.

En el Congreso del American College of Rheumatology celebrado en octubre del 2000, se presentaron los resultados preliminares de un estudio multicéntrico con 266 pacientes diagnosticados de AR activa pese a estar en tratamiento con MTX. El estudio, pendiente de los resultados definitivos y su publicación, concluye que la combinación LFN + MTX puede ofrecer un significativo avance en el tratamiento de la enfermedad no controlada mediante monoterapia con MTX y que esta asociación es relativamente bien tolerada en la mayor parte de los casos siempre y cuando se lleva a cabo una estricta monitorización del paciente.¹⁴

Tolerancia y seguridad en el tratamiento con leflunomida

En términos generales y hasta la actualidad, en los estudios controlados, la leflunomida ha sido un fármaco bien tolerado y con escasos efectos secundarios graves^{4, 11, 15}.

Tabla 1. Efectos adversos del uso de la leflunomida.

Aparato gastrointestinal	
Diarrea	17%
Nauseas	9,3%
Dispepsia	4,9%
Dolor abdominal	4,6%
Vómitos	2,8%
Función hepática	
Elevación de transaminasas	4,9%
Sistema cardiovascular	
Aumento de la tensión arterial	10,3%
Aparato respiratorio	
Infecciones (mayormente de vías altas)	15,1%
Piel y mucosas	
Erupción cutánea	9,9%
Alopecia	9,7%

En la tabla I se relacionan los principales efectos adversos observados en los más de 1400 pacientes tratados con LFN en los diversos ensayos clínicos controlados

Hepatopatía relacionada con la leflunomida

La aparición de un cierto número de casos de hepatopatía grave durante la fase de comercialización de la leflunomida ha motivado que la Agencia Española del Medicamento, a instancia de la Agencia Europea, emita una nota informativa sobre reacciones hepáticas graves con el uso de este fármaco¹⁶. Además, el laboratorio ha modificado la ficha técnica del producto con el objetivo de clarificar y enfatizar los procedimientos de monitorización de la leflunomida y la forma de actuar ante las complicaciones que puedan aparecer durante el tratamiento.

Sin embargo, cabe señalar que la relación entre la aparición de estas complicaciones y el uso de la leflunomida no puede establecerse de forma concluyente, ya que la mayoría de los pacientes presentaban diversos factores de confusión que dificultan establecer una relación causa-efecto definitiva. Analizando los datos postcomercialización, se han registrado en el mundo 295 casos con reacciones hepáticas desde el lanzamiento de la leflunomida en 1998 sobre un conjunto de 104,000 pacientes-año de seguimiento (> 200,000 pacientes tratados). De estos casos, 121 fueron considerados graves, incluyendo 2 casos de cirrosis hepática y 15 casos de insuficiencia hepática, 9 de ellos con desenlace de muerte. Las reacciones hepáticas aparecieron en el transcurso de los seis primeros meses de tratamiento. En muchos de los casos notificados, existían otros factores de riesgo. Así, en los casos considerados como 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 severa o carcinoma de páncreas. Un análisis preliminar del perfil de prescripción de leflunomida sugiere que las recomendaciones

sobre la monitorización de la función hepática y los procedimientos de eliminación rápida del fármaco del organismo (lavado) podrían no haber sido respetadas en su totalidad. Se recuerda que la prescripción de leflunomida sólo puede realizarse por médicos especialistas en el tratamiento de enfermedades reumáticas, así como la necesidad de seguimiento analítico periódico, especialmente hemograma y enzimas hepáticas.

En todos los casos comunicados aunque no se pudo excluir una relación causal con la ingesta farmacológica, tampoco se pudo atribuir de forma directa el fallecimiento al uso de la leflunomida.

Toxicidad comparada con otros FME

Por otra parte, los efectos adversos de la leflunomida deben compararse con los acontecimientos adversos de otros fármacos disponibles para tratar esa enfermedad.

La mayor parte de FME para el tratamiento de la AR actualmente disponibles son considerados poco efectivos y demasiado tóxicos, por lo que su uso ha sido casi abandonado (D-Penicilamina), o demorado (sales de oro, ciclosporina A, azatioprina) hasta haber ensayado primero otros FME más eficaces y menos tóxicos (sulfasalazina, metotrexato).

A pesar de ser considerados menos tóxicos, tanto la sulfasalazina como el metotrexato se asocian ocasionalmente con efectos adversos graves y potencialmente mortales, como agranulocitosis, neumonitis y necrosis/cirrosis hepática, respectivamente.

Por otro lado, el riesgo de hepatotoxicidad inducida por metotrexato parece estar asociada con altas dosis y/o tratamiento prolongado.

En conclusión, para emitir un juicio de valor sobre los FME, se debe tener en consideración todos estos hechos y recordar que nos enfrentamos a una enfermedad crónica y frecuentemente de agresividad local y sistémica, que implica la necesidad de utilización de fármacos potencialmente tóxicos. Sólo valorando de forma objetiva la relación beneficio/riesgo

en el uso de los mismos, podremos establecer el orden de utilización y combinación adecuada de estos fármacos para lograr el control de la artritis reumatoide.

Efectos teratogénos

Esta sustancia posee efectos teratogénos claramente demostrados en estudios experimentales, por lo que su administración está contraindicada en embarazadas. En caso de administración a mujeres en edad fértil, se recomienda pedirles un consentimiento informado en el que se informe del riesgo teratogénico que existe con la toma del medicamento y se recomienda la utilización de un adecuado método anticonceptivo.

Recomendaciones de uso

Considerando todos los aspectos antes mencionados, teniendo en cuenta la demostrada eficacia clínica de la leflunomida en relación a los actuales FME y considerando su adecuada relación beneficio/riesgo, las recomendaciones para su uso por el médico especialista serían:

- Sustitución del tratamiento de una artritis reumatoide activa en la que otro FME no consigue frenar la actividad de la enfermedad, previo procedimiento de lavado si es preciso.
- Tratamiento inicial de la artritis reumatoide, aunque hay que tener en cuenta que actualmente y dado el favorable perfil de coste/beneficio del metotrexato y sus escasos efectos secundarios, éste suele utilizarse como FME de primera elección.
- La leflunomida está contraindicada en pacientes con alteración de la función hepática, afectación significativa de la función de la médula ósea, infecciones graves o insuficiencia renal moderada-severa.
- No se recomienda el tratamiento concomitante con metotrexato y/o otras medicaciones hepatotóxicas ya que se asocia con un incremento del riesgo de aparición de efectos hepáticos graves. Esta combinación no esta formal-

mente contraindicada, pero en caso de usarse es imprescindible extremar el control de los enzimas hepáticos cada 2-4 semanas durante los 6 primeros meses de terapia.

- Monitorización estricta de las enzimas hepáticas (tabla II)
- Aplicar el Procedimiento de lavado del fármaco (8 gramos de colestiramina 3 veces al día durante 11 días) en situaciones de:
 - Cambio de leflunomida a otro FME hepatotóxico.
 - Cuando aparezcan reacciones adversas graves (hepatotoxicidad, hematotoxicidad o reacciones alérgicas con repercusión sistémica).
 - En caso de embarazo deseado o no planificado.

Interacciones medicamentosas

La administración concomitante de leflunomida con fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos obliga a un control más estricto de los efectos adversos.

La toma concomitante de rifampicina puede aumentar los niveles plasmáticos del metabolito A771726. No se recomienda la vacunación con vacunas vivas durante la terapia.

Conclusión

- La leflunomida (Arava®) es un nuevo fármaco modificador de la enfermedad para la artritis reumatoide que, según diversos ensayos clínicos realizados frente a placebo, sulfasalazina y metotrexato, ha demostrado ser eficaz en el control en los pacientes con esta enfermedad. Asimismo, ha mostrado efectos beneficiosos sobre la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes frente a otros fármacos modificadores de la enfermedad, retrasando la evolución del daño estructural radiológico.
- Adicionalmente, destaca su rapidez de acción frente a otros fármacos modificadores de la enfermedad, obteniéndose una respuesta clínica favorable ya a las 4-8 semanas de iniciado el tratamiento.
- Una vez comercializado, en los estudios de seguimiento ha mostrado un buen perfil de seguridad a nivel de toxicidad

hematológica e infecciones oportunistas. Sin embargo, la aparición de elevaciones enzimáticas a nivel hepático obliga a un control clínico y analítico estricto de los mismos.

- En conjunto, pese a la comunicación de complicaciones hepáticas en algunos pacientes tratados con LFN, la experiencia actual de este fármaco sugiere que se trata de un FME eficaz para el tratamiento de la AR. Su perfil de tolerancia y riesgo/beneficio es al menos similar al del MTX, fármaco actualmente considerado como patrón terapéutico de referencia en esta enfermedad por su elevada eficacia y tolerancia.
- Se debe hacer énfasis en la necesidad por parte del médico especialista de respetar escrupulosamente durante todo el tratamiento los criterios de monitorización de transaminasas y lavado del fármaco, según se especifican en la propia ficha técnica.
- Si se siguen correctamente estas indicaciones, los pacientes con AR pueden beneficiarse de este novedoso tratamiento dirigido a controlar la progresión de esta grave e incapacitante enfermedad.

Tabla 2. Plan de monitorización de enzimas hepáticos y modo de actuación ante sus alteraciones.

Monitorización rutinaria de ALT (SGPT).	<ul style="list-style-type: none"> • Antes de iniciar tratamiento. • A intervalos quincenales o mensuales durante los primeros 6 meses de tratamiento. • Posteriormente cada 8 semanas.
Elevación de ALT entre 2 y 3 veces el límite superior de la normalidad.	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de dosis de 20 mg a 10 mg/día. • Monitorización semanal.
Elevación de ALT entre 2 y 3 veces el límite superior de la normalidad de forma persistente en 2 determinaciones. ○ Elevación de ALT > 3 veces el límite superior de la normalidad.	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender tratamiento. • Iniciar un procedimiento de lavado con colestiramina.

BIBLIOGRAFÍA

- Compañ L., Vioque J., Hernández-Aguado I., 1. Smolen JS, Graninger WB, Emery P. Leflunomide, a new disease-modifying anti-rheumatic drug and the never ending rheumatoid arthritis story. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Jul;39(7):689-92.
- Fox RI, Hermmann ML, Frangou CG, Whal GM, Morris RE, Strand V, Kirschbaum BJ. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol*. 1999 Dec;93(3):198-208. Review.
- Herrmann Ml, Schleyerbach R, Kirschbaum BJ. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Immunopharmacology*. 2000 May;47(2-3):273-89. Review.
- Smolen JS. Efficacy and safety of the new DMARD leflunomide: comparison to placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1999;112:15-21.
- Emery P, Breedvel FC, Lemmel EM, Kaltwasser FC, Dawes PT, Gomor B, Van Den Bosch F, Nordtrom D, Bjerneboe O, Dhal R, Rodríguez de la Serna, Molloy M, Tikly M, Oed C, Rosenburg R, Loew-Friedrich I. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Jun;39(6):655-65.
- Thompson A. Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve-month, placebo-controlled trial. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum*. 2000 Mar;43(3):506-14.
- Sharp JT, Strad 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 Investigators Group. Arthritis Rheum*. 2000 Mar;43(3):495-505.
- Rodríguez de la Serna A. Papel de la leflunomida en la artritis reumatoide. *Rev. Esp. Reumatol* 2000;27: 281-288.
- Schiff MH. Leflunomide versus methotrexate: a comparison of the European and American experience. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1999;112:31-5.
- Scott DL. Leflunomide improves quality of life in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1999;112:23-9.
- Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischman R, Cannon G, Fox R, Moreland L, Olsen N, Furst D, Caldwell J, Sharp JJ, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med*. 1999 Nov 22;159(21):2542-50.
- Strand V, Tugwell P, Bombardier C, Maetzel A, Crawford B, Dorrier C, Thompson A, Wells G. 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 Investigators Group. Arthritis Rheum*. 1999 Sep;42(9):1870-8.
- Kremer JM. Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1999 Aug;29(1):14-26. Review.
- Kremer JM et al. The combination of leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who are failing on methotrexate treatment alone: A double-blind placebo controlled study. 2000 ACR plenary session II; 948.
- Schattenkirchner M. The use of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis: an experimental and clinical review. *Immunopharmacology*. 2000 May;47(2-3):291-8. Review.
- Nota informativa de la Agencia Española del medicamento sobre leflunomida (Ara-va) Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Ref: 2001/01. 13 de Marzo de 2001. <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/leflunomida.asp> (visitada 25/06/01)

Colaboradores

Dres. Juan José Lerma Garrido y Miguel Ángel Belmonte Serrano (Unidad de Reumatología. Hospital General de Castellón).

Comité de Redacción

José Luis Gómis Gavilán, Manuel Escolano Puig, Pilar Villalba Garnica, Manuel Pascual de la Torre, Elías Ruiz Rojo, M^a Rosa Díaz Mondéjar, M^a Antonia Grau Rubio, Dantés Tórtola Graner, Javier Soriano Faura, Francisca Fontestad Planes, Luis Javier Bastardés Lluch, Javier Montoro Lacomba.

El Boletín Farmacoterapéutico Valenciano se publica y distribuye gratuitamente a los profesionales de la salud de la Comunidad Valenciana. También se puede consultar en la página Web de la Conselleria de Sanitat (www.san.gva.es)

Toda la correspondencia deberá dirigirse a la Redacción del Boletín Farmacoterapéutico Valenciano. CAVIME (Centro Autonómico Valenciano de Información de Medicamentos). Área para la Prestación Farmacéutica y el Medicamento. Conselleria de Sanidad. Micer Mascó, 31 46010 Valencia. Tfnos. 96 386 82 20 - 96 386 82 21 o a la dirección de Correo Electrónico: cavime_cen@gva.es