

EFECTOS ADVERSOS DE LA LEFLUNOMIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA

Nicolás Pablo Chiatti; Rosana Alicia Medina; Lidia Mariana Ramirez
Dra. Fabiana Elizabeth Corrales. Médico del Servicio de Clínica Médica del Hospital "Dr. J.C.Perrando"

RESUMEN

La Leflunomida constituye una de las más recientes alternativas para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea. Este fármaco fue aprobado por la *Food and Drug Administration* en Septiembre de 1998, si bien los diversos ensayos clínicos demostraron una buena tolerancia, se deben seguir analizando los efectos adversos a corto y largo plazo para una completa caracterización. En este trabajo se analizaron estudios prospectivos, ensayos clínicos, cohortes, serie de casos, reporte de casos, revisiones, libros de texto online publicados en los últimos 6 años, exponiendo los diferentes efectos adversos, en el tratamiento de Artritis Reumatoidea.

Los más frecuentes son los hepáticos, la elevación de las transaminasas es leve o moderada y rápidamente reversible luego de la suspensión del tratamiento.

Le siguen en orden de frecuencia diarrea, alopecia, náusea, rash e hipertensión.

Palabras clave: Leflunomida, Artritis Reumatoidea, Efectos Adversos

Adverse effects of the Leflunomide in the Treatment of the Rheumatoid Arthritis. (Review)

ABSTRACT

The Leflunomide constitutes one of the most recent alternative for the treatment of the Rheumatoid Arthritis. This medicament was approved by the Food and Drug Administration in September, 1998, though the diverse clinical tests demonstrated a good tolerance, they must follow analyzing the adverse effects to short and long term for a complete characterization. This work analyzes market studies, clinical tests, cohorts, series of cases, report of cases, reviews, books of text online published in the last 6 years, exposing the different adverse effects, in the treatment of the Rheumatoid Arthritis.

The most important serious reactions are hepatic, the elevation of liver enzymes are mild or moderate and reversible after the discontinuation.

The less frequent are diarrhoea, loss of hair, nausea, rash and hypertension.

Key words: Leflunomide, Rheumatoid Arthritis, Adverse Reactions

INTRODUCCION

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la proliferación anormal del tejido sinovial y una amplia variedad de comorbilidades multisistémicas. La prevalencia es del 0,8% de la población mundial con predominio en el sexo femenino. Los pilares fundamentales del tratamiento son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los glucocorticoides (GCC) y algunas modalidades no farmacológicas. Una de las últimas drogas antirreumáticas que modifican la enfermedad (DMARD) es la Leflunomida (LEF), cuyo nombre comercial es Arava (del Laboratorio Aventis)¹.

El primer uso de este fármaco en AR fue reportado en 1991 y aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) en septiembre de 1998, y desde ese tiempo más de 400.000 pacientes han sido tratados con leflunomida en todo el mundo².

La dosis de ataque es de 100 mg/día durante los 3 primeros días, seguida de una dosis de mantenimiento de 10-20 mg/día^{2,3,4}.

Como establece la farmacología clínica, la completa caracterización de una droga se establece luego de su autorización para su uso generalizado, con la observación de las reacciones desfavorables en los estudios crónicos y en una gran cantidad de pacientes, ya que existen reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo⁵;

hecho que se está llevando a cabo desde el año 2001 y el cual motiva la redacción de la presente revisión.

Objetivo. Investigar los efectos adversos producidos por la LEF en el tratamiento de AR a través de la búsqueda bibliográfica y el análisis de los resultados de estudios existentes sobre el tema.

MATERIALES Y METODOS

Para la confección de esta revisión se ha utilizado bibliografía de clínica médica y literatura electrónica a través de buscadores como Pubmed, además de las bases de datos MDconsult, Medline, Cochrane, utilizando las palabras claves: tratamiento de la Artritis Reumatoidea, Leflunomida (Arava), efectos adversos. Las búsquedas fueron restringidas a los lenguajes español e inglés. Esta revisión incluye estudios prospectivos, ensayos clínicos, cohortes, estudios prospectivos-multicéntricos-abiertos-fase II y fase III-randomizados-controlados y no controlados, serie de casos, reporte de casos, revisiones y libros de texto online. La búsqueda se restringió a artículos publicados en el periodo de enero de 2001 hasta mayo de 2007.

DESARROLLO

Mecanismo de acción de la LEF

La LEF es un compuesto derivado del isoxazol cuya fórmula es N-(4-trifluorometilpentil) -

5metilisoxazol – 4 -carboxamina ($C_{12}H_9F_3N_{202}$). Luego de su absorción la LEF (una pro-droga) es rápidamente convertida en la submucosa intestinal, plasma e hígado en su metabolito activo A77 1726, llamado M1. Este inhibe a la dihidroorotate deshidrogenasa, una enzima mitocondrial clave en la síntesis de novo de la pirimidina, con la subsecuente inhibición de ADN y ARN. Los linfocitos T activados, los cuales predominantemente sintetizan pirimidina por la vía de novo, son especialmente susceptibles a la LEF^{2,6}.

En síntesis, el mecanismo de acción es el siguiente²:

- Inhibe la síntesis de pirimidinas
- Inhibe la proliferación de células T
- Inhibe la diapédesis y la quimiotaxis
- Inhibe el contacto entre células
- Inhibe la señalización intracelular
- Inhibe la adhesión leucocitaria
- Inhibe a la tirosin quinasa
- Inhibe la expresión del gen NFkB
- Inhibe la expresión de la IL-1 beta
- Inhibe la producción de metaloproteínasa
- Inhibe la síntesis de dUMP

Farmacocinética

Aproximadamente el 50% de la LEF es absorbida en el tracto gastrointestinal, su metabolito activo se encuentra altamente unido a proteínas (>99%) y tiene bajo peso molecular. Alrededor de dos tercios de M1 es excretado en las heces y el resto en orina. Tiene una vida media larga de entre 15 y 18 días^{2,7}.

Efectos adversos

Los efectos adversos (EA) y el perfil de seguridad de la LEF son similares a los encontrados con metotrexato (tratamiento de elección para pacientes con AR incapaces de responder a los AINES) y sulfasalacina (tratamiento de segunda línea para AR). Estos efectos se deben en su mayoría a la vida media tan prolongada de la LEF^{2,4}.

Hepáticos

La hepatotoxicidad de la LEF ha sido reportada en el 10% de los pacientes, la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales recibió mas de 250 reportes de reacciones hepáticas que incluyeron 2 pacientes con cirrosis, 15 con falla hepática y 9 muertes. La hepatotoxicidad es dosis dependiente y parece estar inducida por el metabolito activo de la LEF^{8,9}.

El efecto hepático mas común es la elevación de enzimas hepáticas con una prevalencia del 5% al 31,5%^{10,11,12,13,14,15,16,17}, hallándose un aumento de aspartato amino transferasa (AST) de 17U/L a 19 U/L y alanina amino transferasa (ALT) de 14U/L a 16U/L. Luego de un año de tratamiento^{6,18}.

Elevaciones más extremas (más de 3 veces el valor normal) fueron vistas en 1,5 a 4,4%⁷. Si

la elevación es persistente se recomienda la discontinuación del tratamiento¹⁹.

Se reportó un caso de una paciente de 69 años de edad con hepatitis fulminante luego de recibir tratamiento durante 5 meses con LEF a dosis de 20 mg/día⁸.

En marzo de 2001 la Agencia Europea de Evaluación de Productos Medicinales (EMA) advirtió sobre el potencial daño hepático severo en pacientes tratados con LEF, basados en un comunicado del grupo de defensa del consumidor que responsabilizaba a la LEF de 130 casos de eventos hepáticos severos, 56 hospitalizaciones y 22 muertes; y se solicitó la remoción de este fármaco del mercado. La FDA revisó todos los casos de toxicidad hepática reportados y luego de compararlos con otros fármacos para el tratamiento de AR, llegó a la conclusión de que el rango de EA hepáticos es similar en pacientes que reciben LEF, metotrexato y otros DMARDs. El informe final de la FDA concluyó que no hubo evidencia de un exceso de riesgo de eventos hepáticos en pacientes que recibieron LEF en comparación con otros fármacos para el tratamiento de AR².

Los efectos adversos hepáticos se incrementan en un 50% al combinar LEF y metotrexato¹⁵.

Digestivos

Los más frecuentes son: diarrea entre 17% y 32%^{2, 4, 6, 11, 17, 20, 21}, náuseas entre 10% y 16,2%^{6,10}, anorexia 7%², dolor gastrointestinal 5%⁶ y vómitos^{22,23}. Con menor frecuencia se observa colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn¹⁸.

Dermatológicos

Se halló alopecia reversible en todos los trabajos analizados registrándose valores entre 8% y 16%^{2,4,6,11,14,17,24}, rash 10%^{2,25}, prurito 5%⁶, dermatitis exfoliativa 3%¹⁴, síndrome de Stevens-Johnson^{2,7,23}, parapsoriasis¹⁸ y necrosis epidérmica tóxica y eritema multiforme con menor frecuencia²³.

La incidencia de lesiones dérmicas fue una causa frecuente de discontinuación de la terapia con LEF²⁶.

Algunos trabajos sugieren que el LEF podría desarrollar lupus eritematoso cutáneo²⁷.

Teratogenicidad

La LEF es un teratógeno conocido y no debe ser usado en mujeres embarazadas o que planean estarlo en un futuro cercano, ya que posee alto efecto teratogénico aún después de su discontinuación^{1,4,7,13,20,28}. También está contraindicado en mujeres premenopáusicas o en hombres que deseen procrear⁴.

Hematológicos

Algunos reportes sugieren que la LEF podría comprometer la hematopoyesis normal y causar supresión de médula ósea^{7,25} en los casos mas severos, también se reportaron casos de leuco-

penia^{10,18}, neutropenia¹⁰, agranulocitosis^{2,7} y trombocitopenia^{2,7}. En un número menor de casos se observa pancitopenia^{2,7,11}, lo que lleva a la discontinuación del tratamiento.

Respiratorios

Neumonitis intersticial^{11,29}.

Infecciones del tracto respiratorio superior 6%^{14,22}.

Otros Efectos Adversos

Pérdida de peso: algunos pacientes en tratamiento con LEF tienen pérdida de peso muy importante e inexplicable^{4,20}.

Hipertensión: se observa en el 2% al 18% de los pacientes tratados con LEF^{2,6,11,20,30}.

CONCLUSION

La Leflunomida fue estudiada en más de 2.000 pacientes con AR desde que se aprobó en 1998 y ha sido recetada en cerca de 400.000 pacientes en todo el mundo. La masificación de su uso se debe a que el objetivo del tratamiento de la AR no es la curación de la enfermedad, sino la atenuación de los síntomas, esto lleva a un tratamiento de por vida y a la búsqueda de una mejor calidad de vida con la asociación de fármacos de primera línea y drogas de reciente aprobación, lo que conduce a cientos de trabajos de investigación sobre estos nuevos fármacos que incluyen: vía de administración, dosis recomendada y costo. Los trabajos más interesantes sobre la Leflunomida se refieren a efectos adversos. Los más importantes, más frecuentes y que merecen especial consideración por ser causa de discontinuación del tratamiento, son los hepáticos. La elevación de las transaminasas es leve o moderada y rápidamente reversible luego de la suspensión del tratamiento.

Le siguen en orden de frecuencia diarrea, alopecia, náuseas y rash. Los menos frecuentes son: anorexia, vómitos, prurito, citopenias, síntomas respiratorios e hipertensión.

Si bien la AR es infrecuente en mujeres en edad reproductiva, lo que limita el número de pacientes estudiadas, algunos ensayos concluyen que la Leflunomida es teratogénica y su uso debe ser limitado en mujeres en edad fértil.

BIBLIOGRAFIA

1. Rindfleisch J, Muller D. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis American Family Physician 2005; 72(6): 1037-47
2. Veena K, Furst D. Disease-Modifying Antirheumatic Drug Use in the Elderly Rheumatoid Arthritis Patient Rheumatic Diseases. Clinics of North America 2007; 33(1): 197-217
3. Adebawale A, Bashaw D. Office of Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review. U.S. Food And Drug Administration [en línea] 2004 [fecha de acceso 8 de Mayo de 2007]; URL disponible en: http://www.fda.gov/cder/foi/esum/2004/20905se5-012_Arava_Pharm_biopharm.pdf
4. Tierney L, Papadakis M. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. 42ª Edición. México: Editorial Manual Moderno, 2007; 717-22

5. Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria. Radiation Therapy Oncology Group [en línea] 1999 [fecha de acceso 11 de Mayo de 2007]; URL disponible en: <http://www.rtog.org/members/toxicity/ctcmanual6-1-99.pdf>
6. Scott L, Smolen J, Kalden J. 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
7. Cush J. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. Rheumatic Diseases Clinics of North America 2004; 30(2): 237-55
8. Legras A. Fatal hepatitis with leflunomide and itraconazole. The American Journal of Medicine 2002; 113(4): 352-53
9. Suissa S, Ernst P. Newer disease-modifying antirheumatic drugs and the risk of serious hepatic adverse events in patients with rheumatoid arthritis. The American Journal of Medicine 2004; 117(2): 87-92
10. Cannon G, Kremer J. Leflunomide. Rheumatic Diseases Clinics of North America 2004; 30(2): 295-309
11. Olsen N, Stein C. New Drugs for Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2004; 350: 2167-79.
12. Mease P. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol 2005; 52(1): 1-19
13. Weiss J. Juvenile Idiopathic Arthritis. Pediatr Clin North Am 2005; 52(2): 413-42
14. 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
15. Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Martín BJ, Fauci A, Kasper D. Harrison Principios de Medicina Interna. 16 Edición. Madrid: Editorial Mc Graw Hill-Interamericana, 2005; vol II: 2173-74
16. O'Dell J. Combinations of conventional disease-modifying antirheumatic drugs. Rheum Dis North Am 2001; 27(2): 415-26
17. Farreras Valentí P, Rozman C, Cardellach F. Medicina Interna 15ª Edición. España: Editorial ELSEVIER, 2004; vol I: 1006
18. Silverman E., Mouy R., Spiegel L. Leflunomide or Methotrexate for Juvenile Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2005; 352: 1655-66.
19. Walker N. Liver abnormalities in rheumatic diseases. Clin Liver Dis 2002; 6(4): 933-46
20. O'Dell J. Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2004; 350: 2591-602.
21. Ritchlin C. Newer Therapeutic Approaches: Spondyloarthritis and Uveitis. Rheum Dis Clin North Am 2006; 32(1): 75-90
22. Cohen S., Cannon G., Schiff M. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. Arthritis Rheum 2001; 44(9): 1984-92
23. Badgwell C. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. J Am Acad Dermatol 2007; 56(1): 69-83
24. Tosti A. Drug reactions affecting hair: Diagnosis. Dermatol Clin 2007; 25(2): 223-31
25. Tutuncu Z. Rheumatic Disease in the Elderly: Rheumatoid Arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2007; 33(1): 57-70
26. Ruderman E. Psoriatic arthritis: prevalence, diagnosis and review of therapy for the dermatologist. Dermatol Clin 2004; 22(4): 477-86
27. Callen J. Newly Recognized Cutaneous Drug Eruptions. Dermatol Clin 2007; 25(2): 225-261
28. Chan K. Pharmacoepidemiology and rheumatic disorders. Rheum Dis Clin North Am 2004; 30(4): 835-50
29. Parambil J. Diffuse alveolar damage uncommon manifestation of pulmonary involvement in patients with connective tissue diseases. Chest 2006; 130(2): 553-58
30. Schoof M. Is Leflunomide as safe and effective in the Treatment of rheumatoid arthritis as other DMARDs?. American Family Physician 2003; 68(5): 849-50