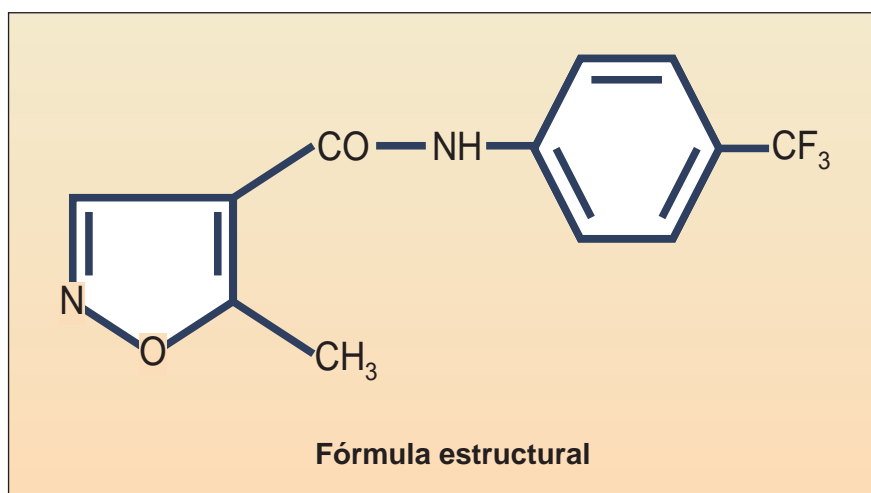


## MEDICAMENTOS DE VANGUARDIA

## Leflunomida

MARIÁN CARRETERO

Vocal de Distribución del COF de Barcelona.



Leflunomida es un agente inmunomodulador isoxazólico que se emplea en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa, con objeto de reducir los signos y síntomas y retardar la lesión estructural que se pone de manifiesto en las erosiones y el estrechamiento del espacio articular que se aprecian radiográficamente.

La artritis reumatoide es el tipo más común de artritis inflamatoria crónica y es la enfermedad inflamatoria sistémica más frecuente. Su tratamiento resulta difícil pero sus manifestaciones clínicas pueden tratarse con el empleo apropiado de fármacos y tratamiento biológicos, que controlan el dolor y modifican la respuesta inmunitaria. El tratamiento óptimo de la AR requiere un diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento en el momento oportuno para reducir el riesgo de lesiones articulares irreversibles. El tratamiento farmacológico tiene como objetivo regular los factores inflamatorios e inmunológicos que intervienen en la patogenia del trastorno. La aplicación de un tratamiento temprano es aconsejable ya que existen datos que indican que la AR no sólo se asocia a una morbilidad importante, sino también a un aumento de la mortalidad secundaria a complicaciones

articulares y extraarticulares. Dado que la lesión articular se inicia en una fase temprana de la enfermedad, la modificación precoz del trastorno puede mejorar la evolución de los pacientes a largo plazo.

#### Mecanismo de acción

Leflunomida es un agente inmunomodulador isoxazólico que inhibe la dihidroorato deshidrogenasa (una enzima que participa en la síntesis de novo de la pirimidina, esencial en la síntesis de ADN) e inhibe de forma reversible la proliferación de los linfocitos autoinmunes y activados.

Sin embargo, leflunomida no bloquea la vía de salvamentos para la síntesis de bases pirimidínicas, y ello hace que las células no linfocíticas puedan satisfacer las necesidades de estas sustancias por dicha vía, sin depender de la síntesis de novo. Este hecho podría explicar el

buen perfil de seguridad del fármaco con una relativa ausencia de efectos tóxicos en células no linfocíticas. En varios modelos experimentales in vivo e in vitro se ha puesto de manifiesto que tiene un efecto antiinflamatorio.

#### Farmacocinética

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

Tras la administración por vía oral, se alcanzaron unas concentraciones máximas del metabolito acti-

vo, entre 6 y 12 horas después de la toma y ya que la vida media de éste es muy prolongada (2 semanas aproximadamente), en los estudios clínicos se utilizó una dosis de ataque de 100 mg durante 3 días para facilitar la rápida obtención de las concentraciones de equilibrio estable. Sin esta dosis de ataque, se calcula que la obtención de las concentraciones plasmáticas de equilibrio estable requeriría casi 2 meses de tratamiento. Las concentraciones plasmáticas obtenidas tanto al utilizar dosis de ataque como con la administración clínica continuada indican que los valores plasmáticos del metabolito son proporcionales a la dosis.

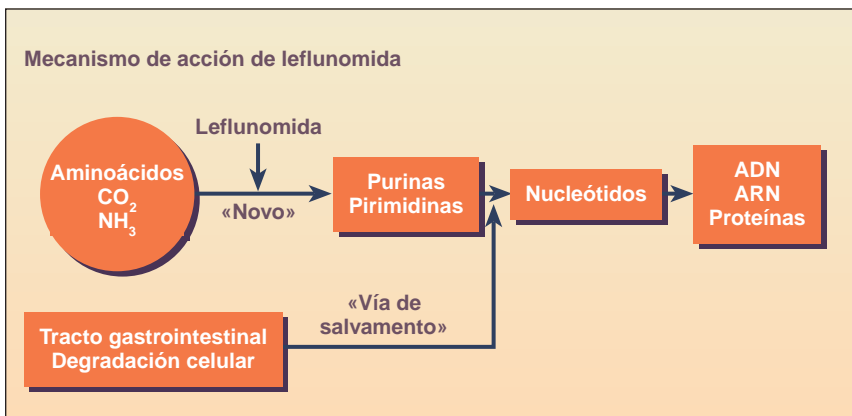
La biodisponibilidad de leflunomida es del 80%. Las concentraciones plasmáticas del metabolito M1 no experimentan cambios significativos con la ingesta de comidas grasas.

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

Leflunomida es metabolizada para dar el metabolito principal nombrado anteriormente y múltiples metabolitos menores. El compuesto original, rara vez es identificable en el plasma. Se desconoce el lugar específico en el que se produce el metabolismo de la leflunomida. Diversos estudios sugieren que el metabolismo del fármaco puede producirse tanto en la pared gastrointestinal como en el hígado. No se ha identificado ninguna enzima específica como vía principal del metabolismo de la leflunomida pero sí se han identificado las fracciones celulares citosólica y microsómica hepáticas como localizaciones de este metabolismo.

El metabolito activo M1 es eliminado mediante un ulterior metabolismo y posterior excreción renal, así como mediante excreción biliar directa. En un estudio de 28 días de duración realizado sobre la excreción del fármaco (n = 3), en el que se utilizó una dosis única del compuesto marcado radiactivamente,

### Etofenamato inhibe las principales enzimas implicadas en la producción de mediadores inflamatorios



aproximadamente un 43% de la radiactividad total fue eliminada por vía urinaria y un 48% se eliminó por las heces. El posterior análisis de las muestras reveló que los metabolitos urinarios principales eran glucurónidos de leflunomida y un derivado del ácido oxanílico del metabolito M1. El metabolito fecal principal es el M1. De las dos vías de eliminación, la renal es la más importante a lo largo de las 96 primeras horas, tras lo cual empieza a predominar la eliminación fecal. El aclaramiento del metabolito M1 tras la administración venosa es de 31 ml/h.

### Indicaciones

Leflunomida está indicado en personas adultas para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa, con objeto de reducir los signos y síntomas de la enfermedad y retrasar la aparición de lesiones estructurales que se manifiestan en las erosiones y el estrechamiento del espacio articular apreciable radiográficamente.

Leflunomida puede ser administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y corticosteroides a dosis bajas.

Existe contraindicación del fármaco para mujeres embarazadas ya que existe riesgo para el feto.

### Reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas al uso de leflunomida en la AR consis-

ten en diarreas, elevación de las enzimas hepáticas (ALT y AST), alopecia y erupciones. Además, se han descrito las siguientes reacciones adversas en un porcentaje de 1-3% de los pacientes afectados de AR del grupo de tratamiento con leflunomida en los ensayos clínicos controlados:

- Corporales. Absceso, quiste, fiebre, hernia, malestar, dolor cervical, dolor pélvico.
- Cardiovasculares. Angina de pecho, migraña, palpitaciones, taquicardia, vasculitis, vasodilatación, venas varicosas.
- Gastrointestinales. Colelitiasis, colitis, estreñimiento, esofagitis, gases, gastritis, gingivitis, melenas, monoliasis oral, faringitis, estomatitis.
- Endocrinas. Diabetes mellitus, hipertiroidismo.
- Sistema hemático y linfático. Anemia, equimosis.
- Metabólicas y nutricionales. Aumento de creatinfosfocinasa, edema periférico, hiperglucemia, hiperlipidemia.
- Sistema musculoesquelético. Artrosis, bursitis, calambres, mialgia.
- Sistema nervioso. Ansiedad, depresión, sequedad de boca, insomnio, neuralgia, neuritis, trastornos del sueño, vértigo.
- Sistema respiratorio. Asma, disnea, epistaxis.
- Órganos de los sentidos. Visión borrosa, cataratas, conjuntivitis, trastorno ocular, alteraciones del gusto.
- Sistema urogenital. Albuminuria, disuria, hematuria, trastorno menstrual, trastorno prostático. □