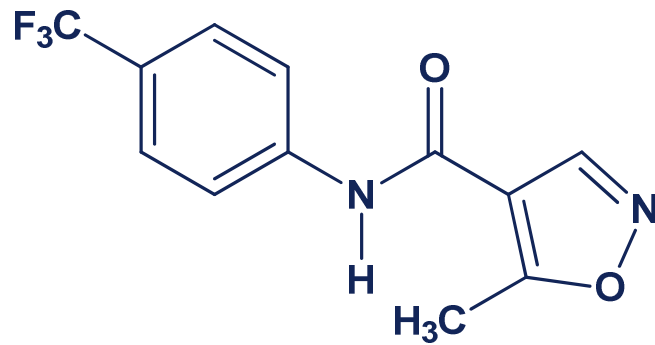


# INFORME SOBRE LEFLUNOMIDA (ARAVA®)



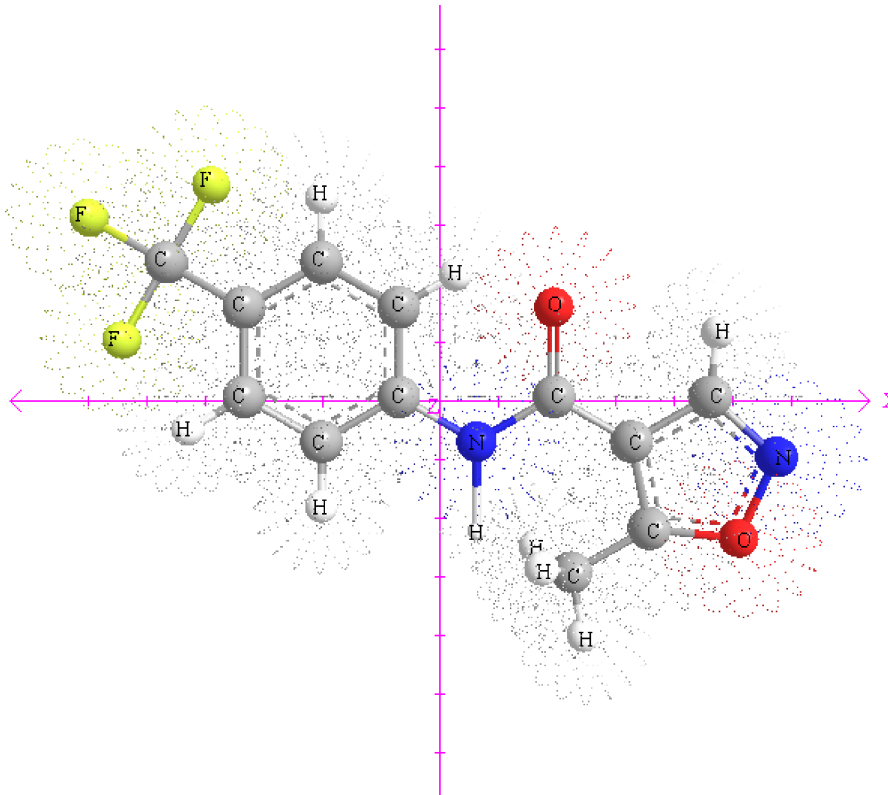
## LEFLUNOMIDA (ARAVA)

5-methyl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)isoxazole-4-carboxamide

Fórmula química: C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 270,06

Peso molecular (g/mol): 270,21



## ASPECTOS RELACIONADOS CON EL REGISTRO DE LA LEFLUNOMIDA.-

**Leflunomida** se registró en USA en octubre de 1998. Desde entonces ha sido registrado en muchas partes del mundo. La mayoría de los países de Europa lo autorizaron entre los años 1999 y 2000. También se comercializa en Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Líbano y muchos países de Centroamérica y Sudamérica; así como de África.

## MECANISMO DE ACCIÓN.-

**Leflunomida** es un derivado isoxazólico. Se trata de un polvo cristalino de color blanco, con una pKa = 10,8 (por lo tanto un compuesto básico en medio acuoso). Su solubilidad en agua es muy baja (~ 26mg/l, a 25°). Es muy soluble en distintos solventes orgánicos, tales como metanol, etanol, acetonitrina y acetona.

**Leflunomida** es un pro-fármaco, que tras su administración se metaboliza, tanto en la pared intestinal como en un primer paso hepático, a su metabolito malononitrilamida (**A771726**), el cual constituye el verdadero principio activo.

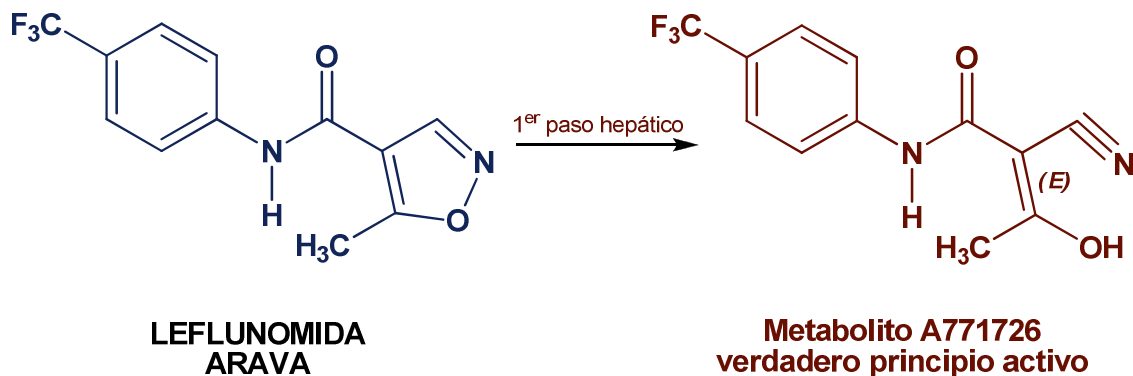
**A771726** tiene una elevada afinidad por la enzima mitocondrial “dihidro-rotato-deshidrogenasa”, a la cual inhibe de manera reversible.

Uridin-monofosfato (UMP), un ribonucleótido pirimidínico, se produce por dos vías: (1ª) síntesis *de novo* (proceso que requiere de la actividad de la “dihidro-rotato-deshidrogenasa”); y (2ª) vía rescate (proceso que no precisa de la actividad de la citada enzima mitocondrial. *La síntesis del Uridin-monofosfato (Uracilo) está detallada en el Anexo I, al final de este texto.*

La enzima “dihidro-rotato-deshidrogenasa” es una enzima mitocondrial que juega un papel trascendente en la síntesis *de novo* del uridin-monofosfato. Se necesita una concentración de **A771726** de 657±40nM para inhibir el 50% de la actividad enzimática de la “dihidro-rotato-deshidrogenasa” *in vitro*. Cuando las células T-CD4+ son estimuladas por un antígeno, progresan desde la fase de reposo (G<sub>0</sub>) hasta la fase activa (G<sub>1</sub>). Esta transformación [G<sub>0</sub> → G<sub>1</sub>] requiere un incremento muy notable de la carga de ribonucleótidos (x2 para los ribonucleótidos de purinas; y x8 para los ribonucleótidos de pirimidina). Es en este proceso cuando se precisa de un aumento muy notable de la actividad de la enzima “dihidro-rotato-deshidrogenasa”. Y, de este modo, el bloqueo de esta enzima por **A771726** (forma activa de la Leflunomida) conduce a que no pueda progresar la transformación [G<sub>0</sub> → G<sub>1</sub>] de los linfocitos T CD4+.

También la producción de los linfocitos B, resulta afectada por este medicamento.

Existe evidencia científica suficiente para justificar que algo del efecto inmunomodulador de la **Leflunomida** se produce por medio de la inhibición de varias proteínas con actividad tirosin-quinasa, y, probablemente, también de otros mecanismos menos conocidos y estudiados.



## DOSIS Y ADMINISTRACIÓN.-

**Leflunomida (Arava®)** tiene propiedades inmunosupresoras y antiproliferativas. Es un fármaco antiartrítico perteneciente al grupo de los *antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad*. Está indicado como tratamiento de la artritis, tanto reumatoide como psoriásica.

Debido a la prolongada  $T_{1/2}$  de su principal **metabolito** (designado como **A771726**), se precisa administrar una “dosis de carga” para lograr las concentraciones de equilibrio (*steady state*) en un tiempo razonable. Así pues, se administra una “dosis de carga” de **100mg diarios durante 3 días consecutivos**. A continuación se establece la dosis de mantenimiento: **10mg a 20mg diarios (artritis reumatoide); y 20mg diarios (artritis psoriásica)**.

El efecto terapéutico con **Leflunomida (Arava®)** tiene un periodo de latencia de entre 4 semanas y 6 semanas.

Se deben usar dosis menores en pacientes con valores alterados de los parámetros de función hepática. Si el deterioro de los parámetros de función hepática es moderado, la dosis de mantenimiento no debe superar los 10mg diarios; y, además, se ha de realizar un hepatograma cada semana a lo largo de todo el tratamiento. Si, a pesar de todo, aumentan los valores de las enzimas hepáticas, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar un procedimiento de lavado (*washout*): 8g de Colestiramina (Resincolestiramina®) *per os*, administrado cada 8 horas. Alternativamente: 50g de C\* (carbón activado) *per os*, administrado cada 6 horas. Con independencia del procedimiento de *washout* elegido, el tratamiento debe mantenerse durante 11 días; repitiéndolo en caso necesario hasta que se verifique que la concentración plasmática del principal metabolito (A771726) sea < a 20ng/ml.

## EFECTOS ADVERSOS.-

Los efectos adversos más comunes observados con **Leflunomida** son: hipertensión, alteraciones gastrointestinales, pérdida de peso, cefalea, vértigo, astenia, parestesia, alteraciones articulares, sinovitis, alopecia, eczema y sequedad de la piel.

Con menos frecuencia también se comunican casos de leucopenia, reacciones de hipersensibilidad (ocasionalmente síndrome de *Stevens Johnson*), eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica.

Se han comunicado casos de toxicidad hepática, habitualmente leves y reversibles, si bien se tiene constancia de algunos casos que han derivado a necrosis hepática aguda tras 6 meses de tratamiento.

Otros efectos adversos incluyen: ansiedad, neuropatía periférica, hipokalemia e hiperlipidemia moderada. Así mismo, se han referido cuadros de pancreatitis, enfermedad pulmonar intersticial, e infecciones graves, incluyendo sepsis con resultado de muerte.

El principal **metabolito** activo (**A771726**) tiene una T<sub>1/2</sub> de aproximadamente 2 semanas, de tal manera que los efectos adversos asociados al tratamiento con **Leflunomida** pueden continuar después que éste se haya suspendido. En estos casos hay que instaurar un tratamiento de lavado (*washout*) (ver antes bajo el epígrafe **Dosis y Administración**).

**Leflunomida** (**Arava®**) no se debe prescribir a: pacientes con compromiso inmunológico, infecciones graves, fallo hepático grave (ver bajo epígrafe **Dosis y Administración**), hipoproteinemia, o displasia de la médula ósea.

Los pacientes con historial de tuberculosis deben someterse a una especial vigilancia por la posibilidad de reactivación de la infección.

Es necesario un control especial de la tensión arterial, tanto en hipertensos como en normotensos.

Las enzimas hepáticas deben monitorizarse al comienzo del tratamiento y quincenalmente durante los primeros 6 meses del mismo. Transcurrido un semestre desde el inicio del tratamiento, la monitorización de los parámetros de función hepática se ha de llevar a cabo a intervalos de entre 6 semanas y 8 semanas. La dosis debe disminuirse si se produce un aumento moderado de las enzimas hepáticas. Si tras la reducción de la dosis, las enzimas hepáticas continúan elevadas, se debe instaurar un procedimiento de lavado (*washout*) (ver bajo epígrafe **Dosis y Administración**).

Además de la determinación de las enzimas hepáticas, es necesario realizar hemogramas quincenales.

## ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS DE LA LEFLUNOMIDA.-

Siguiendo la administración de una dosis oral de **Leflunomida**, hay un importante efecto de 1<sup>er</sup> paso hepático, sintetizándose el **metabolito** (**A771726**), el cual es responsable de gran parte de su actividad *in vivo*.

La biodisponibilidad de la **Leflunomida** y su **metabolito** (**A771726**) se encuentran en el rango 82% ↔ 95%.

Las concentraciones máximas (C<sub>MÁX</sub>) de **A771726** se consiguen a intervalos de tiempo que van desde 1 hora a 24 horas tras la administración de una dosis única.

El **metabolito** (**A771726**), responsable de prácticamente toda la actividad farmacológica de la **Leflunomida**, tiene una T<sub>1/2</sub> de aproximadamente 2 semanas, explicable porque experimenta recirculación enterohepática. La Colestiramina y el C\*

(carbón activado) interrumpen esta circulación enterohepática, acelerando su eliminación. Es por esto que se usan en los procedimientos de *washout* (ver bajo epígrafe *Dosis y Administración*).

Más del 99% de todo el **metabolito** (A771726) de la **Leflunomida**, en circulación está unido a proteínas plasmáticas.

Se metaboliza en la pared intestinal y en el hígado.

Su eliminación está compensada: ~43% en orina (principalmente en forma conjugada con el ácido glucurónico); y ~48% en heces, vía biliar.

Si se desea una información más detallada sobre la cinética de la **Leflunomida**, recomiendo la siguiente referencia bibliográfica:

- Rozman B. Clinical pharmacokinetics of **leflunomide**. [Clin Pharmacokinet 2002; 41: 421–30.](#)

## VALORACIÓN GENERAL DE LEFLUNOMIDA EN EL CONTEXTO GENERAL DEL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE.-

Según diversas estimaciones, la incidencia de la artritis reumatoide en la población general oscila entre el 0,5% y el 1%.

La enfermedad articular tiene un curso progresivo. El daño articular ocurre tempranamente después de los primeros síntomas. En un ensayo clínico reciente, usando técnicas de imagen por resonancia magnética, la afectación articular se evidenció en el 45% de los pacientes 4 meses después de la aparición de los primeros síntomas. La mayoría de los pacientes (~ 75%) desarrollan daño articular a los dos años del inicio de la enfermedad.

Los pacientes con artritis reumatoide tienen una mortalidad superior a la correspondiente al grupo social de su misma edad y sexo. Según diversas estimaciones, la supervivencia de los pacientes con artritis reumatoide al cabo de un lustro de su diagnóstico es ≈ 50%, similar a la de los pacientes con enfermedad arterial coronaria; y similar también a los diagnosticados con enfermedad de *Hodgkin* estadio IV.

No existe en la actualidad tratamiento curativo para la artritis reumatoide. El objetivo de la terapia es lograr la remisión de la sintomatología.

El tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide se inicia normalmente con AINEs para controlar el dolor y la inflamación, y, consecuentemente, mejorar la movilidad articular. Si el paciente continúa con dolor, rigidez matinal, fatiga, sinovitis activa y elevación de los niveles de ESR o CRP, a pesar del tratamiento con AINEs, se debe instaurar tratamiento con los “**medicamentos que modifican el curso de la enfermedad**” (más conocidos por su acrónimo en inglés **DMARD –Disease Modifying Arthritis Rheumatoid Drugs-**).

De entre los DMARD más antiguos, **Metotrexato** es el que tiene mejor relación “beneficio: riesgo”, aunque ocasionalmente se le ha asociado con cuadros de fibrosis hepática, neumonitis intersticial y mielosupresión; efectos adversos que han sido ocasionalmente fatales. Además, se ha establecido relación entre el empleo de

**Metotrexato** y la aparición de linfomas en pacientes con artritis reumatoide. Por lo tanto, **Metotrexato** está actualmente indicado como 2ª línea de tratamiento en pacientes que, bien no responden, o son intolerantes, a la farmacoterapia convencional con AINEs. Por otro lado, **Sulfasalazina** es tan eficaz como el **Metotrexato**, pero, en términos generales, peor tolerado. Los efectos adversos de la **Sulfasalazina**, que incluyen neutropenia, leucopenia y agranulocitosis, son potencialmente fatales en los pacientes que reciben este fármaco para tratar su artritis reumatoide.

Otros DMARD son menos eficaces y más tóxicos que la **Sulfasalazina**; y medicamentos tales como **Clorambucilo**, **Ciclofosfamida** y **Ciclosporina**, se reservan como 3ª línea de tratamiento, para los pacientes con artritis reumatoide refractaria; así como para aquellos pacientes con complicaciones extra-articulares graves.

**Etanercept** (**Enbrel®**) es un antagonista del TNF (Factor de Necrosis Tumoral), está también indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria. La desventaja es que precisa la administración subcutánea dos veces por semana.

**Infliximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino frente al TNF. Ha de administrarse por inyección intravenosa.

**Leflunomida** (**Arava®**) es, ya se ha indicado varias veces a lo largo de este texto, un pro-fármaco, que se metaboliza, por efecto de 1º paso hepático, en el verdadero principio activo (**A771726**). Inhibe la proliferación de los linfocitos, **bloqueando la actividad de la enzima mitocondrial "dihidro-ototato-deshidrogenasa"**, que cataliza la síntesis de UMP (uridin-monofosfato) necesario para el proceso de activación de los linfocitos T CD4+. Se administra a dosis de 20mg diarios, tras un protocolo inicial de tratamiento (dosis de carga) de 100mg diarios durante 3 días. En todos los estudios clínicos realizados, **Leflunomida** tiene un inicio de acción más rápido que **Metotrexato** o **Sulfasalazina**. Tomando como criterio la progresión radiológica de la enfermedad, **Leflunomida** fue tan eficaz como **Metotrexato** (7,5mg ↔ 15mg/semana) o **Sulfasalazina** (2g/día).

La tolerancia de **Leflunomida** (20mg diarios) es similar a la observada con **Sulfasalazina** (2g diarios) o **Metotrexato** (7,5mg↔15mg/semana), en estudios clínicos de dos años de duración. Durante estos ensayos clínicos, los efectos adversos de la **Leflunomida** que se comunicaron con más frecuencia incluyeron: diarrea, infecciones respiratorias, náusea, cefalea, urticaria, ↑ de las enzimas hepáticas, dispepsia y alopecia. El ↑ de las enzimas hepáticas con **Leflunomida** fue del mismo orden de magnitud que el observado con **Sulfasalazina** o **Metotrexato**. En cualquier caso, es fundamental realizar hepatogramas quincenales durante el tratamiento con **Leflunomida** (**Arava®**).

Tanto las mujeres como los hombres tratados con **Leflunomida** no deben procrear.

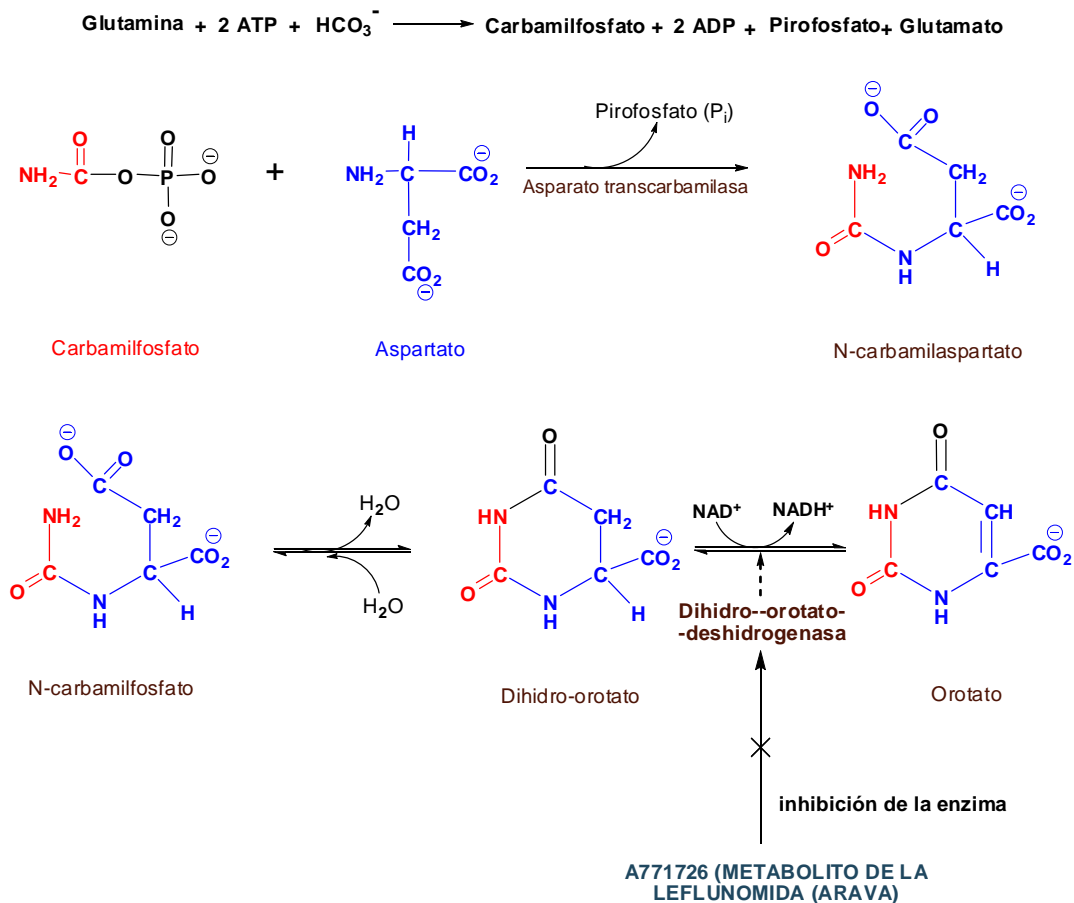
## CONCLUSIÓN.-

**Leflunomida** es un DMARD que reduce los signos y síntomas de la artritis inflamatoria y retrasa la progresión de la enfermedad (criterio: evidencia radiológica) en pacientes adultos con artritis reumatoide.

**Leflunomida** (**Arava®**) es tan eficaz y bien tolerado como la **Sulfasalazina** o **Metotrexato**.

Los efectos clínicos de la **Leflunomida (Arava®)** se manifiestan al cabo de 4 semanas de tratamiento; y se mantienen durante al menos dos años de tratamiento continuado.

**ANEXO I:**  
**SÍNTESIS DEL NUCLEÓTIDO URACILO (URIDIN-MONOFOSFATO)**



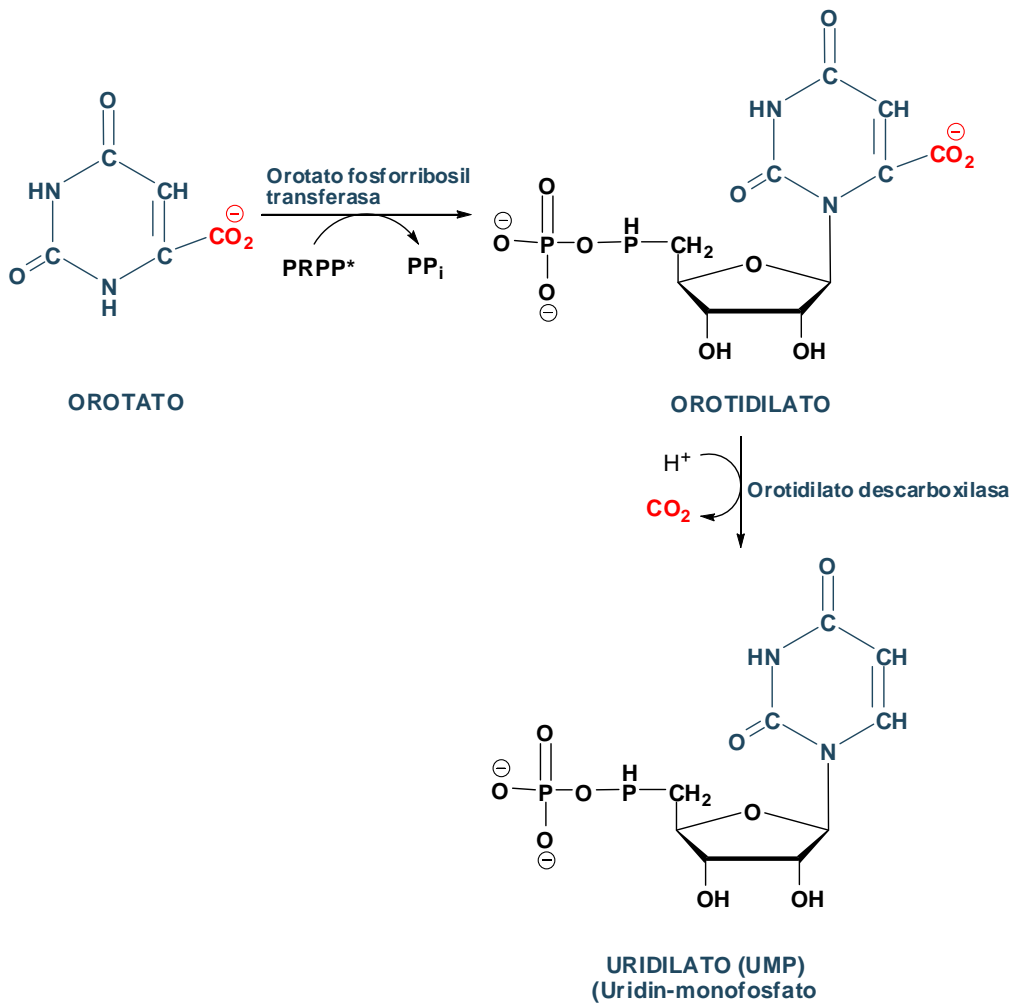
La biosíntesis de pirimidina se inicia con la formación del *carbamilfosfato* (*carbamoilfosfato*), intermediario bioquímico que también actúa como precursor para la síntesis de la urea (*carbamida*).

En los organismos eucariotas, la síntesis del dador de grupos *carbamilos* (*carbamoilos*) se lleva a cabo en dos compartimentos celulares distintos: el *carbamilfosfato* que se consume en la síntesis de pirimidinas se forma en el citosol (fracción soluble del citoplasma); mientras que el *carbamilfosfato* que se utiliza en la síntesis de la urea se forma en la mitocondria, proceso que es catalizado por una *carbamilfosfato-sintetasa* diferente.

Otra diferencia es que el dador de nitrógeno para la síntesis de *carbamilfosfato* citosólico es la glutamina, en lugar del amoníaco ( $\text{NH}_4^+$ ).

La etapa limitante en la biosíntesis de pirimidinas es la formación del *N-carbamilaspartato*, partiendo del *carbamilfosfato* y del aminoácido aspartato, reacción que progresa gracias a la catálisis por el enzima *aspartato-transcarbamilasa*.

El anillo de pirimidina se forma mediante la pérdida de una molécula de agua del *N-carbamilfosfato*, formándose el *dihidro-ototato*. Mediante la *deshidrogenación* del *dihidro-ototato*, se forma el *ototato*.



\*: PRPP: Fosforribosil pirofosfato

El *ototato* incorpora una ribosa fosfato, siendo el grupo dador *Fosforribosilpirofosfato* (*PPRP*).

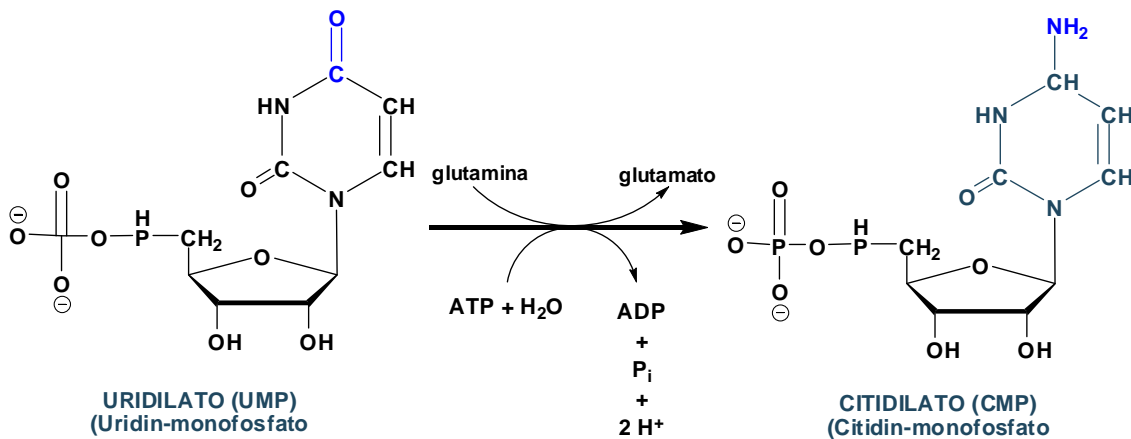
El ototato (una pirimidina libre) reacciona con el *PPRP* para formar ototidilato (un nucleótido de pirimidina). La energía para que tenga que progresa esa reacción



proviene de la energía liberada por la hidrólisis del pirofosfato. Finalmente, el *orotidilato* se *descarboxila* hasta *uridilato* (*uridina-monofosfato* o, abreviadamente, UMP).

*Uridilato* es una de las dos bases con estructura de pirimidina. ¿Cómo se forma el *Citidilato*, el otro *ribonucleótido pirimidínico*?

El *Citidin-trifosfato* (CTP) deriva del *Uridin-trifosfato* (UTP). La reacción consiste en la aminación de un grupo carboxilo (indicado en color azul en la reacción). En los organismos superiores (eucariotas) el dador del grupo amino es la *glutamina*, que al ceder el grupo amino se transforma en *glutamato*; mientras que en los procariotas (vg. *E. coli*), el dador es un grupo amino ( $\text{NH}_4^+$ ). En el proceso evolutivo, los mamíferos evitan tener concentraciones elevadas del grupo amino en plasma (tóxico), de tal manera que el grupo amino aportado por la glutamina se usa a la vez que se genera.



Dr. José Manuel López Tricas  
 Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
 Zaragoza