

Leflunomida: eficacia y seguridad

A. Rodríguez de la Serna

Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Unidad de Reumatología. Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Introducción

El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en el año 2001 ha experimentado una serie de cambios consecutivos, determinados fundamentalmente por el mejor conocimiento epidemiológico, lo que ha llevado a los reumatólogos a valorar de forma más precisa las consecuencias negativas de la enfermedad sobre los problemas relativos a los efectos secundarios de los fármacos utilizados. Este cambio de visión y de actitud ha podido ocurrir y viene avalado porque paralelamente se ha realizado una investigación continuada y progresiva de los mecanismos de producción de la enfermedad, que han permitido disecar casi cada paso de lo que ocurre desde que el proceso comienza hasta que se llega a la destrucción articular total y, por tanto, desarrollar de forma consecuente tratamientos que actúan sobre cada una de esas fases¹.

Por otro lado, el concepto de actividad de la enfermedad y lo que se debe esperar de un tratamiento de la misma ha venido marcado por el establecimiento de unos objetivos terapéuticos mínimos y la necesidad de llevar a cabo un cambio de tratamiento cuando dichos objetivos no se alcanzan en un tiempo predeterminado concreto².

De la misma manera, el conocimiento de que la AR disminuye la cantidad, además de la calidad de vida, junto con la evidencia de los trabajos epidemiológicos que demuestran que en los últimos treinta años los pacientes con AR no han experimentado ningún aumento en la esperanza de vida, al contrario de lo que ocurre de forma permanente en la población general, obliga a revisar estos objetivos finales del tratamiento, a la vez que perfilan la AR como una enfermedad sistémica no solo lesiva por el componente osteoarticular; y además, la actividad inflamatoria mantenida lleva a una enferme-

dad cardiovascular que finalmente conduce a la muerte prematura del paciente.

La leflunomida, un moderno fármaco antirreumático que actúa convirtiéndose en el metabolito activo A771726 y que se ha desarrollado con estudios clínicos específicamente diseñados para el tratamiento de la AR, ha reunido la base de datos más amplia de pacientes con artritis reumatoide estudiada en el entorno de ensayos clínicos. Su mecanismo de acción fundamental es la inhibición de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa, que regula la síntesis *de novo* de las pirimidinas, necesarias para la formación del uRMP en el proceso de duplicación celular (mitosis) en los linfocitos T activados, que se produce en el entorno de la artritis reumatoide.

Pero, además, la leflunomida presenta otros mecanismos de acción secundarios que son de gran trascendencia en la consecución de la mejoría clínica en los pacientes con AR y de una forma precoz, como: la inhibición de factor nuclear kappa (NF- κ B); la inhibición de la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1) y de metaloproteasas (MMPs); la reducción de radicales oxígeno y de la quimiotaxis de polimorfonucleares (PMN)³.

Se podría concluir que la leflunomida ha demostrado ser eficaz, tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual, para reducir los signos y síntomas de la AR, a la vez que esta capacidad se presenta en todos los estadios evolutivos de la enfermedad. Además, esta actividad se presenta de una forma rápida desde el inicio del tratamiento y se mantiene con posterioridad⁴. Como dato de gran interés ha demostrado, desde los primeros ensayos, la capacidad de enlentecer la progresión radiológica de la enfermedad, y presenta por su peculiar mecanismo de acción la posibilidad de ser utilizada en combinación con otros fármacos modificadores de la enfermedad (tabla 1)⁵.

Actualizaciones en estudios con leflunomida

Los resultados de la base de datos de los estudios clínicos realizados con leflunomida han permitido la comercialización del fármaco y su utilización en la práctica clínica habitual^{6,7}. Sin embargo, se han

Correspondencia: Dr. A. Rodríguez de la Serna. Unidad de Reumatología. Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. San Antonio María Claret, 167 08025 Barcelona. Correo electrónico: arodriguez@hsp.santpau.es

TABLA 1. Leflunomida
Aspectos clínicos destacables

Reduce los signos y síntomas de la artritis reumatoide
 Efectiva en todos los estadios de la artritis reumatoide
 Demuestra una respuesta precoz y sostenida
 Mejora la capacidad funcional y de calidad de vida
 Enlentece la progresión radiológica de la enfermedad
 Ofrece eficacia adicional en combinación con metotrexato
 Perfil de seguridad satisfactorio

continuado los estudios clínicos con el objetivo de conocer mejor su efectividad y estudiar la utilización de la misma en tratamientos combinados.

Se han realizado dos estudios multicéntricos y aleatorizados de los cuales disponemos de resultados en la actualidad y que nos permiten efectuar una puesta al día sobre la eficacia y la seguridad de la leflunomida, y que analizaremos a continuación.

El primero, denominado RELIEF (resumen de la denominación inglesa: *Rheumatoid arthritis Evaluation of Leflunomide further Insights into its Efficacy*), se planificó inicialmente para valorar la respuesta a leflunomida de los pacientes seleccionados de forma abierta en tratamiento con leflunomida a las dosis habituales, y midiendo la respuesta clínica por un índice de actividad, que permitía cuantificar dicha respuesta, denominado Disease Activity Score 28 (DAS28). Según la respuesta obtenida, los pacientes se clasifican en respondedores y no respondedores, y después de 6 meses iniciales de tratamiento, los pacientes no respondedores pasarían a un tratamiento ciego combinado con sulfasalazina o placebo, manteniendo estable el tratamiento con leflunomida (fig. 1).

TABLA 2. Datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio RELIEF

	24 semanas	48 semanas
Pacientes incluidos	969	672
Media de edad (años)	55	55
Mujeres	722 (75%)	503 (75%)
Duración media de la AR (años)	7,5	7,4
Diagnóstico > 2 años	63%	63,5%
Clase funcional ARA		
Clase funcional I	12,3%	12,9%
Clase funcional II/III	87,7%	87,1%
Factor reumatoide positivo	83%	82,1%
Tratamiento FAME previo	72%	74%
Media número FAME previos	1,8	1,9

AR: artritis reumatoide; FAME: fármacos modificadores de enfermedad; ARA: clase funcional de la American Rheumatism Association.

Los objetivos del estudio incluían la valoración de la tasa de respuesta DAS28, en la seguridad de la monoterapia y de la seguridad del tratamiento combinado. Los datos demográficos quedan referidos en la tabla 2. Los resultados después de un año de tratamiento demostraron que un 71% de los pacientes iniciales mantuvieron el tratamiento y que, de ellos, un 25% presentó una actividad baja de la enfermedad, valorada como un índice DAS28 menor de 3,2.

Además, un 13% presentaba criterios de remisión de la AR (DAS28 < 2,6). Los efectos adversos encontrados no diferían de los ya conocidos por los estudios previos de fase III, y la proporción de pacientes que permanecieron con el tratamiento fue mayor que la observada en los estudios previos con metotrexato y sulfasalazina. Las alteraciones de la función hepática fueron disminuyendo a lo largo

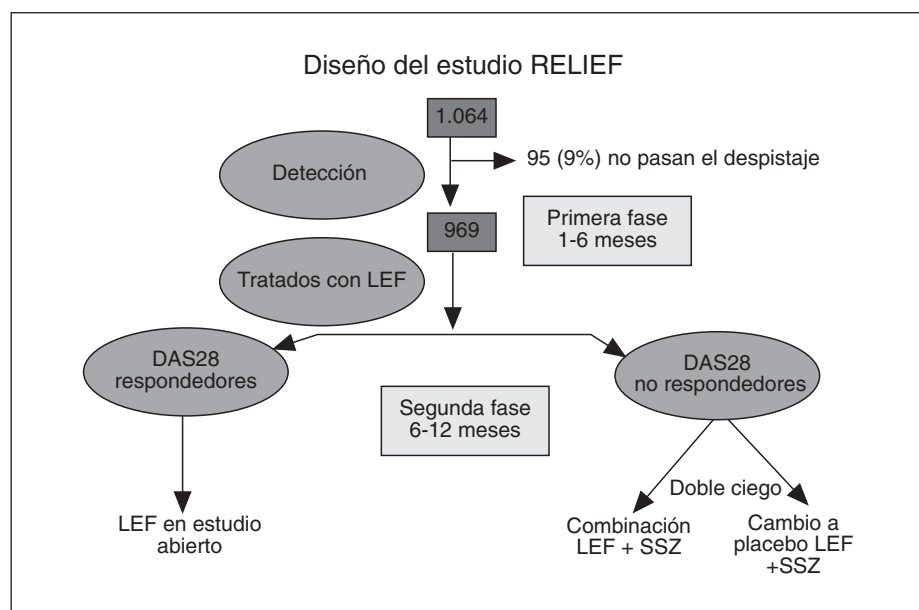


Figura 1. Diseño del estudio RELIEF para valorar la eficacia en tratamiento abierto con leflunomida, a las dosis utilizadas en la práctica clínica habitual, durante 6 meses, y posteriormente utilizar un tratamiento combinado con sulfasalazina, en los pacientes no respondedores. Se incluye el número de pacientes que fue incluido en cada fase. LEF: leflunomida; SSZ: sulfasalazina.

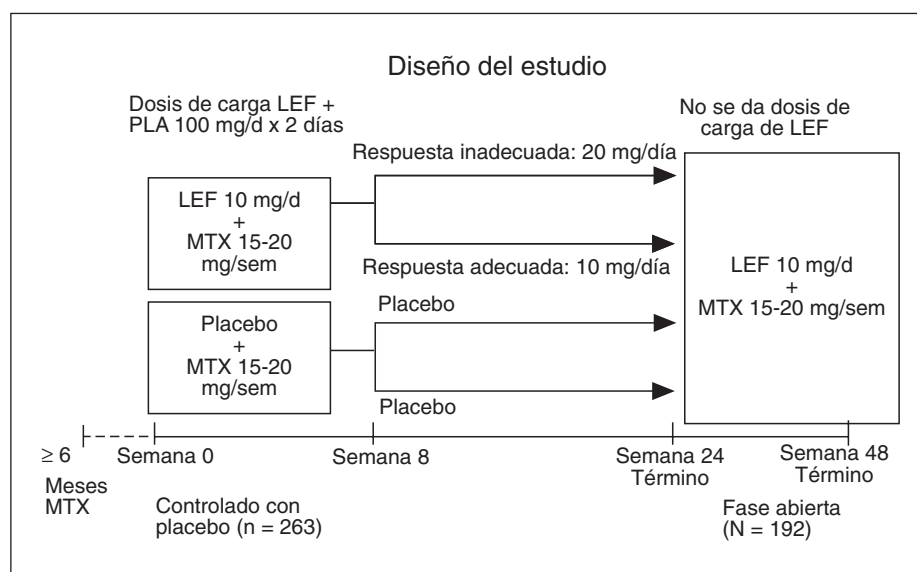


Figura 2. Diseño del estudio combinado entre metotrexato (MTX) y leflunomida (LEF) en pacientes en los que previamente fracasa el tratamiento con metotrexato en monoterapia. Entre paréntesis se incluye el número de pacientes incluidos en cada fase. PLA: placebo.

del estudio, y no se observaron efectos secundarios graves ni hematológicos ni cutáneos^{8,9}.

El segundo estudio realizado combinó leflunomida con metotrexato en pacientes que previamente habían presentado fracaso terapéutico con el metotrexato, basado en estudios preliminares que demostraban que no existía interacción entre ambos fármacos, y que parecía existir una buena actividad sinérgica, que necesitaba confirmarse. El estudio se llevó a cabo durante 12 meses, y se prolongó otros doce, tras los cuales se presentan los primeros resultados. El diseño del estudio y los pacientes incluidos se expresan en la figura 2.

Los resultados, tanto de eficacia como de seguridad, demuestran que el tratamiento combinado de leflunomida y metotrexato fue bien tolerado durante las 48 semanas del estudio. La ausencia de una dosis de carga parece haber reducido la incidencia de diarreas, náuseas y elevaciones de enzimas hepáticas.

La extensión del estudio demuestra la eficacia continuada del tratamiento con leflunomida y metotrexato en combinación, en pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con metotrexato en monoterapia.

Durante los segundos 6 meses del estudio se observó una incidencia disminuida de elevaciones de enzimas hepáticas, comparado con los primeros 6 meses, en los pacientes que se mantuvieron con el tratamiento combinado¹⁰.

Conclusiones

De los estudios presentados y de la base de datos de seguimiento, de los pacientes en tratamiento con leflunomida en todo el mundo en condiciones de práctica clínica habitual, que con fecha diciem-

bre del 2001 corresponden a un total de 274.000, se puede establecer que el 75% se mantiene en tratamiento con leflunomida, por un período de 5 años consecutivos.

Bibliografía

- Emery P, Conaghan Ph, Quinn M. Treatment of rheumatoid arthritis 2001. J Rheumatol 2001;28:1201-2.
- Miembros del Panel (Comité Expertos de la SER). Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con inhibidores de TNF y otros fármacos inductores de remisión en la artritis reumatoide. Rev Esp Reum 2000;27:352-4.
- Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Stand V, et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. Clin Immunol 1999;93:198-208.
- Monteagudo Saez I, López Longo F, González Fernández C, Carreño Pérez L. Leflunomida: un nuevo tratamiento para una vieja enfermedad. Rev Clin Esp 2000;200:114-8.
- Kremer JM. Metotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. Sem Arthritis Rheum 1999;29:14-16.
- Rozman B. Clinical experience with leflunomide in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1998;25(Suppl 53):27-32.
- Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomor B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and metotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 2000;39:655-65.
- Dougados M, Antoine C, Brin C, Emery P, Lemmel E, Rodríguez de la Serna A, et al. Efficacy of and predisposing factors for response to leflunomide (LEF) in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001;28(Suppl 63):105.
- Dougados M, Emery P, Lemmel E, Rodríguez de la Serna A, Zerbini C, Antoine C, et al. Maintenance rate of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis: relief 1-year data. Arthritis rheum 2001;44(Suppl 1):S173.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, 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.