

Leflunomida: valoración del riesgo teratógeno en el primer trimestre de embarazo

C. Casanova Sorní, E. Romá Sánchez, A. Pelufo Pellicer, J. L. Poveda Andrés

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Resumen

Objetivo: Valorar el riesgo teratógeno de leflunomida durante el primer trimestre de gestación y establecer una guía de actuación para minimizar dicho riesgo.

Método: Búsqueda bibliográfica en fuentes terciarias, secundarias y primarias relacionadas con teratogenia, incluyendo bases de datos (MEDLINE y EMBASE) y webs específicas. Se recoge la información necesaria para la valoración y para establecer los criterios de la guía.

Resultados: Leflunomida ha demostrado un incremento del riesgo de muerte fetal y de efectos teratógenos en animales. No existen casos de malformación mayor o menor en humanos atribuidas a leflunomida. Se encuentra clasificada en la categoría X de riesgo fetal. Es posible que una pauta de lavado reduzca el riesgo de daño fetal.

Conclusiones: Es necesario planificar la concepción o detectar tempranamente el embarazo para recibir el mejor asesoramiento clínico y evitar así riesgos innecesarios.

Palabras clave: Leflunomida. Teratogenia. Embarazo. Artritis reumatoide. Pauta de lavado.

Summary

Objective: To assess the teratogenic risk associated with leflunomide during the first quarter of pregnancy, and to establish guidelines to minimize said risk.

Casanova Sorní C, Romá Sánchez E, Pelufo Pellicer A, Poveda Andrés JL. Leflunomida: valoración del riesgo teratógeno en el primer trimestre de embarazo. Farm Hosp 2005; 29: 265-268.

Este trabajo ha sido parcialmente presentado en el XLVII Congreso Nacional de la SEFH de Barcelona en 2002.

Recibido: 05-01-2005

Aceptado: 15-07-2005

Correspondencia: Carlos Casanova Sorní. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. e-mail: casanova_carsor@gva.es

Method: Literature search using tertiary, secondary, and primary sources related to teratogenicity, including databases (MEDLINE and EMBASE) and specific webs. The information required for assessment, as well as for the establishment of criteria was collected.

Results: Leflunomide demonstrated an increased risk of fetal death and teratogenic effects in animals. No major or minor malformation cases have been reported in humans regarding leflunomide, which is classified within category X of fetal risk. A wash-out regimen may possibly reduce the risk for fetal harm.

Conclusions: Conception scheduling or early pregnancy detection is required for better clinical counselling and the avoidance of unnecessary risk.

Key words: leflunomide, teratogenicity, pregnancy, rheumatoid arthritis, wash-out.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) debe dirigirse a disminuir la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión articular y sus consecuencias tanto clínicas como sociales. Aunque los antiinflamatorios no esteroideos proporcionan un alivio sintomático, el tratamiento precoz con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) ofrece mayores posibilidades de modificar su curso^{1,2}.

Las enfermedades reumáticas, como la AR, son frecuentes en las mujeres en edad fértil. Aún existiendo un componente hereditario en la transmisión de la enfermedad, no se desaconseja el embarazo en este grupo de pacientes. Sin embargo, la terapia para las gestantes es limitada. A pesar de existir una tendencia justificada a utilizar el menor

número posible de medicamentos, para algunas mujeres es necesario mantener el tratamiento y en determinados casos requieren un tratamiento agresivo³.

A partir de una consulta de la unidad de genética y diagnóstico prenatal del hospital al centro de información de medicamentos, se realiza una valoración del riesgo teratogénico de leflunomida durante el primer trimestre de gestación y se establece una guía de actuación tanto para minimizar dicho riesgo ante una exposición inadvertida del feto, como para evitarlo en mujeres tratadas que planifiquen un embarazo.

MÉTODOS

Se realizó el análisis y síntesis de la información relacionada con el riesgo teratogénico de leflunomida, procedente de una búsqueda bibliográfica en fuentes terciarias, secundarias y primarias relacionadas con teratogenia y utilizando los descriptores del MeSH (*Medical Subject Headings*) propio de PubMed. Las bases de datos utilizadas fueron MEDLINE (1966-2004) y EMBASE (1998-2004). Las palabras clave fueron: *pregnancy, teratogens, abnormalities or deformities, abnormalities drug-induced, birth defects, congenital defects y leflunomide*. Se consultaron webs específicas de teratogenia (Motherisk, Illinois ITIS). Los criterios específicos definidos para el análisis fueron: características farmacocinéticas, estudios en animales, experiencia en humanos y la clasificación del fármaco según la FDA (*US Food and Drugs Administration*).

A raíz de la información encontrada, se estableció una guía de actuación que permitiera aconsejar acerca de la decisión a tomar ante la planificación de un embarazo en mujeres en edad fértil o ante una mujer ya gestante con AR y en tratamiento con leflunomida.

RESULTADOS

Leflunomida es un profármaco inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras que reduce los síntomas y signos de la AR. El metabolito activo, A771726, interfiere la progresión del ciclo celular de los linfocitos relacionados con los procesos autoinmunes, afectando la síntesis de ADN y ARN, mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa⁴. La pauta habitual de tratamiento consiste en una dosis de ataque de 100 mg una vez al día durante tres días y un mantenimiento posterior de 10 ó 20 mg al día⁵.

Leflunomida sufre metabolismo de primer paso intestinal y hepático tras su administración oral, siendo rápidamente metabolizada a su metabolito activo, el cual tiene un volumen aparente de distribución bajo (11 litros) y se une en un 99,3% a la albúmina. Su semivida de eliminación es de aproximadamente dos semanas⁴. No se dispone de datos específicos sobre si existe paso transplacentario del metabolito activo o leflunomida, o

si esta es capaz de metabolizarse en el feto al metabolito activo⁶.

En animales ha demostrado un incremento del riesgo de muerte fetal y de efectos teratogénicos. Estudios en ratas y conejos a dosis de 1 mg/kg no han revelado evidencias de daño fetal. Sin embargo, dosis de 15 mg/kg/día en ratas durante el periodo de organogénesis (exposición sistémica aproximadamente del 10% de la exposición al metabolito en humanos basada en el AUC), han mostrado efectos teratogénicos (mayoritariamente anoftalmia o microftalmia e hidrocefalia interna). Bajo estas condiciones de exposición, leflunomida también causó una disminución del peso materno, un incremento de la mortalidad en embriones y una disminución en el peso de los fetos vivos. Estudios de reproducción en conejos utilizando dosis de 10 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis (exposición equivalente a la máxima del metabolito en humanos basada en el AUC) mostraron como resultado estérnebras displásicas y fusibles en la descendencia^{6,7}. En otro estudio de reproducción en ratas con dosis de 1,25 mg/kg diariamente (exposición sistémica del 1% de la exposición al metabolito en humanos basada en el AUC) empezando 14 días después del apareamiento y continuando hasta el final de la gestación, se observó una marcada disminución en la supervivencia postnatal de la descendencia (mayor 90%)⁷.

Se ha descrito que el periodo más susceptible de afectación de las células neuronales, asociado a microcefalia y retraso mental, se encuentra entre las semanas 8 a 15 de gestación, aunque no está clara la afectación fetal durante el inicio de la organogénesis⁸.

En una serie de casos en humanos se informó que 27 de 30 mujeres gestantes con AR y en tratamiento con leflunomida decidieron abortar, mientras que los 3 embarazos restantes no habían terminado en el momento del envío del artículo⁸.

Datos procedentes de un registro llevado a cabo por el laboratorio fabricante muestran que de 41 gestantes expuestas a leflunomida, 26 dieron a luz niños sin malformaciones, 4 perdieron el feto y 2 abortaron. Se desconoce el resultado de las 9 gestantes restantes⁹.

Destaca un trabajo en el cual se envió un cuestionario a 600 médicos del Colegio Americano de Reumatología para valorar su percepción del riesgo fetal de varias terapias antirreumáticas. El 27% de los médicos encuestados respondió el cuestionario. Entre los casos tratados se incluyeron 10 gestantes en tratamiento con leflunomida: 3 dieron a luz bebés sanos (1 pretérmino y 2 a término), 2 optaron por abortar, hubo 1 aborto espontáneo, 2 mujeres permanecían embarazadas en el momento de la encuesta y de las restantes 2 mujeres no se dispone de datos. Sólo dos reumatólogos prescribieron la pauta de lavado a las gestantes a pesar de que todas las mujeres fueron informadas del riesgo fetal debido a la leflunomida¹⁰.

Por todo ello, y hasta disponer de más experiencia en humanos, la leflunomida está contraindicada en mujeres gestantes. Se encuentra clasificada en la categoría X de riesgo fetal según la FDA⁶.

En los posibles casos en que la mujer gestante esté tratada con leflunomida sería aconsejable valorar el riesgo teratogénico al inicio del embarazo. Es posible que la disminución rápida del metabolito activo disminuya el riesgo de daño fetal. En la ficha técnica se propone una pauta de lavado administrando colestiramina 8 g/8 h (vía oral disuelto en al menos 150 ml de líquido) o bien carbón activo 50 g/6 h (vía oral en un volumen suficiente para suspensión homogénea), ambos durante 11 días. Con este método (basado en la interrupción del ciclo enterohepático y/o la diálisis a través de la mucosa gastrointestinal)⁸ se consiguen reducciones medias de A771726 en plasma de un 40% en 24 h y de un 49-65% en 48 h⁷. Sin la pauta de lavado el metabolito puede tardar hasta dos años en alcanzar valores menores a 0,02 mg/L, nivel plasmático considerado de “no-efecto” en cuanto a teratogenia, debido a la variación interindividual en la eliminación del metabolito⁵.

En mujeres que planifiquen un embarazo se ha sugerido la realización de la pauta de lavado y la espera de tres ciclos menstruales después del lavado antes de la fertili-

zación⁸. Cabe destacar que el uso de métodos anticonceptivos basados en estrógenos y progestágenos en mujeres realizando la pauta de lavado no es recomendable debido a la interacción farmacocinética a nivel de absorción con colestiramina o carbón activo⁵.

A partir de estos datos se estableció una guía que contribuyera a determinar la actuación en situaciones similares (Fig. 1), la cual se remitió a la unidad de genética y diagnóstico prenatal.

DISCUSIÓN

La experiencia en animales ha demostrado ampliamente el potencial teratogénico de leflunomida, debido en gran parte a la larga semivida del metabolito activo. Sin embargo, la experiencia en humanos es escasa y no puede extrapolarse la evidencia en animales a humanos, ya que en ratas el efecto inhibitorio de leflunomida sobre la dihidroorotato deshidrogenasa y su efecto antiprolife-

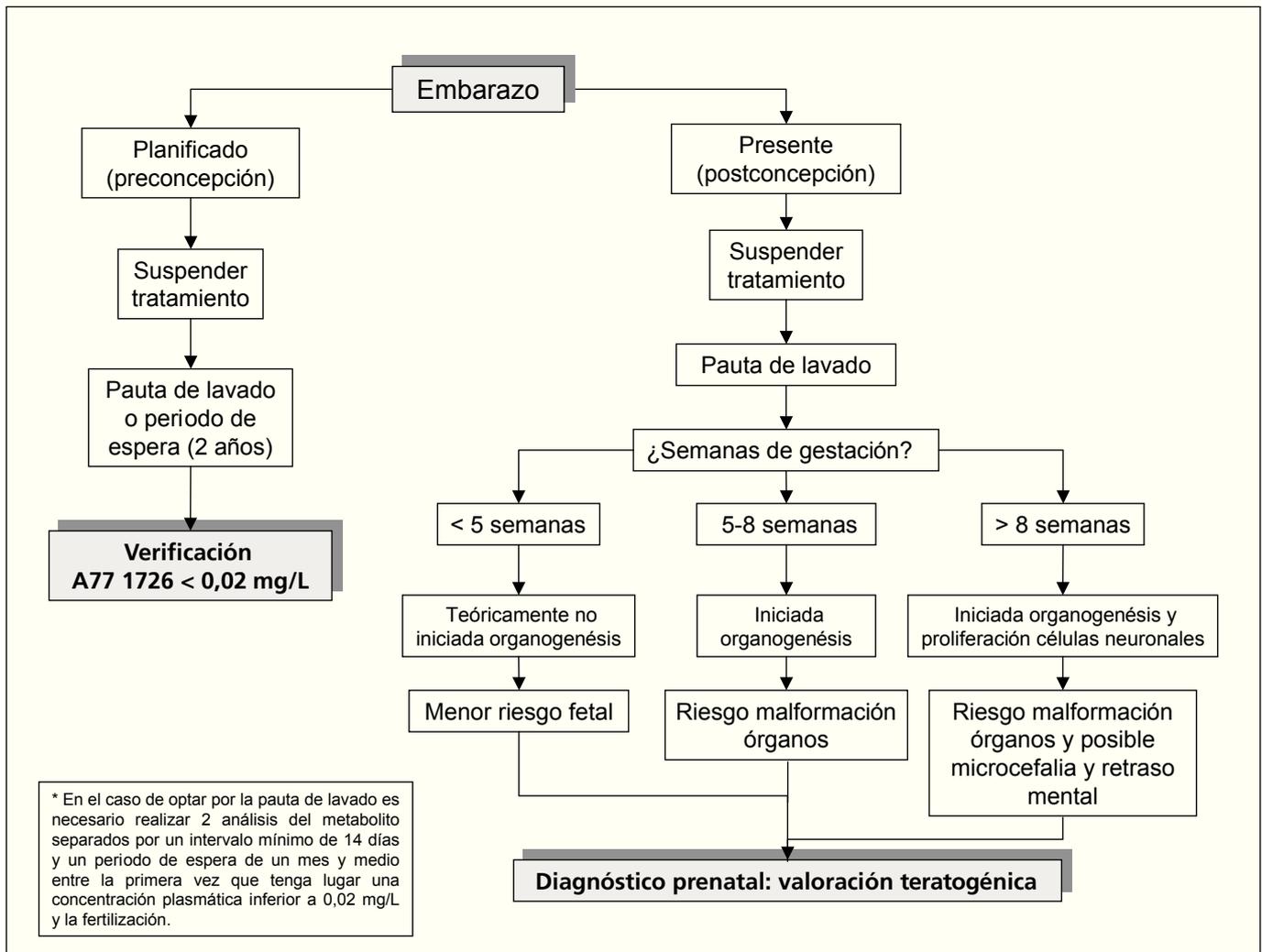


Fig. 1. Guía de actuación.

rativo en cultivos celulares es 40 y 300 veces superior, respectivamente, a humanos adultos, quedando la duda de si en el feto se mantiene esta relación⁸.

No se ha encontrado en la bibliografía ningún caso en humanos de malformación mayor o menor atribuida a leflunomida. La proporción de abortos espontáneos no es superior a la media basal en los casos notificados, entre los cuales también se incluyen partos prematuros o a término que se han resuelto sin malformaciones en los recién nacidos. Conviene señalar que actualmente un gran número de gestantes en tratamiento con leflunomida decide abortar ante el riesgo fetal.

Por otro lado, resulta destacable la importancia del consejo sanitario ante el uso de leflunomida en la AR. De hecho, la recomendación de los médicos de usar métodos anticonceptivos en el momento de la prescripción de leflunomida es importante, pero se debe promover también el seguimiento de estos métodos, así como la detección temprana de una posible gestación para su adecuada valoración prenatal¹⁰.

Si la pareja planifica un embarazo, el laboratorio fabricante recomienda la determinación del metabolito activo para verificar niveles de A171726 < 0,02 mg/L, tanto si se realiza la pauta de lavado como el periodo de espera. En este caso, la muestra sanguínea se enviaría para su determinación a Bruselas a través del laboratorio fabricante⁹.

En definitiva, es importante planificar con antelación la concepción con el objetivo de recibir el mejor asesoramiento posible tanto médico como farmacéutico y evitar así riesgos innecesarios. El riesgo derivado de la exposición a leflunomida de mujeres gestantes o en edad fértil hace patente la necesidad de notificar el resultado de cualquier caso con el fin de disponer de mayor información sobre los riesgos teratógenos asociados a este fármaco y mejorar así el asesoramiento clínico.

En este sentido, el diseño de una guía de actuación pretende facilitar al clínico la elección más adecuada a seguir en este tipo de pacientes.

Bibliografía

1. Van Jaarsveld CHM, Jacobs JWG, van der Veen MJ, Blaauw AA, Kruijze AA, Hofman DM, et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 468-77.
2. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay in institution of therapy of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 894-8.
3. Namieta M, Marcia S. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 610-9.
4. Prakash A, Jarvis B. Leflunomide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 58: 1137-64.
5. Arava®. Ficha técnica. Laboratorios Aventis Pharma, S.A. 2001.
6. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ editores. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 6th Ed. Baltimore: William-Wilkins, 2002.
7. American Health-System Pharmacists Society. *American Hospital Formulary Service. Drug Information*. Bethesda, ASHP, 2004.
8. Brent RL. Teratogen update: reproductive risk of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 2001; 63: 106-12.
9. Arava®. Departamento Médico. Dirección Científica. Laboratorios Aventis Pharma, S.A. Madrid, 2002.
10. Chakravarty E, Sánchez-Yamamoto D, Bush T. The Use of Disease Modifying Antirheumatic Drugs in Women with Rheumatoid Arthritis of Childbearing Age: A Survey of Practice Patterns and Pregnancy Outcomes. *J Rheumatol* 2003; 30 (Supl. 2): 241-6.