

Neuropatía periférica por leflunomida. Informe de un caso y revisión de la literatura

RESUMEN

Introducción: la leflunomida es un inmunomodulador derivado del isoxazol, aprobado como modificador de la evolución natural de la artritis reumatoide. La neuropatía periférica es un efecto adverso reconocido con la ingesta de diversos fármacos.

Caso clínico: mujer de 48 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 y artritis reumatoide seronegativa; inicialmente tratada con antiinflamatorios no esteroideos, corticoide, metotrexato, sulfasalacina y cloroquina, a pesar de lo cual estaba en estado funcional clase III y tenía osteopenia en manos y pies. Se cambió a leflunomida, cloroquina y prednisona. Cuatro meses después presentó disestesias en área cubital izquierda y parestesias en rodilla derecha que se fue generalizando, junto con hiporreflexia y disminución de la fuerza. Después de 10 meses se suspendió la leflunomida y se inició colestiramin, sin mejoría de la neuropatía. El estudio electroneurofisiológico y la electromiografía indicaron polineuropatía mixta severa tipo desmielinización segmentaria, degeneración axonal y retrógrada de predominio en miembros torácicos.

Conclusiones: es conveniente realizar estudios electrofisiológicos previos al tratamiento con leflunomida en pacientes con diabetes mellitus, pues se incrementa el riesgo de desarrollar neuropatía.

SUMMARY

Background: leflunomide (LEF) is an immunomodulator derived from isoxazole. It is an approved drug in the rheumatoid arthritis (RA). The peripheral neuropathy (PN) is a recognized side effect of some medications.

Clinical case: a 48 years woman with diabetes type 2 (DM2) and RA; with serum negative rheumatoid factor. She got nonsteroidal anti-inflammatories drugs, corticosteroid, methotrexate, sulfasalazine and chloroquine. Despite this, she was clinically within the functional class III and data of osteopenia. The treatment was switched to LEF, chloroquine and prednisone. After four months, she began with dysesthesia in the left cubital area, paresthesias in her right knee; and then in a progressive pattern others paresthesias, hyporeflexia and a decrease in the muscular strength. She was treated with cholestyramine, but her neuropathy did not improve. Severe segmental demyelination polyneuropathy and retrograde axonal degeneration with predominance of the thoracic members over the pelvic members was reported in the electroneurophysiological and electromyography studies.

Conclusions: it is advisable to perform electrophysiological studies in patients' with DM2 before they get treatment with LEF.

¹Hospital General de Zona 2, Tuxtla Gutiérrez

²Hospital General de Zona con Unidad de Medicina Familiar 1, Tapachula

³Coordinación Delegacional de Atención Médica, Tuxtla Gutiérrez

Instituto Mexicano del Seguro Social, Chiapas

Comunicación con:
Jorge Martínez-Torres.
Tel.: (962) 625 1174.
Correo electrónico:
jorge.martinez@imss.gob.mx;
mtz_torresj@yahoo.com.mx

Introducción

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica crónica caracterizada por inflamación poliarticular simétrica, rigidez matutina, ataque al estado general y fatiga, que a los 10 años de haberse iniciado llega a producir aproximadamente 50 % de discapacidad laboral; el diagnóstico es eminentemente clínico, ningún estudio de laboratorio o radiográfico es específico.

La artritis reumatoide y la diabetes mellitus tipo 2 son enfermedades de distribución mundial con incremento significativo en los últimos años y cuya prevalencia aumentará aproximadamente 50 % en los próximos 20 años en relación con el envejecimiento de la población, el sedentarismo y causas aún no determinadas en la etiología (principalmente la artritis reumatoide). Aunque la relación de artritis reumatoide y diabetes mellitus tipo 2 ha sido muy poco estudiada, resulta una combinación sumamente adversa

Palabras clave

neuropatía periférica
leflunomida
artritis reumatoide
diabetes

Key words

peripheral neuropathy
leflunomide
arthritis, rheumatoid
diabetes

que ocasiona altos gastos y complicaciones de gran magnitud si no se logra un control adecuado; la artritis reumatoide afecta a 1 % de la población adulta en México y la diabetes mellitus a 8 %. La neuropatía en los diabéticos se presenta entre cinco y 10 años posterior al inicio de la enfermedad, misma que puede cursar en forma subclínica.¹

En estudios longitudinales de cohorte el promedio de parestesias es de 1 a 18 % y el de neuropatía periférica es de 0.6 a 2.2 % en pacientes con artritis reumatoide con nueve a 15 años de evolución; los estudios neurofisiológicos son normales.^{2,3}

Con el advenimiento de las nuevas drogas modificadoras de la enfermedad han cambiado el pronóstico y los protocolos terapéuticos, sin embargo, en forma conjunta aparecieron eventos adversos asociados, los más frecuentes son diarrea, náusea, vómito, úlceras bucales, alopecia transitoria, incremento de las enzimas hepáticas, hipertensión, cefalea, parestesia y neuropatía periférica.^{1,4-8}

La neuropatía periférica es un efecto adverso de diversos fármacos (antirretrovirales, inmunodepresores, estatinas, etcétera), los más frecuentemente relacionados son talidomida, metronidazol, vincristina, cloroquina, hidroxicloroquina, isoniazida, sulfasalacina, penicilamina y, el más reciente, leflunomida,¹⁻⁴ inmunomodulador derivado del isoxazol cuyo metabolito activo es el A77 1726 que inhibe la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa (enzima involucrada en la síntesis de pirimidinas) y el CYP2C9, aprobado por la *Food and Drug Administration* en 1998 como un fármaco modificador de la evolución natural de la artritis reumatoide.²⁻⁸

En diversos ensayos clínicos multicéntricos no se menciona a la neuropatía periférica como un efecto adverso de la leflunomida, incluso en la información relativa a la prescripción la empresa farmacéutica que produce este medicamento la comenta como un evento muy raro. Sin embargo, hay reportes de casos plenamente documentados de la asociación de leflunomida con neuropatía.

Carulli y Davies⁶ describieron por primera vez dos casos de neuropatía periférica como efecto adverso de la leflunomida:

- Hombre de 76 años de edad con diagnóstico de artritis reumatoide seropositiva de 18 meses de evolución en quien se inició tratamiento con este fármaco a dosis convencionales de impregnación y mantenimiento; dos semanas después presentó neuropatía sensorial y el diagnóstico fue confirmado con electromiografía que indicó daño sensitivomotor y degeneración axonal.

- Mujer de 69 años de edad con artritis reumatoide seropositiva de 10 años de evolución, en quien tres meses después de iniciado el tratamiento con leflunomida presentó datos de neuropatía bilateral; por electromiografía se identificó neuropatía periférica sensitivomotora.

Hill⁵ informó de una mujer de 36 años de edad con diagnóstico de artritis psoriásica, inicialmente tratada con 10 mg/día de leflunomida que se incrementó a 20 mg/día. A los tres meses presentó parestesias simétricas progresivas por lo que se suspendió el fármaco y se administraron 8 g de colestiramina tres veces al día durante 11 días; dos semanas después desaparecieron los síntomas.

Bonnel y Graham³ estudiaron los informes presentados a la *Food and Drug Administration* entre 1998 y 2002: 80 casos (61 % mujeres), 49 en Estados Unidos y el resto en otros países; la edad media fue de 62 años; se indicó leflunomida en 57 casos con artritis reumatoide; la dosis terapéutica estuvo en rangos de 10 a 20 mg/día; la sintomatología de neuropatía (entumecimiento, ardor, dolor, debilidad, parestesias y sensación de frío en extremidades distales) se presentó a los seis meses de iniciado el fármaco (la edad, el sexo y la dosis diaria no se asociaron con el tiempo de aparición de la neuropatía); los resultados de los estudios de electromiografía se indicaron en 37 pacientes. Se especificó lesión del nervio en 16 casos (daño axonal en 16, desmielinización en dos y mixto en dos); en 23 pacientes el tipo predominante de fibra nerviosa afectado fue el sensitivo en 13, el motor en uno y mixto en nueve. La posibilidad de recuperación en los pacientes que suspendieron el fármaco los primeros 30 días de iniciados los síntomas fue superior a los que continuaron tomando el fármaco (seis pacientes, $p = 0.001$); se administró colestiramina en ocho.

Bharadwaj y Haroon,⁷ en un estudio de cohorte realizado entre 2000 y 2003 analizaron a 150 pacientes con artritis reumatoide; 50 recibieron leflunomida (100 mg por tres días seguidos de 20 mg/día) y 100, metotrexato asociado con otras drogas modificadoras de la enfermedad. En el primer grupo se presentaron cinco casos de neuropatía periférica y en el segundo, dos ($p = 0.02$); las parestesias se presentaron en promedio tres meses después de iniciado el fármaco. Los estudios electromiográficos revelaron neuropatía motora axonal en todos; los pacientes estaban asintomáticos tres meses después de suspendido el tratamiento (no se realizaron estudios de control).

En Europa, Metzler y colaboradores⁴ realizaron el primer estudio retrospectivo (1998-2004) en

pacientes con enfermedad reumática inflamatoria con neuropatía periférica asociada con leflunomida. Identificaron 785 pacientes tratados con dicho medicamento, 106 pacientes (13.5 %) con diagnóstico de neuropatía periférica, de los cuales excluyeron 95 por tener causas definidas para neuropatía (diabetes mellitus [22], alcoholismo, deficiencia de vitaminas, vasculitis activa [22] y otras). La dosis que recibieron los 11 pacientes incluidos (seis con artritis reumatoide, dos con granulomatosis de Wegener y tres con otras enfermedades reumáticas inflamatorias) fue de 20 a 50 mg/día. La neuropatía se presentó en promedio a los nueve meses de iniciado el tratamiento; los estudios electromiográficos demostraron afectación distal, simétrica (degeneración axonal en seis pacientes y cambios de desmielinización en dos). Concluyeron que se trataba de un evento adverso raro pero relevante, por lo que recomendaron que de presentarse era necesario suspender la leflunomida y considerar la utilización de colestiramina para eliminar el fármaco.

Richards y colaboradores² realizaron el primer estudio prospectivo (2001-2002) comparativo de cohorte al respecto. Incluyeron a 32 pacientes con artritis reumatoide, de los cuales 16 recibieron leflunomida (100 mg/día por tres días seguidos de 20 mg/día como dosis de mantenimiento) y el resto otras drogas modificadoras de la enfermedad. Concluyeron que después de seis meses de exposición a la leflunomida hubo un aparente incremento en los síntomas clínicos de neuropatía periférica en 58 % de los pacientes y en 8 % del grupo control ($p = 0.01$); un paciente con síntomas corroborados mediante estudio neurofisiológico mejoró con la suspensión del fármaco y la adición de colestiramina.

Martin y colaboradores⁹ estudiaron 130 pacientes (2000-2003): 14 con artritis reumatoide presentaron neuropatía durante el tratamiento con leflunomida, todos recibieron 100 mg durante tres días seguidos de 20 mg/día, el síntoma predominante fue la parestesia, que comenzó entre seis y 29 meses de iniciado el fármaco; los estudios neurofisiológicos demostraron neuropatía sensorial axonal en 10 casos y motora en cuatro; la neuropatía mejoró al suspenderse la leflunomida. El factor asociado con la neuropatía fue la ingesta de fármacos neurotóxicos en forma concomitante (influximab y estatinas, $p = 0.039$) en cuatro pacientes diabéticos; un paciente previamente había tomado talidomida y dos más tenían previamente neuropatía que empeoró con la leflunomida.

Gabelie y colaboradores¹⁰ informaron de dos mujeres (de 61 y 70 años de edad) que desarrollaron neuropatía axonal severa (sensitivomotora)

después de cinco meses de iniciada la leflunomida. Realizaron estudios exhaustivos para determinar la etiología de la neuropatía; con el retiro del fármaco los síntomas mejoraron rápidamente.

Kho y Kermodé¹¹ describieron dos casos de neuropatía periférica: una mujer de 60 años de edad con síndrome seronegativo de poliartralgia-mialgia y un hombre de 65 años de edad con artritis reumatoide seronegativa; ambos tratados con 20 mg/día de leflunomida; los estudios neurofisiológicos demostraron neuropatía sensitivomotora y axonal en los dos. En el hombre se realizó biopsia del nervio afectado para descartar otras etiologías. Con la suspensión del fármaco los pacientes presentaron mejoría clínica y electrofisiológica.

En México, Navarro Cano y colaboradores⁸ analizaron 112 pacientes con artritis reumatoide que recibieron leflunomida durante 6.3 meses en promedio. Encontraron 70 efectos adversos en 31 pacientes, 21 de ellos utilizaba otro fármaco modificador de la enfermedad. Los efectos secundarios aparecieron en promedio a los 4.5 meses posterior al inicio de la leflunomida; los más frecuentes que requirieron suspender el medicamento fueron diarrea (siete pacientes), intolerancia gástrica (cuatro) y dermatosis (cuatro); no identificaron neuropatía.

Caso clínico

Mujer de 48 años de edad con antecedentes personales patológicos de diabetes mellitus tipo 2 con 20 años de identificada y en tratamiento con 5 mg de glibenclamida cada 12 horas, así como artritis reumatoide seronegativa diagnosticada tres años atrás, con manifestaciones principalmente en muñecas, manos y tobillo. En las primeras fases de la enfermedad fue tratada con antiinflamatorios no esteroideos, corticoide, metotrexato, a los que se agregó sulfasalacina y antipalúdico (cloroquina) a dosis máximas en combinación. A pesar del tratamiento, clínicamente con estado funcional clase III, con actividad persistente por laboratorio (aumento de los reactantes de fase aguda) y radiografías de manos y pies con datos de osteopenia. Se cambió el tratamiento a leflunomida, a una dosis de impregnación de 100 mg/día durante tres días para continuar con 20 mg/día más 150 mg/día de cloroquina y 7.5 mg/día de prednisona.

El padecimiento aquí descrito se inició cuatro meses después del cambio del esquema terapéutico, con disestesias en área cubital izquierda y parestesias en rodilla derecha, a las que en forma progresiva se adicionó parestesias, hiporreflexia, disminución de

Antonio-Valdiviezo A et al.
Neuropatía periférica por leflunomida

la fuerza en todo el borde cubital del antebrazo izquierdo, incluyendo la mano derecha y en cara anteroexterna del tercio distal de la pierna derecha. Se suspendió la leflunomida tras 10 meses de consumo y se inició colestiramina durante un mes, sin mejoría de la neuropatía.

Para identificar datos de toxicidad y posibles efectos colaterales, a partir del diagnóstico de la artritis reumatoide se realizó vigilancia periódica de los datos de laboratorio, que se mantuvieron dentro de los parámetros normales.

El estudio electroneurofisiológico y la electromiografía indicaron polineuropatía mixta severa (sensoriomotora) del tipo de la desmielinización segmentaria, degeneración axonal y retrógrada de predominio en miembros torácicos sobre pélvicos.

El estudio electromiográfico de control realizado 2.5 años después indicó polineuropatía mixta severa generalizada (sensitivomotora) del tipo de la desmielinización segmentaria y degeneración axonal tanto proximal como distal en las cuatro extremidades pélvico-torácicas.

Discusión

La artritis reumatoide asociada con la diabetes mellitus incrementa en forma importante el riesgo de desarrollar neuropatía periférica; la manifestación clínica más frecuente es la parestesia. Es muy importante tener en cuenta el uso de drogas neurotóxicas en forma concomitante con leflunomida,¹⁻¹⁰ principalmente las que se metabolizan por el CYP2C9.³ La acumulación de los metabolitos tóxicos de la leflunomida ocasionan la muerte axonal y conllevan irreversibilidad de la neuropatía.³ La afección se presenta en promedio a los cuatro meses de iniciado el medicamento, lo que concuerda con el caso descrito.

La neuropatía periférica es un efecto adverso que debe considerarse⁴ y reconocerse para realizar el reporte de caso.¹¹

La suspensión del fármaco y la administración de colestiramina para aumentar la depuración son procedimientos con excelentes resultados.^{4,5} Lamentablemente hay pacientes en los que no se obtienen resultados satisfactorios.

Conclusiones

Es conveniente realizar estudios electrofisiológicos previos al tratamiento con leflunomida en pacientes con diabetes mellitus, para identificar neuropatía subclínica. Ante la sospecha de neuropatía por

fármacos es indispensable confirmar la degeneración axonal en miembros torácicos. Los nervios sensitivos más afectados en la neuropatía tóxica son el sural, el mediano y el cubital.

Agradecimientos

A la doctora Angélica Calderón Álvarez, por su colaboración en la versión final del resumen en inglés.

Referencias

1. Cantú-Brito C, Baizábal-Carvalho F, Aldrete-Velasco J, Chávez-Güitrón E. Aplicaciones clínicas del ácido tióctico (ácido alfa-lipoico) en pacientes con neuropatía diabética sintomática: revisión. *Med Int Mex* 2007;23(2):151-158.
2. Richards BL, Spies J, McGill N, Richards GW, Vaile J, Bleasel JF, et al. Effect of leflunomide on the peripheral nerves in rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 2007;37(2):101-107.
3. Bonnel RA, Graham DJ. Peripheral neuropathy in patients treated with leflunomide. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(6):580-585.
4. Metzler C, Arlt AC, Gross WL, Brandt J. Peripheral neuropathy in patients with systemic rheumatic diseases treated with leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2005;64(12):1798-1800.
5. Hill CL. Leflunomide-induced peripheral neuropathy: rapid resolution with cholestyramine wash-out. *Rheumatology* 2004;43(6):809.
6. Carulli MT, Davies UM. Peripheral neuropathy: an unwanted effect of leflunomide? *Rheumatology* 2002;41(8):952-953.
7. Bharadwaj A, Haroon N. Peripheral neuropathy in patients on leflunomide. *Rheumatology* 2004; 43(7):934.
8. Navarro-Cano G, Esquivel-Valerio JA, Madrigal-Medina KM, Morales-Zambrano R, Skinner-Taylor CM, Galarza-Delgado DA, et al. Tratamiento de artritis reumatoide refractaria con leflunomida. *Rev Mex Reumatol* 2002;17(4):241-246.
9. Martin K, Bentaberry F, Dumoulin C, Longy-Boursier M, Lifermann F, Haramburu F, et al. Neuropathy associated with leflunomide: a case series. *Ann Rheum Dis* 2005;64(4):649-650.
10. Gabelle A, Antoine JC, Hillaire-Buys D, Coudeyre E, Camu W. Leflunomide-related severe axonal neuropathy. *Rev Neurol* 2005;161(11):1106-1109.
11. Kho LK, Kermodé AG. Leflunomide-induced peripheral neuropathy. *J Clin Neurosci* 2007;14(2): 179-181.