

# SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

## Notas sobre farmacovigilancia

P. J. MORENO ÁLVAREZ<sup>1</sup>, M. MADURGA SANZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres.

<sup>2</sup>Servicio de Coordinación del Sistema Español de Farmacovigilancia.  
Agencia Española del Medicamento. Madrid

**NOTA:** Si sospechas de una reacción adversa asociada al uso de un medicamento, no dudes en notificarla a través de la tarjeta amarilla a tu Centro Autonómico del Sistema Español de Farmacovigilancia y a la Unidad de Farmacovigilancia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Más información en la sede de la Sociedad (email: sefh@sefh.es) y en la Agencia Española del Medicamento (email: fvigilancia@agemed.es). El directorio con los Centros Autonómicos del Sistema de Farmacovigilancia se puede consultar en: [http://ww1.msc.es/agemed/docs/dir\\_sefv\\_070403.pdf](http://ww1.msc.es/agemed/docs/dir_sefv_070403.pdf).

### ► Falta de respuesta virológica en pacientes VIH tratados con tenofovir, didanosina y lamivudina

*Medicamento:* Tenofovir (Viread®), didanosina (Videx®) y lamivudina (Epivir®).

*Reacción adversa:* Falta de respuesta virológica temprana.

*Fuente:* Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

*Fecha:* 22 de octubre de 2003.

Didanosina (Videx®), lamivudina (Epivir®) y tenofovir (Viread®) son tres inhibidores de la transcriptasa inversa indicados en el tratamiento de la infección por VIH en

combinación con otros fármacos antirretrovirales. El pasado mes de octubre el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), tuvo conocimiento de los resultados de un ensayo clínico en el que se observaba una falta de respuesta virológica temprana en pacientes tratados con la triple combinación: didanosina (ddI) lamivudina (3TC) y tenofovir (TDF). Este estudio piloto de 24 semanas de duración tenía el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la triple terapia con TDF 300 mg, ddI 250 mg y 3TC 300 mg, administrados en una única dosis diaria a 24 pacientes *naive*. El estudio encontró una elevada incidencia de fallo virológico temprano (reducción de la carga viral inferior a  $2 \cdot \log_{10}$  de los valores basales en plasma a las 12 semanas de tratamiento), alrededor del 90%. Los tests de resistencia efectuados en 21 pacientes arrojaron los siguientes resultados: el 95% de los pacientes portaba la mutación M184V y el 50% presentaban además la mutación K65R. Tras tener conocimiento de esta nueva información el ensayo clínico se interrumpió.

*Correspondencia:* Plácido J. Moreno Álvarez. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen del Puerto. Paraje Valcorchero, s/n. 10600 Plasencia. Cáceres. e-mail: pmorenoal@sefh.es

pió y el CPMP solicitó información detallada del estudio y de otros estudios que se encuentran actualmente en desarrollo.

Estos nuevos datos vienen a unirse a las altas incidencias de fallo virológico o respuesta subóptima observados en otros ensayos clínicos que han evaluado regímenes de triple terapia basados en inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de nucleósidos como es la combinación de tenofovir/lamivudina/abacavir (comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios de la AEMPS - Ref: 2003/09 de 31 de julio de 2003), abacavir/lamivudina/zidovudina (Trizivir®) o abacavir/didanosina/estavudina. Estos estudios parecen indicar una escasa respuesta de los regímenes basados en la triple terapia de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (y/o nucleótidos) y aunque los pacientes alcancen inicialmente una supresión viral adecuada, la probabilidad de que sufran un fallo virológico temprano tras la respuesta inicial, es alta.

Se desconocen actualmente las causas de esta falta de respuesta virológica observada también hace unos meses con la combinación de tenofovir/lamivudina/abacavir, aunque algunos autores han propuesto diferentes explicaciones para esta última. Una de las teorías propuestas es la interacción intracelular (ddI-TDF). Según sus defensores, uno de los antirretrovirales podría interferir en la fosforilación del otro y por tanto no se alcanzarían los niveles intracelulares adecuados para suprimir la replicación viral lo que podría provocar la selección de virus con la mutación K65R. Es evidente que hasta que no se estudien los niveles intracelulares de estos fármacos cuando se administran conjuntamente, no podrá darse por válida o descartarse esta teoría, aunque sus detractores argumentan que los sistemas enzimáticos que realizan la fosforilación de estos fármacos son diferentes y por tanto la probabilidad de interacción es mínima.

Otra de las teorías propuestas se basa en la escasa barrera genética ofrecida a la resistencia. Esta hipótesis defiende que la respuesta inicial seguida del rebote viral intenso y temprano podría explicarse por la rápida selección de una población viral preexistente resistente a uno o más fármacos que conforman el régimen farmacológico. Este comportamiento sería similar al observado en regímenes compuestos por 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Llama la atención la presencia de la mutación M184V, pues dicha mutación confiere susceptibilidad al tenofovir y por tanto debería ser bastante más activo frente a esta subpoblación viral, a diferencia de la mutación K65R que confiere resistencia frente al tenofovir y a la didanosina. Una erradicación inicial de la población M184V (susceptible al tratamiento) seguida de una presión selectiva adicional para la mutación K65R (resistente al tratamiento) dentro de la subpoblación M184V, podría ser la explicación de la respuesta inicial y posterior rebote virológico. Otro grupo de autores defiende la hipótesis de una inadecuada farmacocinética de la lamivudina a nivel intracelular al adminis-

trarse en una única toma diaria; así mismo queda por estudiar la variabilidad interindividual de lamivudina, que podría ser la causa de que determinados pacientes no alcancen los niveles intracelulares adecuados. Sin embargo el grupo de pacientes del ensayo ESS30009 que recibió la combinación TDF+3TC+EFV no presentó elevada incidencia de fallo virológico y en este caso el 3TC se administró en una única dosis diaria.

En vista de esta nueva información la AEMPS realizó las siguientes recomendaciones: no debe iniciarse ningún tratamiento con la combinación TDF+ddI+3TC ya sea en pacientes con o sin tratamiento previo. En los pacientes actualmente en tratamiento y con un control adecuado bajo la triple terapia con TDF+ddI+3TC, la situación clínica de los pacientes en estas condiciones terapéuticas debe ser revisada con frecuencia mediante un test de carga viral suficientemente sensible (límite de cuantificación: < 50 copias/ml) y valorar la necesidad de modificar el régimen terapéutico tras el primer signo de incremento de la carga viral. Así mismo los pacientes actualmente en tratamiento con tenofovir (Viread®), didanosina (Videx®) y lamivudina (Epivir®) deben ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

## Bibliografía

1. AEM. Comunicación sobre riesgos de medicamentos [en línea]: octubre de 2003 – [citado 1 de diciembre de 2003]. Disponible en: <[http://ww1.msc.es/agemed/csmh/notas/antirretrovirales\\_final.asp](http://ww1.msc.es/agemed/csmh/notas/antirretrovirales_final.asp)>
2. Ruane PJ, Luber AD. Possible causes of early treatment failure with a novel ARV regimen. *Medscape HIV/AIDS*. 2003;9(2). [en línea]: septiembre de 2003 – [citado 1 de diciembre de 2003]. Disponible en: <[http://www.medscape.com/viewarticle/460673\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/460673_print)>
3. Kearney B, Damle B, Plumier A, et al. Pharmacokinetic evaluation of tenofovir DF and enteric-coated didanosine. *International AIDS Conference*; July 7-12;2002; Barcelona. España.
4. Gilead Sciences, Inc. Dear Health Care Provider Warning. High rate of virologic failure in patients with HIV infection treated with a once daily triple NRTI regimen containing didanosine, lamivudine and tenofovir [en línea]: octubre de 2003 – [citado 1 de diciembre de 2003]. Disponible en: <[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/viread\\_deardoc.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/viread_deardoc.pdf)>

## ► Hepatotoxicidad, inmunosupresión y depresión de la médula ósea asociado a leflunomida

*Medicamento:* Leflunomida (Arava®).

*Reacción adversa:* Hepatotoxicidad, inmunosupresión potencial y depresión de médula ósea.

*Fuente:* *Food and Drug Administration* (FDA), Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

*Fecha:* 20 de noviembre de 2003, 13 de marzo de 2001.

La leflunomida es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) con propiedades anti-proliferativas que actúa inhibiendo la enzima dihidrooro-

tato deshidrogenasa humana, enzima implicada en la síntesis de ribonucleótidos de bases pirimidínicas, siendo eficaz en otras enfermedades autoinmunes y en la terapia inmunosupresora post-trasplante. En España fue comercializada en el año 2000 y está indicada como FAME en el tratamiento de la artritis reumatoide activa en pacientes adultos a una dosis de 10-20 mg/día. La leflunomida a dosis diarias de 10-20 mg ha mostrado su eficacia en la reducción de signos y síntomas de la artritis reumatoide en varios estudios controlados. Las tasas de respuesta oscila alrededor del 50% manteniéndose incluso a los 12 meses de tratamiento, aunque no ha mostrado ser superior a otros FAME como sulfasalazina o metrotexato (en algún estudio se ha observado su inferioridad frente a este último).

En marzo de 2001 la AEMPS emitía una alerta en la que se comunicaba que el CPMP de la EMEA había tenido conocimiento de varios casos de daño hepático grave (incluyendo hepatitis, insuficiencia hepática y algún caso de necrosis hepática aguda), algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes afectados de artritis reumatoide y en tratamiento con leflunomida. Hasta ese momento se habían notificado a nivel mundial un total de 295 casos de alteraciones hepáticas, estimándose el número de pacientes tratados en 104.000 pacientes-año; 121 casos fueron considerados graves, incluyendo 2 casos de cirrosis hepática y 15 casos de insuficiencia hepática (9 de ellos con desenlace de muerte). Las reacciones hepáticas aparecieron en el transcurso de los seis primeros meses de tratamiento y en muchos de los casos notificados existían otros factores de riesgo concomitantes. Así, en los casos considerados como graves, el 78% habían recibido tratamiento simultáneo con otros medicamentos hepatotóxicos. Además, en el 27% de estos casos graves, existían otros factores de riesgo como antecedentes de consumo excesivo de alcohol, alteraciones de la función hepática, insuficiencia cardíaca aguda, enfermedad pulmonar severa o carcinoma de páncreas. Un análisis preliminar del perfil de prescripción de leflunomida concluyó que las recomendaciones sobre la monitorización de la función hepática y los procedimientos de eliminación rápida del fármaco del organismo (lavado) podrían no haber sido respetados en su totalidad.

Es por tanto esencial que se respeten estrictamente las recomendaciones para el control de la función hepática de los pacientes, debiéndose determinarse niveles de GPT antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante los seis primeros meses de tratamiento y cada dos meses a partir de ese momento. En caso de detectarse una elevación de los niveles de GPT 2 ó 3 veces superior al límite máximo normal, debe reducirse la dosis diaria a 10 mg y se deben determinar los niveles de transaminasas semanalmente. Si a pesar de estas medidas la elevación de GPT persiste o aumenta, se debe interrumpir el tratamiento con leflunomida. Si aparece algún efecto adverso grave o si por cualquier otra razón se hace necesario eliminar rápidamente del organismo el metabolito

activo (por ejemplo en caso de embarazo o cambio a otro FAME potencialmente hepatotóxico como metrotexato), deben seguirse las recomendaciones para el seguimiento y procedimiento de lavado. No se recomienda el tratamiento concomitante con metrotexato o con otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos, ya que aumenta el riesgo de reacciones hepáticas graves. El procedimiento de lavado consiste en administrar 8 g de colestiramina 3 veces al día, o bien, 50 g de carbón activo en polvo 4 veces al día. La duración de un lavado completo es normalmente de unos 11 días, aunque puede modificarse dependiendo de las variables clínicas o de laboratorio. La colestiramina administrada por vía oral a dosis de 8 g tres veces al día durante 24 horas, puede disminuir los niveles plasmáticos del metabolito activo aproximadamente en un 40%, en 24 horas, y hasta un 65% en 48 horas. Por su parte, la administración de carbón activo por vía oral o intubación nasogástrica ha demostrado reducir las concentraciones plasmáticas del metabolito activo en un 37% en 24 horas y en un 48% en 48 horas, gracias a la interrupción del ciclo enterohepático y a un mecanismo de diálisis gastrointestinal.

Por otra parte el programa de farmacovigilancia postcomercialización ha registrado varios casos de infecciones graves, incluido algunos casos de sepsis. En la mayoría de los casos el paciente estaba recibiendo concomitantemente terapia inmunosupresora o presentaba un cuadro clínico que unido a la artritis aumentaba la predisposición a la infección. En caso de que se presentara una infección severa no controlada podría ser preciso la suspensión del tratamiento con leflunomida y la práctica de un lavado con colestiramina. Los pacientes con positividad a la reacción de tuberculina deben ser controlados estrechamente, debido al riesgo de reactivación de la tuberculosis.

A nivel hematológico también se han descrito algunos casos de pancitopenia, agranulocitosis y trombocitopenia en pacientes que estaban en tratamiento con leflunomida. Estos casos son más frecuentes en pacientes que reciben concomitantemente tratamiento con metrotexato u otros agentes inmunosupresores o que hayan finalizado recientemente alguna terapia con alguno de estos medicamentos. En pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia preexistente, así como en pacientes con función alterada de la médula ósea o aquellos con riesgo de supresión de la médula ósea, se incrementa el riesgo de aparición de alteraciones hematológicas. En el caso de que aparezcan reacciones hematológicas severas, se debe suspender el tratamiento y cualquier medicación concomitante mielosupresora e iniciar un procedimiento de lavado de leflunomida. Es recomendable realizar un recuento hematológico completo, incluyendo recuento diferencial de leucocitos y plaquetas, antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, así como cada 2 semanas durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 8 semanas. Si se utiliza concomitantemente metrotexato u otro agente inmunosupresor se debe realizar una monitorización mensual de forma crónica.

Aunque un panel de expertos de la FDA pidió la retirada de dicho fármaco del mercado norteamericano, esta propuesta fue rechazada por un grupo de expertos independiente, asesor de la FDA, ya que consideraban que el beneficio obtenido con leflunomida compensaba suficientemente el riesgo de daño hepático. Así mismo, otros dos estudios, uno de ellos analizando una importante población de pacientes, concluían que tanto la incidencia de efectos adversos como la tasa de mortalidad a leflunomida era menor que para otros FAME como metotrexato.

## Bibliografía

1. FDA. Safety Information [en línea]: noviembre de 2003 – [citado 4 de diciembre de 2003]. Disponible en: <<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm#arava>>
2. AEM. Comunicación sobre riesgos de medicamentos [en línea]: diciembre de 2001 – [citado 4 de diciembre de 2003]. Disponible en: <<http://ww1.msc.es/agemed/csmh/notas/leflunomida.asp>>
3. Moynihan R. FDA officials argue over safety of new arthritis drug. *BMJ* 2003; 326 (7389): 565.
4. Emery P, Cannon G, Holden W, et al. Results from a cohort of over 40,000 rheumatoid arthritis patients: adverse event profiles of leflunomide, methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Supl. 1): 42.
5. Wolfe F. Low rates of serious liver toxicity to leflunomide and methotrexate: a longitudinal surveillance study of 14,997 leflunomide and methotrexate exposures in RA. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (Supl.): S375.

## ► Riesgo de incendio o elevadas temperaturas asociadas a la utilización de sevoflurano

*Medicamento:* Sevoflurano®

*Reacción adversa:* Riesgo de elevadas temperaturas o incendio.

*Fuente:* Food and Drug Administration (FDA).

*Fecha:* 17 de noviembre de 2003.

El sevoflurano es un anestésico administrado por inhalación y que se utiliza en la inducción y mantenimiento de la anestesia general en adultos y niños, consiguiéndose un despertar más rápido que con otros anestésicos inhalatorios. El pasado mes de noviembre la FDA y los laboratorios Abbott publicaron una alerta en la que comunicaban varios casos de incendio y/o elevadas temperaturas en el circuito anestésico cuando el sevoflurano era utilizado junto con absorbentes de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) que se habían desecado.

Para reducir el riesgo de sufrir un evento de este tipo la FDA y los laboratorios Abbot hacían las siguientes recomendaciones: reemplazar el absorbente de CO<sub>2</sub> si se sospecha que pueda haberse desecado por la falta de utilización, cerrar completamente el circuito anestésico para evitar que el paso de gas fresco durante un periodo prolongado de inactividad y que por tanto se produzca la desecación del absorbente, apagar el vaporizador cuando no se esté utilizando, verificar la integridad de los nuevos absorbentes de CO<sub>2</sub> de forma previa a su utilización, verificar periódicamente la temperatura del recipiente del absorbente de CO<sub>2</sub>, vigilar la relación entre las condiciones del vaporizador de sevoflurano y la concentración inhalada ya que un retraso o caída de la concentración inhalada, por el paciente comparado con las condiciones en el vaporizador puede asociarse a un incremento del riesgo de calentamiento del absorbente. La falta de viraje del indicador no tiene necesariamente que indicar hidratación del absorbente, se recomienda cambiar el absorbente de forma regular independientemente del indicador.

En caso de que se perciba un recalentamiento del circuito anestésico las alternativas pueden ser: desconectar al paciente del circuito de anestesia, cortar la entrada de gas fresco al circuito de alimentación, retirar el recipiente del absorbente, cambiar el absorbente y monitorizar al paciente respecto a la exposición a monóxido de carbono (CO) pues los anestésicos halogenados al exponerse a absorbentes de CO<sub>2</sub> desecados producen CO.

En las notificaciones de estos eventos también se notificaban sintomatología relacionada en el paciente: elevados niveles de carboxihemoglobina, edema respiratorio severo, eritema, desaturación de oxígeno, incremento de la presión de las vías pulmonares, dificultad respiratorias, irritación de las vías respiratorias y anestesia inadecuada o fallo en la inducción inhalatoria. Así mismo se ha observado que la mayoría de estos casos se producían en la primera anestesia del día.

## Bibliografía

1. FDA. Safety Information [en línea]: noviembre de 2003 – [citado 9 de diciembre de 2003]. Disponible en: <<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm#ultane>>
2. Abbott Laboratories. Dear Health Care Professional [en línea]: noviembre de 2003 – [citado 9 de diciembre de 2003]. Disponible en: <[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/Ultane\\_deardoc.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/Ultane_deardoc.pdf)>