

## SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

### Notas sobre farmacovigilancia

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

*Servicio de Farmacia. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres.*

<sup>1</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@agedmed.es). El directorio con los Centros Autonómicos del Sistema de Farmacovigilancia se puede consultar en: [http://ww1.msc.es/agedmed/docs/dir\\_sefv\\_070403.pdf](http://ww1.msc.es/agedmed/docs/dir_sefv_070403.pdf).

#### ► Factores de riesgo asociados a hepatitis secundaria a nevirapina

*Medicamento:* Nevirapina (Viramune®).

*Reacción adversa:* Hepatotoxicidad.

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

*Fecha:* 2 de febrero de 2003.

La nevirapina es un antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1 no análogo de nucleósido utilizado como primera línea de la terapia antirretroviral asociado generalmente a otros 2 fármacos antirretrovirales. Entre los efectos adversos que puede provocar se encuentra la hepatitis con una incidencia que se estima alrededor del 1% en el ámbito de los ensayos clínicos. La FDA ha hecho pública una alerta de seguridad en la que comunica los resultados de la evaluación realizada por el fabricante, de los datos disponibles en el programa de farmacovigilancia post-comercialización. Del análisis de dichos datos se extrae que los principales factores de ries-

go para sufrir un episodio de hepatotoxicidad son el sexo femenino y un recuento de linfocitos CD4+ al inicio de la terapia superior a 250 células/mm<sup>3</sup>. La unión de ambos factores en una misma paciente multiplica por 12 dicho riesgo. Este incremento está presente durante las primeras 6 semanas de tratamiento con nevirapina aunque el riesgo continua tras este primer periodo y los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta la semana 18. En algunos casos se ha observado que el daño hepático evoluciona desfavorablemente a pesar de suspender la terapia. Es frecuente que los episodios de hepatotoxicidad se presenten asociados a reacciones adversas dermatológicas tipo *rash*, por otra parte frecuentes en la terapia con nevirapina (17%). Las mujeres presentan un riesgo 3 veces superior que los hombres de desarrollar *rash* asociado a hepatotoxicidad (4,6 vs 1,5%). Si además, el recuento de CD4 es superior a 250 células/mm<sup>3</sup>, el riesgo se multiplica por 9 si se compara con mujeres que presenten un recuento inferior a 250 células (8,4 vs 0,9%). En el caso del sexo masculino el límite se sitúa en las 400 células/mm<sup>3</sup>, elevándose la incidencia de 0,7 a 4,5%. Así mismo el incremento de las enzimas hepáticas (AST o ALT) y/o la coinfección con el VHC o VHB al inicio de la terapia antirretroviral se asocian a un mayor riesgo de hepatotoxicidad, por lo que se unen a los factores de riesgo anteriormente comentados.

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

Las autoridades sanitarias estadounidenses recomiendan además de instruir al paciente en la detección de los signos tempranos de un episodio de hepatotoxicidad, una estrecha monitorización de la función hepática al inicio de la terapia así como determinación basal de presencia de VHB o VHC. Es importante respetar el incremento gradual de dosis al inicio de la terapia y además no utilizar la nevirapina en la profilaxis post-exposición en varias dosis por el riesgo a desarrollar hepatotoxicidad severa. Algunos expertos recomiendan que la monitorización clínica y de laboratorio se realice con una periodicidad inferior al mes y especialmente las pruebas de función hepática que se realicen antes de iniciar la terapia, durante la fase de incremento de dosis y 2 semanas después de haber estabilizado la dosis. Tras las primeras 18 semanas se debe seguir con la monitorización de los pacientes. Es importante tener en cuenta que ante la aparición de cualquier episodio de *rash* se debe efectuar una prueba de función hepática para descartar un episodio hepático asociado. Así mismo se debe informar al paciente que en el caso de que detecte una reacción alérgica dermatológica, debe interrumpir inmediatamente la administración de nevirapina y buscar asistencia médica.

En una revisión presentada en 2002 en la IV Reunión sobre reacciones adversas y lipodistrofia en pacientes VIH, se analizó la seguridad hepática de nevirapina basándose en la hipótesis de que la nevirapina se asociaba a un riesgo de eventos hepáticos sintomáticos superior al resto de antirretrovirales. Se estudiaron 1.731 pacientes en el grupo experimental y 2.726 en el grupo control. El riesgo relativo (RR) de eventos hepatotóxicos sintomáticos asociado a nevirapina en estudios controlados era del 3,5 y el 46% de los casos estaba asociado a episodios de *rash* cutáneo. Si se tenía en cuenta el global de los pacientes, incluidos los estudios no controlados, el RR subía a 11,2 con una incidencia del 1,1%. El RR en mujeres era de 3,2 aumentando a 9,8 si el recuento basal de CD4 > 250 células/mm<sup>3</sup>. En el caso del género masculino con CD4 > 400 células/mm<sup>3</sup> el RR era de 6,4. Sin embargo en otros 2 estudios presentados en el mismo congreso se analizó si la nevirapina era factor de riesgo para presentar valores anormales en el test de función hepática o si el cambio de un inhibidor de la proteasa a nevirapina por lipodistrofia implicaba una mayor incidencia de hepatotoxicidad. En ambos casos no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, concluyéndose que la nevirapina no era factor de riesgo comparado con otros antirretrovirales.

## Bibliografía

1. FDA. Comunicación sobre riesgos de medicamentos [en línea]: octubre de 2003 – [citado 1 de diciembre de 2003]. Disponible en: <<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#viramune>>.
2. Ruane PJ, Lubner 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. Imperiale SM, Stern JO, Love JT, et al. The VIRAMUNE Nevirapine Hepatic Safety Project: analysis of symptomatic hepatic events. Paper presented at: 4th International Workshop on Adverse Events and Lipodystrophy in HIV. September 22-25, 2002; San Diego, CA. Abstract 87.

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

*Medicamento:* Leflunomida (Arava®).

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

*Fuente:* FDA, Agencia Española de Medicamentos 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 antiproliferativas que actúa inhibiendo la enzima dihidroorotato 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. 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 metotrexato (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 Agencia Europea del Medicamento (EMA) 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.

Las autoridades sanitarias recuerdan que es 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 metotrexato) deben seguirse las recomendaciones para el seguimiento y procedimiento de lavado. No se recomienda el tratamiento concomitante con metotrexato 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.

Por otra parte el programa de farmacovigilancia post-comercialización 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 metotrexato u otros agentes inmunosupresores o que hayan finalizado recientemente alguna terapia con alguno de estos medicamentos. En pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocito-

penia 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 metotrexato 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.

## 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://www1.msc.es/agemed/csmh/notas/leflunomida.asp>>.
3. Moynihan R. FDA officials argue over safety of new arthritis drug. *BMJ* 2003; 15; 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 (Sevorane®).

*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 inhalados. El pasado mes de noviembre la FDA publicó 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 hacía las siguientes recomendaciones: reemplazar el absorbente de CO<sub>2</sub> si se sospecha desecación 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 regularmente independientemente del indicador.

En caso de que se perciba un recalentamiento del cir-

cuito 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. Asimismo 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)>.