

SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

Notas sobre farmacovigilancia

P. J. MORENO ÁLVAREZ, M. MADURGA SANZ¹

Centro de Documentación Técnica. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. '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 (e-mail: sefh@sefh.es) y en la Agencia Española del Medicamento (e-mail: fvigilancia@agemed.es). El directorio con los Centros Autonómicos del Sistema de Farmacovigilancia se puede consultar en: <http://www.msc.es/agemed/docs/Dir-SEFV.pdf>

► Lepirudina y reacciones adversas de tipo anafiláctico

Medicamento: Lepirudina (Refludin®).

Reacción adversa: Reacción anafiláctica.

Fuente: Agencia Española del Medicamento (AEM).

Fecha: 30 de octubre de 2002.

La lepirudina es una sustancia de tipo polipéptidica derivada de la hirudina que se obtiene por recombinación genética a partir de células de levadura. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición directa de la trombina, por lo que su actividad no depende de la presencia de la anti-trombina III ni del cofactor II de la heparina, anulando la actividad trombogénica de la trombina y presentando un efecto anticoagulante más estable. Este anticoagulante parenteral de uso hospitalario, se encuentra autorizado en España desde 1999 y su uso está indicado en la anticoagulación de pacientes adultos con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) de tipo II (de tipo inmunológica) y enfermedad tromboembólica que necesitan obligatoriamente tratamiento antitrombótico parenteral.

Aunque la incidencia de TIH (disminución de plaquetas en un 50% o evento tromboembólico) no es despreciable durante los primeros días de tratamiento con heparina, aproximadamente un 5-10% de los pacientes, en la mayoría de los casos se trata de fenómenos de carácter leve y transitorio; sin embargo el 1-2% de los pacientes tratados durante más de cuatro días pueden desarrollar un cuadro trombocitopénico mucho más grave (TIH de tipo II), con una tasa de mortalidad relativamente alta (1). Estos episodios de trombocitopenia aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos en un 50% y sin tratamiento las complicaciones tromboembólicas pueden ser fatales en el 20-30% de los casos (2). El origen de esta TIH parece estar en la aparición de anticuerpos frente al complejo formado por heparina y determinadas proteínas plaquetarias como el factor 4. En presencia de heparina, estos anticuerpos son capaces de activar las plaquetas, a través de receptores específicos (FcγIIa), provocando trombocitopenia, así como lesiones en el endotelio vascular. Todo este conjunto de eventos conduce a un peligroso estado protrombótico que puede acabar en trombosis venosa o arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, oclusión arterial periférica y accidentes cerebrovasculares. Además las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) presentan reacción cruzada con heparina, por lo que una exposición previa a ellas puede desencadenar la TIH (3).

Correspondencia: P. J. Moreno Álvarez. Centro de Documentación Técnica. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. C/ General Orgaz, 23-1ºA. 28020 Madrid. e-mail: pmorenoal@sefh.es

Ante un cuadro de TIH es preciso suspender la administración de heparina y tomar medidas de tipo conservador. Hasta la aparición de las hirudinas no había alternativas terapéuticas que pudieran ser utilizadas de forma segura y eficaz, ya que las HBPM presentan reactividad cruzada y el empleo de anticoagulantes orales como warfarina, puede producir graves complicaciones que pueden llegar a evolucionar a gangrena.

Hasta ahora no se habían observado signos de reacción alérgica asociada a la formación de anticuerpos. La experiencia en la reexposición al fármaco lepirudina era limitada, no habiéndose observado reacciones adversas específicas, por lo que se recomendaba extremar las precauciones en un segundo ciclo. Entre las reacciones adversas de tipo alérgicas que se han descrito encontramos eccema, erupción maculopapular, exantema, fiebre o alteraciones en el lugar de inyección.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA), en un comunicado emitido en octubre de 2002, estimaba que aproximadamente unos 35.000 pacientes habían sido tratados en Europa con este fármaco y comunicaba que hasta la fecha se tenía conocimiento de algunos casos de reacción anafiláctica grave en pacientes que recibieron lepirudina. Se había observado un total de siete casos nuevos, de los cuales al menos seis de ellos ocurrieron tras la reexposición al fármaco. Cinco de los siete casos tuvieron un desenlace fatal, concretamente en el Reino Unido. Así mismo la EMA señalaba que en varios de estos casos, la lepirudina había sido prescrita para indicaciones terapéuticas no autorizadas (4). Hasta la fecha, el Sistema Español de Farmacovigilancia no había recibido ningún caso de reacción anafiláctica asociada a lepirudina. Aunque el carácter inmunogénico de la lepirudina es conocido, actualmente se está analizando si la frecuencia de reacciones anafilácticas graves es mayor a la estimada hasta ese momento en pacientes reexpuestos al tratamiento: 0,1-1%.

Como consecuencia de esta nueva información, la Agencia Española del Medicamento (AEM) modificó la información incluida en la ficha técnica de la lepirudina y realizó las siguientes recomendaciones (5):

1. El uso terapéutico de lepirudina debe restringirse a su indicación autorizada, según las pautas y condiciones establecidas en la ficha técnica de la especialidad.

2. La lepirudina puede causar reacciones adversas alérgicas, incluidas las anafilácticas. Por ello debe de interrogarse a aquellos pacientes a los que se vaya a administrar, sobre sus antecedentes personales relacionados con este tipo de reacciones, así como la administración previa de lepirudina u otras hirudinas.

3. Se han notificado casos de reacciones anafilácticas fatales con lepirudina en pacientes reexpuestos a este medicamento, por lo que deben valorarse las posibles alternativas antes de llevar a cabo la reexposición del paciente a lepirudina.

4. Si se considera necesaria la reexposición, la administración de lepirudina debe de realizarse bajo las condi-

ciones adecuadas que permitan la asistencia inmediata en casos de una posible reacción anafiláctica.

5. Los pacientes deben ser informados de que han sido tratados con lepirudina y de la relevancia de esta información para futuros tratamientos con este anticoagulante.

Bibliografía

1. Verstraete M. Direct thrombin inhibitors: appraisal of the antithrombotic/hemorrhagic balance. *Thromb Haemost* 1997; 78 (1): 357-63.
2. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101: 502-7.
3. EMA. Ficha técnica [en línea]: Octubre de 2002 – [citado 12 de diciembre de 2002]. Disponible en: <<http://www.eudra.org/human-docs/Humans/EPAR/Refludan/Refludan.htm>>.
4. EMA: Public Statement on REFLUDAN [en línea]: Octubre de 2002 – [citado 12 de diciembre de 2002]. Disponible en: <<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/2771702en.pdf>>.
5. AEM. Comunicación sobre riesgos de medicamentos [en línea]: octubre de 2002 – [citado 12 de diciembre de 2002]. Disponible en: <<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/lepirudina.asp>>

▀ Toxicidad hepática por nefazodona

Medicamentos: Nefazodona (Dutonin®, Rulivan®).

Reacción adversa: Fallo hepático con riesgo de muerte.

Fuente: Agencia Española del Medicamento (AEM).

Fecha: 2 de enero de 2003.

La nefazodona es un derivado sintético de la fenilpiperazina. Su actividad antidepressiva se debe a un doble mecanismo de acción, por una parte actúa como antagonista selectivo del receptor postsináptico de la serotonina (5HT₂), y por otra inhibe la recaptación a nivel presináptico de la serotonina fundamentalmente y también de la noradrenalina. Estas propiedades farmacológicas la diferencian de los antidepressivos tricíclicos y de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La nefazodona sufre un intenso metabolismo hepático de primer paso donde es metabolizado por N-desalquilación e hidroxilación en tres metabolitos: hidroxinefazodona, triazolodona y metilclorafenilpiperazina (1). En España, se comercializa desde 1997 para el tratamiento sintomático de la depresión.

A finales de 2002, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la AEM, procedió a reevaluar la relación beneficio/riesgo de nefazodona, como consecuencia de las reacciones adversas raras, aunque graves, de hepatotoxicidad notificadas a los Sistemas de Farmacovigilancia. La conclusión final del Comité fue que el riesgo de toxicidad hepática asociado a nefazodona era superior a las alternativas terapéuticas para el tratamiento de la depresión, por lo que este medicamento presentaba una relación beneficio/riesgo desfavorable en sus condiciones de utilización (2).

Existen varios casos descritos en la literatura científica de toxicidad hepática mortal inducida por nefazodona, incluso en algunos casos ni siquiera la suspensión del

medicamento y el tratamiento de soporte evitaron la muerte. Los primeros casos publicados de fallo hepático relacionado con nefazodona se recogen en un artículo publicado en 1999 en *Annals of Internal Medicine* (1). Los autores recogían tres casos de fallo hepático subagudo debido al daño hepatocelular probablemente producido por la terapia con nefazodona. Los tres casos se correspondían con mujeres y los síntomas comenzaban manifestándose tras 5 meses después de iniciar el tratamiento. Las manifestaciones clínicas fueron: anorexia, fatiga, astenia, dolor abdominal, náusea, vómitos, tinción de la orina, prolongación de la coagulación, ictericia, encefalopatía y coma hepático (3). En primer lugar el paciente desarrollaba un cuadro de ictericia para posteriormente evolucionar a encefalopatía, patrón típico de las necrosis hepáticas fulminantes causadas por fármacos. A pesar de suspender la nefazodona todos los pacientes desarrollaron encefalopatía. A 2 de los 3 pacientes se les transplantó el hígado y el tercero se recuperó antes de la operación. Los estudios clínicos previos a su comercialización encontraron que este fármaco producía alteraciones de la función hepática de forma infrecuente y muy raramente hepatitis, pero en ningún caso fallo hepático fulminante. La hepatotoxicidad asociada a nefazodona, apuntaban los autores, puede ser una reacción ideosincrática a este fármaco y lo más probable es que algún mebolito intervenga en su desarrollo.

En febrero del año pasado se publicaba otro artículo en el *Journal of Clinical Psychiatry* en el que se medía la incidencia de hepatotoxicidad asociada a antidepresivos en España (4). Teniendo en cuenta los datos registrados en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia y los datos de ventas de estos fármacos en el Sistema Nacional de Salud, se estimó que las reacciones adversas hepáticas asociadas a nefazodona eran bastante superiores al resto de antidepresivos, las cuales oscilaban entre 1,28 casos por 100.000 paciente-año para sertralina y 4 casos por 100.000 paciente-año para clomipramina; cuando para la nefazodona resultó ser de 28,96 casos por 100.000 paciente-año.

Por otra parte, a principios de enero de este año, el laboratorio *Bristol-Myers-Squibb* (titular de la comercialización de Dutonin®) anunció que estaba valorando la posibilidad de retirar de la comercialización este principio activo de todos los países europeos en los que se comercializaba. Esta retirada, que era ya efectiva en Suecia y próximamente lo sería en Holanda, no impediría que se siguiera comercializando fuera de la Unión Europea. La Agencia del Medicamento del Reino Unido, mediante un comunicado, informó que hasta diciembre de 2002 existían registrados 26 casos de fallo hepático, de los cuales 10 sufrieron un trasplante hepático y 13 casos tuvieron un deselance mortal (5 tras el trasplante) (5).

El perfil de seguridad de nefazodona había sido evaluado anteriormente en España y en Europa (1999), incluyéndose modificaciones en la ficha técnica de las especialidades autorizadas e informando a los profesionales sanitarios respecto al riesgo de hepatotoxicidad

de este antidepresivo. En abril de 2002 se solicitó un informe de evaluación de la relación beneficio/riesgo a los laboratorios titulares de la autorización de comercialización. En la evaluación del CSMH se constató el riesgo de hepatotoxicidad de nefazodona en base al análisis de todos los datos disponibles a nivel mundial, considerándose que dicho riesgo no compensaba las posibles ventajas terapéuticas respecto a otros antidepresivos disponibles en España.

Por ello, el CSMH recomendó la suspensión de la autorización de comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen nefazodona. Como consecuencia, la AEM inició el procedimiento de suspensión de comercialización de las especialidades que contienen nefazodona, las cuales estarán disponibles hasta el día 1 de marzo de 2003 (2). Durante este periodo de casi 60 días, los tratamientos en curso podrán ser sustituidos por otros, según criterio médico.

Bibliografía

1. Aranda-Michel J, Koehler A, Bejarano PA, et al. Nefazodone-induced liver failure: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999 Feb 16; 130 (4 Pt 1): 285-8.
2. AEM. En Comunicación de riesgo de medicamentos. [en línea]: enero de 2003 – [citado 10 de enero de 2003]. Disponible en: <<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/nefazodona.asp>>.
3. Carta Estimado Dr. En Agencia Canadiense del Medicamento [en línea]: Junio de 2001 – [citado 10 de enero de 2003]. Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgpps/therapeut/zfiles/english/advisory/industry/nefazodone_e.html>.
4. Carvajal GP, García D, Sánchez SA, et al. Hepatotoxicity associated with the new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002 Feb; 63 (2): 135-7.
5. Pharmacotherapy. En Mescap [en línea]: Enero de 2003 – [citado 17 de diciembre de 2002]. Disponible en: <<http://www.medscape.com/viewarticle/447591>>.

► Palivizumab y reacción anafiláctica

Medicamentos: Palivizumab (Synagis®).

Reacción adversa: Reacción anafiláctica.

Fuente: Agencia Española del Medicamento (AEM).

Fecha: 2 de diciembre de 2002.

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 humanizado, con actividad antiviral, que se une a un epítipo en el espacio antigénico A de la proteína de fusión del virus respiratorio sincitial (VRS). Inhibe, por tanto, la fusión del virus a la célula hospedadora y es un potente neutralizante frente al subtipo A y cepas B del VRS. Este medicamento se autorizó por procedimiento centralizado en toda la Unión Europea en agosto de 1999 y en España se comercializa desde el año 2000. Su utilización está indicada en la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior, que requieren hospitalización, producidas por el VRS, en niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y que tienen menos de 6 meses de edad, al inicio de la estación VRS o

en niños menores de 2 años que hubieran requerido tratamiento de la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses. La infección por el VRS se produce fundamentalmente en niños menores de 2 años y su morbi-mortalidad es elevada en ciertas poblaciones de recién nacidos de alto riesgo. Hasta la comercialización del palivizumab, el tratamiento de la infección por VRS era sintomático, por lo que el desarrollo de esta vacuna ha supuesto un avance muy importante y por tanto la inmunización pasiva en pacientes de alto riesgo se ha convertido en la mejor alternativa terapéutica para controlar las infecciones por VRS, pues reduce las hospitalizaciones así como la estancia relacionada con esta patología significativamente (1).

En el mes de noviembre del año pasado se publicó un artículo en la revista *Pediatrics* en el que se analizaban las notificaciones espontáneas de reacciones adversas al sistema de farmacovigilancia norteamericano (*Medwatch*) en niños menores de 2 años entre noviembre de 1997 y diciembre de 2000 (2). Entre los resultados del artículo encontramos que de los 183 fármacos implicados (aunque no fuese el responsable), en al menos una comunicación de efecto adverso con resultado de muerte, sólo 4 fármacos determinaban el 38% de estos eventos: palivizumab con 113 casos (15%), 87 casos con óxido nítrico (11%), 78 casos con indometacina (10%) y 24 casos con cisaprida (3%).

A raíz de la publicación de este artículo, la AEM comunicó (3) que era importante tener en cuenta que la tasa de mortalidad en la población pediátrica susceptible de ser tratada con palivizumab es muy elevada y que este hecho podría explicar por sí mismo la asociación temporal entre el uso del medicamento y las muertes notificadas. Recordaban que la ficha técnica del palivizumab había sido revisada en varias ocasiones con todos los datos disponibles acerca de su seguridad, habiéndose actualizado en 2 ocasiones la información del apartado de reacciones adversas y advertencias. Ambas modificaciones se referían al riesgo de aparición de reacciones alérgicas y anafilácticas durante el tratamiento con palivizumab. En relación con un posible aumento de la mortalidad en niños tratados con palivizumab, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la EMEA, realizó una revisión exhaustiva de todos los datos disponibles, tanto recogidos en los ensayos clínicos como en otro tipo de registros o a través de notificación espontánea. En ninguno de los análisis realizados, la tasa de mortalidad en niños tratados con palivizumab superó la encontrada en niños tratados con placebo o la recogida en las estadísticas anuales de mortalidad en niños con condiciones basales similares a los que reciben palivizumab.

Por tanto, con los datos disponibles, la AEM afirmó que el beneficio esperado con la utilización de este medicamento supera sus riesgos potenciales, siempre que se respeten las condiciones de uso autorizadas. Hasta ese momento, el Sistema Español de Farmacovigilancia únicamente había recibido una sospecha de reacción adversa asociada a palivizumab consistente en un cuadro alérgico del que el paciente se recuperó. Así mismo es conveniente recordar que tras la inyección de palivizumab y en previsión de que puedan aparecer reacciones alérgicas o anafilácticas, deben tomarse las medidas adecuadas para poder disponer de forma inmediata de los medicamentos necesarios para el tratamiento de las mismas. En caso de que aparezca una reacción de este tipo, el niño no podrá volver a ser expuesto al medicamento.

Por otra parte la FDA y *MedImmune*, laboratorio comercializador del producto en EE.UU., ha modificado la información que aparece en la ficha técnica del producto en dicho país. En la carta "Estimado Dr." emitida a finales de noviembre de 2002, informaban que en el momento de su autorización no se habían registrado ningún caso de reacción anafiláctica, pero sin embargo el riesgo teórico existía al tratarse de una sustancia de naturaleza proteica, por lo que se incluía esta información en la sección de advertencias. Tras analizar los datos de 4 temporadas de uso (en EE.UU. se aprobó en 1998), la experiencia post-comercialización abarca más de 2 millones de dosis a unos 400.000 pacientes, de los que sólo 2 pacientes han desarrollado un episodio de anafilaxia, recuperándose ambos. Analizando esta información estiman que el riesgo de sufrir un ataque de anafilaxia es muy raro, con una frecuencia de menos de un caso por cada 100.000 pacientes reexpuestos al fármaco. Así mismo, se ha ampliado la información en referencia a la seguridad de este fármaco tras 5 dosis, pues se ha observado que los efectos adversos que puedan aparecer tras 6 o más dosis son similares en características y frecuencia a los efectos adversos que pueden aparecer con 5 o menos dosis en una misma temporada (4).

Bibliografía

1. Simoes EA. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus: global experience. *Respir Res* 2002; 3 (Supl. 1): S26-S33.
2. Moore, et al. (Reported Adverse Drug Events in Infants and Children Under 2 Years of Age. *Pediatrics* 2002 (5); 110.
3. AEM. Comunicación de riesgos de medicamentos [en línea]: diciembre de 2002 - [citado 17 de diciembre de 2002]. Disponible en: <<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/palivizumab.asp>>.
4. Carta Estimado Dr. En FDA [en línea]:. Noviembre de 2002 - [citado 17 de diciembre de 2002]. Disponible en: <<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/Synagis.htm>>.