

SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS. Notas sobre farmacovigilancia

H. MARTÍNEZ SANZ¹, M. MADURGA SANZ²

¹Centro de Documentación Técnica. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid.

²Servicio de Coordinación del Sistema Español de Farmacovigilancia. Agencia Española del Medicamento. Madrid

► Leflunomida y reacciones hepáticas graves

Medicamento: Leflunomida (Arava®).

Reacción adversa: Alteraciones hepáticas.

Fuentes: Agencia Española del Medicamento (AEM) y Agencia Europea del Medicamento (EMEA).

Fecha: 13 de marzo de 2001.

Leflunomida es un inhibidor del enzima dihidroorotato deshidrogenasa con actividad antiproliferativa. Se comercializó en la Unión Europea en septiembre de 1999 bajo el nombre comercial de Arava® para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de pacientes adultos como un "fármaco antirreumático modificador de la enfermedad".

Se han notificado en el mundo un total de 295 casos de alteraciones hepáticas (hepatitis, insuficiencia hepática y muy raramente necrosis hepática aguda), 9 de ellos con desenlace mortal, en pacientes tratados con leflunomida para la artritis reumatoide. Las reacciones aparecieron durante los 6 primeros meses de tratamiento. En muchos de los casos existían otros factores de riesgo hepático: fármacos hepatotóxicos concomitantes, consumo de alcohol, enfermedad de base, etc.

Dada la gravedad de estas reacciones, la Agencia Española del Medicamento ha elaborado una nota informativa, en la que entre otros puntos se destaca que:

—Leflunomida está contraindicada en pacientes con disfunción hepática.

—Es imprescindible un control estricto de la función hepática, sobre todo durante los 6 primeros meses de tratamiento.

—En caso de elevación de las transaminasas, reducir la dosis diaria o interrumpir el tratamiento (según grado de elevación).

—Si aparece algún efecto adverso grave, llevar a cabo un procedimiento de lavado con colestiramina o carbón activo para eliminar el metabolito activo de leflunomida.

—No administrar conjuntamente con metotrexato u otros fármacos hepatotóxicos.

Como medida urgente, se ha modificado la información de ficha técnica y prospecto. Las notas informativas de la AEM y de la EMEA están disponibles en sus webs correspondientes:

AEM:

<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/leflunomida.asp>

EMEA:

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/561101en.pdf>

► Acidosis láctica en mujeres embarazadas tratadas con Zerit® y Videx®

Medicamentos: Estavudina (Zerit®) y didanosina (Videx®).

Reacción adversa: Acidosis láctica.

Fuentes: Agencia Española del Medicamento (AEM) y Agencia Europea del Medicamento (EMEA).

Fecha: 5 de febrero de 2001.

Se han notificado al Comité Científico de la EMEA (CPMP) siete casos de acidosis láctica en mujeres embarazadas que durante la gestación recibieron tratamiento combinado con Zerit® (estavudina) y Videx® (didanosina). Tres de las pacientes fallecieron. Estavudina y didanosina son dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa indicados para el tratamiento de la infección

por VIH-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales.

De las tres mujeres que fallecieron, en una se confirmó una esteatosis hepática y en las dos restantes se evidenció una pancreatitis. Dos de las muertes ocurrieron en el transcurso de un ensayo clínico multinacional randomizado, estando una de las pacientes tratada con la terapia triple combinada de didanosina/estavudina/nelfinavir y la otra con la triple combinación de didanosina/estavudina más el fármaco en investigación (otro inhibidor de la proteasa). La tercera muerte y los cuatro casos restantes de acidosis láctica con desenlace no fatal fueron identificados a través de los sistemas de vigilancia postcomercialización. En una de las tres gestaciones con desenlace de muerte, el recién nacido sobrevivió, mientras que en las otras dos se produjo su muerte entre las semanas de gestación 32 y 36, de forma previa al fallecimiento de las madres.

La acidosis láctica es un efecto conocido del tratamiento con los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. Se asocia normalmente con daño hepático severo, pudiendo aparecer el cuadro tras unas pocas semanas hasta transcurridos varios años desde el inicio del tratamiento. Los síntomas sugerentes del desencadenamiento de una acidosis láctica incluyen síntomas digestivos (náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, diarrea), síntomas respiratorios (disnea), síntomas neuromusculares (calambres, mialgia, parestesia) o un deterioro no específico del estado general (astenia, pérdida de peso).

Tras una revisión cuidadosa de la evidencia disponible, el CPMP considera que en la actualidad se carece de información suficiente para decidir si la gestación constituye un factor de riesgo adicional para la aparición de acidosis láctica, ni si el riesgo se limita a estavudina y didanosina o pudiera asociarse a todas las combinaciones de análogos de nucleósidos.

Así, la AEM y la EMEA recomiendan no utilizar análogos de nucleósidos durante el embarazo, a excepción del uso de zidovudina en la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH, o cuando el potencial beneficio clínico supere claramente los riesgos potenciales.

Las notas informativas de la AEM y de la EMEA están disponibles en sus webs correspondientes:

AEM:

<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/acidosis.asp>

EMEA:

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/025001.pdf>

► Reacciones adversas graves atribuidas a los regímenes de profilaxis post-exposición del VIH que contienen nevirapina

Medicamento: Nevirapina (Viramune®).

Reacciones adversas: Hepatotoxicidad, reacciones cutáneas, rhabdomiolisis.

Fuente: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de EEUU (CDC).

Fecha: 5 de enero de 2001.

Desde marzo de 1997 hasta septiembre de 2000, se han notificado a través del sistema de Farmacovigilancia de la FDA 22 casos de reacciones adversas graves relacionadas con nevirapina, utilizada en la profilaxis post-exposición (PPE) del HIV, según un artículo publicado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).*

Aunque nevirapina no ha sido aprobada ni está recomendada para regímenes expandidos de PPE, su eficacia y seguridad en dosis única para la prevención de la transmisión perinatal del VIH y la ventaja teórica de una acción más rápida han animado a los clínicos a utilizarla en regímenes de PPE.

De los 22 casos detectados, 12 fueron de hepatotoxicidad, 14 reacciones cutáneas y 1 de rhabdomiolisis. A dos de los 12 casos de hepatotoxicidad se les califica como "potencialmente mortales", y ocurrieron en dos profesionales sanitarios en PPE con una combinación de nevirapina, zidovudina y lamivudina: una mujer de 43 años que requirió trasplante hepático tras desarrollar una hepatitis fulminante por un pinchazo con una aguja, y un hombre de 38 años que tuvo que ser hospitalizado por una hepatitis fulminante tras una exposición a través de mucosas. Los demás casos incluyeron exposiciones tanto ocupacionales como no ocupacionales (contacto sexual, pinchazos, etc), y todos menos uno recibieron otros agentes antirretrovirales en régimen de terapia triple o cuádruple. Uno de ellos ocurrió en un niño.

En cuanto a las dosis máximas administradas, en 9 casos fueron de 200 mg/día, en 12 de 200 mg/12 horas y en uno se desconoce. De las 12 personas que recibieron 200 mg/12 horas, en 6 no hubo escalonamiento de dosis las primeras 2 semanas, lo que pudo incrementar la probabilidad de reacciones adversas.

Este tipo de reacciones ya se han observado durante el tratamiento de pacientes-VIH, pero el CDC quiere advertir de que también existe un riesgo cuando nevirapina se utiliza en regímenes de profilaxis. En resumen, del documento se desprenden dos recomendaciones:

—Las personas sanas que tomen regímenes abreviados de 4 semanas para PPE que incluyen nevirapina están bajo riesgo de efectos adversos graves. Debe hacerse un balance del riesgo de transmisión del VIH (con frecuencia no se produce) y de la toxicidad potencial antes de utilizar nevirapina.

—Una dosis única de nevirapina es segura y está recomendada para la prevención de la transmisión perinatal del VIH.

* MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001;49:1153-1156. Texto completo en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4951a1.htm>

► Linezolid y mielosupresión

Medicamento: Linezolid (Zyvox®).

Reacción adversa: Mielosupresión.

Fuentes: Food and Drug Administration (FDA) y Pharmacia.

Fecha: 6 de marzo de 2001.

Linezolid es el primer fármaco de una nueva clase de antibióticos, las oxazolidinonas. Es activo frente a patógenos Gram-positivos y anaerobios Gram-negativos. Fue aprobado por la FDA en abril de 2000 para el tratamiento de infecciones causadas por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, neumonía nosocomial, infecciones de la piel complicadas y no complicadas, y neumonía adquirida en la comunidad. Recientemente ha sido aprobado en el Reino Unido, y la comercialización en el resto de Europa es inminente.

Se han notificado casos de mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia) en pacientes en tratamiento con linezolid. Estas reacciones no fueron observadas durante los ensayos clínicos. Los efectos fueron reversibles: al suspender el tratamiento con linezolid los parámetros hematológicos afectados aumentaron hasta los niveles basales previos al tratamiento.

El laboratorio fabricante (Pharmacia) ha remitido una carta a los profesionales sanitarios comunicando esta nueva información de seguridad, que también ha sido incluida en la ficha técnica:

—Deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente en pacientes que reciben linezolid, particularmente en tratamientos superiores a 2 semanas, aquellos con mielosupresión preexistente, los que reciben fármacos concomitantes con potencial mielosupresor, o en infecciones crónicas que han recibido antibioterapia previa o concomitante.

—En caso de desarrollo o empeoramiento de la mielosupresión, debe suspenderse el tratamiento con linezolid.

La carta “Estimado Dr.” puede encontrarse en la página web de la FDA:

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2001/safety01.htm#zyvox>

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 (c/e: sefh@sefh.es) y en la Agencia Española del Medicamento (c/e: fvigilancia@agedmed.es).