

## FARMACOVIGILANCIA III

## INTRODUCCIÓN

La Farmacovigilancia es la actividad de Salud Pública destinada a la identificación, cuantificación y prevención de riesgos asociados al uso de medicamentos.

En esta tarea juega un importante rol la comunicación y difusión de nuevos hallazgos, que hacen al uso racional del medicamento.

La generación de alertas es una de las metodologías que utiliza la Farmacovigilancia para establecer pautas y cuidados a seguir en la prevención de Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM).

Continuando con la publicación de alertas, se describen a continuación las últimas revisiones que establecen los más prestigiosos centros internacionales.

## ALERTAS

## CEFALOSPORINAS

La terapia con cefalosporinas podría llevar a alteraciones en el estado de conciencia de pacientes con falla renal.

**Reporte**

En España se han reportado 10 casos de pacientes con falla renal crónica y tratados con cefalosporinas que desarrollaron status epiléptico no convulsivo. A menos que se realice un electroencefalograma, esta manifestación sería difícil de distinguir de una encefalopatía metabólica. Este cuadro clínico, que comienza entre el día 1 y 10 del tratamiento, involucra: desorientación o agitación progresiva, algunas veces asociada a leves mioclonías multifocales faciales o de miembros.

Las concentraciones de betalactámicos en el líquido cefalorraquídeo son bajas en los sujetos normales debido a su limitada entrada a través de la barrera hematoencefálica, como así también a su mecanismo de transporte activo. Sin embargo, en la falla renal se produce inhibición de dicho transporte activo debido a la acumulación de ácidos orgánicos tóxicos, de esta manera se puede incrementar la concentración de antibióticos en el líquido cefalorraquídeo y provocar actividad epileptógena.

**Recomendaciones**

- Ajustar adecuadamente la dosis de cefalosporinas en pacientes con insuficiencia renal.
- Realizar EEG en pacientes con falla o insuficiencia renal y tratamiento con cefalosporinas que comiencen con alteraciones de la conciencia, para descartar status epiléptico no convulsivo.

Después de diagnosticado este desorden neurológico se recomienda:

- Discontinuar la terapia con cefalosporinas.
- Administrar anticonvulsivantes.

*American Journal of Medicine* 2001;111:115-119.

## ERITROPOYETINA

La terapéutica con eritropoyetina podría causar eritroblastopenia

**Reporte**

Los Sistemas de Farmacovigilancia del mundo han detectado hasta septiembre de 2001, 40 casos confirmados o con sospecha de eritroblastopenia en pacientes con insuficiencia renal crónica que habían sido tratados con eritropoyetina. Se estima que la tasa de notificación global de esta anomalía es menor a 1 caso cada 10000 pacientes en tratamiento con eritropoyetina e insuficiencia renal crónica. Los casos típicos corresponden a pacientes que tras meses o años de tratamiento experimentan empeoramiento súbito de la anemia que no responde al aumento de dosis de eritropoyetina. En los casos reportados, la eritroblastopenia se confirmó por examen medular y en la mayoría se detectó la presencia de anticuerpos anti-eritropoyetina en suero. Muchos de los pacientes afectados requirieron transfusiones periódicas y no respondieron al tratamiento con otras eritropoyetinas.

**Recomendaciones**

En los pacientes en los que se detecte una falta de respuesta al tratamiento con eritropoyetina, es necesario investigar las causas más habituales (déficit de hierro, folato y vitamina B12, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre y hemólisis). Si no se identifica una de estas causas, debería considerarse la determinación

de anticuerpos anti-eritropoyetina y suspender el tratamiento. En este caso los pacientes no deben ser tratados con otras eritropoyetinas ( « , ß o DARBEPOETÍN « ), debido a que los anticuerpos tienen reacción cruzada con todas las marcas comerciales disponibles. Deben además descartarse otras posibles causas de eritroblastopenia e instaurar en su caso la terapia adecuada.

*Agencia Española del Medicamento*. 2001. [www.msc.es](http://www.msc.es); *Medicines Control Agency* [www.opengov.uk/mca/](http://www.opengov.uk/mca/)

## INFLIXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal que se une al factor de necrosis tumoral (FNT-alfa) inhibiendo su actividad biológica. En 1999 se autorizó en Europa para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en pacientes que no responden a la terapia convencional (corticoides y/o inmunosupresores). En el 2000 se aprobó una nueva indicación: reducción de los síntomas de la artritis reumatoidea activa en pacientes con respuesta inadecuada a los fármacos modificadores de la enfermedad, incluido metotrexate.

**Reporte1**

Se han notificado en el mundo 130 casos de comienzo o reactivación de tuberculosis, sospechados de ser una reacción a la terapia con infliximab, uno de los cuales tuvo desenlace fatal. Se incluyen casos de tuberculosis miliar y otros de formas extrapulmonares inusuales.

**Recomendaciones**

- Antes de comenzar con el tratamiento de infliximab los pacientes deben someterse a una evaluación, considerando detalladamente historia clínica, y un seguimiento apropiado a través de rayos X y PPD.
- Si se encuentra evidencia de tuberculosis latente deben tomarse medidas preventivas para evitar la reactivación y evaluar riesgo-beneficio, antes de comenzar la terapia.
- Si se sospecha una forma activa de tuberculosis, no debe iniciarse el tratamiento con infliximab.
- Los pacientes deberían ser instruidos en el reconocimiento de síntomas asociados a tuberculosis.

*Current Problems in Pharmacovigilance*, 2001. *Committee on Safety of Medicines, Medicines Control Agency U.K.* [www.mca.gov.uk](http://www.mca.gov.uk)

**Reporte2**

Infliximab empeora el estado de pacientes con falla cardíaca congestiva moderada a severa y debe ser usado con precaución en pacientes con grado leve.

En un estudio fase II dirigido a evaluar la droga en la falla cardíaca congestiva, se observó una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la misma en pacientes tratados con infliximab, especialmente en aquellos con dosis de 10 mg/kg. En este ensayo, 150 pacientes con falla cardíaca congestiva clase III-IV fueron tratados con infliximab a 5 mg/kg, infliximab 10 mg/kg o placebo, durante 6 semanas.

En la semana número 38, 8 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 con dosis 5 mg/kg y 6 con 10 mg/kg) murieron, comparados con 1 paciente en el grupo placebo.

**Recomendaciones**

- Monitorear adecuadamente el estado de la falla cardíaca del paciente durante el tratamiento.
- Discontinuar el tratamiento si el paciente desarrolla síntomas de falla cardíaca o experimenta empeoramiento de su cuadro previo.
- Contraindicar en pacientes con falla cardíaca congestiva moderada a grave.
- Utilizar con precaución en pacientes con falla cardíaca leve.

*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use, February 2000.* [www.emea.eu](http://www.emea.eu)

## TIORIDAZINA

La tioridazina es una droga antipsicótica utilizada en pediatría para desórdenes de conducta y mentales muy severos, como una de las últimas alternativas terapéuticas.

**Reporte**

En un análisis retrospectivo en el Reino Unido, se recopilaron 42 casos de sospecha de alteración del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT) asociados a tioridazina, en 21 casos el desenlace fue fatal, todos recibían bajas dosis y tenían antecedentes de demencia.

**Recomendaciones**

- Contraindicar en pacientes con desórdenes cardíacos como arritmias, alteraciones de conducción o historia de prolongación del intervalo QT.

- Tener precaución en pacientes tratados concomitantemente con otras drogas que puedan aumentar el riesgo de arritmias ventriculares:
1. Drogas que inhiban el metabolismo de tioridazina, ej.: cisapride, levofloxacina, pimozide, propranolol, etc..
  2. Drogas que puedan alargar el intervalo QT: fluoxetina, ritonavir, loperamida, antidepressivos tricíclicos, etc..
- Estar alerta cuando existan condiciones preexistentes o drogas causantes de desbalance electrolítico que puedan predisponer a arritmia ventricular en pacientes en tratamiento con tioridazina.
  - Todos los pacientes tratados deberían realizarse un ECG e ionograma de base, el cual debería repetirse cada vez que se aumenta la dosis y cada 6 meses.
- Con respecto a los otros efectos adversos conocidos de esta droga se recomienda para minimizarlos:
- Comenzar el tratamiento con la dosis mínima e ir aumentándola muy lentamente.
  - Discontinuar la terapia en forma gradual en un período de una a dos semanas, para evitar los clásicos síntomas que se producen cuando se suspenden drogas neurolépticas: náuseas, vómitos, malestar gastrointestinal, temblor, mareos, ansiedad, agitación, insomnio y signos de disquinesia o reaparición de signos psicóticos.

*Current Problems in Pharmacovigilance, 2001. Committee on Safety of Medicines, Medicines Control Agency U.K. [www.mca.gov.uk](http://www.mca.gov.uk)*

## **ITRACONAZOL**

El itraconazol podría producir alteraciones en la funcionalidad cardíaca.

### **Reporte**

Un estudio reciente demostró que la administración endovenosa de itraconazol se asocia con la reducción asintomática de la fracción de eyección ventricular izquierda. Estos hallazgos, juntamente con los resultados preclínicos sugieren que el itraconazol podría tener propiedades inotrópicas negativas, clínicamente significativas.

En el mundo se conocieron 75 casos de falla cardíaca y 63 reportes adicionales de edema que sugieren falla cardíaca, asociados a formulaciones orales de itraconazol.

Algunos de estos casos aportan evidencia sobre los efectos inotrópicos negativos de esta droga. De acuerdo a ello se sugiere que el riesgo de falla cardíaca es bajo para pacientes jóvenes que reciben tratamientos cortos.

### **Recomendaciones**

- Tener precaución con los pacientes que reciben altas dosis y/o largos tratamientos, en pacientes ancianos y en aquellos con condiciones preexistentes de enfermedad cardíaca o factores de riesgo para falla cardíaca.

- Evitar utilizar concomitantemente otros agentes inotrópicos negativos.

*Current Problems in Pharmacovigilance, 2001. Committee on Safety of Medicines, Medicines Control Agency. U.K. [www.mca.gov.uk](http://www.mca.gov.uk)*

### **NOTA:**

*Queremos resaltar la importancia, de los reportes espontáneos de efectos adversos, dado que éstos son los que generan junto con otros mecanismos, las alertas sobre las precauciones a tener en cuenta en la prescripción de los medicamentos.*

*Recordamos que nuestro Hospital cuenta con una Comisión de Farmacovigilancia, que es Efecto Periférico de la ANMAT, encargada de recopilar y transmitir los eventos adversos hallados. Se encuentra ubicada en la Farmacia del primer piso (Preparaciones Estériles), a cargo de las Farmacéuticas Graciela Calle, Marcela Rousseau (int 1692).*

Autoras: Farmacéuticas Graciela Calle, Marcela Rousseau, María Virginia Hermilla.  
**Se agradece la corrección del Boletín a las Dras. Ana M. Fernández Ruiz y Alicia Halac.**



**ÁREA DE FARMACIA**  
 cime@garrahan.gov.ar  
 Combate de los Pozos 1881, 1º piso  
 (C1245AAM) Ciudad de Buenos Aires  
 Tel. 43 08 43 00 interno: 1692