

FARMACOVIGILANCIA II

INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia, es decir el estudio de las reacciones adversas a los medicamentos, es una actividad dinámica que se nutre de los reportes voluntarios del equipo de salud. Gracias a eso las instituciones de farmacovigilancia dan a conocer las nuevas reacciones halladas, estableciendo alertas de acuerdo a la evaluación de la calidad, cantidad, y significancia de los reportes recibidos.

Los alertas aquí descritos, se basan fundamentalmente, en publicaciones internacionales de organismos oficiales de países de gran desarrollo en la tarea de farmacovigilancia y de la OMS, que recopila la información enviada de todos los países miembros, entre ellas:

- *Current problems in Pharmacovigilance, Committee on Safety of Medicines (Reino Unido).*
<http://www.open.gov.uk/mca/>
- *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Adverse Drug Reactions Advisory Committee ADRAC (Australia).*
<http://www.health.gov.au/tga/tgapubs/>
- *FDA Medical Bulletin, Medwatch The FDA Medical Products Reporting Program (Estados Unidos).* <http://www.fda.gov/>
- *Boletines del Centro Regional de Farmacovigilancia e información terapéutica de Canarias (España).* <http://www.fitec.ull.es/>
- *Adverse Reaction Newsletter (OMS).*
<http://www.who.int/>

ALERTAS

CEFTRIAXONE

Se han descrito casos de hemólisis fatal inducida por ceftriaxone en niños. Esta reacción ocurre repentinamente en pacientes que desarrollan síntomas dentro de 10 a 45 minutos de infundida la droga y progresa a paro cardiopulmonar en un período de pocas horas. En los casos reportados, todos los pacientes habían recibido dosis previas.

La literatura describe casos de pacientes con antecedentes de anemia falciforme, leucemia mieloide crónica y HIV, que han sufrido esta reacción con desenlace fatal.

Mecanismo

El mecanismo se postuló como inmuno-mediado. Esto resulta por la activación de anticuerpos IgM, directamente contra ceftriaxone. Cuando éste se une a los anticuerpos, el complejo antígeno-anticuerpo interactúa con la membrana de los glóbulos rojos y causa hemólisis (demostrado por tests específicos, que también se realizan en nuestro hospital).

Caso reportado en el hospital

Paciente de 6 años con diagnóstico de HIV+, en estadio C3, con antecedentes de haber sido medicado con ceftriaxone en tres oportunidades anteriores, con buena tolerancia.

Se interna en junio de 1999 por presentar bacteriemia por neumococo. En este momento recibía AZT, 3TC, NEVIRAPINA, NELFINAVIR, TMS, FLUCONAZOL y CLARITROMICINA, al sexto día de tratamiento con CEFTRIAXONE a 80 mg/kg/día EV, presentó un episodio de hematuria con dolor lumbar, palidez mucocutánea, coincidiendo con la administración de ceftriaxone, con caída del hematocrito y de hemoglobina en

cuatro puntos, REACCION DE COOMBS POSITIVA y aumento de la LDH.

El estudio inmunohematológico en función de las técnicas específicas revela la presencia de Ac anticefalosporinas, ceftriaxone.

Meses más tarde sufrió complicaciones respiratorias, se trató con CEFTAZIDIME y drogas antimycobacterium por sospecha de infección diseminada por MAI, avanzando a insuficiencia respiratoria y muerte por paro cardiorrespiratorio.

Durante este tratamiento no sufrió otro episodio de hemólisis, manteniendo constante el nivel de hemoglobina.

Recomendación

Los autores opinan que la incidencia de la anemia hemolítica inmune inducida por drogas (ceftriaxone y otras cefalosporinas de tercera generación), podrían ser subestimadas y algunos casos probablemente no han sido reportados. Por lo tanto, se deberían tener en cuenta estas reacciones hemolíticas severas y potencialmente fatales, que pueden ocurrir después de la administración parenteral de cefalosporinas de segunda y tercera generación. La hemoglobinuria debería ser cuidadosamente evaluada y la anemia hemolítica inmune considerada como diagnóstico diferencial, en un niño con signos de hemólisis intravascular, después de la administración parenteral de cefalosporinas.

CISAPRIDE

Desde 1998, se han reportado casos de efectos cardiotóxicos, como lo habíamos manifestado en el anterior boletín de farmacovigilancia.

Los Sistemas de Farmacovigilancia, participantes del Programa Internacional de la OMS, difundieron recientemente cifras de efectos adversos a nivel cardíaco, como arritmias graves (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes) y casos de muerte súbita. Hasta diciembre de 1999, se notificaron 341 casos de alteración del ritmo cardíaco, y 80 muertes relacionadas con el empleo de este fármaco. Por esta razón el laboratorio Janssen, lo retira de la venta a partir del 14 de julio de 2000 en Estados Unidos.

Recomendación

Evitar el uso del cisapride en las siguientes situaciones:

- 1- Cuando se administra con drogas que inhiban el citocromo P450, como los antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina, etc); antifúngicos azólicos (fluconazol, miconazol, itraconazol, ketoconazol); inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir).
- 2- Cuando se combine con otros fármacos que alargan el intervalo QT, tales como astemizol; algunos antiarrítmicos (quinidina, amiodarona, procainamida); antidepresivos (amitriptilina, nefazodone y algunos antipsicóticos); fenotiazinas y sertindol.
- 3- Pacientes con antecedentes personales de arritmia ventricular o torsades de pointes.
- 4- Pacientes con factores de riesgo de arritmias, como bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado, enfermedad cardíaca clínicamente significativa, alteraciones electrolíticas no corregidas y defecto renal o respiratorio.
- 5- Prematuros (edad gestacional inferior a las 36 semanas), hasta tres meses después del nacimiento.

Ante estos acontecimientos la Comisión de Drogas, Medicamentos Y Farmacovigilancia, de nuestro hospital, resolvió suspender el uso del cisapride, restringiéndolo a casos específicos, avalados por Gastroenterología.

ASTEMIZOL

Se ha manifestado que este antihistamínico prolonga el intervalo QT, y posee un potencial para inducir efectos tóxicos cardíacos, como arritmias, particularmente a altas dosis o en combinación con algunas drogas.

Por este motivo el laboratorio productor HA SUSPENDIDO LA COMERCIALIZACION DE LA DROGA en algunos países: Estados Unidos, Irlanda, etc..

Los medicamentos que no deben administrarse con Astemizol, incluyen inhibidores de la recaptación de serotonina (Fluoxetina, fluvoxamina, nefazodone, paroxetina, sertralina), inhibidores de proteasa (ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir), eritromicina, claritromicina, y otros potentes inhibidores del citocromo P-450.

La Comisión de Drogas Medicamentos y Farmacovigilancia de nuestro Hospital decidió el retiro del mismo, del Vademécum (1999).

GAMAGLOBULINAS ENDOVENOSAS

La FDA, difundió un reporte de meningitis aséptica, en pacientes tratados por enfermedades neuromusculares, con altas dosis de gammaglobulinas EV.

De 54 pacientes que recibían 2g/Kg, 6 desarrollaron severas jaquecas, meningismo, y fiebre dentro de las 24 hs de su administración. El análisis del LCR, era consistente con el diagnóstico de meningitis aséptica, en 4 pacientes.

En la revisión de casos reportados anteriormente, a dosis mas bajas, se observaron fotofobia, fiebre, leucocitosis y pronunciadas jaquecas. Los mismos mejoraron con el retiro de la droga y la administración de analgésicos. Los síntomas habían comenzado entre 12 a 24 hs luego de comenzada la infusión.

La precaución de estos efectos adversos fue incluida por indicación de la FDA en el prospecto del medicamento (junio 2000).

En nuestro hospital se realizó un seguimiento intensivo de los efectos adversos producidos durante la infusión de

gammaglobulina EV. Se observaron 2 casos compatibles con meningismo, sobre un total de 112 infusiones de la droga.

LAMOTRIGINA

a- Han sido reportados efectos dermatológicos, como rash, en el 5 al 10% de los pacientes tratados dentro de las primeras seis semanas. Estudios clínicos posteriores a la fase de comercialización muestran que uno de cada mil pacientes desarrolla severas reacciones en piel, incluidos síndromes de Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que se han descrito como alerta en febrero de 1997.

Los factores de riesgo son:

- 1- El uso concomitante de valproato de sodio que prolonga la vida de la lamotrigina.
- 2- El exceso de dosis recomendada al comienzo del tratamiento, o el aumento progresivo inadecuado de la dosis.

Recomendación

- 1- Explicar al paciente que consulte inmediatamente al médico cuando desarrolle rash cutáneo.
- 2- Evaluar el retiro de la droga cuando los pacientes desarrollan rash.
- 3- Efectuar dosajes de la droga.

b- Se dio a conocer un alerta en mayo de 2000, sobre 7 casos de anemia aplásica, 12 casos de depresión de médula ósea, 20 casos de pancitopenia, asociados con lamotrigina. Algunos de éstos no parecían estar relacionados al síndrome de hipersensibilidad (fiebre, rash, linfadenopatías y anormalidades en la sangre e hígado). El análisis individual de los reportes indica que la lamotrigina puede ser el factor causante. A pesar de estos 7 casos, el riesgo de anemia aplásica parece ser pequeño, si consideramos el gran uso de este fármaco.

Recomendación

Se debe estar alerta ante síntomas y signos sugestivos de alteración de la médula ósea, como anemias, hematomas o infecciones, en los pacientes que reciben esta droga.

VIGABATRÍN

En 1997, se publicaron en el British Medical Journal, los tres primeros casos documentados de alteraciones en el campo visual, a los que se han ido sumando los recogidos por notificación espontánea y por estudios retrospectivos, en pacientes que recibían vigabatrin.

Actualmente la prevalencia de trastornos del campo visual se ha estimado en un 30% de los pacientes tratados y la lesión consiste en una reducción concéntrica del campo visual bilateral de localización preferentemente nasal. Ésta es asintomática hasta que alcanza un grado tal que interfiere con las actividades diarias del paciente. La evidencia disponible sugiere que los defectos del campo visual pueden ser irreversibles, incluso tras la suspensión del vigabatrin.

Recomendación

Los pacientes deben ser sometidos a exámenes oftalmológicos periódicos. Se recomienda específicamente la realización de una campimetría antes de iniciar el tratamiento y repetirla a intervalos regulares de seis meses. En el caso de pacientes de corta edad o incapaces de cooperar, existe la posibilidad de realizar una electroretinografía, o bien potenciales evocados visuales.

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 de primer piso (Preparaciones estériles), a cargo de las Farmacéuticas Graciela Calle, Marcela Rousseau y la becaria Gabriela Fernández.(int 1692).

**Autoras: Farmacéuticas Graciela Calle y Marcela Rousseau.
Se agradece la revisión a la Dra. Susana Rodríguez de Schiavi**



Fundación Hospital de Pediatría
Prof. Dr. Juan P. Garrahan

AREA 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