

# FARMACOVIGILANCIA

M.<sup>a</sup> ESTELA MORENO

Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

## Etanercept: discrasias sanguíneas y alteraciones desmielinizantes del sistema nervioso central

El etanercept es una proteína obtenida por ingeniería genética que codifica la porción soluble del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) humano y la fracción Fc de la IgG. Actúa impidiendo la unión del TNF- $\alpha$  a su receptor, por lo que no se activa la respuesta proinflamatoria inducida por esta citocina.

El etanercept está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa en adultos cuando no responden a otros tratamientos con fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad y en niños mayores de 4 años con artritis crónica juvenil poliarticular con una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Desde su comercialización en febrero de 2000, se han notificado casos de discrasias sanguíneas, como pancitopenia y anemia aplásica, así como la aparición de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC), incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con etanercept, lo

que ha motivado la modificación de su ficha técnica y prospecto.

Se han recibido 10 notificaciones de discrasias sanguíneas, 3 casos de anemia aplásica y 7 casos de pancitopenia. Cinco de los 10 casos tuvieron un resultado mortal debido a un cuadro de sepsis. En la mayoría de los casos hubo una estrecha relación temporal entre el inicio del tratamiento con etanercept y la aparición de la alteración hematológica. En algunos pacientes que desarrollaron pancitopenia habían estado también expuestos a otros fármacos anti-reumáticos con efectos mielosupresores conocidos o sospechados, como metotrexato, leflunamida, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida o azatioprina. En algunos pacientes no había antecedentes de alteraciones hematológicas.

Tras estos graves efectos adversos observados, se recomienda tener una especial precaución en aquellos pacientes con antecedentes de discrasia sanguínea que vayan a ser tratados con etanercept. Es importante informar a los pacientes de los signos y síntomas sugerentes de discrasia sanguínea o infecciones como, por ejemplo, fiebre persistente, odinofagia, hematomas, sangrado o palidez, de modo que consulten a su médico inmediatamente y se les realice un hemograma completo. Se debe suspender el tratamiento con etanercept si se confirman las discrasias sanguíneas.

En cuanto a las alteraciones desmielinizantes del SNC relacionadas con el uso de etanercept, no se ha podido establecer una relación causal, aunque en algunos casos se ha sugerido una asociación temporal entre el comienzo del tratamiento con etanercept y las alteraciones desmielinizantes. En ensayos clínicos con pacientes que sufren esclerosis múltiple tratados con otros antagonistas del TNF se observó un incremento en la actividad de la enfermedad. Estas observaciones hacen recomendable evaluar la relación beneficio/riesgo cuando se valore iniciar el tratamiento con etanercept en pacientes con alteraciones desmielinizantes del SNC preexistentes o de reciente inicio, como esclerosis múltiple o neuritis óptica.

### Etanercept: discrasias sanguíneas y alteraciones desmielinizantes del sistema nervioso central

#### Vía de administración

Vía subcutánea

#### Dosis

Terapéutica, 25 mg/2 semanas

#### Efecto observado

Discrasias sanguíneas

- Anemia aplásica
- Pancitopenia

#### Alteraciones desmielinizantes del SNC

- Esclerosis múltiple
- Neuritis óptica

#### Factores de riesgo

- Tratamiento reciente o concomitante con otros fármacos anti-reumáticos mielosupresores conocidos o sospechados
- Pacientes con alteraciones desmielinizantes del SNC o de reciente inicio

#### Recomendaciones

- Evaluar el beneficio/riesgo en pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas o alteraciones desmielinizantes del SNC
- Informar al paciente de los síntomas y signos de discrasia sanguínea y fiebre
- Realizar un hemograma completo ante la sospecha de discrasia sanguínea y suspender el tratamiento con etanercept si se confirma

### Bibliografía general

Base de datos del medicamento. Consejo General de COF. Disponible en: [www.cof.es/bot](http://www.cof.es/bot).

Drug Evaluation Monograph of Etanercept. Drugdex (Information System). Englewood: Micromedex (fecha de expedición: 12/2000).

Etanercept: alteraciones desmielinizantes del sistema nervioso central. Alertas sobre la seguridad de medicamentos. Notas de la Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: [www.sefh.es/alertas](http://www.sefh.es/alertas).

Etanercept: discrasias sanguíneas. Alertas sobre la seguridad de medicamentos. Notas de la Agencia Española del Medicamento. Disponible en: [www.sefh.es/alertas](http://www.sefh.es/alertas).

Sanz H, Madurga M. Etanercept y discrasias sanguíneas. Farmacia Hospitalaria 2001; 25 (1): 51.

## Leflunomida: reacciones hepáticas graves

La leflunomida es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD), que actúa inhibiendo la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), enzima implicada en la síntesis de novo de las pirimidinas. Tiene una acción selectiva sobre los linfocitos activados, implicados en patogénesis de la artritis reumatoide. La leflunomida está indicada para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de pacientes adultos.

Desde su comercialización mundial se han notificado 295 casos de alteraciones hepáticas, 121 de los cuales fueron graves, incluyendo hepatitis, insuficiencia hepática y necrosis hepática aguda. Se han dado 2 casos de cirrosis hepática y 15 casos de insuficiencia hepática, 9 de ellos con desenlace mortal.

Las reacciones hepáticas aparecieron durante los 6 primeros meses de tratamiento con leflunomida y, en la mayor parte de los casos, los pacientes tenían otros factores de riesgo. El 78% de los pacientes que sufrieron alteraciones hepáticas graves estaban recibiendo tratamiento concomitante con otros fármacos hepatotóxicos, mientras que 33 de los casos graves (27%) tenían otros factores de riesgo como antecedentes de consumo excesivo de alcohol, alteraciones de la función hepática, insu-

ficiencia cardíaca aguda, enfermedad pulmonar severa o carcinoma de páncreas.

La revisión de los casos sugirió que no se habían seguido las recomendaciones sobre la monitorización de la función hepática ni de eliminación rápida del fármaco en aquellos pacientes tratados con leflunomida.

Leflunomida tiene una vida media de unas 2 semanas, por lo que para favorecer su eliminación del organismo se puede emplear como procedimiento de lavado 8 mg cada 8 horas de colestiramina durante 11 días, o 50 g cada 6 horas de carbón activo durante 24 horas.

Debido a la gravedad de las reacciones observadas se ha modificado la ficha técnica y el prospecto de leflunomida y la Agencia Española del Medicamento ha dado las siguientes recomendaciones:

- La utilización de leflunomida está contraindicada en pacientes con afectación de la función hepática.

- Se deben seguir las recomendaciones de control de la función hepática en los pacientes en tratamiento con leflunomida, especialmente durante los primeros 6 meses de tratamiento.

- Se deben determinar los niveles de GPT (ALT) antes de iniciar el tratamiento, al menos mensualmente durante los seis primeros meses y cada 2 meses posteriormente.

- Si se observa una elevación 2-3 veces el límite superior de los niveles de GPT, se debe reducir la dosis diaria de leflunomida a 10 mg y determinar los niveles de GPT semanalmente. Si a pesar de estas modificaciones se observa que los niveles de GPT se mantienen elevados dos veces por encima del límite superior, se debe interrumpir el tratamiento con leflunomida y llevar a cabo el procedimiento de lavado.

- Si aparece cualquier efecto grave o se quiere eliminar rápidamente el metabolito activo de leflunomida del organismo, como en el caso de embarazo o cambio a otro fármaco antirreumático potencialmente hepatotóxico, como el metotrexate, se deben seguir las recomendaciones para el seguimiento y procedimiento de lavado descritos en la ficha técnica.

- No es recomendable el empleo concomitante de leflunomida con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos, como el metotrexate, porque aumenta el riesgo de reacciones hepáticas graves. □

### Leflunomida: reacciones hepáticas graves

#### Vía de administración

- Oral

#### Dosis

- Terapéutica, 20 mg/24h

#### Efecto observado

- Reacciones hepáticas graves: hepatitis, insuficiencia hepática y necrosis hepática aguda

#### Factores de riesgo

- Tratamiento simultáneo con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos
- Antecedentes de consumo excesivo de alcohol
- Alteraciones de la función hepática
- Insuficiencia cardíaca aguda
- Enfermedad pulmonar severa
- Carcinoma de páncreas

#### Recomendaciones

- No utilizar leflunomida en pacientes con afectación de la función hepática o en tratamiento con fármacos potencialmente hepatotóxicos
- Determinar los niveles de GPT (ALT) antes de iniciar el tratamiento, al menos una vez al mes durante los seis primeros meses y cada dos meses posteriormente
- Si se observa niveles de GPT 2-3 veces el límite superior: reducir la dosis diaria de leflunomida a 10 mg/24 h y controlar los niveles de transaminasas semanalmente
- Si se mantienen los niveles de GPT 2 veces por encima del límite superior: suspender el tratamiento con leflunomida y proceder al lavado con colestiramina o carbón activado

### Bibliografía general

Base de datos del medicamento. Disponible en: [www.cof.es/bot](http://www.cof.es/bot). Drug Evaluation Monograph of Leflunomide. Drugdex (Information System). Englewood: Micromedex (fecha de expedición: 12/2000).

Leflunomida (Arava®): reacciones hepáticas graves. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa Ref. 2.001/01. Disponible en: [www.msc.es/agemed](http://www.msc.es/agemed).