

## Fundación FEMEBA GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires

### Indice

**Ximelagatrán/melagatrán (exanta): retiro del mercado mundial**

**Telitromicina: hepatotoxicidad.**

**Medicamentos y hepatotoxicidad**

**Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (adalimumab, etanercept e infliximab): reactivación de hepatitis**

### Ximelagatrán/melagatrán (exanta): retiro del mercado mundial

El melagatrán/ximelagatrán (Exanta) es un medicamento utilizado principalmente en la prevención de tromboembolismo venoso posquirúrgico a corto plazo. Tras recibir informes de hepatotoxicidad, Astra Zeneca, el laboratorio productor, decidió retirarlo del mercado mundial.<sup>1</sup>

La decisión se basa en nuevos datos de seguridad y en la notificación de un caso de hepatotoxicidad grave en un paciente que participaba de un ensayo clínico. Este ensayo, EVENT, se estaba llevando a cabo para evaluar la seguridad del medicamento al administrarse durante 35 días, en lugar de los 11 días para los cuales está autorizado.<sup>2</sup> El efecto adverso se produjo al finalizar el tratamiento de 35 días.

El medicamento se comercializaba en Francia, Alemania, Portugal, Suecia, Finlandia, Noruega, Islandia, Austria, Dinamarca, Suiza, Argentina y Brasil. España lo tenía autorizado pero no comercializado. En el Reino Unido aún no estaba comercializado y EE.UU. había rechazado su autorización en el 2004.<sup>2</sup>

Astra Zeneca calcula que el fármaco, que en el 2005 facturó US\$575.000, se estaba prescribiendo

a 400 pacientes y a otros 600 en el marco de los ensayos clínicos que ahora deberán suspenderse.<sup>2</sup>

La agencia reguladora de Argentina, ANMAT, difundió una disposición mediante la cual, además de suspender la comercialización, comunicaba la interrupción de los ensayos clínicos en curso ("Estudio randomizado, doble ciego, de grupos paralelos, fase IIIb, multicéntrico que evalúa el tratamiento profiláctico extendido de melagatran/ximelagatran en comparación con enoxaparina para la prevención de eventos tromboembólicos venosos de pacientes sometidos a reemplazo electivo de cadera o cirugía de fractura de cadera"), si bien los datos del laboratorio indicaban que no había sido reclutado ningún paciente.<sup>3</sup>

#### Referencias

1. AstraZeneca Decides to Withdraw Exanta. AstraZeneca Press Release, 14 February 2006. Disponible en: [www.astrazeneca.com/pressrelease/5217.aspx](http://www.astrazeneca.com/pressrelease/5217.aspx)
2. Hirschler B. AstraZeneca Withdraws Drug Following Liver Injury. Reuters Health feb 14 2006. Disponible en: [www.medscape.com/viewarticle/523638](http://www.medscape.com/viewarticle/523638)
3. Disposición 1063/2006 - ANMAT - Suspéndese la importación, comercialización, distribución y dispensación de las especialidades medicinales Exanta/Ximelagatran y

## Telitromicina: Pase a Sistema de Vigilancia Controlada en Argentina por notificaciones de hepatotoxicidad en varios países.

El antibiótico telitromicina (Ketek), es utilizado en el tratamiento de infecciones respiratorias la Agencia Europea del Medicamento (EMA) difundió un comunicado de prensa<sup>1</sup> para informar que había realizado un análisis preliminar de casos de lesión hepática grave asociados a su uso. Estas reacciones hepáticas se produjeron durante o inmediatamente después de iniciado el tratamiento con telitromicina y fueron, en la mayoría de los casos, reversibles. La EMA anunció que está revisando otros casos de hepatotoxicidad para realizar una evaluación completa del balance riesgo beneficio del fármaco.

Mientras tanto la EMA solicitó a Aventis Pharma S.A. que incluya advertencias más claras y severas sobre el riesgo de problema hepático, en la información del producto de telitromicina. La EMA ha recomendado a los prescriptores que tengan precaución con el uso de telitromicina en pacientes con problemas hepáticos. Los países de Europa donde se comercializa el producto incluyen: Bélgica, Chipre, Eslovenia, España, Finlandia, Francia, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Malta, Portugal, Suecia y el Reino Unido.<sup>1</sup>

El 30 de enero de 2006, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) difundió una nota informativa en donde recomienda a los médicos prescriptores que tomen precauciones al administrar telitromicina a pacientes con enfermedad hepática, que estén alertas por si aparece sintomatología representativa de alteración hepática, y que informen a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hepatotoxicidad.<sup>2</sup>

En un artículo publicado el 15 de enero en el *Annals of Internal Medicine*<sup>3</sup> se informaba de tres pacientes que padecieron de toxicidad hepática grave al comenzar el tratamiento con telitromicina, y motivo que la FDA difundiera un comunicado al respecto.<sup>4</sup> Los

tres pacientes desarrollaron ictericia y trastornos de la función hepática; uno se recuperó espontáneamente, otro requirió un trasplante y el tercero falleció. En los dos últimos casos la anatomía patológica mostró una necrosis hepática masiva. En estos pacientes también existía una historia de consumo de alcohol (no abuso).

Mientras se lleva a cabo una evaluación del tema, la FDA realizó las siguientes recomendaciones a los profesionales de salud y a los pacientes<sup>3</sup>:

- Los profesionales de salud deben vigilar la presencia de síntomas y signos de problemas hepáticos en los pacientes que estén tomando telitromicina. Si se desarrollan signos o síntomas de problemas hepáticos debe suspenderse el tratamiento.
- Aquellos pacientes a quienes se les haya prescrito y que estén tomando telitromicina y que no hayan experimentado efectos adversos tales como ictericia, deben continuar tomando el medicamento a menos que su médico indique lo contrario.
- Los pacientes que noten un amarillamiento de sus ojos o piel o tengan otros problemas como visión borrosa deben contactar de inmediato con su médico.
- Como con todos los antibióticos, la telitromicina debe utilizarse para infecciones causadas por microorganismos susceptibles.

En base a estos informes la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina comunicó<sup>5</sup> que ha incorporado a la telitromicina (Ketek) a la lista de medicamentos que se incluyen en la modalidad de Sistema de Vigilancia Controlada, a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNF).

También informó que durante 2004 y 2005 no se recibió ninguna notificación de evento adverso hepático asociado a la telitromicina en el SNF. La ANMAT insta a los médicos a

evaluar el riesgo/beneficio de prescribir dicho medicamento y a la población en general le aconseja que ante cualquier duda consulte a su médico.

#### Referencias:

1. EMEA statement on the safety of Ketek (telithromycin). Press Release (EMA/29386/2006). European Medicines Agency, 27 January 2006. Disponible en: [www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/2938606en.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/2938606en.pdf)
2. AGEMED. INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD DE TELITROMICINA (KETEK®), 30 de enero de 2006.

Disponible en:

[www.semergen.es/semergen2/contentFiles/5164/telitro.pdf](http://www.semergen.es/semergen2/contentFiles/5164/telitro.pdf)

3. Kimberly D. Clay, John S. Hanson, Scott D. Pope, Richard W. Rissmiller, Preston P. Purdum, III, and Peter M. Banks Brief Communication: Severe Hepatotoxicity of Telithromycin: Three Case Reports and Literature Review Annals 2006 144: 415-420. 4. Public Health Advisory. United States Food and Drug Administration, 20 January 2006 ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).
5. ANMAT. Telitromicina: comunicado informativo Buenos Aires, 2 de febrero de 2006.

## Medicamentos y hepatotoxicidad

Esta es una reseña de un interesante artículo<sup>1</sup> publicad en el New England Journal of Medicine en el cual los investigadores utilizan como definición de hepatotoxicidad "la lesión hepática que afecta la funcionalidad del hígado" y asociada con el consumo de medicamentos o con la exposición del paciente a otro agente no infeccioso. Es importante distinguir entre los conceptos de lesión y función. Al alterarse la función, aparecen los síntomas y se desarrollan problemas que pueden ser clínicamente importantes. Los investigadores hacen especial hincapié en los casos de hepatotoxicidad grave vinculada al uso de medicamentos que pueden ser incapacitantes, poner en riesgo la vida, o requerir hospitalización.

A pesar de la baja frecuencia de la hepatotoxicidad y que su incidencia es difícil de calcular, se han estimado tasas de toxicidad entre uno por 10.000 y uno por 100.000 pacientes en tratamiento, para muchos medicamentos. Debido a que existe un subregistro, la incidencia real podría ser mucho más alta, también influenciado porque a veces es difícil hacer el diagnóstico, y otras veces no se da seguimiento a todas las personas expuestas a un medicamento específico. Con el objetivo de mejorar el sistema de información de casos, en Francia se entrenó a un grupo de médicos para examinar y notificar sobre posibles casos de toxicidad hepática atribuible a fármacos y se

encontró que la incidencia anual fue de 14 por 100.000 habitantes; el 12% de los casos requirieron hospitalización y el 6% fallecieron. Esta tasa resultó ser 14 veces mayor a la calculada a partir del sistema de notificación voluntaria, pero es posible que la incidencia real sea aún mayor.

Para la gran parte de los casos no existe un tratamiento eficaz (exceptuando la utilización de acetilcisteína para las intoxicaciones con paracetamol y de carnitina por vía IV para la intoxicación por ácido valproico). En EE.UU. la causa más común de derivación a centros de trasplante hepático es la insuficiencia hepática aguda por consumo de medicamentos. La mayoría de los pacientes que necesitan trasplante no tienen antecedentes de enfermedad hepática. La causa más importante de intoxicación es por sobredosis, intencional y accidental, con paracetamol.

Debido a su baja incidencia, la hepatotoxicidad por fármacos no suele presentarse durante los ensayos clínicos donde solo participan unos pocos miles de pacientes. Los efectos tóxicos surgen con mayor frecuencia después de la comercialización de los medicamento, cuando un gran número de pacientes comienzan a utilizarlo.

La lesión hepática se define como aquella que se presenta con niveles de alanino transferasa (ALT) como mínimo tres veces

superior al límite normal alto, niveles de fosfatasa alcalina (FA) que son como mínimo el doble del límite normal alto, o un nivel de bilirrubina total (BT) que sea como mínimo el doble del límite normal superior y que se asocie con un aumento de los niveles de alanina transferasa o fosfatasa alcalina.

El artículo también destaca la importancia de diferenciar entre los diferentes tipos de lesión (hepatocelular, mixta y colestática) que se establecen según los niveles de alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina y

bilirrubina total. La lesión hepática se clasifica como hepatocelular cuando en los primeros estadios predomina la elevación de la alanina aminotransferasa, o colestática cuando empieza con un predominio de la elevación de fosfatasa alcalina; cuando hay un aumento de ambos indicadores se clasifica como de patrón mixto.

En la siguiente tabla se clasifican los fármacos que con mayor frecuencia se asocian a estas lesiones, aunque no son mutuamente excluyentes.

**Tabla patrones de lesión hepática y fármacos que la pueden ocasionar (Adaptado de Liver Injury and Its Patterns)**

<b>Colestásico</b> (fosfatasa alcalina elevada + bilirrubina total elevada)	<b>Mixto</b> (fosfatasa alcalina elevada + alanina aminotransferasa elevada)	<b>Hepatocelular</b> (alanina aminotransferasa elevada)
Amoxicilina-ácido clavulánico Anticonceptivos orales Antidepresivos tricíclicos Clorpromazina Clopidogrel Eritromicinas Esteroides anabólicos Estrógenos Fenotiazinas Irbesartán Mirtazapina Terbinafina	Amitriptilina Azatioprina Captopril Carbamazepina Clindamicina Ciproheptadina Enalapril Fenobarbital Fenitoína Flutamida Nitrofurantoína Sulfonamidas Trazodona Trimetoprima-sulfametoxazol Verapamilo	Acarbosa Acetaminofeno AINEs Alopurinol Amiodarona Baclofeno Bupropión Estatinas Fluoxetina HAART ("terapia antirretroviral altamente activa") Hierbas: kava kava y camedrio Isoniazida Ketoconazol Lisinopril Losartán Metotrexato Omeprazol Paroxetina Pirazinamida Rifampicina Risperidona Sertralina Tetraciclinas Trazodona Trovafloxacina Valproico ácido

El artículo presenta los diferentes mecanismos que pueden ocasionar la hepatotoxicidad y demuestra que hay muchos

tipos distintos de hepatotoxicidad ocasionada por medicamentos, es decir bajo ese acápite se incluyen diferentes problemas de salud.

Los factores que se asocian a mayor susceptibilidad para el desarrollo de hepatotoxicidad son la edad adulta, el sexo femenino, el embarazo, la desnutrición y la obesidad, las enfermedades hepáticas preexistentes, y la variabilidad genética. Quizás la variable más importante es la predisponibilidad genética.

Debe sospecharse hepatotoxicidad inducida por medicamentos cuando al iniciar un tratamiento médico (o incluso tratamiento con un suplemento dietético) se presentan síntomas inespecíficos como fatiga, anorexia o náuseas, o molestias en el cuadrante abdominal superior derecho, orina oscura, o ictericia.

Si aparecen síntomas, particularmente de ictericia, y signos clínicos de insuficiencia hepática aguda, debe suspenderse el tratamiento con el medicamento o producto que puede ser responsable de la hepatotoxicidad. Posteriormente deben descartarse otras causas conocidas de lesión hepática y hacer exámenes de laboratorio. Lamentablemente no hay una prueba única que permita diagnosticar la hepatotoxicidad por medicamentos; la biopsia hepática tampoco permite esclarecer el diagnóstico. También es importante obtener información adicional a través de una cuidadosa anamnesis farmacológica. Se debe evitar que el paciente vuelva a tomar el medicamento que ocasionó el problema; una segunda

exposición al medicamento puede ocasionar un efecto todavía más tóxico.

El artículo discute las diferentes estrategias que se pueden utilizar para prevenir los casos de hepatotoxicidad, desde los estudios previos a la comercialización hasta la vigilancia post-comercialización y durante el seguimiento clínico de los pacientes.

A pesar de las advertencias y de lo que se recomienda en las etiquetas de muchos productos, los autores señalan que no hay evidencia de que el monitoreo de los niveles de enzimas hepáticas contribuya a prevenir los casos de hepatotoxicidad clínica, porque en la mayoría de los casos estos eventos son imprevisibles. En cambio sí consideran importante que el paciente participe en la vigilancia y pueda reconocer los síntomas. Al identificar los síntomas el paciente debe dejar de tomar el medicamento y acudir al médico lo antes posible.

La última sección es sobre como la farmacogenómica podría, en un futuro, contribuir a entender y prevenir la hepatotoxicidad por fármacos y otras sustancias.

#### **Fuente**

**Navarro VJ, Senior JR Current Concepts: Drug-Related Hepatotoxicity. N Engl J Med 2006;354:731-9**

## **Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (adalimumab, etanercept e infliximab): reactivación de hepatitis**

El factor de crecimiento tumoral alfa (TNF alfa) es un mediador inflamatorio que ha sido identificado como responsable de gran parte de los fenómenos observados en los pacientes con artritis reumatoidea. Por lo cual están indicados en el tratamiento de artritis reumatoidea. Actúa en adultos cuando la respuesta a fármacos modificados de la enfermedad, incluido el metotrexato, han fracasado o están contraindicados.

Los fabricantes de los productos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-

TNFa): etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) e infliximab (Remicade) difundieron una carta "Querido doctor" y una comunicación al público con la autorización de Health Canada, informando de la posible asociación entre el uso de estos medicamentos y la reactivación de una infección por el virus de la hepatitis B (VHB) [1,2].

En la carta, Amgen Canada (por Enbrel), Abbott Laboratories (por Humira) y Schering

Canada Inc. (por Remicade) informan que en raras ocasiones se han recibido informes de reactivación de VHB en pacientes con infección crónica con VHB que estaban recibiendo estos fármacos; en forma acumulativa se ha notificado menos de un efecto adverso por 10.000 pacientes tratados, y una de las notificaciones provino de Canadá [1]. De acuerdo a las compañías, las infecciones clínicamente activas por VHB se han producido entre las 3 semanas y los 20 meses después de haber comenzado el tratamiento.

Las compañías señalaron que, debido a que la mayor parte de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores, es difícil establecer una relación causal entre el tratamiento con anti-TNFa y la recaída de la VHB. En los casos en que se obtuvo información de la evolución, la mayoría de los pacientes mejoraron después de recibir antivirales o interrumpir el tratamiento con anti-TNFa, aunque también se registraron casos fatales. Las compañías aconsejan que en pacientes que con factores de riesgo para infección por VHB se investigue la presencia o historia de infección por VHB antes de comenzar un tratamiento con anti-TNFa. Los

pacientes portadores crónicos del VHB deben vigilarse estrechamente para identificar síntomas y signos de infección activa de VHB durante el tratamiento y varios meses después de haberlo interrumpido.

Se está actualizando la monografía de los productos canadienses (Enbrel, Humira y Remicade) para incluir esta información. Se aconseja que aquellos pacientes que experimenten cualquier síntoma de infección por VHB consulten cuanto antes a su médico, y advierten que los síntomas pueden aparecer varios meses después de iniciar la terapia anti-TNFa [2].

*Referencias:*

1. 'Dear Health-care Professional' letter from Amgen Canada, Abbott Laboratories Limited and Schering Canada Inc., 13 January 2006 ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)).
2. Public Communication from Amgen Canada Inc., Abbott Laboratories Ltd and Schering Canada Inc., 18 January 2006 ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)).
3. Adalimumab, Etanercept, Infliximab Linked to HBV reactivation Canada WHO Pharm News 2006;2:2

**Folia Doc**

**Editores Responsables:** Dr. Jorge R. Ochoa (Fundación FEMEBA) Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo (Fundación FEMEBA)

**Director :** Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo

**Redacción y Coordinación:** Dr. Martín Cañas, Prof. Dra Perla M. de Buschiazzo

**Comité Consultor:** Dr. Juan Fraguela, Prof. Emilio Cermignani