

FARMACOVIGILANCIA

FEDERICO CASTILLO ÁLVAREZ

Servicio de Farmacia. Fundación del Sant Hospital. La Seu d'Urgell. Lérida.

Infliximab y la insuficiencia cardíaca congestiva

El infliximab (*Remicade*) es un anticuerpo monoclonal quimérico humano que bloquea, mediante unión específica, el factor de necrosis tumoral (TNF- α). Esta citocina es un mediador importante de la inflamación y de la respuesta inmune celular, implicado en numerosas patologías, como artritis reumatoide, shock séptico, enfermedad de Crohn o esclerosis múltiple.

Recientemente, el Comité de Especialidades Farmacéuticas, órgano científico de asesoramiento de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), ha tenido conocimiento de los datos preliminares de un estudio realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, en que se evaluaba la eficacia del infliximab frente a placebo. En dicho estudio, 150 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave fueron tratados con 3 infusiones de infliximab, con dosis de 5 mg/kg o 10 mg/kg, o placebo durante 6 semanas. La insuficiencia cardíaca congestiva se trata de una indicación no aprobada para el infliximab. Se ha observado una incidencia mayor de mortalidad y hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes tratados con infliximab, especialmente en los tratados con la dosis alta. De los 101 pacientes tratados con infliximab, 7 han fallecido, y ninguno de los 49 que recibieron placebo.

Actualmente, estos datos son insuficientes para establecer conclusiones respecto al mecanismo patológico, así como para demostrar que se trate de un fenómeno dosisdependiente. Aun así, y debido a la gravedad de estos hallazgos preliminares, y a falta de datos adicionales, la EMA y la Agencia Española de Medicamento (AEM) consideran necesario recomendar las siguientes medidas de precaución:

Los médicos que estén evaluando la posibilidad de iniciar un tratamiento con infliximab en pacientes con artritis reumatoide o enfermedad de Crohn no deben iniciar la terapia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. También deben evaluar la función cardíaca de sus pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tratados con infliximab y adoptar las siguientes medidas:

- Deben suspender el tratamiento en caso de empeoramiento.
- Debe considerarse la suspensión del tratamiento en pacientes en que la enfermedad permanezca estable. Si se decide continuar el tratamiento, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca.

Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva asociado a infliximab

Vía de administración

Intravenosa

Efecto observado

Aumento de la incidencia de hospitalización y mortalidad por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva

Recomendaciones

- No iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva
- Suspender el tratamiento en pacientes en tratamiento con infliximab en que su insuficiencia cardíaca congestiva de base empeore
- Considerar la suspensión del tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva concomitante estable. Si se continúa el tratamiento, vigilar estrechamente la función cardíaca

Asimismo, la EMA y la AEM informan a los pacientes que aquellos que estén en tratamiento con infliximab en sus indicaciones aprobadas, y que no presenten insuficiencia cardíaca congestiva, deben continuar el tratamiento. En caso de duda, deberán consultar con su médico responsable.

Los pacientes tratados con infliximab que presenten insuficiencia cardíaca congestiva deben consultar a su médico, que revisará el tratamiento y puede decidir una vigilancia más estrecha de la función cardíaca.

Tras la emisión de esta alerta, unida a la que ya se comunicó debido al aumento de infecciones tuberculosas asociadas a infliximab (OFFARM 2001;20[10]:157-8), la EMA ha modificado la redacción de la indicación de la enfermedad de Crohn, la cual queda de la siguiente manera:

- Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, grave, en pacientes que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticoide y un inmunosupresor que o sean intolerantes o que presenten las contraindicaciones médicas a dichas terapias.
- Tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante. En pacientes que no hayan respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional, incluidos (antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora).

En caso de respetarse estas nuevas condiciones de uso la EMA sigue considerando al infliximab, tanto en enfermedad de Crohn como en artritis reumatoide, como un medicamento con un beneficio/riesgo favorable.

Schering-Plough se ha visto obligado a restringir

las indicaciones de infliximab (*Remicade*) y a incluir en la ficha técnica y prospecto ambas reacciones adversas. Se ha editado una tarjeta de alerta para el paciente en tratamiento con *Remicade* en la que se le informa de los riesgos de infecciones e insuficiencia cardíaca congestiva, se registran las fechas de tratamiento y se aconseja que se muestre la tarjeta al médico que esté llevando el tratamiento.

Bibliografía general

- Base de datos del medicamento. Consejo General de COF. Disponible en: www.portalfarma.com
- Castillo F. Infecciones tuberculosas asociadas a infliximab. *OFFARM* 2001;20(10):157-158.
- Drug Evaluation Monograph of Infliximab. Drugdex (information System). Englewood (Colorado, EE.UU.): Micromedex (fecha de expedición: 09/2000).
- Infliximab (*Remicade*): incremento en la incidencia de mortalidad y hospitalización por el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Comunicación sobre riesgos de medicamentos de la AEM. Ref 2001/12.
- Infliximab (*Remicade*): Cambios en la indicación en la enfermedad de Crohn. Advertencias sobre la aparición de infecciones graves, incluida tuberculosis, y precauciones que deben tomarse. Contraindicación en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grados III/IV NYHA). Ref 2002/01.
- Madurga M. Infliximab (*Remicade*): empeora la insuficiencia cardíaca congestiva. *PAM* 2001;25(248):925-8.

Nefazodona e insuficiencia hepática

La nefazodona es un antidepresivo que actúa bloqueando los receptores de serotonina postsinápticos del tipo 5HT₂ e inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina. Parece tener cierta actividad bloqueadora (α -1-adrenérgica, que parece estar relacionada con ciertos casos de aparición de hipertensión ortostática.

Recientemente, la FDA de Estados Unidos ha puesto de manifiesto la comunicación posterior a su comercialización de diversos casos de insuficiencia hepática grave, que han resultado en trasplante hepático o muerte. La incidencia de comunicación de estos efectos ha sido de una cada 250.000-300.000 habitantes tratados durante un año. Esto representa una incidencia 3-4 veces superior a la estimada en la población para esta patología. Por otra parte, debe valorarse el hecho de que esta incidencia puede estar subestimada por la existencia de otros casos no comunicados.

Los casos se dan, en general, entre la segunda semana y los 6 meses de tratamiento. A veces se

Nefazodona e insuficiencia hepática

Vía de administración

Oral

Efecto observado

Muertes y trasplantes hígado asociados fallo hepático agudo

Recomendaciones

- No iniciar tratamiento con nefazodona en pacientes que presentan enfermedad hepática activa o niveles basales elevados de transaminasas
- Educar a los pacientes en los síntomas de insuficiencia hepática y la importancia de su comunicación inmediata al médico
- Parar el tratamiento con nefazodona ante la presencia de síntomas de insuficiencia hepática y elevación de las transaminasas (≥ 3 veces los valores normales)
- No reiniciar tratamiento con nefazodona en pacientes en que se haya tenido que suspender por alguno de los supuestos anteriores

produjeron síntomas inespecíficos previos a la insuficiencia hepática, como sintomatología gastrointestinal o anorexia, pero otras veces se puso de manifiesto en forma de insuficiencia hepática e ictericia.

Ante la gravedad del efecto adverso, el laboratorio que comercializa este fármaco en Estados Unidos, Bristol-Myers, se ha visto obligado a cambiar el prospecto de la especialidad en dicho país, incluyendo la necesidad de informar al paciente de las posibles consecuencias hepáticas del tratamiento con nefazodona. Asimismo, ha hecho públicas las siguientes recomendaciones:

– A pesar de que no haberse demostrado que la presencia de una enfermedad hepática activa de base aumente la probabilidad del fallo hepático asociado con nefazodona, el tratamiento con este fármaco no se debe iniciar en pacientes que presentan enfermedad hepática o unos niveles basales elevados de transaminasas, pues aunque no existiese un mayor riesgo, dificultaría la monitorización de la función hepática del paciente.

– Educar a los pacientes para que distingan los síntomas de insuficiencia hepática (ictericia, anorexia, molestias gastrointestinales) y que lo comuniquen a su médico inmediatamente si estos ocurren.

– Se debe discontinuar el tratamiento con nefazodona ante la presencia de síntomas de insuficiencia hepática y elevación de las transaminasas a niveles 3 o más veces superior a la normalidad. En estos pacientes quedará contraindicado de forma absoluta cualquier tratamiento posterior con nefazodona.

□