

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 7, n.º 2 • marzo - abril 2009



Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva:  
un efecto adverso grave
- Qué se debe notificar

## Leucoencefalopatía multifocal progresiva: un efecto adverso grave ■

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad neurológica desmielinizante rara y grave, causada por la reactivación del poliomavirus JC en el sistema nervioso central, y clásicamente se asocia a situaciones de inmunosupresión grave.<sup>1</sup> El virus es latente hasta en un 80% de las personas sanas y la enfermedad sólo se manifiesta cuando el sistema inmunitario está muy comprometido. Los factores que conducen a la activación del virus JC no son bien conocidos, pero se han relacionado con una disminución de la inmunidad celular mediada por linfocitos T.<sup>2</sup>

En pacientes con infección por VIH la LMP tiene una incidencia de hasta un 6%. Además de la infección por VIH, otras enfermedades y tratamientos se han asociado a la LMP, aunque con menor frecuencia. La LMP también se ha descrito en pacientes con cáncer (leucemia, linfoma), en inmunodeficiencias congénitas o idiopáticas, en pacientes trasplantados, en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, y en pacientes que reciben tratamientos crónicos con corticoides o inmunosupresores.<sup>3</sup>

La clínica es rápidamente progresiva y se manifiesta con déficits neurológicos focales, como parestesias,

trastornos visuales, alteración de la marcha, ataxia, hemiparesia, deterioro cognitivo y cambios conductuales. El diagnóstico incluye hallazgos típicos en la resonancia magnética y la detección del virus JC en líquido cefalorraquídeo.<sup>4</sup> No hay un tratamiento eficaz y el desenlace suele ser mortal o bien deja importantes secuelas neurológicas.<sup>1,2</sup> Sin embargo, en caso de causa farmacológica, un diagnóstico precoz y la retirada del fármaco sospechoso con el fin de recuperar la respuesta inmunitaria podrían ser determinantes en el tratamiento de la LMP en pacientes sin VIH.<sup>3</sup> La notificación de casos de esta enfermedad en pacientes que toman algunos anticuerpos monoclonales para enfermedades autoinmunes o inflamatorias<sup>5</sup> ha aumentado la preocupación por la seguridad de estos fármacos, ha motivado nuevos análisis de la relación beneficio-riesgo, e incluso la retirada del mercado de uno de ellos, el efalizumab.

### ■ Fármacos asociados a LMP

En los últimos meses, se ha identificado una asociación entre la LMP y el uso de algunos anticuerpos monoclonales como **natalizumab** (Tysabri®, indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple), **rituximab** (Mabthera®, indicado en el linfoma no Hodgkin y en la artritis reumatoide activa grave) y **efalizumab** (Raptiva®, indicado en la psoriasis moderada-grave).

Hasta finales de julio de 2008, se notificaron dos casos en Europa de LMP en pacientes con esclerosis

múltiple que recibieron **natalizumab** en monoterapia durante 14 y 17 meses.<sup>6</sup> Estos casos se añadían a otros dos (uno de ellos mortal) identificados durante los ensayos clínicos en pacientes tratados con natalizumab en combinación con interferón beta-1a durante más de dos años. Por este motivo, en agosto de 2008 la AEMPS hizo pública una nota informativa<sup>7</sup> para recordar este riesgo, se hicieron recomendaciones de uso para los profesionales sanitarios y se anunció que se mantenía una relación beneficio-riesgo favorable en las condiciones de uso autorizadas para el tratamiento de la esclerosis múltiple (véase Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2008; 6: 16).

En diciembre de 2006, la FDA ya alertó de la notificación de dos casos mortales de LMP en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con **rituximab**.<sup>8</sup> En junio de 2008 se notificó el primer caso de LMP en un paciente tratado por una artritis reumatoide, 18 meses después de la última dosis de rituximab; el paciente también había estado expuesto a quimioterapia por un cáncer orofaríngeo. Hasta julio de 2008 se han registrado en todo el mundo 76 casos sospechosos de LMP en pacientes tratados con rituximab, principalmente en indicaciones oncológicas, pero cinco de los casos eran en pacientes tratados por enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico –dos casos–, artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener y vasculitis –un caso con cada una–).<sup>9</sup> Todos los casos tenían múltiples factores de riesgo de LMP, como la propia enfermedad de base, otros tratamientos inmunosupresores o quimioterapia. Actualmente, la ficha técnica europea de rituximab incluye infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, y reactivación de hepatitis B y del virus JC (LMP) como posibles reacciones adversas.<sup>10</sup>

Para el **efalizumab** ya se había descrito un riesgo de infecciones graves en 2005. La notificación de tres casos confirmados (dos de ellos mortales, en septiembre y noviembre de 2008) y otro probable de LMP en pacientes tratados con efalizumab durante más de tres años por una psoriasis, ha sido motivo de una reevaluación de su relación beneficio-riesgo por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Dado que los efectos beneficiosos del efalizumab son moderados, que disponemos de otras alternativas terapéuticas, y que la psoriasis —aunque puede ser incapacitante— no suele comprometer la vida del paciente, se concluyó que el riesgo de LMP no es aceptable y que por tanto la relación beneficio-riesgo es desfavorable. El pasado 19 de febrero, la AEMPS informó de la suspensión de comercialización del efalizumab.<sup>11</sup>

Aunque el mecanismo de acción de estos anticuerpos monoclonales parece más específico que el de otros inmunosupresores, todavía hay muchas in-

certidumbres sobre su seguridad en pacientes con infecciones víricas crónicas o latentes, y los mecanismos patogénicos por los que podrían inducir la reactivación del virus JC no han sido establecidos.<sup>5</sup>

En cualquier caso, la aparición de una LMP se ve favorecida por los tratamientos que producen inmunosupresión o suponen una alteración del sistema inmunológico. Por tanto, en pacientes tratados con natalizumab o rituximab que presenten déficits neurológicos, hay que incluir la LMP en el diagnóstico diferencial con un alto grado de sospecha, con el fin de diagnosticarla precozmente. Recordemos que la clínica puede ser difícil de diferenciar de las manifestaciones neurológicas de la esclerosis múltiple o de las enfermedades reumáticas.<sup>2,5,6</sup>

Otros fármacos inmunosupresores asociados a casos de LMP que incluyen advertencias sobre el riesgo de LMP en sus fichas técnicas son: alemtuzumab, fludarabina, nelarabina y micofenolato de mofetilo.<sup>12</sup>

## Notificaciones de casos de LMP

Hasta enero de 2009, en el Reino Unido se han recibido 16 notificaciones de sospecha de LMP, tres de ellos fueron mortales.<sup>12</sup> Los fármacos implicados con mayor frecuencia fueron ciclofosfamida (5 casos), rituximab (5), epirrubicina (3) y fludarabina (3). En Cataluña, hasta abril de 2009, se han notificado dos casos de LMP en los que el fármaco implicado ha sido el micofenolato de mofetilo en combinación con corticoides. La notificación de casos sospechosos de LMP nos ayudará a conocer mejor esta reacción adversa grave y los fármacos que se asocian.

## Bibliografía

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases, 6ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2005.
2. Boren EJ, Cheema GS, Naguwa SM, Ansari AA, Gershwin ME. The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. *J Autoimmun* 2008; 30: 90-98.
3. Hartman EA, Huang D. Update on PML: Lessons from the HIV uninfected and new insights in pathogenesis and treatment. *Current HIV/AIDS Reports* 2008; 5: 112-19.
4. Huang D, Cossoy M, Li M, Choi D, Taeye A, Staugaitis SM, et al. Inflammatory progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus-negative patients. *Ann Neurol* 2007; 62: 34-39.
5. Kuehn BM. Rare neurological condition linked to newer monoclonal antibody biologics. *JAMA* 2009; 301: 1423-24.
6. Hartung HP. New cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with natalizumab. *Lancet Neurol* 2009; 8: 28-31.
7. [http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NL\\_2008-15.pdf](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NL_2008-15.pdf) (consultado 10 mayo 2009)
8. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/rituximab/default.htm> (consultado 10 mayo 2009)
9. Anónimo. Drug Safety Update 2008; 2: 3-4.
10. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera/H-165-Pl-es.pdf> (consultado 10 mayo 2009)
11. [http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NL\\_2009-03\\_raptiva.pdf](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NL_2009-03_raptiva.pdf) (consultado 10 mayo 2009)
12. Anónimo. Drug Safety Update 2009; 2: 9-10.

# Qué se debe notificar ■

El objetivo principal del Programa de Tarjeta Amarilla es la identificación de reacciones adversas previamente desconocidas. Sin embargo, la notificación espontánea también es útil para caracterizar mejor problemas de seguridad de los medicamentos, aunque sean reacciones ya descritas. Por eso es conveniente notificar cualquier efecto indeseado, pero es esencial que se notifiquen los siguientes:

- Todas las sospechas de **reacciones desconocidas o inesperadas**.
- Todas las sospechas de **reacciones graves o mortales**, las que **requieran ingreso hospitalario o alarguen la estancia hospitalaria**, las que tengan **efectos irreversibles**, y las que sean **malformaciones congénitas**.
- Todas las sospechas de reacciones en pacientes tratados con **fármacos de reciente introducción** en terapéutica, identificados con el triángulo

amarillo. Les recordamos algunos de estos fármacos en el cuadro adjunto.

Cuando notifiquen, recuerden que hay que aportar todos los datos disponibles de los medicamentos que toma el paciente, y también de otras sustancias con acción farmacológica como complementos dietéticos o plantas medicinales. Si se conoce la **marca comercial** y la **presentación** exacta del medicamento, es preciso indicarlo. Además, en el caso de los medicamentos biológicos, como vacunas, hemoderivados (inmunoglobulinas, albúmina, factores de la coagulación,..), biotecnológicos (anticuerpos monoclonales, interleucinas, hormonas, factores de crecimiento) y las terapias avanzadas (terapia génica, celular o tisular), es recomendable anotar el número de **lote** administrado al paciente. Ante un problema de seguridad con estos tipos de medicamentos, disponer de esta información facilitará establecer su trazabilidad y permitirá asignar la reacción adversa a un medicamento concreto. En cualquier caso, no dejen de notificar si no disponen de estos datos.

## Fármacos comercializados en España en los últimos dos años

abatacept (Orencia®) – inmunosupresor para el tratamiento de la artritis reumatoide  
aliskiren (Rasilez®) – antihipertensivo inhibidor directo de la renina  
anidulafungina (Ecalta®) – antifúngico para la candidiasis invasiva  
atomoxetina (Strattera®) – psicoestimulante para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad  
carbetocina (Duratobal®) – Agonista de la oxitocina para la reducción de la hemorragia postparto  
carbonato de lantano hidratado (Fosrenol®) – para la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal  
clofarabina (Evoltra®) – antineoplásico para la leucemia linfoblástica aguda  
dabigatrán (Pradaxa®) – anticoagulante oral inhibidor directo de la trombina  
darunavir (Prezista®) – antirretroviral inhibidor de la proteasa para la infección del VIH  
dasatinib (Sprycel®) – inhibidor de la proteína cinasa para la leucemia mieloide crónica y la leucemia linfoblástica aguda  
deferasirox (Exjade®) – quelante para la sobrecarga de hierro para transfusiones sanguíneas frecuentes  
eculizumab (Soliris®) – anticuerpo monoclonal para el tratamiento de la hemorragia paroxística nocturna  
entecavir (Baraclude®) – antivírico para la infección crónica por el virus de la hepatitis B  
epoetina delta (Dynepo®) – eritropoyetina para la anemia de la insuficiencia renal crónica  
epoetina zeta (Retacrit®) – eritropoyetina para la anemia de la insuficiencia renal crónica  
exenatida (Byetta®) – hipoglucemiante para la diabetes de tipo 2  
fesoterodina (Toviaz®) – antagonista muscarínico para el tratamiento de la incontinencia de orina  
gadoversetamida (Optimark®) – agente de diagnóstico para resonancia magnética  
idursulfasa (Elaprase®) – enzima para la mucopolisacaridosis tipo II (síndrome de Hunter)  
ivabradina (Procoralan®) – antianginoso  
lapatinib (Tyverb®) – antineoplásico inhibidor de la proteína cinasa para el tratamiento del cáncer de mama  
lenalidomida (Revlimid®) – antineoplásico para el tratamiento del mieloma múltiple  
maraviroc (Celsentri®) – antirretroviral antagonista del receptor CCR5 para la infección del VIH  
natalizumab (Tysabri®) – anticuerpo monoclonal para la esclerosis múltiple  
nilotinib (Tasigna®) – inhibidor de la tirosina cinasa para la leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia positivo  
oseltamivir (Tamiflu®) – antivírico para la prevención y tratamiento de la gripe  
panitumumab (Vectibix®) – anticuerpo monoclonal para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico  
paliperidona (Invega®) – antipsicótico para el tratamiento de la esquizofrenia  
perflutren (Luminity®) – agente de diagnóstico para ecografía  
raltegravir (Isentress®) – antirretroviral inhibidor de la transferencia de la integrasa para el tratamiento de pacientes con infección por VIH

ranibizumab (Lucentis®) – anticuerpo monoclonal para la DMAE neovascular  
rufinamida (Inovelon®) – antiepiléptico para el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut  
sitagliptina (Januvia®) – hipoglucemiante oral para la diabetes de tipo 2  
sitaxentan (Thelin®) – antagonista de la endotelina para la hipertensión pulmonar  
sorafenib (Nexavar®) – citostático para el carcinoma renal avanzado y/o metastásico  
sunitinib (Sutent®) – citostático para el carcinoma renal avanzado y tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST)  
telbivudina (Sebivo®) – antivírico para la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B  
temsirolimús (Torisel®) – antineoplásico para el tratamiento del carcinoma renal  
trabectedina (Yondelis®) – antineoplásico para el sarcoma avanzado de tejidos blandos  
vareniclina (Champix®) – agonista nicotínico para la deshabituación del tabaco  
vildagliptina (Galvus®) – hipoglucemiante oral para la diabetes de tipo 2  
virus del papiloma humano (Cervarix®, Gardasil®) – vacuna para la prevención del cáncer cervical  
ziconotida (Prialt®) – analgésico de administración intratecal para el dolor grave crónico

## Hagan su suscripción al Butlletí de Farmacovigilancia de Catalunya en formato electrónico

A partir del próximo número, la distribución de este boletín sólo se hará por vía electrónica. Por tanto, es necesario que nos hagan llegar la dirección de correo electrónico donde lo quieren recibir en:  
[farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

También lo pueden descargar en la dirección:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/es/dir107/doc5239.html>

Recuerden que pueden notificar las sospechas de reacciones adversas en:

[https://www.icf.uab.es/farmavigila/tarjetag/formulari/targeta\\_e.asp](https://www.icf.uab.es/farmavigila/tarjetag/formulari/targeta_e.asp)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

**Director** David Elvira.

**Comité editorial** Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria García, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

**Subscripciones:** Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. [www.icf.uab.es](http://www.icf.uab.es), o bien en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003



[www.gencat.cat/salut](http://www.gencat.cat/salut)