



PROSPERIDAD
PARA TODOS

FarmaSeguridad



Publicación del Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos- INVIMA
Bogotá D.C., Vol. 2 No. 5. Mayo de 2013. farmacovigilanciaprm@invima.gov.co

AVANCES REGIONALES EN FARMACOVIGILANCIA

La Red avanza

Gracias a los esfuerzos de varias Direcciones Territoriales de Salud, se avanza en la “densificación” de la Red Nacional de Farmacovigilancia, que ya cuenta con cerca de 500 nodos. Entre tanto, INVIMA profundiza acciones de caracterización de los nodos de la red en pos de generar “colectivos nodales” según afinidades de acción, alcance y nivel de riesgos que gestionan. Con esto se busca establecer acciones divulgativas y de capacitación específicas para cada uno de los “colectivos nodales” que sean útiles en la gestión del riesgo sanitario que realizan cotidianamente, así como promover vínculos y acciones colaborativas entre nodos afines, generando sinergias desde sus experiencias y estrategias exitosas de gestión de riesgo.

Publicada la edición inaugural del Boletín de Información de Medicamentos del Atlántico- BIMA

La Secretaria de Salud del Atlántico ha dado inicio a este nuevo producto editorial que amplía el espectro temático del *Boletín de Farmacovigilancia de Atlántico* y constituye un nuevo salto cualitativo logrado por el Programa de Farmacovigilancia de Atlántico (PFVA).

La publicación está disponible en el siguiente plano **web** del portal electrónico de INVIMA: http://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/BIMA_V1-No-1-Mar_2013_Online_Version.pdf

Boyacá: Boletín Uso Adecuado de Medicamentos

El Comité Departamental de Farmacovigilancia de Boyacá, liderado por la Secretaria de Salud Departamental y la Cooperativa de Organismos de Salud de Boyacá ha creado su boletín trimestral. Se prevé que la edición inaugural de este nuevo medio informativo sea distribuida en el mes de Junio de 2013.

EN ESTA EDICIÓN

Leucoencefalopatía
Multifocal
Progresiva y
Fármacos
Inmunosupresores
-Epidemiología
-Factores de riesgo
-Manifestaciones clínicas
-Diagnóstico
-Tratamiento
-Recomendaciones

INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD EN EL USO DE MEDICAMENTOS

La Dirección de Medicamentos y Productos de Biológicos de INVIMA, a través del Área de Farmacovigilancia del Grupo de Programas Especiales, publica a través del portal web institucional, información sobre seguridad de medicamentos dirigida a [Profesionales de la Salud](#) incluidas alertas internacionales. En recientes semanas se ha publicado información sobre [Cilostazol](#) y [Ceftriaxona](#). También a través de la web se tiene disponible información dirigida a [Pacientes y Cuidadores](#). Por su parte, ha sido actualizada la [Guía de Farmacovigilancia para la Elaboración de Reportes Periódicos de Seguridad \(PSUR\)](#), documento que aplica para titulares de registros sanitarios de medicamentos y productos biológicos que se comercialicen en Colombia.



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

FarmaSeguridad



**MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN
SOCIAL**

**Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos
y Alimentos (INVIMA)**

Directora General

Blanca Elvira Cajigas de Acosta

Director de Medicamentos y Productos Biológicos

Carlos Augusto Sánchez Estupiñán

**Comité Editorial de FarmaSeguridad/ Boletín
mensual**

**Grupo de Farmacovigilancia
de la Dirección de Medicamentos y Productos
Biológicos-DMPB**

Julián Sánchez Castillo. MD Esp. MSc.,
Coordinador del Grupo de Programas Especiales-
DMPB

César Eduardo Moreno Romero. QF MSc. PhD-c-
Coordinación editorial

Carmen Julia Sotelo. QF. MSc -c-

Dieric Anderson Díaz. MD. Esp. MSc -c-

Juan Camilo Gutiérrez Clavijo. QF Esp. MSc -c-

Katerin Lorena Barrera Jara. QF.

Yinneth Milena Pérez Rubiano. MD. Esp.

Tel. (571) 2948700 Ext. 3916

farmacovigilanciaprm@invima.gov.co

www.invima.gov.co

Área de Comunicaciones de INVIMA

Andrés Eduardo Mogollón Echeverry

NOTA/Esta es una publicación del Programa Nacional de Farmacovigilancia del Grupo de Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA.

El contenido de los artículos se publica bajo la responsabilidad de los respectivos autores y no compromete legalmente al INVIMA. La totalidad o parte de este boletín puede ser reproducido y distribuido por medios físicos o electrónicos siempre y cuando se cite la fuente con precisión.

PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

El INVIMA a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia (PNFV), trabaja en pro del uso seguro de los medicamentos de manera mancomunada con los programas institucionales y regionales de farmacovigilancia. El PNFV tiene como objetivo principal recibir, analizar, retroalimentar, consolidar y transmitir al Centro Internacional de Monitoreo de Uppsala información relacionada con reacciones adversas a medicamentos y asuntos conexos, así como socializar información relevante para el uso adecuado de los medicamentos en Colombia.

El PNFV constituye el nodo central de la [Red Nacional de Farmacovigilancia](#), la cual cuenta con dos grupos de actores:

Personas (Pacientes, cuidadores y profesionales de la salud -médicos tratantes, odontólogos, enfermeros, químicos farmacéuticos, etc.-)

Instituciones (Hospitales, clínicas, autoridades seccionales de salud, laboratorios farmacéuticos, importadores y comercializadores de medicamentos, Invima).

El Programa Nacional permite al Invima conocer los eventos adversos o problemas relacionados con el uso de los medicamentos y de esta forma conocer o ampliar la información de seguridad y promover el uso seguro y adecuado de los mismos en Colombia a través de una serie de contactos institucionales y profesionales.

Dos de las normas vigentes relacionadas con farmacovigilancia son:

[Resolución 2004009455 de 2004 del INVIMA](#)

[Resolución 1403 de 2007 del Ministerio de la Protección Social](#)

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA Y FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

Dieric Anderson Díaz Silva

MD Epidemiólogo. MSc Farmacología (c)

ddiazs@invima.gov.co

Lorena Barrera Jara

Química Farmacéutica

lbarreraj@invima.gov.co

Profesionales del Grupo de Programas
Especiales- Farmacovigilancia de la Dirección
de Medicamentos y Productos Biológicos del
INVIMA

En atención a reportes recibidos por el Grupo de Programas Especiales- Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA relacionados con Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) y posible asociación con medicamentos inmunosupresores, se presenta a continuación una revisión de la enfermedad y su relación con este tipo de medicamentos. Aunque ésta patología es de baja frecuencia, su importancia radica en la letalidad y progresión del cuadro clínico.

Definición

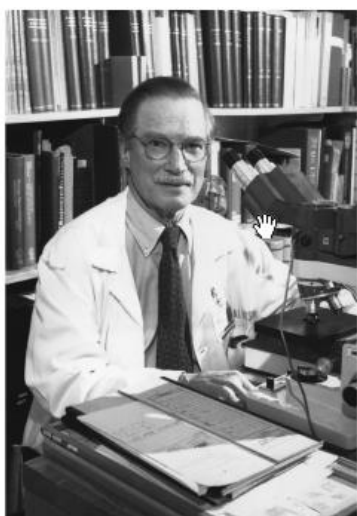
La LMP es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central ocasionada por la infección de los oligodendrocitos por el poliomavirus JC en el contexto de inmunosupresión severa. Esta enfermedad, a menudo mortal, deriva de la infección lítica de las células gliales del cerebro de pacientes inmunosuprimidos. Recientemente se ha observado en pacientes que reciben terapia inmunosupresora para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, psoriasis y en pacientes con inmunosupresión indicada para el trasplante de órganos (1).

Epidemiología

La LMP fue establecida como una entidad neurológica en 1958 por Astrom KE, Mancall EL y Richardson EP (2), en dos casos de leucemia linfocítica crónica y uno de enfermedad de Hodgkin que compartían desenlaces y características neuropatológicas similares en el examen *post mortem* de los cerebros.

En 1971 se logró aislar un virus del cerebro de un paciente fallecido con LMP. El virus se denominó "JC" por las iniciales del nombre del paciente fallecido John Cunningham. Los primeros hallazgos *post mortem* en los cerebros de pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva mostraban una mezcla de lesiones desmielinizantes pequeñas y grandes distribuidas en la sustancia blanca y, en menor grado, en la sustancia gris. Las lesiones más pequeñas parecían surgir de las más grandes en una conformación distinta a la de otras entidades desmielinizantes conocidas hasta el momento. La fusión de las lesiones desmielinizantes multifocales parecía ser parte de un proceso progresivo; se denominó a esta entidad leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Figura N° 1



Edward Peirson Richardson Jr (1918-1998), coautor de artículo que presentó en 1958 a la comunidad científica la LMP

Antes del advenimiento de la pandemia de VIH-SIDA permaneció como una enfermedad rara, vista en algunos pacientes con neoplasias hematológicas, receptores de trasplante de órganos y algunas personas con condiciones inflamatorias crónicas. La incidencia se estimaba en 4,4 casos por cada 100 000 personas (3). Durante los primeros años de la pandemia de VIH en Estados Unidos la mortalidad asociada a leucoencefalopatía multifocal progresiva se incrementó de 1,5 por cada 10 millones de personas a 6,1 por cada 10 millones (4).

La infección por virus JC es específica de la especie, aislándose únicamente en seres humanos; por lo tanto, no existen modelos animales para su estudio. El virus es muy común entre la población en general con una prevalencia estimada de 70 a 90% de los humanos.

Recientemente ha surgido una nueva clase de paciente con LMP surgida entre pacientes tratados con los nuevos fármacos inmunosupresores utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias como el natalizumab para la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn, el rituximab para el lupus y el efalizumab para la psoriasis (5).

Factores de riesgo

1. Infección con el virus JC.
2. Los pacientes que han sido infectados con el virus JC y se encuentran en estado de inmunosupresión, estarían en mayor riesgo de presentar LMP. Dentro de los posibles factores para que esto ocurra se encuentran:
 - VIH - SIDA
 - Cáncer o su tratamiento
 - Lupus y /o su tratamiento
 - Medicamentos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes que incluyen esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn y condiciones relacionadas.
 - Medicamentos para la inmunosupresión en pacientes trasplantados.
3. Se ha propuesto que existen factores genéticos en ciertos pacientes que pueden desarrollar la enfermedad, sin embargo no se han identificado de manera específica (6).

Relación entre LMP y fármacos inmunosupresores

El tratamiento con fármacos inmunosupresores se ha identificado como un factor de predisposición para el desarrollo de LMP. Dentro de estos medicamentos encontramos algunos como: Natalizumab, Efalizumab Rituximab, Alemtuzumab y Micofenolato de Mofetilo los cuales están indicados principalmente para el tratamiento de esclerosis

múltiple, la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso sistémico e inmunosupresión en pacientes trasplantados (1)(7).

A continuación realizamos una breve descripción de la posible relación fisiopatológica entre LMP y Natalizumab, uno de los fármacos inmunosupresores antes nombrados, el cual es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG4, dirigido contra la integrina $\alpha 4\beta 1$ -*very late antigen 4 (VLA-4)*, se ha postulado que, debido al bloqueo de VLA-4, evitaría la entrada de células T citotóxicas específicas para el virus JC y necesarias para el control de la infección latente, lo cual facilitaría dicha infección. Otro mecanismo potencial incluye la capacidad que tiene Natalizumab de movilizar linfocitos desde la médula ósea o el bazo, reservorios ambos del virus JC, lo cual podría incrementar la carga viral circulante y, por tanto, el riesgo de desarrollar una LMP (8)

Manifestaciones clínicas

La infección ocurre en forma asintomática durante la infancia o la juventud, con seroprevalencias demostradas de 60 a 80% en adultos. La infección primaria ocurre a través de las vías respiratorias o por el consumo de alimentos y bebidas contaminadas (9). Los virus se mantienen presuntamente latentes o persistentes en tejidos linfoides como el bazo, las amígdalas y en otros tejidos como la médula ósea o se halla circulante en linfocitos, monocitos o en forma libre en el plasma; una pequeña cantidad de virus parece replicar en riñones y es excretado en la orina. Los virus circulantes pueden alcanzar el cerebro y si la inmunidad del

hospedero está comprometida pueden causar LPM.

Los síntomas de presentación pueden variar de acuerdo con la localización y extensión de las lesiones incluyendo debilidad, déficit sensitivo, hemianopsia, disfunción cognitiva, afasia o trastornos de la marcha y coordinación. La enfermedad habitualmente no involucra al nervio óptico ni a la médula espinal. Hasta el 18% de los pacientes con LPM presentan convulsiones (10).

La LMP no es más que el conjunto de síntomas clínicos consistente con la localización y la extensión de la destrucción de la sustancia blanca subcortical en ausencia de cambios inflamatorios reportados en el líquido cefalorraquídeo. Se ha definido incluso una tríada que identifica a los pacientes con LMP e incluye el rápido deterioro de las funciones visuales, motoras y cognitivas, siendo las anomalías motoras el motivo de consulta en la mayoría de los casos (debilidad o hemiparesia), aunque las anomalías del campo visual y los desórdenes cognitivos muchas veces se empalman al momento de presentación (Ver Tabla 1).

Tabla 1.

PRESENTACION NEUROLOGICA DE LOS PACIENTES CON LMP	
Manifestación neurológica	Frecuencia (% de pacientes)
Hemiparesia	42
Desordenes cognitivos	36
Defectos de campo visual	32
Ataxia	21
Afasia	17
Defectos en pares craneanos	13
Déficit sensitivos	9

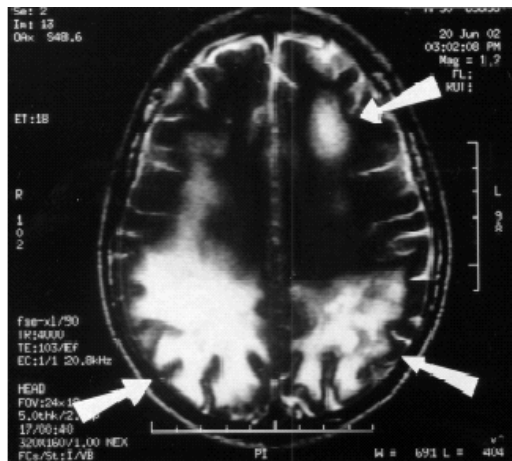
Fuente: Mandell, Principles and practice of infectious diseases. Churchill livingstone 2000.

Diagnóstico

Se requiere el empleo de estudios de imagen y laboratorio para la elaboración de un diagnóstico acertado. A continuación, algunas precisiones al respecto.

-Estudios Imagenológicos: Uno de los primeros indicadores de la LMP es la lesión visualizada por un método no invasivo como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RMN). Las lesiones de la LMP son multifocales y no captan material de contraste en la TC. Sin embargo, la localización y la extensión de la lesión pueden variar, hay preferencia por la sustancia blanca subcortical. La RMN goza de una sensibilidad mayor que la TC para evaluar presencia y extensión de la lesión propia de la LMP y se ha convertido en el método preferido de diagnóstico para los casos potenciales de LMP. Comparada con las lesiones hipodensas visualizadas en la TC, en la RMN se observan lesiones en parche con aumento en la intensidad de la señal (Ver figura 2). El uso de la cirugía estereotáxica guiada por estos estudios de imagen permite la toma de biopsias adecuadas para el estudio histopatológico de los pacientes con posible LMP (11).

Figura No. 2



RMN con contraste: Extensas lesiones parietooccipitales bilaterales, con compromiso de las fibras subcorticales en "U", y en el lóbulo frontal izquierdo, hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR, sin refuerzo del contraste ni efecto de masa. Sistema ventricular de forma, tamaño y posición normal

Fuente: Marcelo Corti, María Florencia Villafañe, Claudio Yampolsky. Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires. 2013 Fundación Revista Medicina (Buenos Aires).

-Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):

Tomando en consideración que 80% de la población en general tiene anticuerpos contra el virus JC, la determinación de anticuerpos séricos contra este virus carece de utilidad. Sin embargo, la amplificación del ADN del virus JC por PCR en muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes con LMP ha demostrado una sensibilidad de 60% a 100%; sin embargo, este estudio no se debe realizar en pacientes asintomáticos para hacer el diagnóstico de LMP, así como la ausencia de DNA del virus JC en pacientes sintomáticos no excluye la presencia de LMP (12).

-Análisis histopatológico: El diagnóstico definitivo de la LMP requiere de la identificación histopatológica de los cambios propios de esta enfermedad en la sustancia blanca del tejido cerebral (13). Las biopsias de los pacientes con LMP exhiben desmielinización en varios estadios.

Tratamiento

Para el tratamiento de la LPM se han utilizado varios medicamentos, sin embargo no han demostrado ser efectivos contra el virus JC (14). El enfoque ideal para el tratamiento de LMP se basa en dos aspectos: Terapia antiviral, dirigida a reducir la replicación viral y la reconstitución inmune que permite al sistema inmunitario atacar al virus JC.

-Terapia antiviral: En la actualidad, no se ha identificado un agente antiviral que sea efectivo contra LMP. No obstante, análogos de nucleósidos, antagonistas del receptor serotonina 5-hidroxitriptamina, bloquean el receptor del virus JC y varias citoquinas, proporcionando una perspectiva interesante en

estudios preclínicos para el tratamiento de la LMP en seres humanos. Desafortunadamente estudios relacionados con citarabina, cidofovir e interferon alfa mostraron resultados decepcionantes (14). Se pensaba que la Citarabina, podría ser efectiva contra el virus inhibiendo la DNA Polimerasa, aunque se han tenido casos de terapia exitosa, un estudio realizado en 57 pacientes con LMP asociado a VIH mostró que el medicamento es infectivo para alterar el curso de la enfermedad (15).

Cidofovir es un potente agente indicado para la retinitis por citomegalovirus, se pensó en su uso para el tratamiento de LMP después de que estudios In vitro mostraron que es el agente contra el poliovirus más activo entre los agentes estudiados, sin embargo no hay evidencia contundente que demuestre ser efectivo para el tratamiento de la enfermedad y los resultados de los estudios son variables. Se está estudiando la forma oral de Cidofovir, que corresponde a un profarmaco lipídico del cual se piensa, puede atravesar más fácilmente y entrar en las células diana, antes de ser fosforilado a Cidofovir (15).

Datos experimentales generados a través de investigaciones mostraron que el virus JC puede entrar a las células gliales a través de los receptores de serotonina, lo que indicaría que los inhibidores de recaptación de serotonina jugarían un papel importante. El bloqueo de los receptores de serotonina permitiría que estos agentes sean útiles no sólo para el tratamiento de infección por el virus JC, sino también en su profilaxis. Debido a esto y sus perfiles de baja toxicidad, tanto la Risperidona como la Mirtazapina han demostrado ser fármacos exitosos en varios informes de casos (15).

Aun no está claro si la falla en estudios clínicos después del éxito en los estudios In- vitro es debido a la baja penetración dentro del sistema nervioso central, el inicio del tratamiento tardío en el transcurso LMP o a otras causas aún desconocidas (14).

Reconstitución inmune: Debido al fracaso generalizado con los antivirales, la base del tratamiento de la LMP es la reconstitución inmune. Cuando la inmunosupresión obedece a un trastorno médico, es importante que los esfuerzos se enfoquen en revertir el trastorno primario. Por ejemplo la terapia antirretroviral prolonga significativamente la supervivencia en pacientes con SIDA. La disminución de la intensidad del tratamiento inmunosupresor en el trasplante de órganos, puede mejorar la supervivencia a la LMP. Y cuando se asocia con terapias biológicas para enfermedades autoinmunes, se piensa en el diagnóstico temprano e inmediata suspensión de la terapia para mejorar los resultados (14).

Recomendaciones

- Ante la sospecha de LMP cómo primera posibilidad diagnóstica, retire el medicamento inmunosupresor.
- Tener presente este escenario clínico en pacientes con factores de riesgo y que reciban terapia inmunosupresora.
- Explique a sus pacientes las manifestaciones clínicas relacionadas con LMP e indíquele que informe de inmediato si algunas de ellas se presentan.
- Si tiene conocimiento acerca de una posible relación entre la presencia de LMP asociada a medicamentos inmunosupresores reportar al Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA al correo invimafv@invima.gov.co utilizando el formato de reporte FORAM que se puede descargar de:

http://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/reportereacciones/FORAM_WORD_1.doc

Referencias Bibliograficas

1. López Hernández MA. Enfermedad por virus JC. *Med Int Mex* 2012; 28(4):352-359.
2. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr (1958) Progressive multifocal leukoencephalopathy; a unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958;81:93-111.
3. Eng PM, Turnbull BR, Cook SF, Davidson JE, Kurth T, Seeger JD. Characteristics and antecedents of progressive multifocal leukoencephalopathy in an insured population. *Neurology* 2006;67(5):884-886.
4. Holman RC, Janssen RS, Buehler JW, Zelasky MT, Hooper WC. Epidemiology of progressive multifocal leukoencephalopathy in the United States: analysis of national mortality and AIDS surveillance data. *Neurology* 1991;41(11):1733-1736.
5. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353(4):362-368.
6. Clifford DB. et. al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol.* 2010 9, 438-446
7. Berger JR, Houff SA, Major EO, Monoclonal antibodies and progressive multifocal leukoencephalopathy, *Landes Bioscience* 2009 (6); 583-589
8. Rio Izquierdo J, Montalban X, Natalizumab en esclerosis múltiple, *Rev Neurol* 2009; 49 (5): 265-269.
9. 10. Bofill-Mas S, Clemente-Casares P, Major EO, Curfman B, Girones R Analysis of the excreted JC virus strains and their potential oral transmission. *J Neurovirol* 2003;9:498-507.
10. Allander T, Andreasson K, Gupta S, Bjerckner A, Bogdanovic G, et al. Identification of a third human polyomavirus. *J Virol* 2007;81:4130-4136.
11. Cedeno, F., Penalva de Oliveira, A. C., Vidal, J. E., & Trujillo, J. R. (2006). Virus neurotrópicos: el virus JC y la leucoencefalopatía multifocal progresiva. *Rev Mex Neuroci*, 7(1), 46-54.
12. Shah KV, Daniel RW, Strickler HD, Goedert JJ. Investigation of human urine for genomic sequences of the primate polyomaviruses simian virus 40, BK virus and JC virus. *J Infect Dis* 1997; 176: 1618-21.
13. Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 1961; 265: 815-23.
14. Fox R, Advances in the management of PML: Focus on natalizumab, *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 2011; (78), S33-S37.
15. Patel A, Pater J, Ikwuagwu J, Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy and idiopathic CD41 lymphocytopenia, *J Antimicrob Chemother* 2010; 1-4.