

# BOLETIN

Número treinta y cuatro. Septiembre 2012. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## SUMARIO

### 1. CORRESPONSABILIDAD DEL PACIENTE Y FARMACOVIGILANCIA

### 2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- DAPOMICINA Y REACCIONES ANAFILACTICAS/HIPERSENSIBILIDAD
- FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS DE GRANULOCITOS (G-CFS) Y RUPTURA ESPLENICA

## CORRESPONSABILIDAD DEL PACIENTE Y FARMACOVIGILANCIA

En los últimos años se asiste a un cambio importante en la relación médico-paciente que se traduce, entre otras muchas consecuencias, en un aumento de la responsabilidad de los pacientes respecto a las enfermedades que sufren y los medicamentos que les son prescritos. Excede de las finalidades de este boletín ocuparse de la primera vertiente señalada, no así de la segunda, la del aumento de la responsabilidad de los pacientes sobre los medicamentos que toman y en concreto, de los efectos no-deseados que se presentan asociados inevitablemente con el medicamento. Hasta ahora, en el modelo tradicional el paciente durante la consulta relataba a su médico, al farmacéutico de su oficina de farmacia o enfermera, las manifestaciones indeseadas que sentía y que atribuía a un determinado medicamento que estaba tomando. Posteriormente, el profesional sanitario, en ocasiones, comunicaba este caso a la Unidad de Farmacovigilancia.

Este modelo tradicional de comunicación de efectos adversos a medicamentos descrito está en proceso de cambio y se va a pasar a un modelo que incluye como actor principal al paciente, que va a poder comunicar directamente los efectos adversos que atribuye a los medicamentos, sin que esté obligado, como hasta ahora, a hacerlo a través de un profesional sanitario. En efecto, la Unión Europea (UE) aprobó a finales de 2010 una Directiva Comunitaria y nuevo Reglamento sobre farmacovigilancia, de obligado cumplimiento en los estados miembros. Por razones de procedimiento, la UE estableció un periodo de 18 meses para la transposición de dicha regulación a las legislaciones de los estados, plazo que se ha cumplido a finales de julio pasado.

Entre los diversos cambios que introduce la nueva regulación consideramos relevantes, por su relación con la responsabilidad, citar los siguientes:

1. Se amplía la definición de «reacción adversa» para incluir no solo los efectos nocivos e involuntarios derivados del uso autorizado de un medicamento en dosis normales, sino también los errores de medicación y usos al margen de la autorización de comercialización, incluidos el uso equivocado y el abuso del medicamento.
2. Las autoridades nacionales pondrán a disposición de los ciudadanos la autorización de comercialización, el prospecto y el resumen de las características del medicamento y además se evaluará la legibilidad de dicha información.
3. Los Estados miembros: a) tomarán todas las medidas pertinentes para animar a pacientes, médicos, farmacéuticos y demás profesionales sanitarios a notificar a la autoridad nacional competente las sospechas de reacciones adversas; para ello, las organizaciones de consumidores, pacientes y profesionales de la salud podrán participar según proceda; b) facilitarán la notificación por parte del paciente proponiendo formatos de notificación alternativos, además de los formatos en línea (art. 102)

Estos cambios afectarán no sólo a los pacientes y a los profesionales sanitarios, sino que también el propio Sistema de Farmacovigilancia habrá de adaptarse, intentando responder adecuadamente a este nuevo reto.

Por favor comunicar **todas** las sospechas de reacciones a estos **nuevos medicamentos**:

Agomelatina (Valdoxan®)

Aliskireno (Rasilez®, Raxilamlo®)

Asenapina (Sycrest®)

Bilastina (Ibis®, Bilaxten®, Obalix®)

Boceprevir (Victrelis®)

Dabigatran (Pradaxa®)

Denosumab (Prolia®)

Eslicarbazepina (Zebinix®)

Fingolimod (Gilenya®)

Lacosamida (Vimpat®)

Linagliptina (Trajenta®)

Liraglutida (Victoza®)

Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)

Rivaroxaban (Xarelto®)

Prucaloprida (Resolor®)

Prasugrel (Efient®)

Roflumilast (Daxas®)

Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)

Tapentadol (Palexia®)

Vildagliptina (Galvus®)

## DAPTOMICINA Y REACCIONES ANAFILACTICAS/HIPERSENSIBILIDAD

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de tres casos de hipersensibilidad asociada a Cubicin® (daptomicina), uno de ellos un caso de grave anafilaxia, que se describe a continuación:

**Caso:**

Mujer de 79 años. AP: diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial, estenosis aórtica leve, demencia y osteoartritis. Vive en Residencia. Tratamiento habitual: Omeprazol 20mg/24h, Ideos Unidia® 2500mg/24h, ácido risedrónico 35mg/semanal, Lercadip® 20mg/24h, Coaprovel® 300/25mg/24h, Bioplak® 125mg, atorvastatina 10mg/24g, Daonil® 5mg/8h, Zomarist® 50/1000mg/12h, Detrusitol neo® 4mg/24h, Aricept® 10mg/24h, Vastat flas® 15mg/24h, Duphalac® 10g/24h. Presenta una úlcera en extremidad inferior derecha (EID) de tres meses de evolución, con cultivo (23/07/2012) positivo para *Staphylococcus aureus resistente a meticilina*, *Escherichia Coli*, y *Proteus Mirabilis*. Ha recibido varias tandas de antibiótico por vía oral (amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacino y cotrimoxazol) pero la úlcera no remite. Por ello, el médico contacta con el Servicio de Hospitalización a Domicilio del Hospital, que acude a valorar a la paciente. Dado que ésta presenta además celulitis de EID, se decide administrar daptomicina 350mg intravenosa el 30/07/2012. A los 5 minutos de la administración comienza con mareo, sudoración profusa, palidez cutánea, disnea, taquipnea, disartria, tensión arterial de 70/40 mmHg y pérdida de conciencia, en contexto de parada respiratoria, de unos segundos de duración. Se le realiza ventilación boca a boca, se administra 125 mg de Urbason® intravenoso y una ampolla de adrenalina subcutánea. Se traslada a Urgencias de hospital. A su llegada, se encuentra consciente y presenta una tensión arterial de 105/63 mmHg. Es dada de alta ese mismo día para seguimiento de úlcera a cargo del servicio de Hospitalización a Domicilio. Se realizan curas a diario de la lesión hasta remisión completa el 13/08/2012.

**Comentario:**

Daptomicina es un nuevo antibiótico lipopéptico cíclico activo contra la mayoría de bacterias grampositivas. Está indicada para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc), endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus* y bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada con EID o con IPPBc, en adultos<sup>1</sup>.

La daptomicina actúa insertándose directamente en la membrana citoplasmática de las bacterias grampositivas. En los ensayos precomercialización, la incidencia de efectos adversos asociados con daptinomicina no difirió con la de su comparador<sup>2</sup>. La mayoría

de pacientes la toleran bien y sus efectos adversos más frecuentes son de naturaleza gastrointestinal<sup>3</sup>.

En cuanto a los trastornos del sistema inmunológico, se han notificado casos postcomercialización de: hipersensibilidad con síntomas que incluyen, entre otros, exantema pustular generalizado<sup>4</sup>, angioedema, erupción cutánea por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eosinofilia pulmonar, exantema vesiculobullosa con afectación de la membrana mucosa y sensación de tumefacción orofaríngea y anafilaxis<sup>1</sup>.

Además, se encuentra descrito en la literatura, un caso de protocolo de desensibilización a daptomicina llevado a cabo con éxito, en un paciente alérgico a daptomicina y vancomicina, con diagnóstico de infección por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente. Tras 30 minutos después de la tercera dosis de daptomicina de 350mg, comienza con urticaria y erupción generalizada que cede con antihistamínicos. Sin embargo, la urticaria reaparece tras la administración de la siguiente dosis. El clínico sospecha de una reacción a daptomicina mediada por IgE, por lo que le deriva al Servicio de Alergología para intentar una desensibilización a dicho antibiótico<sup>5</sup>.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) hay 60 notificaciones de reacciones adversas a daptomicina, de las cuales ninguna se debe a reacción anafiláctica y 12 se refieren a trastornos de la piel y tejido subcutáneo: erupciones (8), prurito (5), vasculitis leucocitoclásticas (2), síndromes de hipersensibilidad (2), dermatitis alérgica (1).

**Recomendaciones para los profesionales sanitarios:**

- Si se produce una reacción alérgica a daptomicina, se debe interrumpir el tratamiento e instaurar una terapia adecuada.
- Existe un riesgo de toxicidad musculoesquelética grave, por lo que es importante la determinación de la CPK al inicio del tratamiento y a intervalos regulares. En los pacientes con un riesgo elevado de desarrollar miopatía se deben determinar las CPK con mayor frecuencia.
- La daptomicina puede interferir con las pruebas de coagulación (TP/INR) y puede conducir a resultados erróneos. Para minimizar este riesgo se debe advertir a los médicos que para las pruebas de coagulación, se recomienda extraer las muestras de sangre lo más cerca posible de la concentración plasmática valle de daptomicina.<sup>1,6</sup>

1 Ficha técnica de Cubicin® disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas>.

2 Carpenter CF, Chambers HF Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. Clin Infect Dis 2004 Apr 1;38(7):994-1000

3 Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI; Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis 2004 Jun 15;38(12):1673-81.

4 Leng TY, Aan MK, Chan M, Tsien LT. Acute generalized exanthematous pustulosis caused

by daptomycin. Ann Dermatol 2011 Dec;23(Suppl 3):S288-S289.

5 Metz GM, Thygarajan A. A successful protocol for daptomycin desensitization. Ann Allergy Asthma Immunol 2008 Jan; 100(1):87.

6 Webster PS; Oleson FB Jr, Paterson DL, Arkin CF, Mangili A, Craven DE et al. Interaction of daptomycin with two recombinant thromboplastin reagents leads to falsely prolonged patient prothrombin time/International Normalized Ratio results. Blood Coagul Fibrinolysis 2008 Jan, 19(1):32-38

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de un caso de ruptura esplénica asociada a Zarzio® (filgrastim), sin traumatismo previo.

### Caso:

Hombre de 48 años. AP: neumotórax espontáneo, síndrome ansioso-depresivo, carcinoma epidermoide de pulmón estadio IIIA (27/10/11). Tratamiento habitual: Orfidal® 1mg/12h, Noctamid® 1mg/24h, Deprax® 50mg/24h. Recibe primera sesión de quimioterapia (cisplatino + docetaxel) el 20/02/12. Tras 2º ciclo permanece ingresado 48 horas (26/03/12-27/03/12) por neutropenia febril, por lo que recibe 4 dosis de Zarzio® 480mg (27/03/12-30/03/12) quedando a cargo del Servicio de Hospitalización a Domicilio. El 28/03/12 refiere durante la visita médica dolor óseo localizado en región lumbar que se ha exacerbado tras la administración del filgrastim. El 31/03/12 acude a Urgencias del hospital, por recomendación de su médico tras una consulta telefónica, presentando dolor torácico, dolor costal izquierdo y abdominal irradiado a hombro, con sensación nauseosa, sin vómitos, acompañado de mareo, sin pérdida de conciencia, e hipotensión. Le realizan una angiografía mediante TAC donde se visualiza una ruptura esplénica, por lo que se realiza esplenectomía urgente. Es dado de alta el 09/04/12 con diagnóstico de ruptura esplénica espontánea (sin traumatismos ni infecciones previas documentadas) habiendo requerido transfusión de 6 concentrados de hematíes, 3 unidades de plasma y 1 de plaquetas.

### Comentario:

Filgrastim [Factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) humano] está indicado en: reducción de la duración de la neutropenia en pacientes tratados con quimioterapia (a excepción de la leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea; movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC); neutropenia congénita grave y neutropenia persistente en pacientes con infección avanzada por VIH.<sup>1</sup>

La reacción adversa comunicada con mayor frecuencia (>10%) es dolor musculoesquelético de intensidad leve a moderada y responde satisfactoriamente a los analgésicos habituales. En lo que respecta a los trastornos de la sangre y sistema linfático se describe la ruptura esplénica como muy rara (<1/10.000).

Sin embargo, recientemente se ha publicado una revisión de 613 casos de ruptura esplénica sin factores de riesgo previos asociados<sup>2</sup>, de los cuales 47 se deben a una causa medicamentosa y, entre éstos, 10 se asocian a los G-CSF. El mecanismo fisiopatológico por el que se produce la ruptura esplénica espontánea sigue siendo poco claro, pero se piensa que puede ser debido a mecanismos secundarios que producirían distensión del bazo, como son: acumulación intraesplénica de granulocitos circulantes y precursores mieloides, hematopoyesis extramedular y captura y proliferación intraesplénica de células madre<sup>3</sup>. Además, en los

casos en los que la reacción adversa se presenta en pacientes que son sometidos a movilización de PBPC, se cree que el uso de altas dosis de G-CSF (10 µg/Kg/día), puede estar asociado con una mayor hematopoyesis extramedular y congestión esplénica, incrementando el riesgo de ruptura.

Por ello, aunque los G-CSF se consideran seguros y bien tolerados, algunas publicaciones recomiendan monitorizar a los pacientes durante y días después del tratamiento y, sobre todo, que éstos sean informados de las posibles complicaciones, evitando realizar ejercicios vigorosos, ya que un leve traumatismo podría desencadenar una ruptura esplénica.<sup>3</sup>

Además, en el caso de donantes sometidos a movilización de PBPC, se recomienda también evitar el uso de ácido acetil-salicílico, así como antiinflamatorios no esteroideos que afecten a la función plaquetaria durante y hasta 4 días después de finalizar la administración de G-CSF.<sup>4</sup>

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) hay 163 notificaciones de reacciones adversas a filgrastim, de las cuales 1 corresponde a ruptura esplénica por Neupogen®.

Para finalizar, la ruptura esplénica es un evento potencialmente fatal, que en pacientes con dolor abdominal sin historia de traumatismo previo puede pasar inadvertida. Por ello, es importante considerarla en el diagnóstico diferencial de pacientes usuarios de G-CSF<sup>5</sup>, ya que su reconocimiento precoz puede dar lugar a una mayor supervivencia.<sup>6</sup>

Finalmente, señalar la conveniencia de notificar a la Unidad de Farmacovigilancia los casos del tipo de los señalados que pudieran conocer los lectores.

1 Ficha técnica de Zarzio® disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas>.

2 Aubrey-Emerg FK, Sowers N: 613 cases of splenic rupture without risk factors or previously diagnosed disease: a systematic review. BMC Emergency Medicine 2012, 12(1):11.

3 Nuamah NM, Goker H, Killic YA, Dagmoura H, Cakmak A. Spontaneous splenic rupture in an allogeneic donor of peripheral-blood stem cell following the administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). A case report and review of literature. Haematologica 2006, 91(1): 26-28.

4 Stroncek D, Shawker T, Follmann D, Leitman SF. G-CSF-induced spleen size changes in peripheral blood progenitor cell donors. Transfusion 2003 May; 43(5): 609-613

5 Watring NJ, Wagner TW, Stark JJ: Spontaneous splenic rupture secondary to pegfilgrastim to prevent neutropenia in a patient with non-small-cell lung carcinoma. Am J Emerg Med 2007, 25(2):247-248

6 Arshand M, Seiter K, Bilaniuk J, Qureshi A, Patil A, Ramaswamy G: Side effects related to cancer treatment: Case 2. Splenic rupture following pegfilgrastim. J Clin Oncol 2005, 23:8533-8534.

## PARA QUE SIRVE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA Y QUE PUEDE APORTAR AL PROFESIONAL SANITARIO

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco tiene como misión responder a vuestras preguntas sobre medicamentos, recibir y analizar las notificaciones de efectos indeseables.

La ley señala como obligatoria la notificación de todo efecto indeseable **grave** (fallecimiento, hospitalización, peligro para la vida o secuelas) de los medicamentos,

incluso aunque sean conocidos, así como todo efecto **inesperado** (es decir que no aparece en la ficha técnica) para todo profesional sanitario (médico, farmacéutico, dentista, enfermera, ....).

La notificación de los casos acontecidos en la Comunidad Autónoma del País Vasco debe hacerse a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

## SUSCRÍBASE AL BOLETÍN EN FORMATO ELECTRÓNICO

Este boletín sólo se distribuye por vía electrónica. Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y no necesitan suscribirse.

El resto de profesionales que deseen recibir el boletín deben enviar un e-mail a [farmacovigilancia@osakidetza.net](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net) indicando la dirección de correo electrónico en la que desean recibirlo.

Puede consultar los números publicados (a partir del nº 18) en:

[http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines\\_farmaco/es\\_1237/farma03.html](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/farma03.html)

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**  
Teléfono : 94 400 7070 • Fax : 94 400 7103 • Email: [farmacovigilancia@osakidetza.net](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net)



FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA  
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA  
Barrio Labeaga, s/n.  
☎ 94 400 70 70  
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO  
SAILA  
Osasun Sailburuordetza  
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SANIDAD  
Y CONSUMO  
Viceconsejería de Sanidad  
Dirección de Farmacia

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García.

Los artículos "Daptomicina y reacciones anafilácticas/Hipersensibilidad" y "Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CFS) y ruptura esplénica" han sido elaborados por Miriam Bustos, residente de farmacia hospitalaria del Hospital de Galdakao-Usansolo.

Comité Editorial: Paloma Acevedo, Iñigo Aizpurua, Jesús Fernández de Mendiola, Ramón Saracho, Carmelo Aguirre, Montserrat García

Depósito Legal BI-2154-07

Sistema Español de Farmacovigilancia