

BOLETÍN

Número cuarenta y seis. Diciembre 2018. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. NOTIFICACION DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A LAS VACUNAS

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- FLUOROQUINOLONAS: EFECTOS ADVERSOS GRAVES, INCAPACITANTES Y PERSISTENTES
- PARADA CARDIACA RECUPERADA EN UN PACIENTE CON AMILOIDOSIS CARDIACA DE CADENAS LIGERAS TRATADO CON BORTEZOMIB

3. ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

NOTIFICACION DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A LAS VACUNAS

Las vacunas son a efectos regulatorios un medicamento, aunque con algunas peculiaridades, entre ellas que, por su carácter biológico, son siempre aprobadas por procedimiento centralizado en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Por tanto, las sospechas de reacciones o acontecimientos adversos, que aparecen de forma aguda, subaguda o retardada, tras su administración, se consideren o no causados por la vacuna, se deben notificar siempre al Centro de Farmacovigilancia correspondiente al lugar del acontecimiento, que en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) es la Unidad de Farmacovigilancia.

Sin embargo, como quiera que las vacunas en edad infantil se administran de acuerdo con un calendario, establecido en la Comunidad Autónoma por la Dirección de Salud, es importante que la Unidad de Farmacovigilancia trabaje en estrecha colaboración, tanto con la Dirección de Salud, como con las Subdirecciones Territoriales.

Para hacer más fácil la comunicación de sospechas de RA a las vacunas los profesionales sanitarios vascos pueden utilizar las siguientes vías:

- A través de la generación de episodios de RAM en Osabide-AP
- A través del apartado "Alertas" de Osabide Global
- A través del formulario de notificación de RAM *on line* en la intranet de Osakidetza
<https://www.osakidetza.eus/sites/Intranet/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/farmacovigilancia.pdf>
- Por teléfono (94.400.7070 – 857070)
- Por e-mail (farmacovigilancia@osakidetza.eus)
- A través de la web <https://www.notificaRAM.es/> (también para ciudadanos)
- A través de la tarjeta amarilla tradicional

Por otra parte, si un profesional notifica la sospecha de RA a un laboratorio farmacéutico, ello tiene como consecuencia que:

- No es posible ampliar información sobre el caso por parte de los técnicos de la Unidad de Farmacovigilancia, lo que en muchas ocasiones irá en detrimento de la calidad de la información y de la evaluación del caso.
- El notificador no podrá obtener información individual de retorno desde la Unidad de Farmacovigilancia sobre el caso. La Unidad de Farmacovigilancia dispone de acceso tanto a la base de datos de la EMA (*Eudravigilance*), como de la OMS (*Vigilyze*) y puede proporcionar información de retorno.
- La notificación no será incluida en los indicadores de actividad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma, y no será contabilizada en las tasas de notificación de los profesionales sanitarios de la CAPV.

Por otra parte, si el profesional decide notificar el mismo caso a la Unidad de Farmacovigilancia y al laboratorio farmacéutico, ello genera un duplicado del caso, ya que la base de datos en la que se cargan todas las notificaciones de sospecha, cualquiera que sea la vía de llegada (Unidad de Farmacovigilancia o laboratorio), es la misma, *Eudravigilance*. Esta inevitable duplicación provocará una distorsión en la evaluación de potenciales señales de nuevas asociaciones vacuna-reacción adversa, ya que los indicadores de desproporcionalidad de casos notificados se calculan en términos numéricos y en muchas ocasiones es difícil detectar la duplicidad, además de que para su detección y corrección en *Eudravigilance* es preciso un complejo procedimiento de gestión, que contribuye a la ineficiencia del sistema.

FLUOROQUINOLONAS: EFECTOS ADVERSOS GRAVES, INCAPACITANTES Y PERSISTENTES

Mujer de 55 años. Antecedentes: ninguno, no toma ninguna medicación. El 30/01/2018 comienza tratamiento con levofloxacino 500 mg/día durante 6 días, por sospecha de neumonía. En los 2-3 primeros días de tratamiento nota: astenia, dolores torácicos, disnea y dolor muscular occipital. Tras terminar tratamiento, durante las primeras semanas nota alteración de la visión y además de los síntomas anteriores, parestesias en los muslos. Un mes después de dejar el levofloxacino persiste el dolor torácico y la disnea, y esporádicamente dolor muscular occipital. A los 4 meses acude a Urgencias manifestando dolor condrocostal y en esternón. A fecha 30 de julio presenta esporádicamente crisis de disnea, cansancio severo y fatiga repentina, que le obligan a sentarse o comer algo. Posteriormente, en agosto 2018, en una visita al dentista se detecta la aparición de puntos negros en los dientes. En octubre 2018, la paciente refiere que estos síntomas se han hecho persistentes e incapacitantes en su vida diaria.

Comentario

Las fluoroquinolonas son una clase de antibióticos ampliamente utilizados que son efectivas en el tratamiento de infecciones por una amplia variedad de patógenos. A pesar de su popularidad, existe una creciente preocupación acerca de las posibles complicaciones asociadas con estos fármacos, ya que durante la última década ha habido un número creciente de comunicaciones de efectos adversos asociados con las fluoroquinolonas. Los pacientes que toman una fluoroquinolona tienen mayor riesgo de desarrollar tendinopatía, debilidad muscular, neuropatía periférica, disfunción autónoma, trastornos del sueño, disfunción cognitiva y trastornos psiquiátricos (1). Recientemente también se han asociado con aneurisma o disección aórtica.

Cuando se comparan con la población general, los pacientes tomando fluoroquinolonas tienen una incidencia 4 veces mayor de ruptura del tendón de Aquiles. Este riesgo se incrementa en: hombres, mayores de 60 años, pacientes con enfermedad renal crónica, pacientes tomando corticoides y pacientes trasplantados. En relación con la neuropatía periférica, aunque al principio parecía que era transitoria, estudios posteriores encontraron que hasta el 58% de los pacientes presentaban síntomas un año después de empezar con la neuropatía periférica asociada a la fluoroquinolona (2).

En 2016, la FDA finalizó una revisión de los efectos adversos graves, incapacitantes y potencialmente persistentes que pueden presentarse asociados a las fluoroquinolonas. Estos

efectos involucraban al sistema nervioso central y periférico, tendones, músculos, y articulaciones. Basada en esta revisión, la FDA concluyó que estos efectos adversos graves, asociados con las fluoroquinolonas, por lo general, superan los beneficios para los pacientes con sinusitis, bronquitis e infecciones del tracto urinario sin complicaciones, para los que existen otras opciones de tratamiento (3), por lo que recomienda reservarlas a los pacientes que no tienen otras alternativas de tratamiento.

Del mismo modo, en febrero 2017, a petición de la Agencia Alemana de Medicamentos (BfArM), el PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos inició también una revisión de estos efectos adversos incapacitantes y de larga duración. Además, por primera vez se realizó una audiencia pública con intervención de personas afectadas. El PRAC ha recomendado restringir el uso de las fluoroquinolonas (no deben utilizarse para: infecciones de garganta, prevenir la diarrea del viajero o infecciones recurrentes del tracto urinario inferior, tratar infecciones leves o moderadamente graves, a menos que no se puedan usar otros antibacterianos comúnmente recomendados para estas infecciones) (4). Recogiendo estas recomendaciones, la AEMPS ha emitido una nota informativa (5).

Por otra parte, en un estudio reciente, en una cohorte de registros suecos de salud, se compararon 360.088 episodios de tratamiento con fluoroquinolonas orales (78% ciprofloxacino) con 360.088 episodios de consumo de amoxicilina. Durante los 60 días posteriores al inicio del tratamiento, la incidencia de aneurisma aórtico o disección fue de 1,2 por cada 1000 personas y año en los expuestos a fluoroquinolonas, frente a 0,7 por 1000 en los expuestos a amoxicilina [HR=1,66 (IC95%, 1,12-2,46); diferencia absoluta de riesgo = 82 (IC95%, 15-181) por millón de episodios de tratamiento (6). Aunque son necesarios más estudios que analicen esta asociación, parece razonable evitar estos fármacos en pacientes con historia de aneurisma o disección aórtica.

Es necesario advertir a los pacientes que deben interrumpir el tratamiento con este tipo de antibióticos y acudir al médico, si presentan un efecto adverso que involucra a músculos, tendones o huesos (tales como tendón inflamado o desgarrado, dolor o debilidad muscular, dolor o hinchazón de las articulaciones) o al sistema nervioso (sensación de hormigueo, cansancio, depresión, confusión, pensamientos autolíticos, alteraciones del sueño, problemas de visión y audición, o de los sentidos del gusto y el olfato).

1. Golomb BA, Koslik HJ, Redd AJ. Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multisymptom adverse effects. *BMJ Case Rep.* 2015 Oct 5;2015. pii: bcr2015209821. doi: 10.1136/bcr-2015-209821.

2. DeLaney MC. Risks associated with the use of fluoroquinolones. *Br J Hosp Med (Lond).* 2018;79(10):552-555. doi: 10.12968/hmed.2018.79.10.552.

3. FDA May 12, 2016 FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM500591.pdf>

4. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use_en.pdf

5. Nota informativa: Quinolonas y Fluoroquinolonas de administración sistémica: Nuevas restricciones de uso. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NL_MUH_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.pdf

6. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ.* 2018 Mar 8;360:k678

PARADA CARDIACA RECUPERADA EN UN PACIENTE CON AMILOIDOSIS CARDIACA DE CADENAS LIGERAS TRATADO CON BORTEZOMIB

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha recibido una notificación de sospecha de parada cardiaca recuperada asociada a bortezomib. Se trata de un hombre de 55 años con amiloidosis por cadenas ligeras con afectación predominantemente cardíaca con estadio III de *Clinica Mayo*, con *IPS IV* (alteración de marcadores cardíacos y diferencial de cadenas ligeras libres >180). Tratamiento habitual: omeprazol 20mg/24h, metoclopramida 10 mg/8h, furosemida 80mg/24h, espironolactona 25mg/24h, aciclovir 800mg/24h. El 09/08/2018 inicia tratamiento quimioterápico (QT) con ciclofosfamida semanal IV, bortezomib bisemanal 2,68 mg SC y dexametasona oral. El 24/08/2018 presentó un episodio de síncope, atribuido a ortostatismo. Nuevo ingreso en septiembre/2018 por síncope, de origen incierto. El 19/10/2018 es trasladado al hospital por parada cardiorrespiratoria con recuperación. Ese mismo día había recibido una dosis de QT (penúltima del 3º ciclo). Se decide retirar el bortezomib porque podría ser causante en casos muy raros de parada cardiaca.

Comentario

La amiloidosis es una enfermedad rara de depósito, consecuencia del acúmulo extracelular de fibras que proceden de proteínas plasmáticas con una estructura inestable que se pliegan, agregan y terminan depositándose. Secundariamente a ese depósito, se produce una alteración estructural que conlleva disfunción de distintos órganos y sistemas (1). La amiloidosis de cadenas ligeras (AL) es la más común de las amiloidosis sistémicas, afectando alrededor de 10 personas/millón/año (2). Se produce por depósito del dominio variable, o parte de él, procedente de una forma monoclonal de una cadena de inmunoglobulinas ligeras (1). Casi el 80% de los pacientes con amiloidosis AL tiene algún grado de afectación cardiaca, que se manifiesta con insuficiencia cardiaca, lo que implica un peor pronóstico (2).

El tratamiento supone la administración de quimioterapia destinada a detener la formación de amiloide y conducir a la regresión de los depósitos. La terapia con dosis altas de melfalan, asociada al trasplante autólogo de células madre, se considera el tratamiento de elección en el 20% de los pacientes sin afectación cardiaca y renal graves. La cuidadosa selección de los candidatos al trasplante, especialmente con respecto a la afectación cardiaca, es obligatoria debido a la alta mortalidad asociada al trasplante (2).

El bortezomib, un inhibidor de proteosoma, ha supuesto un avance en el tratamiento de la amiloidosis AL. Ha mostrado reducir rápidamente las concentraciones de las cadenas ligeras de amiloide, tanto en monoterapia como asociado a dexametasona y agentes alquilantes. Los regímenes basados en bortezomib son ahora el tratamiento estándar para pacientes no elegibles para trasplante.

En relación con la cardiotoxicidad asociada a bortezomib, las reacciones adversas más frecuentes incluyen insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión y arritmias. Sin embargo, un meta-análisis y otros estudios han mostrado resultados contradictorios. Una revisión de 25 ensayos clínicos de 5718 pacien-

tes con diferentes cánceres, no mostró un incremento significativo en la incidencia de todos los grados de cardiotoxicidad (OR 1,15; IC95% 0,82-1,62) y de la cardiotoxicidad de grado alto (OR 1,13; IC95% 0,58-2,24) con bortezomib comparado con la medicación control (3). En un estudio retrospectivo de 1790 pacientes, de los que 895 fueron tratados con bortezomib frente a 895 con lenalidomida para el mieloma múltiple, no hubo diferencia significativa en la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca (HR 1,54; IC95% 0,84-2,82); tampoco en la incidencia de infarto de miocardio (4). Por otro lado, en un estudio observacional de 69 pacientes (sin historia cardiaca previa) tratados con bortezomib, 8 (11,6%) desarrollaron complicaciones cardíacas graves (5). Del mismo modo, se han publicado casos de cardiotoxicidad grave en pacientes tratados con bortezomib. Un caso describe un hombre de 48 años con mieloma múltiple y amiloidosis de cadenas ligeras tratado con bortezomib 0,7 mg/m² que presentó episodios de síncope recurrentes y parada cardiaca con RCP sin éxito (6).

En cuanto al mecanismo, el bortezomib puede producir simultáneamente progresión de la placa aterosclerótica y tendencia a su ruptura, debido a un aumento de la apoptosis en células del músculo liso, desregulación de la angiogénesis y factores de transcripción, facilitando las complicaciones cardíacas isquémicas (5). Por otro lado, una actividad disminuida del proteosoma puede llevar a alteraciones mitocondriales, resultando en una contractilidad alterada con riesgo de arritmias cardíacas, incluyendo fibrilación ventricular (6).

Similar toxicidad cardiovascular se ha descrito para los otros dos inhibidores de proteosoma, carfilzomib e ixazomib. Carfilzomib se ha asociado con las tasas de cardiotoxicidad más altas, de hecho, Chari and Hajje (7) publicaron, en 2014, una serie de recomendaciones para prevenir y tratar las reacciones adversas cardíacas en pacientes expuestos a carfilzomib.

En las bases de datos de farmacovigilancia se recogen los siguientes datos: en *EudraVigilance* (base de datos de farmacovigilancia de la EMA), hay notificados a fecha actual 22.646 casos de sospechas de RAM para bortezomib y de éstos 165 casos (0,7%) son parada cardiaca/parada cardiorrespiratoria (14 casos de los 165 casos son en la indicación amiloidosis cardiaca), insuficiencia cardiaca 746 casos (30 casos en amiloidosis cardiaca) y arritmias 766 casos (21 casos en amiloidosis cardiaca). En *Vigilyze* (base de datos de farmacovigilancia de la OMS), hay 27.475 casos de sospechas de RAM para bortezomib, de éstos 169 casos son parada cardiaca/parada cardiorrespiratoria.

En conclusión, en nuestro caso, si bien la amiloidosis cardiaca se asocia con arritmias cardíacas graves, algunas mortales, hay que tener en cuenta que los eventos cardíacos asociados a bortezomib, aunque raros, se han visto con mayor frecuencia en pacientes de la "vida real" con comorbilidades cardiovasculares que no siempre se incluyen en ensayos clínicos, por lo que se debe prestar especial atención a pacientes con antecedentes o factores de riesgo cardíacos, exposición previa a antraciclinas, y amiloidosis (como este caso).

1. González-López E, López-Sainz Á, García-Pavia P. Diagnosis and treatment of transthyretin-cardiac amyloidosis. Progress and hope. *RevEspCardiol (Engl Ed)*. 2017;70(11):991-1004.
2. Aimo A, Buda G, Fontana M, Barison A, Vergaro G, Emdin M, Merlini G. Therapies for cardiac light chain amyloidosis: An update. *Int J Cardiol*. 2018;271:152-160.
3. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e87671.
4. Reneau JC, Asante D, van Houten H, Sangaralingham LR, Buadi FK, Lerman A, Herrmann

J. Cardiotoxicity risk with bortezomib versus lenalidomide for treatment of multiple myeloma: A propensity matched study of 1,790 patients. *Am J Hematol*. 2017;92(2):E15-E17.
5. Enrico O, Gabriele B, Nadia C, Sara G, Daniele V, Giulia C, Antonio S, Mario P. Unexpected cardiotoxicity in haematological bortezomib treated patients. *Br J Haematol*. 2007;138:396-7.
6. Jaipaul N, Pi A, Zhang Z. Recurrent syncope and cardiac arrest in a patient with systemic light chain amyloidosis treated with bortezomib. *Hematol Rep*. 2016;8(2):6417.
7. Chari A, Hajje D. Case series discussion of cardiac and vascular events following carfilzomib treatment: possible mechanism, screening, and monitoring. *BMC Cancer*. 2014;14:915

ACTUALIZACION DE FICHAS TECNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

Señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos.

La lista completa se puede consultar en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

<p>Antivirales de acción directa indicados para el tratamiento de la hepatitis C¹-Disglucemia</p> <p>¹Daclatasvir; dasabuvir; elbasvir, grazoprevir; glecaprevir, pibrentasvir; ledipasvir, sofosbuvir; ombitasvir, paritaprevir, ritonavir; velpatasvir; voxilaprevir</p>	<p>Tras iniciar el tratamiento contra el VHC los pacientes diabéticos pueden mejorar el control de la glucosa, lo que es posible que dé lugar a una hipoglucemia sintomática. Las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inicien el tratamiento con antivirales de acción directa se deben controlar de manera rigurosa, en especial durante los 3 primeros meses, y cuando sea necesario se modificará la medicación antidiabética. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético del paciente cuando se inicie el tratamiento con antivirales de acción directa.</p>
<p>Alemtuzumab – Infección por citomegalovirus</p>	<p>Se han notificado infecciones por citomegalovirus (CMV), incluidos casos de reactivación del CMV, en pacientes tratados con Lemtrada®. La mayoría de los casos se produjeron en los 2 meses siguientes a la administración de alemtuzumab. Antes del inicio del tratamiento, se podría considerar la evaluación del estado serológico inmunitario de acuerdo a las directrices locales.</p>
<p>Duloxetina – Enfermedad pulmonar intersticial</p>	<p>Frecuencia Rara: Enfermedad pulmonar intersticial. Frecuencia estimada basada en ensayos clínicos controlados con placebo.</p> <p>Frecuencia Rara: Neumonía eosinofílica. Frecuencia estimada de reacciones adversas notificadas durante el seguimiento de la comercialización; no se han observado en ensayos clínicos controlados con placebo.</p>
<p>Fluoroquinolonas para uso sistémico e inhalado – Aneurisma y disección aórticos</p>	<p>Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de aneurisma y disección aórticos tras la administración de fluoroquinolonas, en particular en población de edad avanzada.</p> <p>Por consiguiente, las fluoroquinolonas solo se deben utilizar tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de aneurisma, en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos que predispongan para aneurisma y disección aórticos (por ejemplo, síndrome de Marfan, síndrome vascular de Ehlers-Danlos, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión, aterosclerosis conocida).</p>
<p>Hidroclorotiazida - Cáncer de piel</p>	<p>Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del cáncer de piel no-melanoma.</p>

REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Los enlaces a los vídeos explicativos (euskera, castellano) del procedimiento de registro y notificación de RAM en Osabide Global son:

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

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.eus



FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia