

BOLETIN

Número veintinueve. Diciembre 2010. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. REGISTRO DE EPISODIOS DE REACCIÓN ADVERSA EN E-OSABIDE HOSPITALARIA

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- BRADICARDIA SINUSAL GRAVE Y ANASARCA GENERALIZADA ASOCIADA A PIPERACILINA/TAZOBACTAM
- BEVACIZUMAB Y TROMBOEMBOLISMO

3. XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA EN BILBAO

REGISTRO DE EPISODIOS DE REACCIÓN ADVERSA EN E-OSABIDE HOSPITALARIA

En todos los hospitales de la red de Osakidetza ha comenzado a funcionar la prescripción de medicamentos de la aplicación e-Osabide (prescripción electrónica), a la que se pretende se incorporen progresivamente todos los servicios hospitalarios. Esta aplicación sustituye la tradicional Gestión de Ordenes Médicas en papel y su objetivo principal es la seguridad del paciente, con un sistema que intenta evitar buena parte de los errores que se producían con el sistema anterior. Además, desde el punto de vista del prescriptor, el programa brinda numerosas ayudas para facilitar la difícil tarea de elegir la medicación, dosis, frecuencia de administración etc.

Desde farmacovigilancia, queremos subrayar que adicionalmente la aplicación permite registrar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Cuando se complete el desarrollo

de la aplicación, el programa avisará al médico cada vez que prescriba un medicamento/grupo farmacológico al que el paciente ha tenido un episodio previo de reacción adversa **grave** y el médico deberá considerar, por la gravedad e importancia de la misma, si debe exponer al paciente a la posibilidad de una nueva reacción.

En términos prácticos, para registrar una sospecha, en la pantalla de prescripción, arriba a la derecha figura el **Apartado ALERTAS** (figura 1). Nos situamos encima del icono **Reac** y accedemos a la pantalla de registro de RAM, en la que escribimos la reacción adversa (figura 2).

Adicionalmente, si los médicos hospitalarios registran en e-Osabide los episodios de sospecha de reacciones adversas, no será necesario cumplimentar el formulario de Tarjeta amarilla.

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

Agomelatina (Valdoxan®)
Aliskireno (Rasilez®)
Asenapina (Sycrest®)
Bilastina (Arabis®, Bilaxten®, Obalix®)
Cilostazol (Pletal®, Ekistol®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Denosumab (Prolia®)
Lacosamida (Vimpat®)

Laropiprant (Tredaptive®)
Paliperidona (Invega®)
Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)
Rivaroxaban (Xarelto®)
Prasugrel (Efient®)
Rosuvastatina (Crestor®)
Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)
Vildagliptina (Galvus®)

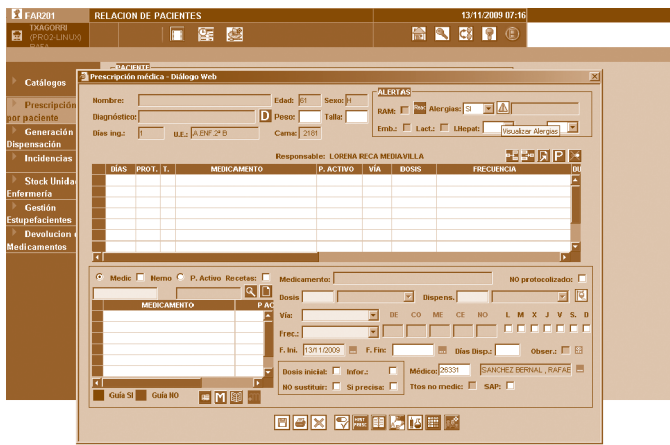


Figura 1. Pantalla de prescripción electrónica de e-Osabide

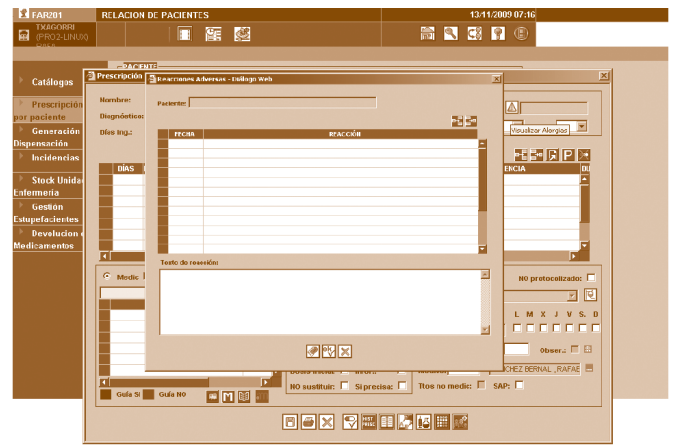


Figura 2. Pantalla de registro de reacciones adversas.

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

BRADICARDIA SINUSAL GRAVE Y ANASARCA GENERALIZADA ASOCIADA A PIPERACILINA/TAZOBACTAM

La Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV ha tenido conocimiento de un caso grave de bradicardia sinusal permanente (30 lpm) con anasarca generalizada, asociado a la administración de piperacilina/tazobactam Teva®. Se trataba de una paciente de 42 años, asmática en tratamiento con agonistas beta2 adrenérgicos a demanda. Ingresada en un hospital por colecistitis aguda, comienza tratamiento con piperacilina/tazobactam 1/8h iv y analgésicos. La frecuencia cardíaca era de 80 lpm. Tras la administración de cada dosis de piperacilina/tazobactam la frecuencia cardíaca bajó, siendo tras la cuarta dosis de 42 lpm. Al séptimo día presentó un cuadro de anasarca generalizada y bradicardia sinusal extrema (hasta 27 lpm) con líquidos libres en serosas de pleura, pericardio y peritoneo. Fue trasladada a cuidados intensivos. Tras diversas exploraciones (ECG, Ecografía Doppler, TAC torácico, RMN cardíaca y analítica) se descartó patología cardíaca. El cuadro regresó a la normalidad con la suspensión de piperacilina/tazobactam, tras 10 días de tratamiento. La frecuencia cardíaca pasó a 80 lpm a las 8h de la suspensión, recuperándose del cuadro de edemas generalizados. Fue dada de alta pendiente de cirugía digestiva (colecistectomía).

Comentario: La piperacilina/tazobactam es una asociación de una penicilina semisintética de amplio espectro y un inhibidor de beta-lactamasas. Está indicada en el tratamiento de infecciones graves de vías respiratorias altas, del tracto urinario, de piel, ginecológicas, infecciones intraabdominales, septicemia bacteriana, neutropenia febril e infecciones polimicrobianas producidas por microorganismos aerobios y anaerobios¹. Generalmente es bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes (1-10%) son los gastrointestinales (principalmente diarrea) y los que afectan a la piel (erupción cutánea, urticaria, prurito). La incidencia de estos efectos adversos es mayor en pacientes que reciben piperacilina/tazobactam en combinación con un aminoglucósido. Otros efectos adversos poco frecuentes (<1%) incluyen leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, colitis pseudomembranosa (menor 0,1%), reacciones anafilácticas, manifestaciones hemorrágicas y un ligero incremento de algunas

pruebas de laboratorio (ej. incremento de alanina aminotransferasa y bilirrubina total)².

En lo referente a las reacciones adversas cardiovasculares, en la ficha técnica del producto, sólo describe hipotensión, flebitis y tromboflebitis, y lo hace con el calificativo de poco frecuentes (<1%). En ensayos clínicos en fase III (n=1063) se han descrito fibrilación auricular, bradiarritmia, parada cardíaca, insuficiencia cardíaca, hipotensión, hipertensión, infarto de miocardio, taquicardia, fibrilación ventricular, síncope, taquicardia supraventricular, dolor torácico, todas ellas con una incidencia de 1% o menos³. Además, en dos estudios en infecciones respiratorias bajas (n=222) y neumonía nosocomial, se describe edema generalizado (1,2-1,9%), edema periférico (1,8%).

La información que existe de la mayoría de las reacciones adversas cardiovasculares de piperacilina/tazobactam procede de ensayos clínicos pre-comercialización, no se conoce su incidencia durante la post-autorización.

En la base de datos británica⁴ de reacciones adversas a medicamentos hay 240 notificaciones de sospecha de reacciones adversas para piperacilina/tazobactam (periodo 1/07/1963 – 29/09/2010), de las cuales 16 son cardíacas: parada cardíaca (5), bradicardia (3), cianosis (3), taquicardia (2), infarto agudo de miocardio (1), fibrilación ventricular (1), miocarditis eosinofílica (1). En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) hay 273 notificaciones para piperacilina/tazobactam (a fecha 9/11/2010) y solamente 9 son trastornos cardiovasculares: taquicardia (2), dolor torácico (1), disnea (3), hipotensión (1), cianosis (1), mareo (1).

La inclusión de este caso en el Boletín tiene el objetivo de recordar a los profesionales que cuadros clínicos para los que no se encuentra una etiología clara pueden, en ocasiones, estar asociados a efectos no deseados de los medicamentos, incluso raros y que la suspensión de la medicación puede resolver el cuadro, si bien para ello primero se debe sospechar. Estos casos, cuando son graves, se deben comunicar a la Unidad de Farmacovigilancia.

¹ Ficha técnica de piperacilina/tazobactam TEVA® disponible en www.agedmed.es

² Perry CM, Markham A Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 1999;57(5):805-43.

³ Micromedex® Healthcare Series, (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com>

⁴ www.mhra.gov.uk

BEVACIZUMAB Y TROMBOEMBOLISMO

Se han comunicado a la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV dos casos de tromboembolismo asociados a bevacizumab (Avastin®): un accidente isquémico transitorio (AIT) y un tromboembolismo pulmonar. El primer caso se trató de un paciente de 50 años con cáncer renal metastásico en tratamiento con bevacizumab (10mg/Kg cada 15 días) e interferon alfa (7500 UI tres veces/semana) (9 ciclos). En septiembre 2010 experimentó dos episodios de AIT con una separación de una hora, con afasia y disartria de segundos de duración, sin otra focalidad neurológica asociada, que se resolvieron sin secuelas. El TAC craneal y la RM Cerebral fueron normales. El Eco-doppler de troncos supraaórticos mostró discretos cambios arterioescleróticos sin repercusión hemodinámica.

El segundo caso se trató de una paciente de 61 años con cáncer de mama diseminado, en tratamiento con bevacizumab (10mg/Kg cada 15 días) y paclitaxel. En octubre 2010 ingresa por tromboembolismo pulmonar bilateral. Fue tratada con heparina de bajo peso molecular con buena respuesta clínica y funcional.

Comentario: La angiogénesis neoplásica es un proceso esencial en el crecimiento progresivo de las neoplasias, y en la producción de metástasis. Consiste en una serie de complejos pasos consecutivos que conducen el desarrollo de neovasos que aportan sangre a la masa tumoral, en el que tiene un papel importante el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que, por tanto, es una importante diana en el tratamiento de las neoplasias¹. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el VEGF, produciendo una regresión de la vascularización de los tumores e inhibiendo así su crecimiento. Está indicado en el tratamiento de neoplasias de colon, mama, pulmón y riñón metastásicos.

Las agencias reguladoras, tras revisar los datos disponibles, han anunciado modificaciones de la indicación de bevacizumab en el cáncer de mama metastásico. La FDA ha recomendado retirar la indicación del cáncer de mama y la EMA², en cambio, considera que sólo se debe utilizar en combinación con paclitaxel, pero no con docetaxel ni con capecitabina.

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más graves observadas en pacientes tratados con bevacizumab fueron: perforaciones gastrointestinales (2,4%), hemorragia (1,2%-5%, grado 3), incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis (más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico) y tromboembolismo. Otros efectos adversos del bevacizumab son: hipertensión (34%), proteinuria (36%), diarrea, astenia, leucopenia, neutropenia (27% grado 3), retraso en la cicatrización de heridas³.

El tratamiento con bevacizumab se ha asociado a tromboembolismo, tanto arterial como venoso. Los acontecimientos tromboembólicos

venosos incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis. En un metaanálisis⁴ que incluía 15 ensayos clínicos (7.956 pacientes de diferentes tipos de tumores sólidos) en los que se utilizaba el tratamiento estándar con o sin bevacizumab, la incidencia para cualquier grado de tromboembolismo venoso fue de 11,9% (IC95% 6,8-19,9), y para el tromboembolismo de alto grado fue de 6,3% (IC95% 4,8-8,3). Los pacientes tratados con bevacizumab presentaron un riesgo significativo mayor de tromboembolismo venoso [RR=1,33 (IC95% 1,13-1,56; p<0,001)] comparado con el grupo control. Este riesgo se mantuvo significativo para tromboembolismo de cualquier grado, y tanto a dosis de 2,5 mg/Kg por semana como de 5 mg/Kg por semana.

En relación al tromboembolismo arterial, los accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio y accidentes isquémicos transitorios, se han descrito con una incidencia de hasta 4,4% en los pacientes tratados con bevacizumab¹. No existe relación ni con la dosis ni con la duración del tratamiento.

El mecanismo fisiopatológico por el que algunos pacientes tratados con bevacizumab desarrollan tromboembolismo parece deberse a la inhibición del VEGF por este fármaco. El bevacizumab puede exponer a los fosfolípidos procoagulantes subendoteliales conduciendo a trombosis por inhibición de la regeneración endotelial inducida por VEGF. También, puede reducir la producción de óxido nítrico y prostaciclina, predisponiendo a acontecimientos tromboembólicos. Asimismo, la inhibición del VEGF puede incrementar el riesgo de trombosis por el incremento del hematocrito y la viscosidad de la sangre por sobreproducción de eritropoyetina. Finalmente, el bevacizumab puede incrementar la liberación de sustancias procoagulantes por el tumor debido a un aumento del efecto citotóxico⁴.

Ante un episodio de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar (grado 3) el tratamiento con bevacizumab se debe interrumpir durante al menos dos semanas. Posteriormente, se puede reiniciar una vez que el paciente se mantenga con una dosis estable de anticoagulantes. En el caso de pacientes con tromboembolismo venoso que amenace la vida (grado 4) el tratamiento con bevacizumab se debe interrumpir permanentemente⁵.

Se debe tener especial precaución cuando se trate con bevacizumab a pacientes mayores de 65 años y con antecedentes de tromboembolismo arterial. El tratamiento con bevacizumab puede comenzarse 6 meses después de un tromboembolismo arterial, siempre que el paciente esté estable y asintomático. Si el paciente desarrolla un tromboembolismo arterial durante el tratamiento con bevacizumab, éste se debe interrumpir permanentemente⁵.

¹ Khosravi Shahi P, Castillo Rueda AD, Pérez Manga G. Neoplastic angiogenesis. *An Med Interna* 2008 Jul;25(7):366-9

² http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2010/12/WC500099939.pdf

³ Ficha técnica de Avastin © www.agemed.es

⁴ Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008 Nov 19;300(19):2277-85.

⁵ Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, Cuellar S, George A. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am J Health Syst Pharm* 2009 Jun 1;66(11):999-1013.

XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA EN BILBAO

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco organizará los días **29 y 30 de Septiembre de 2011** las próximas Jornadas de Farmacovigilancia en Bilbao. Se trata de unas Jornadas que anualmente celebra el Sistema Español de Farmacovigilancia, en este caso con el patrocinio conjunto de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco. Están dirigidas a

todos los profesionales sanitarios interesados por las reacciones adversas a los medicamentos y en general por la seguridad de los pacientes, constituyendo una magnífica oportunidad para compartir experiencias en la seguridad de los medicamentos. Próximamente se dispondrá de una página web específica en la que se incorporará progresivamente la información de las Jornadas.

Suscríbase al BOLETIN en formato electrónico

A partir de este número la distribución de este boletín sólo se hará por vía electrónica.

Indique en farmacovigilancia@osakidetza.net la dirección de correo electrónico en la que desea recibirlo.

Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y **no necesitan** suscribirse.

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

http://www.osanet.euskadi.net/r85-20361/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



Osakidetza

GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

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

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Viceconsejería de Sanidad
Dirección de Farmacia

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García

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

Depósito Legal BI-2154-07

Sistema Español de Farmacovigilancia