

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 14, n.º 3 • mayo - junio 2016



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Roturas tendinosas y otras alteraciones graves del colágeno causadas por quinolonas
- Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS

## Roturas tendinosas y otras alteraciones graves del colágeno causadas por quinolonas ■

Las **alteraciones tendinosas** se manifiestan sobre todo por un dolor del tendón, y en el caso de la afectación del tendón de Aquiles impiden caminar. Pueden ser unilaterales o bilaterales, y a veces se produce una rotura del tendón. Los pacientes tienen un mayor riesgo de presentarla cuando existen otros factores de riesgo, como edad avanzada, anomalías posturales, afecciones reumáticas (gota), práctica del deporte, actividades profesionales, antecedentes de alteraciones tendinosas o la combinación de medicamentos causantes de tenopatía.

Los principales grupos de medicamentos que pueden causar tenopatías son las **fluoroquinolonas** (incluso después de una **monodosis**, y por vía **ótica**), las **estatinas** y los **corticoides** (sobre todo por vía oral o intraarticular, pero también los corticoides por vía nasal, inhalada o cutánea). También se han notificado casos con otros medicamentos, como algunos **retinoides** (isotretinoína, acitretina y etretinato), los **inhibidores del aromataza**, la leflunomida, fibratos y los esteroides anabolizantes utilizados para aumentar la masa muscular.<sup>1</sup> El periodo de aparición de la tenopatías después de iniciar el tratamiento es muy variable, de algunos días o meses, o incluso a veces después de haber retirado el medicamento. A menudo son reversibles después de semanas o meses de detener el tratamiento, pero a veces persisten secuelas invalidantes, sobre todo en caso

de lesiones iniciales graves o de exposición prolongada al medicamento a pesar de los síntomas de tenopatía. No se conoce el mecanismo, pero se ha relacionado una toxicidad directa sobre los tendones o bien trastornos inmunoalérgicos o vasculares. En caso de que se considere necesario prescribir un fármaco que puede causar tenopatía, es preciso evaluar la relación riesgo-beneficio y tener en cuenta los factores de riesgo. Se recomienda limitar los riesgos durante el tratamiento, como la práctica deportiva o los trabajos físicos repetidos, e informar a los pacientes sobre los síntomas y el posible papel causal o agravante del fármaco. Cuando un paciente presenta síntomas indicativos de tenopatía, es necesario pensar en la posible causa farmacológica y considerar la suspensión del fármaco, con el fin de evitar el agravamiento del cuadro, las secuelas o la rotura del tendón.

Las **fluoroquinolonas** se comercializaron durante los años ochenta. Después de años de utilización, se han detectado efectos adversos graves, como un aumento del riesgo de infección por *Clostridium difficile* (en comparación con otros antibióticos), tenopatía, artropatía, alargamiento del intervalo QT y toxicidad neurológica.<sup>2</sup> A raíz de estos efectos, a mediados de mayo de este año la FDA anunció restricciones en el uso para algunas infecciones no complicadas.<sup>3</sup> Las alteraciones y las roturas tendinosas, sobre todo del tendón de Aquiles, se han atribuido a una afectación de las fibras de colágeno.<sup>4</sup> En este número se revisan dos nuevos posibles efectos adversos graves relacionados con este mecanismo.

### ■ ¿Aneurisma y disección aórticos?

En dos estudios recientes el tratamiento con fluoroquinolonas se ha asociado a un posible riesgo de aneurisma y disección aórticos.

En un estudio de cohortes canadiense se analizaron los datos de casi 658.000 pacientes de edad avanzada que habían recibido al menos una prescripción de fluoroquinolona (un 47% de los cuales durante más de 7 días).<sup>5</sup> Se registraron 37.338 (2,1%) roturas tendinosas, 3.246 (0,2%) desprendimientos de retina y 18.391 (1,1%) aneurismas aórticos, un 17% de los cuales dio lugar a disecciones de la aorta. El uso actual de una quinolona (durante el tratamiento y los 30 días posteriores) se asoció a un aumento del riesgo de rotura del tendón (HR = 2,40; IC 95%, 2,24-2,57) y de aneurisma aórtico (HR = 2,24; IC 95%, 2,02-2,49), después de ajustar por varios factores de confusión. El riesgo de desprendimiento de retina fue marginal y no fue de magnitud mayor que el observado con amoxicilina.

En un estudio de casos y controles, a partir de una base de datos de seguros taiwanesa, se incluyeron 1.477 pacientes ingresados por un aneurisma o una disección aórticos, aparejados con 100 controles por caso.<sup>6</sup> El uso actual de una fluoroquinolona (durante los 60 días previos al acontecimiento) se asoció a un aumento del riesgo de aneurisma o de disección aórticos (RR = 2,43; IC 95%, 1,83-3,22). Este riesgo también aumentó, pero en menor medida, con un tiempo de exposición más distante, entre 60 días y 365 días previos a la hospitalización (RR = 1,48; IC 95%, 1,18-1,86). Los autores calculan que, si se supone que los efectos adversos observados en este estudio fueron causados por las quinolonas, cerca de un 2,8 a 5,2% de los casos incidentes de aneurisma o de disección aórticos serían atribuibles a estos fármacos.

Un posible mecanismo que se ha atribuido es la afectación de las fibras de colágeno, común al de las alteraciones tendinosas.

## ■ Desprendimiento de retina

Uno de los principales factores de riesgo conocidos del desprendimiento de retina es la miopía, sobre todo cuando el defecto de refracción supera las tres dioptrías. Otros factores de riesgo son la edad entre 50 y 75 años, el antecedente de traumatismo o de inflamación intraocular, y el antecedente familiar de desprendimiento de retina. Es infrecuente que los medicamentos por vía sistémica sean causa de desprendimiento de retina. Algunos datos parecen relacionar los corticoides, y se han publicado algunos casos asociados a fluoroquinolonas.

El año 2012, los resultados de un estudio de casos y controles canadiense apuntaron que la exposición a una fluoroquinolona podría incrementar el riesgo de desprendimiento de retina.<sup>7</sup> Se compararon 4.384 pacientes intervenidos de un desprendimiento de retina con 43.840 controles de la misma edad sin desprendimiento. El uso actual de fluoroquinolonas se asoció a un aumento del riesgo de desarrollar desprendimiento de retina (un 3,3% de los casos comparado con un 0,6% de los controles), y supuso un riesgo de 4,5 (IC 95%, 3,56-5,7). El uso previo de quinolonas no se asoció a más riesgo de desprendimiento de retina. Se indicó que la tos propia de las infecciones respiratorias

(las cuales constituyen la indicación mayoritaria de las fluoroquinolonas) podría haber actuado como factor de confusión.<sup>8</sup> No obstante, la exposición a antibióticos betalactámicos, también utilizados a menudo en el tratamiento de infecciones respiratorias, no demostró asociación con el desprendimiento de retina.<sup>9</sup>

Los resultados de estudios posteriores fueron contradictorios.<sup>10</sup> Los resultados globales de un metanálisis de 10 estudios observacionales no identificaron un aumento del riesgo de desprendimiento de retina asociado al uso de fluoroquinolonas por vía sistémica.<sup>11</sup> Cuando el análisis se estratificó según el diseño de los estudios, el resultado era estadísticamente significativo para los estudios de cohortes retrospectivos y para los usuarios previos de quinolonas a partir de los estudios de casos y controles. Los autores llegaron a la conclusión de que, con los datos disponibles, las quinolonas sistémicas no parecen estar asociadas con el desprendimiento de retina.

A partir de los datos del seguro obligatorio en Francia, se llevó a cabo un estudio de cohortes con 19.723 pacientes adultos con un desprendimiento de retina para evaluar el riesgo de desprendimiento de retina asociado a fluoroquinolonas.<sup>12</sup> Entre 487 pacientes tratados con una quinolona, los 54 que habían sufrido un desprendimiento en los 10 días después del inicio del tratamiento con quinolonas fueron comparados con los 433 expuestos hasta 120 días antes del desprendimiento. El riesgo de aparición de un desprendimiento se asoció de manera estadísticamente significativa a una exposición a quinolonas en los 10 días previos, con un riesgo de 1,6 en comparación con una exposición más alejada en el tiempo (IC 95%, 1,3-2,1).

En un estudio posterior con un diseño de casos cruzados, se incluyeron 27.540 adultos con desprendimiento de retina, 663 de los cuales habían sido expuestos a quinolonas durante el periodo de observación (80 casos expuestos durante el periodo de riesgo de 1-10 días, y 583 casos expuestos durante el periodo de control de 61-180 días). Se observó un aumento significativo del riesgo de desprendimiento de retina durante el periodo de 10 días posteriores al inicio de la quinolona oral, con un riesgo ajustado de 1,46 (IC 95%, 1,15-1,87). El uso pasado y reciente de quinolonas no se asoció a un riesgo más alto.<sup>13</sup>

Aunque los resultados de los estudios son contradictorios, podría ser plausible la hipótesis de un desprendimiento de retina por un mecanismo similar al descrito en el caso de las alteraciones tendinosas. A pesar de las incertidumbres, hay que tener en cuenta este riesgo en el momento de considerar una quinolona en pacientes con factores de riesgo elevado de desprendimiento de retina, como los mencionados anteriormente.

Dado que las fluoroquinolonas son sobradamente utilizadas, aunque la incidencia de estas alteraciones es baja, hay que tener presente estos riesgos. La posibilidad de aparición de efectos adversos graves plausibles, además del riesgo de resistencias, incitan a no trivializar el uso.

En caso de sospecha de alguno de dichos efectos adversos graves en pacientes tratados con quinolonas, su notificación por medio de [tarjeta amarilla](#) al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña permitirá conocer mejor los mencionados posibles riesgos.

## Bibliografía

1. Atteintes tendineuses d'origine médicamenteuse. Rev Prescrire. 2016;36:265-67.
2. Les fluoroquinolones poden produir neuropatia i alteració de la glucèmia. Butll Groc. 2013;26:5-6. Disponible a: <http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg262.13c.pdf> [Citado: 1 jul 2016].
3. FDA drug safety communication. FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections. Food and Drug Administration, 12 de maig de 2016. Disponible a: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm> [Citado: 1 jul 2016].
4. Tendinopaties per quinolones. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2003;1:9-10. Disponible a: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/butlletins/butllet\\_i\\_farmacovigilancia/documents/anxius/bfv\\_v01\\_n3.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butllet_i_farmacovigilancia/documents/anxius/bfv_v01_n3.pdf) [Citado: 1 jul 2016].

5. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. BMJ Open. 2015;5:e010077.
6. Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, et al. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. JAMA Intern Med. 2015;175:1839-47.
7. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, Bird ST, Maberley D. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. JAMA. 2012;307:1414-19.
8. Etminan M, Brophy JM, Maberley D. Retinal detachment and fluoroquinolones. JAMA. 2012;308:235.
9. Fluoroquinolones : décollements de rétine ? Rev Prescrire. 2012;32:917.
10. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11:25-39.
11. Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel Marques F. A systematic review and meta-analysis of the association between systemic fluoroquinolones and retinal detachment. Acta Ophthalmol. 2016; [Citado: 5 feb].
12. Fluoroquinolones : anévrismes, dissections aortiques ? Rev Prescrire. 2016;36:196.
13. Raguideau F, Lemaître M, Dray-Spira R, Zureik M. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment. JAMA Ophthalmol. 2016;134:415-21.

# Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en: <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguetat/alertes/seguetat/>

## ■ Nueva revisión sobre el riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados para el tratamiento de la EPOC

El pasado mes de marzo, la AEMPS se hacía eco de los resultados de la revisión del PRAC que confirman el aumento de riesgo de sufrir neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados en pacientes con EPOC. De todos modos, la relación beneficio-riesgo de estos fármacos se mantiene favorable.

El riesgo de neumonía causado por estos medicamentos ya era conocido; se identificó por primera vez en 2007 en el ensayo clínico TORCH que mostró un aumento del riesgo de sufrir neumonía en los pacientes tratados con fluticasona en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Aunque algunos datos indican que el riesgo de sufrir neumonía en estos pacientes podría aumentar según la dosis de corticoide, los resultados de los estudios no son concluyentes. Tampoco hay datos que indiquen diferencias en relación con la magnitud del riesgo entre los diferentes corticoides inhalados.

Los corticoides inhalados autorizados en la Unión Europea para el tratamiento de la EPOC son beclometasolona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, budesonida y flunisolida.

Todas las fichas técnicas y los prospectos de estos medicamentos se actualizarán con esta nueva información y recomendaciones.

Más información en el enlace:

[Alerta de seguridad referencia 2016028](#)

## ■ Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes tratados con inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL

El pasado mes de abril, la AEMPS informó sobre la notificación de casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en portadores crónicos que recibían tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Algunos casos presentaron insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que requirió trasplante hepático o produjo la muerte del paciente.

Bosutinib (▼Bosulif®), dasatinib (Sprycel®), imatinib (▼Glivec®), nilotinib (Tasigna®) y ponatinib (▼Iclusig®) son medicamentos que inhiben la acción de la proteína tirosina quinasa BCR-ABL y están indicados para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y/o de la leucemia linfoblástica aguda, cromosoma Filadelfia positivas.

Aunque se desconoce el mecanismo que produce la reactivación del VHB, se apunta a que se produce una pérdida de control inmunológico sobre la replicación viral.

Por este motivo, la AEMPS recomienda que antes de iniciar un tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL deberá determinarse la serología del VHB a todos los pacientes. En pacientes portadores del VHB que reciban alguno de estos medicamentos será necesario realizar un seguimiento muy exhaustivo de los síntomas o signos que indiquen

infección activa mientras dure el tratamiento y unos meses después de que haya finalizado.

Las fichas técnicas y los prospectos de estos medicamentos se actualizarán con esta información y recomendaciones.

Más información en el enlace:

[Alerta de seguridad referencia 2016035](#)

## ■ Retirada del mercado de la fusafungina (Fusaloyos®)

En el mes de abril, la AEMPS informó de la retirada del mercado de la fusafungina a causa de reacciones alérgicas asociadas a su uso y por su escasa eficacia clínica. La fusafungina se utiliza en el tratamiento de rinoфарингитis, que en la mayoría de casos son víricas y autolimitadas.

Más información en el enlace:

[Alerta de seguridad referencia 2016014](#)

## ■ Riociguat(▼Adempas®): contraindicado en hipertensión pulmonar asociada a neumonías intersticiales idiopáticas (HP-NII)

En junio pasado la AEMPS informó sobre la finalización prematura del ensayo clínico RISE-IIP con riociguat en la HP-NII, a causa de un aumento de la mortalidad y de efectos adversos graves, sobre todo problemas respiratorios e infecciones pulmonares, entre los pacientes tratados.

El riociguat es un medicamento de uso hospitalario indicado en pacientes en clase funcional II-III con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) inoperable, o con HPTC persistente o recurrente después de la cirugía para mejorar la capacidad del ejercicio. También está indicado en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) clase funcional II-III en monoterapia

o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina.

La AEMPS informa que la relación beneficio-riesgo se mantiene favorable en las indicaciones actualmente autorizadas y se contraíndica en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a HP-NII.

Más información en el enlace:

[Alerta de seguridad referencia 2016058](#)

## ■ Idelalisib (▼Zydelig®): conclusiones de la reevaluación europea del balance beneficio-riesgo

En julio pasado la AEMPS informó sobre las conclusiones de la reevaluación del balance beneficio-riesgo del idelalisib, después de que se detuvieran los ensayos clínicos a causa de un aumento de la mortalidad por **infecciones graves**, sobre todo neumonía por *Pneumocystis jirovecii* e infecciones por citomegalovirus, y por problemas respiratorios, también relacionados en algunos casos con infecciones, en pacientes tratados.

El idelalisib es un medicamento antineoplásico que inhibe la p110 delta-fosfatidilinositol-3-cinasa y que está indicado para el tratamiento de la leucemia linfática crónica (LLC) y del linfoma folicular. Fue autorizado en Europa en septiembre de 2014.

Se llega a la conclusión de que se mantienen las indicaciones autorizadas hasta la fecha, pero el uso como tratamiento de primera línea en pacientes con LLC portadores de delección 17p o mutación de TP53 se limita a aquellos en los cuales no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica disponible. Se recomienda una vigilancia y monitorización rigurosa de la posible aparición de infecciones y establecer las medidas preventivas correspondientes.

Más información en el enlace:

[Alerta de seguridad referencia 2016060](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

**Comité editorial** Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Anna Jambrina, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

**Conflicto de interés.** Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

**Subscripciones i bajas:** en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 2462-5442 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>