

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 1, n.º 3 • maig - juny 2003



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Tendinopaties per quinolones
- Vasculitis per hipersensibilitat a fàrmacs
- Hiperfosfatèmies associades a laxants
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola del Medicament

Tendinopaties per quinolones ■

Les tendinitis i les ruptures tendinoses són efectes indesitjats coneguts de les quinolones. Són un efecte de classe i se n'han descrit casos per a tots els antibiòtics d'aquest grup.

En la majoria de pacients el tendó afectat és el d'Aquil·les, però també s'han descrit tendinitis d'altres localitzacions. L'afectació pot ser unilateral o bilateral; la ruptura acostuma a anar precedida de tendinitis que es manifesta en forma de dolor sobtat en la zona del tendó, acompanyat, de vegades, d'altres símptomes inflamatoris locals i incapacitat funcional. Els símptomes poden aparèixer entre 2 i 42 dies després de l'inici del tractament, però és més freqüent durant les primeres dues setmanes, i es resolen en un o dos mesos.¹ No obstant això, s'han descrit casos en els quals la clínica apareix després d'haver acabat el tractament antibiòtic.² En alguns casos es requereix ingrés hospitalari i tractament quirúrgic.¹

El mecanisme de producció d'aquesta reacció adversa és desconegut. S'ha suggerit, però, un mecanisme de toxicitat directa sobre les fibres de col·lagen³ o canvis histopatològics que serien conseqüència d'un procés isquèmic.⁴ L'edat avançada, la insuficiència renal i l'ús concomitant de corticoides s'han identificat com a factors de risc.

Recentment s'han publicat alguns estudis epidemiològics que han intentat avaluar el risc de tendinopaties associat a l'ús de les diferents quinolones.

En un estudi de casos i controls de base poblacional realitzat amb la base de dades MediPlus del Regne Unit es va analitzar l'associació entre consum de quinolones i patologia del tendó d'Aquil·les. La taxa d'incidència estimada va ser de 7,2 per 1.000 pacients-any. En comparació dels no usuaris, en els usuaris actuals de quinolones es va trobar un risc de tendinopatia d'Aquil·les d'1,9 (IC95% 1,3-2,6); en usuaris actuals de 60 anys o més el risc va ser de 3,2 (IC95% 2,1-4,9), i en aquests pacients encara es va incrementar més amb l'ús concomitant de corticoides (OR=6,2, IC95% 3,0-12,8).³ En els pacients de 60 anys o més es va trobar un risc superior en els usuaris actuals

d'ofloxacina (OR=11,5; IC95% 5,2-25,7) al dels usuaris de ciprofloxacina (OR=2,3; IC95% 1,4-4,0) i de norfloxacina (OR=1,8; IC95% 0,4-8,0).⁵

En un estudi de cohorts retrospectiu realitzat amb la base de dades IPCI holandesa es va trobar un risc de tendinitis d'Aquil·les de 3,7 (IC95% 0,9-15,1) i de tendinitis d'altres localitzacions d'1,3 (IC95% 0,4-4,7). La quinolona per a la qual es va trobar un risc més alt va ser l'ofloxacina (RR=10,1; IC95% 2,2-46,0).⁴

A Austràlia, el programa de notificació espontània ha recollit 112 casos de tendinopaties associades a l'ús de quinolones; gairebé totes afectaven el tendó d'Aquil·les i 30 eren ruptures. La més freqüentment implicada va ser la ciprofloxacina. També hi havia casos associats a l'ús de norfloxacina, gatifloxacina, enoxacina i moxifloxacina.⁶ Les notificacions espontànies de tendinitis per levofloxacina rebudes a França, van motivar que la Comissió Nacional de Farmacovigilància d'aquell país revisés el problema i s'informés als prescriptors que amb aquest fàrmac s'han de tenir les mateixes precaucions que amb d'altres quinolones, especialment en pacients d'edat avançada tractats amb corticoides.⁷

Al Centre de Farmacovigilància de Catalunya s'han rebut 15 notificacions de tendinopaties per ciprofloxacina, 12 per levofloxacina, 2 per norfloxacina, i una per pefloxacina. Per ofloxacina, moxifloxacina, o levofloxacina no se n'ha rebut cap.

Conclusió

Cal recordar que les quinolones poden produir tendinitis i ruptures tendinoses, tot i que no hi ha dades conclouents

sobre quina ho produiria amb més freqüència. Per tal de reduir el risc de ruptura tendinosa, quan un pacient tractat amb alguna quinolona presenti símptomes suggestius de tendinopatia, se n'hauria de suspendre l'administració i recomanar repòs de l'extremitat afectada, així com la visita per un traumatòleg. Cal notificar totes les sospites de tendinopaties en pacients tractats amb aquests fàrmacs.

Bibliografia

- 1 Fish DN. Fluoroquinolone adverse effects and drug interactions. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (suppl 2): 253S-72S.
- 2 Casparian JM, Luchi M, Moffat RE, Hinthorn D. Quinolones and tendon rupture. *South Med J* 2000; 93: 488-91.
- 3 Van der Linden PD, Sturkenboom MCJM, Herings RMC, Leufkens HGM, Stricker BHC. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ* 2002; 324: 1306-7.
- 4 Van der Linden PD, van de Lei J, Nab HW, Knol A, Stricker BHC. Achilles tendinitis associated with fluoroquinolones. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 433-7.
- 5 Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HG, Stricker BH. Fluoroquinolones and the risk of Achilles tendon disorders. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000; 9 (suppl 1): S124.
- 6 Anònim. Fluoroquinolones and tendon disorders. *Austr Adv Drug React Bull* 2002; 21: 15.
- 7 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Informations importantes de pharmacovigilance concernant Tavanic (lévofloxacine). <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/levoflo.pdf>

Vasculitis per hipersensibilitat a fàrmacs

El terme «vasculitis per hipersensibilitat» s'ha utilitzat per designar un grup heterogeni de trastorns que es caracteritzen per una síndrome vasculítica suposadament associada a una reacció d'hipersensibilitat després de l'exposició a un antigen, com per exemple un agent infecciós, un fàrmac o una substància estranya o endògena.¹

El denominador comú d'aquest grup de malalties és l'afectació dels vasos de petit calibre, sobretot les vènules postcapil·lars. És característica la presència de leucoci-

toclàsia, que consisteix en la presència de restes nuclears procedents de neutròfils que infiltren les parets dels vasos i les zones adjacents durant les fases agudes. En les fases subagudes i cròniques, predominen les cèl·lules mononuclears. És freqüent l'extravasació d'eritròcits a partir dels vasos afectes, fet que origina una púrpura palpable. Si bé en aquest tipus de vasculitis es pot afectar qualsevol òrgan, l'afectació cutània sol dominar el quadre clínic i l'afectació extracutània és molt menys greu que en les vasculitis sistèmiques.^{1,2}

Habitualment es considera que el mecanisme immunopatogènic responsable és el dipòsit d'immuno-complexos o hipersensibilitat de tipus III. En les vasculitis induïdes per fàrmacs es creu que existeix formació d'anticossos contra el fàrmac, el qual es comporta com a haptè.^{1,2}

Els fàrmacs més freqüentment associats amb vasculitis cutànies són penicil·lines, sulfamides, tiazides, al·lopurinol, propiltiouracil, fenitoïna, i retinoides.^{1,3} També s'han relacionat amb vasculitis per hipersensibilitat les quinolones, els factors estimuladors de les colònies de granulòcits i de macròfags, i diversos antiinflamatoris no esteroïdals.^{1,2}

Típicament, les vasculitis per fàrmacs es desenvolupen de 7 a 21 dies després del començament del tractament, si bé aquest interval pot ser major. En general, davant l'aparició d'un quadre d'aquest tipus i després d'haver descartat causes alternatives (infeccions, malalties del col·lagen), es pot considerar sospitosos qualsevol fàrmac que el pacient estigui prenent i que s'hagi introduït en

els dos últims mesos. Cal tenir en compte que els fàrmacs només són responsables d'un 10% dels casos de vasculitis cutània. Habitualment la retirada del fàrmac condueix a una ràpida resolució.^{1,3}

Bibliografia

- 1 Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512-23.
- 2 Ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 130-47.
- 3 Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-85.

Hiperfosfatèmies associades a laxants ■

Una possible causa d'hiperfosfatèmia és la sobrecàrrega aguda exògena de fòsfor per laxants o ènemes que contenen fosfats. En aquestes situacions d'increment ràpid de les concentracions plasmàtiques de fòsfor, es formen complexos insolubles de fosfat càlcic i disminueix el calci iònic plasmàtic sense que hi hagi temps per a què es posin en marxa els mecanismes homeostàtics compensatoris. La hipocalcèmia aguda pot produir tetània i, en els casos més greus, convulsions, alteracions psiquiàtriques i allargament de l'interval QT. D'altra banda, aquestes intoxicacions agudes per fosfats poden cursar amb insuficiència renal aguda i acidosi metabòlica per deshidratació hipertònica. S'han descrit casos amb desenllaç mortal.

Algunes agències reguladores han emès notes informatives en les quals s'alerta sobre el risc d'efectes adversos greus associats a l'ús de laxants d'alt contingut en fosfats.^{1,3}

Al nostre mercat hi ha laxants osmòtics i ènemes amb fosfats que estan indicats per a la preparació prèvia a la cirurgia o a exploracions digestives radiològiques o endoscòpiques (Enema Casen®, Fosfosoda®, Fosfolainco®, Evacuante Lainco®). Amb els tres primers, el contingut en fosfat sòdic de cada administració pot arribar a ser de més de 40 g. Hi ha d'altres productes amb un contingut de fosfats més baix, la indicació autoritzada dels quals és el restrenyiment (Darment Salt®, Eupeptina®, Lebersal®, i Evacuante Bohm®; aquest últim també està indicat per a la preparació prèvia a la cirurgia o a exploracions digestives). Cal destacar que en molts casos es tracta de productes de dispensació sense prescripció mèdica (Enema Casen®, Darment Salt®, Eupeptina®, Lebersal®).

L'absorció sistèmica del fòsfor contingut en els productes d'alt contingut en fosfats pot arribar a ser suficient com per a què s'assoleixin nivells d'intoxicació aguda, especialment en pacients amb una funció renal prèviament deteriorada. En aquests pacients, com també en els que presenten obstrucció intestinal, megacòlon, colitis, trastorns hidroelectrolítics (p. ex. deshidratació, insuficiència cardíaca congestiva, ascites, etc.), o en els tractats amb diürètics o amb altres fàrmacs que produeixen alteracions electrolítiques, les conseqüències clíniques són potencialment més greus.

Per tant, quan sigui necessari utilitzar aquests productes, cal recordar el risc d'hiperfosfatèmia associat al seu ús i tenir especial precaució en pacients de risc. D'altra banda, davant de quadres d'hipocalcèmia d'origen poc clar, cal interrogar el pacient o la seva família sobre l'ús previ d'aquests productes, i en cas que se sospiti que hi poden estar implicats, determinar el fòsfor plasmàtic, instaurar el tractament apropiat i notificar el cas al Centre de Farmacovigilància.

Bibliografia

- 1 US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration Science Background: Safety of sodium phosphates oral solution. <http://www.fda.gov/cder/drug/safety/sodiumphosphate.htm>
- 2 Health Canada. Important safety information for patients taking sodium phosphates oral solutions (Fleet®, Phosphosoda® and Phosphates solution). http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2002/2002_22e.htm
- 3 Anònim. Electrolyte disturbances with oral phosphate bowel preparations. *Aust Adv Drug React Bull* 1997; 16: 1.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola del Medicament ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a l'adreça <http://www.gencat.net/sanitat/portal/cat/comrismed.htm>

■ Telitromicina i empitjorament de miastènia *gravis*

El passat 23 d'abril, l'Agència Espanyola del Medicament (AEM) va anunciar la modificació urgent de la fitxa tècnica i el prospecte de l'especialitat farmacèutica Ketek® (telitromicina), arran de la notificació de vuit casos d'exacerbació de miastènia *gravis* (un d'ells mortal) en pacients tractats amb aquest fàrmac. Aquesta decisió es va prendre en el marc d'un procediment coordinat amb la resta d'autoritats reguladores dels Estats Membres de la Unió Europea.

La telitromicina és un antibiòtic del grup dels ketòlids, autoritzat des del juliol de 2001 per al tractament de la pneumònia extrahospitalària, la reagudització de la bronquitis crònica i la sinusitis aguda en majors de 18 anys, i per al tractament de l'amigdalitis i la faringitis per estreptococ del grup A en majors de 12 anys i com a alternativa als beta-lactàmics.

A la fitxa tècnica s'ha inclòs informació referent a la notificació de casos d'exacerbació de la miastènia *gravis*,

es desaconsella l'ús de telitromicina en pacients amb aquesta malaltia, i es recomana instaurar mesures de suport i interrompre el tractament si un pacient amb aquesta malaltia que estigui rebent aquest fàrmac presenta símptomes d'empitjorament de miastènia *gravis*.

Podeu trobar més informació a <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/telitromicina.asp>

■ Àcid acetilsalicílic i síndrome de Reye

El passat 14 de maig l'AEM va emetre una nota informativa amb unes recomanacions sobre l'ús pediàtric d'àcid acetilsalicílic (AAS) i salicilats, després que una reavaluació de la seva relació benefici-risc en aquesta població va permetre concloure que no es pot descartar una associació entre el seu ús en nens amb processos febrils i la síndrome de Reye.

A partir d'aquesta conclusió, el *Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano* ha recomanat a l'AEM les següents mesures reguladores: (1) que es retirin les especialitats farmacèutiques publicitàries infantils que contenen AAS o salicilats, (2) que les especialitats que continguin AAS o salicilats en dosis inferiors a 500 mg per forma farmacèutica siguin de dispensació amb recepta, i (3) que a la fitxa tècnica i prospecte de totes les especialitats que continguin AAS o salicilats s'incorpori la contraindicació per al seu ús en processos febrils, grip o varicel·la en nens menors de 16 anys.

Trobareu més informació a http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/aas_sindrome-reye.asp

Podeu enviar els vostres comentaris, preguntes o suggeriments sobre temes relacionats amb la farmacovigilància a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@ics.scs.es.

Una selecció dels comentaris rebuts es publicarà periòdicament en una secció del Butlletí oberta als lectors.

Director Eugeni Sedano Monasterio. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

Comitè editorial Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M^a José Gaspar, Lluïsa Ibàñez, M^a del Mont Llosas, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

Subscripcions: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es, o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@ics.scs.es

ISSN en tràmit - Dipòsit Legal B-6420-2003