

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 1, n.º 3 • mayo - junio 2003



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Tendinopatías por quinolonas
- Vasculitis por hipersensibilidad a fármacos
- Hiperfosfatemias asociadas a laxantes
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la Agencia Española del Medicamento

Tendinopatías por quinolonas ■

Las tendinitis y rupturas tendinosas son efectos adversos conocidos de las quinolonas. Son un efecto de clase y se han descrito casos para todos los antibióticos de este grupo.

En la mayoría de pacientes el tendón afectado es el de Aquiles, pero también se han descrito tendinitis de otras localizaciones. La afectación puede ser unilateral o bilateral; la ruptura suele ir precedida de tendinitis que se manifiesta en forma de dolor súbito en la zona del tendón, acompañado, a veces, de otros síntomas inflamatorios locales e incapacidad funcional. Los síntomas pueden aparecer entre 2 y 42 días después del inicio del tratamiento, pero es más frecuente durante las primeras dos semanas, y se resuelven en uno o dos meses.¹ No obstante, se han descrito casos en los que la clínica aparece después de haber finalizado el tratamiento antibiótico.² En algunos casos se requiere ingreso hospitalario y tratamiento quirúrgico.¹

El mecanismo de producción de esta reacción adversa es desconocido. Se ha sugerido, no obstante, un mecanismo de toxicidad directa sobre las fibras de colágeno³ o cambios histopatológicos que serían consecuencia de un proceso isquémico.⁴ La edad avanzada, la insuficiencia renal y el uso concomitante de corticoides se han identificado como factores de riesgo.

Recientemente se han publicado algunos estudios epidemiológicos que han intentado evaluar el riesgo de tendinopatías asociado al uso de las diferentes quinolonas.

En un estudio de casos y controles de base poblacional realizado con la base de datos MediPlus del Reino Unido se analizó la asociación entre consumo de quinolonas y patología del tendón de Aquiles. La tasa de incidencia estimada fue de 7,2 por 1.000 pacientes-año. En comparación con los no usuarios, en los usuarios actuales de quinolonas se halló un riesgo de tendinopatía de Aquiles de 1,9 (IC95% 1,3-2,6); en usuarios actuales de 60 años o más el riesgo fue de 3,2 (IC95% 2,1-4,9), y en estos pacientes todavía se incrementó más con el uso concomitante de corticoides (OR=6,2, IC95% 3,0-12,8).³ En los pa-

cientes de 60 años o más se halló un riesgo superior en los usuarios actuales de ofloxacin (OR=11,5; IC95% 5,2-25,7) al de los usuarios de ciprofloxacino (OR=2,3; IC95% 1,4-4,0) y de norfloxacino (OR=1,8; IC95% 0,4-8,0).⁵

En un estudio de cohortes retrospectivo realizado con la base de datos IPCI holandesa se halló un riesgo de tendinitis de Aquiles de 3,7 (IC95% 0,9-15,1) y de tendinitis de otras localizaciones de 1,3 (IC95% 0,4-4,7). La quinolona para la que se halló un riesgo más elevado fue ofloxacin (RR=10,1; IC95% 2,2-46,0).⁴

En Australia, el programa de notificación espontánea ha reunido 112 casos de tendinopatías asociadas al uso de quinolonas; casi todas afectaban al tendón de Aquiles y 30 eran rupturas. La más frecuentemente implicada fue ciprofloxacino. También había casos asociados al uso de norfloxacino, gatifloxacino, enoxacin y moxifloxacino.⁶ Las notificaciones espontáneas de tendinitis por levofloxacino recibidas en Francia, motivaron que la Comisión Nacional de Farmacovigilancia de aquel país revisara el problema y se informara a los prescriptores de que con este fármaco se deben tener las mismas precauciones que con otras quinolonas, especialmente en pacientes de edad avanzada tratados con corticoides.⁷

En el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se han recibido 15 notificaciones de tendinopatías por ciprofloxacino, 12 por levofloxacino, 2 por norfloxacino, y una por pefloxacino. Para ofloxacin, moxifloxacino, o lomefloxacino no se ha recibido ninguna.

Conclusión

Es preciso recordar que las quinolonas pueden producir tendinitis y rupturas tendinosas, aunque no hay datos

concluyentes sobre cuál estaría implicada con mayor frecuencia. Con el fin de reducir el riesgo de ruptura tendinosa, cuando un paciente tratado con alguna quinolona presente síntomas sugestivos de tendinopatía, se debería suspender su administración y recomendar reposo de la extremidad afectada, así como la visita por un traumatólogo. Es preciso notificar todas las sospechas de tendinopatías en pacientes tratados con estos fármacos.

Bibliografía

- 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 Anónimo. 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/html/10/filltrpsc/levoflo.pdf>

Vasculitis por hipersensibilidad a fármacos

El término «vasculitis por hipersensibilidad» se ha utilizado para designar a un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por un síndrome vasculítico supuestamente asociado a una reacción de hipersensibilidad después de la exposición a un antígeno, como por ejemplo un agente infeccioso, un fármaco o una sustancia extraña o endógena.¹

El denominador común de este grupo de enfermedades es la afectación de los vasos de pequeño calibre, sobre

todo las vénulas postcapilares. Es característica la presencia de leucocitoclasia, que consiste en la presencia de restos nucleares procedentes de neutrófilos que infiltran las paredes de los vasos y las zonas adyacentes durante las fases agudas. En las fases subagudas y crónicas, predominan las células mononucleares. Es frecuente la extravasación de eritrocitos a partir de los vasos afectados, hecho que origina una púrpura palpable. Aunque en este tipo de vasculitis se puede afectar cualquier órgano, la afectación cutánea suele dominar el cuadro clínico y la afectación extracutánea es mucho menos grave que en las vasculitis sistémicas.^{1,2}

Habitualmente se considera que el mecanismo inmunopatogénico responsable es el depósito de inmunocomplejos o hipersensibilidad de tipo III. En las vasculitis inducidas por fármacos se cree que existe for-

mación de anticuerpos contra el fármaco, que se comporta como hapteno.^{1,2}

Los fármacos más frecuentemente asociados con vasculitis cutáneas son penicilinas, sulfamidas, tiacidas, alopurinol, propiltiouracilo, fenitoína, y retinoides.^{1,3} También se han relacionado con vasculitis por hipersensibilidad las quinolonas, los factores estimulantes de las colonias de granulocitos y macrófagos, y diversos antiinflamatorios no esteroideos.^{1,2}

Típicamente, las vasculitis por fármacos se desarrollan de 7 a 21 días después del inicio del tratamiento, aunque este intervalo puede ser mayor. En general, ante la aparición de un cuadro de este tipo y después de haber descartado causas alternativas (infecciones, enfermedades del colágeno), se puede considerar sospechoso cualquier

fármaco que el paciente esté tomando y que se haya introducido en los dos últimos meses. Hay que tener en cuenta que los fármacos sólo son responsables de un 10% de los casos de vasculitis cutánea. Habitualmente la retirada del fármaco conduce a una rápida resolución.^{1,3}

Bibliografía

- 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.

Hiperfosfatemias asociadas a laxantes ■

Una posible causa de hiperfosfatemia es la sobrecarga aguda exógena de fósforo por laxantes o enemas que contienen fosfatos. En estas situaciones de incremento rápido de las concentraciones plasmáticas de fósforo, se forman complejos insolubles de fosfato cálcico y disminuye el calcio iónico plasmático sin que haya tiempo para que se pongan en marcha los mecanismos homeostáticos compensatorios. La hipocalcemia aguda puede producir tetania y, en los casos más graves, convulsiones, alteraciones psiquiátricas y alargamiento del intervalo QT. Por otro lado, estas intoxicaciones agudas por fosfatos pueden cursar con insuficiencia renal aguda y acidosis metabólica por deshidratación hipertónica. Se han descrito casos con desenlace mortal.

Algunas agencias reguladoras han emitido notas informativas en las que se alerta sobre el riesgo de efectos adversos graves asociados al uso de laxantes de alto contenido en fosfatos.¹⁻³

En nuestro mercado hay laxantes osmóticos y enemas con fosfatos que están indicados para la preparación previa a la cirugía o a exploraciones digestivas radiológicas o endoscópicas (Enema Casen®, Fosfosoda®, Fosfolainco®, Evacuante Lainco®). Con los tres primeros, el contenido en fosfato sódico de cada administración puede llegar a ser mayor de 40 g. Hay otros productos con un contenido de fosfatos más bajo, cuya indicación autorizada es el estreñimiento (Darment Salt®, Eueptina®, Lebersal®, y Evacuante Bohm®; este último también está indicado para la preparación previa a la cirugía o a exploraciones digestivas). Es preciso destacar que en muchos casos se trata de productos de dispensación sin prescripción médica (Enema Casen®, Darment Salt®, Eueptina®, Lebersal®).

La absorción sistémica del fósforo contenido en los productos de alto contenido en fosfatos puede llegar a ser suficiente como para que se alcancen niveles de intoxicación aguda, especialmente en pacientes con una función renal previamente deteriorada. En estos pacientes, como también en los que presentan obstrucción intestinal, megacolon, colitis, trastornos hidroelectrolíticos (p. ej. deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva, ascitis, etc.), o en los tratados con diuréticos o con otros fármacos que producen alteraciones electrolíticas, las consecuencias clínicas son potencialmente más graves.

Por tanto, cuando sea necesario utilizar estos productos es preciso recordar el riesgo de hiperfosfatemia asociado a su uso y tener especial precaución en pacientes de riesgo. Por otro lado, ante cuadros de hipocalcemia de origen poco claro, hay que interrogar al paciente o a su familia sobre el uso previo de estos productos, y en caso de que se sospeche que pueden estar implicados, determinar el fósforo plasmático, instaurar el tratamiento apropiado y notificar el caso al Centro de Farmacovigilancia.

Bibliografía

- 1 US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration Science Backgrounder: 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 Anónimo. Electrolyte disturbances with oral phosphate bowel preparations. *Aust Adv Drug React Bull* 1997; 16: 1.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la Agencia Española del Medicamento ■

Podéis encontrar los textos completos de estas comunicaciones en la dirección <http://www.gencat.net/sanitat/portal/es/comrisedes.htm>

■ Telitromicina y empeoramiento de miastenia *gravis*

El pasado 23 de abril, la Agencia Española del Medicamento (AEM) anunció la modificación urgente de la ficha técnica y el prospecto de la especialidad farmacéutica Ketek® (telitromicina), a raíz de la notificación de ocho casos de exacerbación de miastenia *gravis* (uno de ellos mortal) en pacientes tratados con este fármaco. Esta decisión se tomó en el marco de un procedimiento coordinado con el resto de autoridades reguladoras de los Estados Miembros de la Unión Europea.

La telitromicina es un antibiótico del grupo de los ketólidos, autorizado desde julio de 2001 para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria, la reagudización de la bronquitis crónica y la sinusitis aguda en mayores de 18 años, y para el tratamiento de la amigdalitis y la faringitis por estreptococo del grupo A en mayores de 12 años y como alternativa a los beta-lactámicos.

En la ficha técnica se ha incluido información referente a la notificación de casos de exacerbación de la miastenia *gravis*, se desaconseja el uso de telitromicina en pacientes

con esta enfermedad, y se recomienda instaurar medidas de apoyo e interrumpir el tratamiento si un paciente con esta enfermedad que esté recibiendo este fármaco presenta síntomas de empeoramiento de miastenia *gravis*.

Podéis encontrar más información en <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/telitromicina.asp>

■ Ácido acetilsalicílico y síndrome de Reye

El pasado 14 de mayo la AEM emitió una nota informativa con unas recomendaciones sobre el uso pediátrico de ácido acetilsalicílico (AAS) y salicilatos, después de que una reevaluación de su relación beneficio-riesgo en esta población permitió concluir que no se puede descartar una asociación entre su uso en niños con procesos febriles y el síndrome de Reye.

A partir de esta conclusión, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano ha recomendado a la AEM las siguientes medidas reguladoras: (1) que se retiren las especialidades farmacéuticas publicitarias infantiles que contienen AAS o salicilatos, (2) que las especialidades que contengan AAS o salicilatos en dosis inferiores a 500 mg por forma farmacéutica sean de dispensación con receta, y (3) que en la ficha técnica y prospecto de todas las especialidades que contengan AAS o salicilatos se incorpore la contraindicación para su uso en procesos febriles, gripe o varicela en niños menores de 16 años.

Encontraréis más información en http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/aas_sindrome-reye.asp

Podéis enviar vuestros comentarios, preguntas o sugerencias sobre temas relacionados con la farmacovigilancia a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@ics.scs.es

Una selección de los comentarios recibidos se publicará periódicamente en una sección del *Butlletí* abierta a los lectores.

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

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

Subscripciones: 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 bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@ics.scs.es

ISSN en trámite - Depósito Legal B-6420-2003