

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 17, núm. 3 • maig-juny 2019



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Hiperuricèmia i gota induïda per medicaments
- Informació pública sobre notificacions espontànies de sospites de reaccions adverses a medicaments
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

## Hiperuricèmia i gota induïda per medicaments ■

La hiperuricèmia, que es defineix com una concentració plasmàtica d'àcid úric per sobre dels 7 mg/dl en homes i dels 6 mg/dl en dones, és una manifestació clínica freqüent.<sup>1</sup> Moltes vegades és asimptomàtica, però un 10% dels pacients poden presentar crisis de gota com a conseqüència del dipòsit de cristalls d'urat monosòdic en el líquid sinovial i la consegüent inflamació de les zones articulars, periarticulars i subcutànies.<sup>2</sup>

A més de l'alcohol i els aliments rics en purines, els fàrmacs també tenen un paper important en la patogènia de la hiperuricèmia. Alguns poden augmentar les concentracions d'àcid úric en incrementar-ne la reabsorció i/o disminuir-ne la secreció, i d'altres també poden augmentar-ne la producció (vegeu la taula 1).<sup>3</sup>

### ■ Diürètics

Els diürètics són una de les causes principals d'hiperuricèmia secundària. L'ús de diürètics de nansa, tiazídics i de similars a les tiazides (clortalidona, indapamida, xipamida) s'ha associat a un augment del risc de gota.<sup>4</sup> L'augment de les concentracions d'àcid úric es pot observar pocs dies després d'iniciar el tractament. Sembla que aquest augment depèn de la dosi administrada i que persisteix durant el tractament prolongat. El grau d'elevació pot variar del 6 al 21% dels valors basals i habitualment les concentracions d'àcid úric tornen als valors inicials pocs mesos després de sus-

pendre els diürètics. En pacients hipertensos amb gota induïda per tiazides, pot ser adequat reduir-los la dosi i valorar el canvi d'antihipertensiu, si és possible, per evitar una cascada terapèutica. La gota sembla estar més fortament relacionada amb els diürètics de nansa que amb les tiazides, tot i que en pocs estudis s'han avaluat les diferències entre subgrups de diürètics o entre diürètics concrets.

### ■ Fàrmacs per a la tuberculosi

La **pirazinamida** pot produir hiperuricèmia i atacs de gota. S'ha observat que una dosi terapèutica diària de 300 mg causa una forta retenció d'urats, amb una reducció de més del 80% de la depuració renal d'àcid úric. La incidència d'hiperuricèmia en pacients tractats amb la combinació d'isoniazida, rifampicina i pirazinamida o només amb pirazinamida varia del 43,4 al 86,3%.<sup>3</sup>

L'**etambutol** també pot fer augmentar les concentracions d'àcid úric i precipitar una artritis gotosa. L'efecte s'observa sobretot la segona, tercera i quarta setmana de tractament, però també s'ha descrit algun cas 24 h després d'administrar una sola dosi del fàrmac. Tot i que no se'n coneix del tot el mecanisme, s'ha atribuït a una reducció important de l'excreció fraccionada d'àcid úric.

### ■ Immunosupressors

La hiperuricèmia i la gota són complicacions freqüents en els pacients trasplantats. La ciclosporina, un inhibidor de la calcineurina, és considerada el factor de risc més important de gota en pacients trasplantats.

**Taula 1. Fàrmacs que poden causar o agreujar una hiperuricèmia i mecanisme suggerit.**

Fàrmac	Mecanisme
<b>Diürètics</b> de nansa (furosemida, bumetanida, torasemida) tiazídics (hidroclorotiazida) i similars (clortalidona, indapamida, xipamida) triamterè tolvaptan (antagonista vasopressina)	Increment de la reabsorció d'àcid úric al túbul proximal, augment de la secreció d'àcid úric i depleció de volum.
<b>Fàrmacs per a la tuberculosi</b> pirazinamida etambutol	Increment de la reabsorció d'àcid úric i disminució de la secreció d'àcid úric. Reducció de l'excreció fraccionada d'àcid úric.
<b>Fàrmacs immunosupressors</b> ciclosporina  tacrolimús	Increment de la reabsorció proximal d'àcid úric (sobretot en presència de depleció de volum associada a diürètics). Reducció del FG per vasoconstricció arteriolar aferent i reducció de l'excreció d'urat
<b>Àcid acetilsalicílic (dosis baixes)</b>	Augment de la reabsorció i reducció de l'excreció d'àcid úric.
<b>Quimioteràpia citotòxica</b>	Lisi massiva de cèl·lules tumorals.
<b>Substituts de la glucosa en nutrició parenteral</b> fructosa  xilitol	Augment del temps de renovació i de la síntesi de nucleòtids; augment de la reabsorció tubular d'àcid úric. Increment de la degradació de purines; augment de la producció de lactat.
<b>Infusió de lactat</b>	Increment de la reabsorció d'àcid úric.
<b>Testosterona</b>	Increment de la reabsorció d'àcid úric.
<b>Altres</b> ticagrelor retinoides (acitretina, isotretinoïna) topiramata teriparatida levodopa filgrastim sildenafil ivabradina, ritonavir, didanosina, interferó+ribavirina <sup>5</sup> , sofosbuvir+ribavirina, <sup>6</sup> amfotericina B, aliskirèn <sup>7</sup> , teofil·lina	Augment de la síntesi d'àcid úric i reducció de la secreció. <sup>8</sup> Increment de la producció d'àcid úric. <sup>9</sup> Inhibició de l'anhidrasa carbònica. <sup>10</sup> Augment de les concentracions d'hormona paratiroidal. <sup>11</sup> Disminució de l'excreció d'àcid úric. Increment del temps de renovació mieloide. Possible paper de la inhibició fosfodiesterasa 5. <sup>12</sup> Desconegut.

Atès el seu ús estès, la prevalença d'hiperuricèmia ha augmentat d'un 25% en l'era preciclosporina a més d'un 80% en l'era postciclosporina. La ciclosporina pot causar una forma accelerada de gota, fins i tot amb la formació de tofus en un període relativament curt i en zones inusuals (teixits tous, intraespinals i articulació sacroilíaca). L'artritis gotosa es desenvolupa en un 4-10% dels pacients tractats amb ciclosporina. El període des del trasplantament fins al primer episodi de gota és de pocs mesos. En comparació amb els pacients amb hiperuricèmia sense gota, els que presenten episodis de gota induïda per ciclosporina acostumen a ser homes, tractats amb diürètics i amb una alteració renal més avançada.

El **tacrolimús**, un altre inhibidor de la calcineurina, també pot causar hiperuricèmia en trasplantats renals.<sup>3</sup>

## ■ Àcid acetilsalicílic a dosis baixes

A dosis baixes (de 60 a 300 mg al dia), l'àcid acetilsalicílic (AAS) redueix l'excreció d'àcid úric i pot produir hiperuricèmia, mentre que a dosis més altes és uricosúric perquè n'inhibeix la reabsorció. La hipoproteinèmia i el tractament concomitant amb diürètics augmenta els efectes de l'AAS sobre la retenció renal d'àcid úric.<sup>3</sup>

## ■ Quimioteràpia citotòxica

Els citotòxics poden produir síndrome de lisi tumoral, una emergència oncològica caracteritzada per una disrupció massiva de les cèl·lules tumorals i un abocament de material intracel·lular a la sang que causa hiperuricèmia i anomalies electrolítiques (hiperpotassèmia, hiperfosfatèmia, hipocalcèmia i aci-

dosi metabòlica). L'alliberació de nucleòtids de purina i àcids nucleics cel·lulars per aquests fàrmacs indueix la producció d'àcid úric i pot donar lloc a un marcat increment de les concentracions d'àcid úric en sang, que en alguns casos pot causar nefropatia aguda per àcid úric. La hiperuricèmia induïda per citotòxics és la hiperuricèmia de causa farmacològica més greu. S'acostuma a produir a les 48-72 h posteriors a l'inici del tractament, i s'associa a una mortalitat elevada, probablement pel retard en la presentació i en el diagnòstic. De fet, si s'identifica massa tard o no es diagnostica, pot causar la mort en un 20-50% de casos. Tot i que la síndrome de lisi tumoral s'acostuma a associar a la quimioteràpia citotòxica, també es pot produir després del tractament amb dexametasona, àcid zoledrònic, talidomida i nous quimioteràpics, com el bortezomib, el rituximab i l'ibrutinib.<sup>3</sup>

## ■ Prevenció i tractament

Malgrat la manca de guies sobre com prevenir la hiperuricèmia induïda per medicaments, en els pacients tractats amb fàrmacs coneguts de produir-ne es recomana mantenir una **hidratació adequada** i determinar de manera periòdica les concentracions d'àcid úric, així com vigilar l'aparició de símptomes que podrien precedir l'inici de gota.

Les mesures preventives de la síndrome de lisi tumoral inclouen la hidratació i el tractament amb al·lopurinol o rasburicasa en els pacients de més risc, i una vigilància estreta en els pacients de baix risc.

En cas d'hiperuricèmia asimptomàtica, sobretot amb diürètics, rarament cal tractament per reduir-

ne les concentracions. No obstant això, en pacients hipertensos amb antecedents personals o familiars de gota, el tractament amb diürètics pot agreujar un episodi de gota. En cas de gota, la decisió de continuar el tractament i/o iniciar-ne un amb hipouricèmia (al·lopurinol o un uricosúric) ha de ser individualitzada.

En cas de símptomes, la retirada del fàrmac sospitós s'ha de basar en una avaluació de la relació benefici-risc. Quan es disposa d'un tractament alternatiu, es pot substituir per un fàrmac que no causi hiperuricèmia i evitar, així, una cascada terapèutica. Però si el fàrmac sospitós no es pot suspendre perquè és necessari, es recomana una vigilància estreta de les concentracions d'àcid úric i, en alguns casos, pot caldre tractament hipouricèmic.

## ■ Conclusió

La hiperuricèmia i la gota induïda per fàrmacs són un problema emergent i cada vegada més freqüent a la pràctica clínica. Diversos fàrmacs poden augmentar les concentracions d'àcid úric per diversos mecanismes. En els pacients tractats amb aquests fàrmacs es recomana mantenir una hidratació adequada i vigilar-ne les concentracions plasmàtiques d'àcid úric.

# Informació pública sobre notificacions espontànies de sospites de reaccions adverses a medicaments ■

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ha posat a disposició dels professionals sanitaris i altres ciutadans, per mitjà del seu [web](#), informació sobre els casos de sospites de reaccions adverses a medicaments d'ús humà notificats a Espanya des de 1983.<sup>1</sup>

Quan un professional sanitari o un ciutadà notifica una sospita de reacció adversa mitjançant el sistema de notificació espontània del Sistema Espanyol de Farmacovigilància de Medicaments d'Ús Humà (SEFV-H), les dades es registren en una base de dades nacional anomenada FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas). Amb la informació aportada en les notificacions i per mitjà d'una anàlisi adequada dels casos notificats, es contribueix a un millor coneixement de la seguretat dels medicaments un cop es comercialitzen.

La informació reunida es fa pública per donar compliment a la legislació vigent en farmacovigilància i per donar visibilitat i transparència al programa de notificació, ja que es disposa d'aquestes dades gràcies a la col·laboració dels notificadors.

L'informe publicat presenta el nombre total de casos notificats de sospites de reaccions adverses a medica-

## Bibliografia

1. Diego L, Robert L. Hiperuricèmia i tractament farmacològic de la gota. *Butll Inf Ter*. [Internet] 2019 [citat 25 de juny de 2019];30:8-13. Disponible a: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/bulletins/bulleti\\_informacio\\_terapeutica/documents/arius/BIT-vol\\_30\\_n2\\_Hiperuricemia-i-tractament-farmacologic-de-la-gota.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/bulletins/bulleti_informacio_terapeutica/documents/arius/BIT-vol_30_n2_Hiperuricemia-i-tractament-farmacologic-de-la-gota.pdf)
2. Generalitat de Catalunya. Essencial. Tractament de la hiperuricèmia asimptomàtica. [Internet] Barcelona: Generalitat de Catalunya [citat 25 de juny de 2019]. Disponible a: [http://essencialsalut.gencat.cat/ca/detalls/Article/Hiperuricemia\\_asimptomatica\\_Essencial\\_set2016](http://essencialsalut.gencat.cat/ca/detalls/Article/Hiperuricemia_asimptomatica_Essencial_set2016)
3. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:679-88.
4. Hueskes BA, Roovers EA, Mantel-Teeuwisse AK, Janssens HJ, van de Lisdonk EH, Janssen M. Use of diuretics and the risk of gouty arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:879-89.
5. Knorr JP, Chewaproug D, Neeli S, Torres E, Zaki R. Severe interferon/ribavirin-induced hyperuricemia and urate nephropathy requiring rasburicase and hemodialysis in a liver transplant recipient. *Exp Clin Transplant*. 2015;13:596-9.
6. Sato K, Naganuma A, Nagashima T, Hoshino T, Uehara D, Arai Y, et al. Elevated serum uric acid level was a notable adverse event during combination therapy with sofosbuvir and ribavirin. *Hepatology Res*. 2018;48:E347-E353.
7. Hiperuricèmies medicamentoses en bref. *Rev Prescrire*. 2018;Suppl. Interactions Médicamenteuses: 189.
8. Zhang N, Zhang Z, Yang Y, Xu Y, Li G, Liu T. Ticagrelor-related gout: an underestimated side effect. *Int J Cardiol*. 2015;192:11-3.
9. Solak B, Erdem T, Solak Y. Isotretinoin use for acne vulgaris is associated with increased serum uric acid levels. *J Dermatolog Treat*. 2017;28:82-85.
10. Dell'Orto VG, Belotti EA, Goeggel-Simonetti B, Simonetti GD, Ramelli GP, Bianchetti MG, et al. Metabolic disturbances and renal stone promotion on treatment with topiramate: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77:958-64.
11. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int*. 2007;18:59-68.
12. Alici T, Imren Y, Erdil M, Gundes H. Gouty arthritis at interphalangeal joint of foot after sildenafil use: a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4:11-4.

ments, classificats per grups d'edat i sexe del pacient, així com la distribució de casos per reacció adversa individual i agrupades segons l'òrgan o sistema afectat. A més de les dades globals, també es poden consultar per principi actiu o combinacions de principis actius que contenen els medicaments disponibles a Espanya. La informació disponible s'actualitzarà trimestralment.

Per interpretar correctament les dades consultades, s'ha de llegir amb atenció la informació aportada al web i, sobretot, cal tenir en compte que **no s'ha de fer servir per prendre decisions terapèutiques**, atès que es tracta de casos en els quals només se sospita que el medicament hi pot estar relacionat. També val la pena remarcar alguns aspectes pràctics:

- Només es mostra informació de casos de reaccions adverses a medicaments que han estat **sospitades i notificades espontàniament**; per tant, el nombre de notificacions equival a la **freqüència de notificació** i no a la freqüència amb la qual es presenta una determinada reacció adversa.
- Quan es consulta un determinat fàrmac per principi actiu, el filtre que s'aplica és la descripció clínica de substància activa (DCSA); per tant, si cerquem casos per un únic principi actiu, el resultat només considera els notificats com a monofàrmacs; i quan consultem una determinada combinació de principis actius, el resultat només inclou els casos en què el fàrmac sospitós correspon a la combinació.

## Bibliografia

1. Nota informativa MUH (FV) 5/2019. Publicación de información de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2019 [citad 25 de juny de 2019]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI\\_MUH\\_FV-5-2019-Reacciones-adversas.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-5-2019-Reacciones-adversas.pdf)

# Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Textos complets d'aquestes comunicacions.

Nota informativa (data i vincle)	Riscos	Recomanacions
<p><b>Carbimazole (Neo-tomizol®) i tiamazole (Tirodril®): risc de pancreatitis aguda i noves recomanacions sobre anticoncepció durant el tractament</b> 5 de febrer de 2019 <a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2019007</a> <a href="#">Més informació</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Risc de pancreatitis aguda:</b> la majoria dels pacients van millorar en retirar el fàrmac, però en alguns va reaparèixer en reintroduir-lo, amb un temps de latència més curt.</li> <li>■ <b>Risc de malformacions congènites</b> (aplàsia cutània congènita, malformacions craniofacials, omfalocèle, atrèsia esofàgica, anomalia del conducte omfalomesentèric i defecte del septe ventricular) amb el seu ús durant l'embaràs.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ En cas de pancreatitis, interrompre el tractament amb carbimazole o tiamazole i no reiniciar-lo.</li> <li>■ Evitar-ne l'ús durant l'embaràs i, en cas que sigui imprescindible, utilitzar-ne la mínima dosi i fer una estreta vigilància materna, fetal i neonatal. Cal advertir les dones en edat fèrtil que s'ha d'utilitzar una contracepció eficaç durant el tractament i consultar amb el metge la planificació d'un embaràs.</li> </ul>
<p><b>L'elvitagravir/cobicistat durant l'embaràs: risc de fracàs terapèutic i transmissió de la infecció pel VIH de la mare al fill</b> 26 de març de 2019 <a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2019024</a></p>	<p>En una anàlisi de les dades farmacocinètiques d'un estudi en dones embarassades s'ha observat <b>menys exposició al cobicistat i a l'elvitagravir durant el segon i el tercer trimestre de l'embaràs</b> en comparació amb el període postpart.</p>	<p>Cal que no s'iniciï cap tractament amb aquesta combinació durant l'embaràs i es canviï a un tractament alternatiu.</p>
<p><b>Alemtuzumab (Lemtrada®): restriccions d'ús provisionals per motius de seguretat</b> 12 d'abril de 2019 <a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2019032</a></p>	<p>Arran de casos greus de <b>reaccions adverses cardiovasculars i reaccions de mecanisme immunitari (hepatitis autoimmunitària, limfocitosis hemofagocítica)</b> associades a l'ús de l'alemtuzumab, s'ha iniciat una revisió sobre el balanç benefici-risc en les indicacions autoritzades.</p>	<p>Restringir-ne la indicació, monitorar les constants vitals abans i durant la perfusió, i vigilar la funció hepàtica durant el tractament. Avaluat amb urgència els pacients que presentin símptomes d'una limfocitosis hemofagocítica i informar-los que, en cas que apareguin, sol·licitin atenció mèdica immediata.</p>
<p><b>Tofacitinib (▼Xeljanz®): restriccions provisionals d'ús per motius de seguretat.</b> 17 de maig de 2019 <a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2019048</a></p>	<p>Els resultats preliminars d'un estudi en curs mostren un increment del <b>risc d'embòlia pulmonar i de mortalitat global</b> en pacients de 50 anys o més amb artritis reumatoide i almenys un factor de risc cardiovascular, tractats amb 10 mg de tofacitinib dues vegades al dia. S'ha iniciat una revisió del balanç benefici-risc del tofacitinib en les indicacions autoritzades.</p>	<p>Se'n contraïndica l'ús de 10 mg dues vegades al dia en pacients amb alt risc d'embòlia pulmonar, que presentin un o més dels següents factors de risc: insuficiència cardíaca, trastorns hereditaris de la coagulació, antecedents de tromboembolisme venós (TVP o embòlia pulmonar), ús d'anticonceptius hormonals combinats o de teràpia hormonal substitutiva, neoplàsia o cirurgia major recent.</p>
<p><b>Anticoagulants orals directes (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban): no recomanats en pacients amb síndrome antifosfolipídica i antecedents de trombosi</b> 20 de maig de 2019 <a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2019050</a></p>	<p>Els resultats d'un estudi mostren que en <b>pacients amb síndrome antifosfolipídica (SAF) i antecedents de trombosi l'administració de rivaroxaban augmenta el risc d'esdeveniments trombòtics</b>. Aquest risc també es podria veure augmentat amb altres anticoagulants directes (ACOD), per un efecte de grup.</p>	<p>No administrar rivaroxaban (▼Xarelto®), apexaban (Eliquis®), edoxaban (▼Lixiana®), ni dabigatran (Pradaxa®) en pacients amb SAF i antecedents de trombosi, especialment si són positius als tres anticoagulants antifosfolipídics (anticoagulant lúpic, anticoagulants anticardiolipina i anticoagulants anti-beta 2 glicoproteïna).</p>
<p><b>Prolia® (DENOSUMAB): possible risc de fractures vertebrals múltiples després de suspendre el tractament</b> 5 de juny de 2019 <a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2019055</a></p>	<p>Els casos descrits de fractures vertebrals, algunes múltiples, diagnosticades a partir de sis mesos després de l'última dosi de denosumab apunten a un <b>risc augmentat de fractures després de suspendre el tractament amb denosumab</b>.</p>	<p>Cal considerar aquest possible risc abans d'iniciar un tractament amb Prolia® (denosumab) i utilitzar-lo només en pacients amb alt risc de fractures.</p>
<p><b>Febuxostat: no recomanat en pacients amb gota i antecedents de malaltia cardiovascular</b> 17 de juny de 2019 <a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2019060</a></p>	<p>L'assaig clínic CARES, en pacients amb gota i antecedents de malaltia cardiovascular, ha mostrat un <b>augment significatiu del risc de mortalitat per qualsevol causa i cardiovascular</b> en el grup tractat amb febuxostat.</p>	<p>Es desaconsella l'ús de febuxostat en pacients amb antecedents de malaltia cardiovascular greu (infart de miocardi, ictus o angina de pit inestable), excepte en aquells casos en què no es pugui utilitzar una teràpia alternativa.</p>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

**Comitè editorial** Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Anna Jambriana, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

**Conflicte d'interès.** Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

**Subscripcions i baixes:** a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

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

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>