

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 17, n.º 3 • mayo - junio 2019



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Hiperuricemia y gota inducida por medicamentos
- Información pública sobre notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a medicamentos
- Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS

## Hiperuricemia y gota inducida por medicamentos ■

La hiperuricemia, que se define como una concentración plasmática de ácido úrico por encima de los 7 mg/dl en hombres y de los 6 mg/dl en mujeres, es una manifestación clínica frecuente.<sup>1</sup> Muchas veces es asintomática, pero un 10% de los pacientes pueden presentar crisis de gota como consecuencia del depósito de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial y la consiguiente inflamación de las zonas articulares, periarticulares y subcutáneas.<sup>2</sup>

Además del alcohol y los alimentos ricos en purinas, los fármacos también tienen un papel importante en la patogenia de la hiperuricemia. Algunos pueden aumentar las concentraciones de ácido úrico al incrementar su reabsorción y/o disminuir su secreción, y otros también pueden aumentar su producción (véase la tabla 1).<sup>3</sup>

### ■ Diuréticos

Los diuréticos son una de las causas principales de hiperuricemia secundaria. El uso de diuréticos de asa, tiazídicos y similares a las tiazidas (clortalidona, indapamida, xipamida) se ha asociado a un aumento del riesgo de gota.<sup>4</sup> El aumento de las concentraciones de ácido úrico se puede observar pocos días después de iniciar el tratamiento. Parece que este aumento depende de la dosis administrada y que persiste durante el tratamiento prolongado. El grado de elevación puede variar del 6 al 21% de los valores basales y habitualmente las concentraciones de ácido úrico vuelven a los valores iniciales pocos meses después de suspender los

diuréticos. En pacientes hipertensos con gota inducida por tiazidas, puede ser adecuado reducirles la dosis y valorar el cambio de antihipertensivo, si es posible, para evitar una cascada terapéutica. La gota parece estar más fuertemente relacionada con los diuréticos de asa que con las tiazidas, aunque en pocos estudios se han evaluado las diferencias entre subgrupos de diuréticos o entre diuréticos concretos.

### ■ Fármacos para la tuberculosis

La **pirazinamida** puede producir hiperuricemia y ataques de gota. Se ha observado que una dosis terapéutica diaria de 300 mg causa una fuerte retención de uratos, con una reducción de más del 80% de la depuración renal de ácido úrico. La incidencia de hiperuricemia en pacientes tratados con la combinación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida o solo con pirazinamida varía del 43,4 al 86,3%.<sup>3</sup>

El **etambutol** también puede aumentar las concentraciones de ácido úrico y precipitar una artritis gotosa. El efecto se observa sobre todo en la segunda, tercera y cuarta semana de tratamiento, pero también se ha descrito algún caso 24 horas después de administrar una sola dosis del fármaco. Aunque no se conoce del todo su mecanismo, se ha atribuido a una reducción importante de la excreción fraccionada de ácido úrico.

### ■ Inmunosupresores

La hiperuricemia y la gota son complicaciones frecuentes en los pacientes trasplantados. La **ciclosporina**, un inhibidor de la calcineurina, se considera el factor de riesgo más importante de gota en pacientes trasplantados. Dado su extendido uso, la prevalencia de hiperuricemia ha aumentado de un 25% en la era preciclos-

**Tabla 1. Fármacos que pueden causar o agravar una hiperuricemia y mecanismo sugerido.**

Fármaco	Mecanismo
<b>Diuréticos</b> de asa (furosemida, bumetanida, torasemida) tiazídicos (hidroclorotiazida) y similares (clortalidona, indapamida, xipamida) triamtereno tolvaptán (antagonista vasopresina)	Incremento de la reabsorción de ácido úrico en el túbulo proximal, aumento de la secreción de ácido úrico y depleción de volumen.
<b>Fármacos para la tuberculosis</b> pirazinamida  etambutol	Incremento de la reabsorción de ácido úrico y disminución de la secreción de ácido úrico. Reducción de la excreción fraccionada de ácido úrico.
<b>Fármacos inmunosupresores</b> ciclosporina  tacrolimús	Incremento de la reabsorción proximal de ácido úrico (sobre todo en presencia de depleción de volumen asociada a diuréticos). Reducción del FG por vasoconstricción arteriolar aferente y reducción de la excreción de urato.
<b>Ácido acetilsalicílico (dosis bajas)</b>	Aumento de la reabsorción y reducción de la excreción de ácido úrico.
<b>Quimioterapia citotóxica</b>	Lisis masiva de células tumorales.
<b>Sustitutos de la glucosa en nutrición parenteral</b> fructosa  xilitol	Aumento del tiempo de renovación y de la síntesis de nucleótidos; aumento de la reabsorción tubular de ácido úrico. Incremento de la degradación de purinas; aumento de la producción de lactato.
<b>Infusión de lactato</b>	Incremento de la reabsorción de ácido úrico.
<b>Testosterona</b>	Incremento de la reabsorción de ácido úrico.
<b>Otros</b> ticagrelor retinoides (acitretina, isotretinoína) topiramato teriparatida levodopa filgrastim sildenafil ivabradina, ritonavir, didanosina, interferón+ribavirina <sup>5</sup> , sofosbuvir+ribavirina, <sup>6</sup> amfotericina B, aliskiren <sup>7</sup> , teofilina	Aumento de la síntesis de ácido úrico y reducción de la secreción. <sup>8</sup> Incremento de la producción de ácido úrico. <sup>9</sup> Inhibición de la anhidrasa carbónica. <sup>10</sup> Aumento de las concentraciones de hormona paratiroidea. <sup>11</sup> Disminución de la excreción de ácido úrico. Incremento del tiempo de renovación mieloide. Posible papel de la inhibición fosfodiesterasa 5. <sup>12</sup> Desconocido.

porina a más de un 80% en la era posciclosporina. La ciclosporina puede causar una forma acelerada de gota, incluso con la formación de tofos en un periodo relativamente corto y en zonas inusuales (tejidos blandos, intraespinales y articulación sacroilíaca). La artritis gotosa se desarrolla en un 4-10% de los pacientes tratados con ciclosporina. El periodo desde el trasplante hasta el primer episodio de gota es de pocos meses. En comparación con los pacientes con hiperuricemia sin gota, los que presentan episodios de gota inducida por ciclosporina suelen ser hombres, tratados con diuréticos y con una alteración renal más avanzada.

El **tacrolimús**, otro inhibidor de la calcineurina, también puede causar hiperuricemia en trasplantados renales.<sup>3</sup>

## ■ Ácido acetilsalicílico a dosis bajas

A dosis bajas (de 60 a 300 mg al día), el ácido acetilsalicílico (AAS) reduce la excreción de ácido úrico y puede producir hiperuricemia, mientras que a dosis más altas es uricosúrico porque inhibe la reabsorción. La hipoalbuminemia y el tratamiento concomitante con diuréticos aumentan los efectos del AAS sobre la retención renal de ácido úrico.<sup>3</sup>

## ■ Quimioterapia citotóxica

Los citotóxicos pueden producir síndrome de lisis tumoral, una emergencia oncológica caracterizada por una disrupción masiva de las células tumorales y un vertido de material intracelular en la sangre que causa hiperuricemia y anomalías electrolíticas (hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia y acidosis metabólica). La liberación de nucleótidos de purina y ácidos

nucleicos celulares por estos fármacos induce la producción de ácido úrico y puede dar lugar a un marcado incremento de las concentraciones de ácido úrico en sangre, que en algunos casos puede causar nefropatía aguda por ácido úrico. La hiperuricemia inducida por citotóxicos es la hiperuricemia de causa farmacológica más grave. Se suele producir en las 48-72 horas posteriores al inicio del tratamiento, y se asocia a una mortalidad elevada, probablemente por el retraso en la presentación y en el diagnóstico. De hecho, si se identifica demasiado tarde o no se diagnostica, puede causar la muerte en un 20-50% de casos. Aunque el síndrome de lisis tumoral suele asociarse a la quimioterapia citotóxica, también puede producirse después del tratamiento con dexametasona, ácido zoledrónico, talidomida y nuevos quimioterápicos, como el bortezomib, el rituximab y el ibrutinib.<sup>3</sup>

## ■ Prevención y tratamiento

A pesar de la falta de guías sobre cómo prevenir la hiperuricemia inducida por medicamentos, en los pacientes tratados con fármacos que se sabe que la producen se recomienda mantener una **hidratación adecuada** y determinar periódicamente las concentraciones de ácido úrico, así como vigilar la aparición de síntomas que podrían preceder al inicio de gota.

Las medidas preventivas del síndrome de lisis tumoral incluyen la hidratación y el tratamiento con alopurinol o rasburicasa en los pacientes de mayor riesgo, y una vigilancia estrecha en los pacientes de bajo riesgo.

En caso de hiperuricemia asintomática, sobre todo con diuréticos, raramente es necesario el tratamiento para reducir

las concentraciones de ácido úrico. Sin embargo, en pacientes hipertensos con antecedentes personales o familiares de gota, el tratamiento con diuréticos puede agravar un episodio de gota. En caso de gota, la decisión de continuar el tratamiento y/o iniciar uno con hipouricemiante (alopurinol o un uricosúrico) debe ser individualizada.

En caso de síntomas, la retirada del fármaco sospechoso debe basarse en una evaluación de la relación beneficio-riesgo. Cuando se dispone de un tratamiento alternativo, se puede sustituir por un fármaco que no cause hiperuricemia y evitar, así, una cascada terapéutica. Pero si el fármaco sospechoso no puede suspenderse porque es necesario, se recomienda una vigilancia estrecha de las concentraciones de ácido úrico y, en algunos casos, puede ser necesario tratamiento hipouricemiante.

## ■ Conclusión

La hiperuricemia y la gota inducida por fármacos son un problema emergente y cada vez más frecuente en la práctica clínica. Varios fármacos pueden aumentar las concentraciones de ácido úrico por diversos mecanismos. En los pacientes tratados con estos fármacos se recomienda mantener una hidratación adecuada y vigilar las concentraciones plasmáticas de ácido úrico.

# Información pública sobre notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a medicamentos ■

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha puesto a disposición de los profesionales sanitarios y otros ciudadanos, por medio de su [web](#), información sobre los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano notificados en España desde 1983.<sup>1</sup>

Cuando un profesional sanitario o un ciudadano notifica una sospecha de reacción adversa mediante el sistema de notificación espontánea del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), los datos se registran en una base de datos nacional llamada FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas). Con la información aportada en las notificaciones y por medio de un análisis adecuado de los casos notificados, se contribuye a un mejor conocimiento de la seguridad de los medicamentos una vez se comercializan.

La información reunida se hace pública para dar cumplimiento a la legislación vigente en farmacovigilancia y para dar visibilidad y transparencia al programa de notificación, ya que se dispone de estos datos gracias a la colaboración de los notificadores.

El informe publicado presenta el número total de casos notificados de sospechas de reacciones adversas a me-

## Bibliografía

1. Diego L, Robert L. Hiperuricèmia i tractament farmacològic de la gota. Butll Inf Ter. [Internet] 2019 [citado 25 de junio de 2019]; 30:8-13. Disponible en: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/butlletins/butlleti\\_informacio\\_terapeutica/documents/arxiu/BIT-vol\\_30\\_n2\\_Hiperuricemia-i-tractament-farmacologic-de-la-gota.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxiu/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 [citado 25 de junio de 2019]. Disponible en: [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. Hepatol 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.

dicamentos, clasificados por grupos de edad y sexo del paciente, así como la distribución de casos por reacción adversa individual y agrupadas según el órgano o sistema afectado. Además de los datos globales, también se pueden consultar por principio activo o combinaciones de principios activos que contienen los medicamentos disponibles en España. La información disponible se actualizará trimestralmente.

Para interpretar correctamente los datos consultados, se debe leer con atención la información aportada a la web y, sobre todo, hay que tener en cuenta que **no debe utilizarse para tomar decisiones terapéuticas**, dado que se trata de casos en los que solo se sospecha que el medicamento puede estar relacionado con la reacción adversa. También hay que destacar algunos aspectos prácticos:

- Solo se muestra información de casos de reacciones adversas a medicamentos que han sido **sospechadas y notificadas espontáneamente**; por tanto, el número de notificaciones equivale a la **frecuencia de notificación** y no a la frecuencia con la que se presenta una determinada reacción adversa.
- Cuando se consulta un determinado fármaco por principio activo, el filtro que se aplica es la descripción clínica de sustancia activa (DCSA); por tanto, si buscamos casos por un único principio activo, el resultado solo considera los notificados como monofármacos; y cuando consultamos una determinada combinación de principios activos, el resultado solo incluye los casos en los que el fármaco sospechoso corresponde a la combinación.

## Bibliografía

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 [citado 25 de junio de 2019]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas>

# Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS ■

## Textos completos de estas comunicaciones

Nota informativa (fecha y vínculo)	Riesgos	Recomendaciones
<p><b>Carbimazol (Neo-tomizol®) y tiamazol (Tirodril®): riesgo de pancreatitis aguda y nuevas recomendaciones sobre anticoncepción durante el tratamiento</b> 5 de febrero de 2019 <a href="#">Alerta de seguridad con referencia 2019007</a> <a href="#">Más información</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Riesgo de pancreatitis aguda:</b> la mayoría de los pacientes mejoraron al retirarles el fármaco, pero en algunos reapareció al reintroducirlo, con un tiempo de latencia más corto.</li> <li>■ <b>Riesgo de malformaciones congénitas</b> (aplasia cutánea congénita, malformaciones craneofaciales, onfalocelo, atresia esofágica, anomalía del conducto onfalomesentérico y defecto del tabique ventricular) con su uso durante el embarazo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ En caso de pancreatitis, interrumpir el tratamiento con carbimazol o tiamazol y no reiniciarlo.</li> <li>■ Evitar su uso durante el embarazo y, en caso de que sea imprescindible, utilizar la mínima dosis y realizar una estrecha vigilancia materna, fetal y neonatal. Hay que advertir a las mujeres en edad fértil que deben utilizar una contracepción eficaz durante el tratamiento y consultar con el médico la planificación de un embarazo.</li> </ul>
<p><b>Uso de elvitegravir/cobicistat durante el embarazo: riesgo de fracaso terapéutico y transmisión de la infección por VIH de madre a hijo</b> 26 de marzo de 2019 <a href="#">Alerta de seguridad con referencia 2019024</a></p>	<p>En un análisis de los datos farmacocinéticos de un estudio en mujeres embarazadas se ha observado <b>menos exposición al cobicistat y al elvitegravir durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo</b> en comparación con el periodo posparto.</p>	<p>No iniciar ningún tratamiento con esta combinación durante el embarazo y cambiar a un tratamiento alternativo.</p>
<p><b>Alemtuzumab (Lemtrada®): restricciones de uso provisionales por motivos de seguridad</b> 12 de abril de 2019 <a href="#">Alerta de seguridad con referencia 2019032</a></p>	<p>A raíz de casos graves de <b>reacciones adversas cardiovasculares y reacciones de mecanismo inmunitario (hepatitis autoinmune, linfocitosis hemofagocítica)</b> asociadas al uso del alemtuzumab, se ha iniciado una revisión sobre el balance beneficio-riesgo en las indicaciones autorizadas.</p>	<p>Restringir su indicación, monitorizar las constantes vitales antes y durante la perfusión, y vigilar la función hepática durante el tratamiento. Evaluar con urgencia a los pacientes que presenten síntomas de una linfocitosis hemofagocítica e informarlos de que, en caso de que aparezcan, soliciten atención médica inmediata.</p>
<p><b>Tofacitinib (▼Xeljanz®): restricciones provisionales de uso por motivos de seguridad.</b> 17 de mayo de 2019 <a href="#">Alerta de seguridad con referencia 2019048</a></p>	<p>Los resultados preliminares de un estudio en curso han mostrado un incremento del <b>riesgo de embolia pulmonar y de mortalidad global</b> en pacientes de 50 años o más con artritis reumatoide y al menos un factor de riesgo cardiovascular, tratados con 10 mg de tofacitinib dos veces al día. Se ha iniciado una revisión del balance beneficio-riesgo del tofacitinib en las indicaciones autorizadas.</p>	<p>Se contraindica el uso de 10 mg 2 veces al día en pacientes con alto riesgo de embolia pulmonar, que presenten uno o más de los siguientes factores de riesgo: insuficiencia cardíaca, trastornos hereditarios de la coagulación, antecedentes de tromboembolismo venoso (TVP o embolia pulmonar), uso de anticonceptivos hormonales combinados o de terapia hormonal sustitutiva, neoplasia o cirugía mayor reciente.</p>
<p><b>Anticoagulantes orales directos (apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán): no recomendados en pacientes con síndrome antifosfolipídico y antecedentes de trombosis</b> 20 de mayo de 2019 <a href="#">Alerta de seguridad con referencia 2019050</a></p>	<p>Los resultados de un estudio muestran que en <b>pacientes con síndrome antifosfolipídico (SAF) y antecedentes de trombosis la administración de rivaroxabán aumenta el riesgo de eventos trombóticos</b>. Este riesgo también se podría ver aumentado con otros anticoagulantes directos (ACOD), por un efecto de grupo.</p>	<p>No administrar rivaroxabán (▼Xarelto®), apixabán (Eliquis®), edoxabán (▼Lixiana®), ni dabigatrán (Pradaxa®) en pacientes con SAF y antecedentes de trombosis, especialmente si son positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos antibeta 2 glicoproteína).</p>
<p><b>Prolia® (DENOSUMAB): posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples después de suspender el tratamiento</b> 5 de junio de 2019 <a href="#">Alerta de seguridad con referencia 2019055</a></p>	<p>Los casos descritos de fracturas vertebrales, algunas múltiples, diagnosticadas a partir de seis meses tras la última dosis de denosumab apuntan a un <b>riesgo aumentado de fracturas después de suspender el tratamiento con denosumab</b>.</p>	<p>Considerar este posible riesgo antes de iniciar un tratamiento con Prolia® (denosumab) y utilizarlo solo en pacientes con alto riesgo de fracturas.</p>
<p><b>Febuxostat: no recomendado en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular</b> 17 de junio de 2019 <a href="#">Alerta de seguridad con referencia 2019060</a></p>	<p>El ensayo clínico CARES, en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular, ha mostrado un <b>aumento significativo del riesgo de mortalidad por cualquier causa y cardiovascular</b> en el grupo tratado con febuxostat.</p>	<p>Evitar el uso de febuxostat en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular grave (infarto de miocardio, ictus o angina de pecho inestable), excepto en aquellos casos en los que no se pueda utilizar una terapia alternativa.</p>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

**Comité editorial** Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Anna Jambriña, Maria Perelló, 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 y 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>