

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 18, núm. 3 • maig - juny 2020



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Pèrdua d'audició induïda per fàrmacs
- Comunicacions sobre riscos de medicaments notificades per l'AEMPS

## Pèrdua d'audició induïda per fàrmacs ■

L'ús de medicaments ototòxics es pot associar a un deteriorament temporal o permanent de l'orella interna, a causa d'una alteració funcional i/o degeneració cel·lular dels teixits coclears i/o vestibulars. Es manifesta per trastorns auditius (pèrdua d'audició neurosensorial, acúfens) i/o de l'equilibri (mareig, vertigen), els quals poden aparèixer de forma immediata o progressiva i ser reversibles o irreversibles. Diferents factors poden augmentar el risc d'ototoxicitat, com l'edat, la disfunció prèvia de l'orella interna, factors genètics, la deshidratació, la insuficiència renal –molts fàrmacs ototòxics s'eliminen per via renal– o l'ús de fàrmacs ototòxics. La pèrdua auditiva afecta la qualitat de vida i la comunicació interpersonal; per això és important que se'n faci una identificació i intervenció precoç, perquè sovint hi ha un retard en el diagnòstic. En els infants, fins i tot una pèrdua auditiva mínima pot dificultar el desenvolupament de la parla, el llenguatge i el coneixement i donar lloc a un baix rendiment escolar i psicosocial. En aquest número es revisen els principals fàrmacs implicats en la pèrdua auditiva.

### ■ Polimorfismes genètics

Algunes variants genètiques s'han relacionat amb

més predisposició a desenvolupar ototoxicitat, però l'àmplia variació fenotípica en dificulta la identificació.<sup>1</sup> En un estudi de predictors d'ototoxicitat induïda per cisplatí es conclou que la catecol-O-metiltransferasa (COMT) i el transportador d'extrusió de múltiples fàrmacs i toxines [MATE]1 s'han associat a la pèrdua auditiva induïda per cisplatí i que el seu genotipatge pot ser una estratègia per mitigar-la.<sup>2</sup> En un altre estudi en infants, la deleció del gen GSTT1 –rs1695 i rs1799793– pot constituir possibles predictors d'ototoxicitat induïda pel platí.<sup>3</sup>

Una altra variant genètica –la mutació A1555G en el genoma mitocondrial– s'ha relacionat amb un augment del risc d'ototoxicitat per aminoglucòsids. Entre els pacients que han presentat ototoxicitat per aminoglucòsids, un 10-33% eren portadors d'aquesta mutació, en comparació amb el 0,2% que s'observa en la població general.<sup>4</sup>

### ■ Fàrmacs ototòxics

L'ototoxicitat induïda per fàrmacs es pot presentar en tots els grups d'edat. Pel que fa a la seva incidència, en alguns estudis l'ototoxicitat per cisplatí s'ha descrit en un 23-50% en adults i fins a un 60% en infants;<sup>5</sup> per aminoglucòsids, en un 63%, i per furosemida, en un 6-7%.<sup>1</sup> Nombrosos fàrmacs poden ser ototòxics. Entre els implicats en pèrdua d'audició s'inclouen els antiinfecciosos (aminoglucòsids), antineoplàstics (cisplatí), diürètics de nansa (furosemida) i macròlids i salicilats, entre d'altres (taula 1).<sup>6</sup>

**Taula 1. Principals medicaments ototòxics**

Medicament		Tipus d'ototoxicitat	
		Coclear	Vestibular
<b>Antibiòtics</b>			
Aminoglucòsids	amikacina, estreptomina, gentamicina, kanamicina, neomicina, tobramicina	X	X
Glicopèptids	vancomicina	X	
Macròlids	eritromicina, azitromicina	X	X
<b>Antineoplàstics</b>			
Derivats del platí	carboplatí, cisplatí, oxaliplatí	X	X
Citostàtics. Alcaloides aïllats de <i>Vinca rosea</i> i anàlegs	vinblastina, vincristina		X
Salicilats		X	
Diürètics de nansa	àcid etacrínic, furosemida, torasemida, bumetanida	X	
<b>Altres</b>	Inhibidors de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil, tadalafíl, vardenafíl), antipalúdics (cloroquina, hidroxiclo-roquina, quinina, mefloquina, artemèter), antifúngics (amfotericina B, itraconazole, terbinafina), interferons, boceprevir, vacunes, talidomida, bortezomib.		

Els **aminoglucòsids** poden afectar l'audició, l'equilibri o ambdues coses, i sovint produeixen efectes irreversibles.<sup>7</sup> La seva ototoxicitat es manifesta pocs dies o setmanes després d'haver iniciat el tractament i, de vegades, comença amb acúfens. Afecten sobretot les cèl·lules ciliades externes basals i l'estria vascular, així com les neurones de gangli espiral. En conseqüència, la pèrdua auditiva d'alta freqüència precedeix la pèrdua auditiva en freqüències més baixes, que normalment es consideren importants per a la identificació de la parla. Les gotes òtiques amb aminoglucòsids també poden ser ototòxiques. La toxicitat auditiva i renal d'aquests fàrmacs justifica que se'n limiti l'ús en les infeccions greus –amb una durada al més curta possible– i es vigilin els factors de risc.

Els antibiòtics **glicopèptids**, com la **vancomicina**, tenen una ototoxicitat que depèn de la dosi que se n'administri, i de vegades és irreversible. S'han descrit acúfens i pèrdua auditiva neurosensorial amb l'administració de vancomicina, tot i que els resultats dels estudis preclínic han estat contradictoris.<sup>8</sup>

Altres antibiòtics, com els **macròlids**, poden provocar pèrdua d'audició, acúfens i vertigen. S'ha descrit pèrdua auditiva neurosensorial amb l'administració oral i intravenosa de macròlids, tant en dosis habituals com elevades. En alguns estudis en animals es va observar un efecte dels macròlids sobre les cèl·lules ciliades externes. L'ototoxicitat depèn de la dosi i es manifesta en forma d'una hipoacúsia simètrica bilateral, 2-7 dies després d'haver iniciat el tractament, i en la majoria de casos es resol 1-3 setmanes després de suspendre'l. En una revisió sistemàtica, aquesta pèrdua auditiva va ser irreversible en 6 dels 78 casos detectats –malgrat la interrupció de l'ús del macròlid i el tractament amb corticoides orals– i reversible en 70 casos, els quals van millorar en hores o dies.<sup>9</sup>

Els tractaments **antineoplàstics** a base de **platí**, sobretot el cisplatí, i, en menys grau, el carboplatí i l'oxaliplatí, afecten les cèl·lules ciliades de la còclea. L'ototoxicitat per cisplatí depèn de la dosi –individual i acumulada– i la durada.<sup>10</sup> En una cohort d'infants amb càncer es van descriure canvis ototòxics en un 45% dels tractats amb cisplatí i en un 17% dels tractats amb carboplatí.<sup>11</sup> En una altra revisió, un 60-70% dels pacients pediàtrics van presentar ototoxicitat induïda per cisplatí; i un 80-90%, quan s'utilitzava la combinació de cisplatí i carboplatí.<sup>12</sup>

Altres antineoplàstics, com la **vinblastina** i la **vincristina**, sembla que són menys propensos a produir pèrdua d'audició, ja que només se n'han descrit alguns casos. S'han notificat casos de dany vestibular i auditiu del vuitè nervi cranial, que pot produir sordesa total o parcial, temporal o permanent, i alteracions de l'equilibri, com mareig, nistagme i vertigen.

Els **salicilats** a dosis altes poden induir una pèrdua auditiva lleu o moderada. L'ototoxicitat per salicilats s'ha atribuït a la inhibició de la ciclooxigenasa. A més, la disminució de les prostaglandines i l'augment dels leucotriens produeix vasoconstricció i reducció del flux sanguini coclear, augment de la permeabilitat i reducció de la mobilitat de les cèl·lules ciliades. L'ototoxicitat que produeix és bilateral i simètrica, i va acompanyada d'acúfens. És reversible 24-72 hores després d'haver interromput el tractament, tot i que pot produir una pèrdua auditiva permanent.<sup>13</sup>

Els **diürètics de nansa** s'han relacionat amb pèrdua auditiva transitòria, depenent de la dosi, a través d'una reducció reversible del potencial endococlear. A més, els diürètics de nansa poden potenciar l'ototoxicitat produïda pel cisplatí i els aminoglucòsids. Es recomana evitar-ne l'administració conjunta.

Els **inhibidors de la fosfodiesterasa 5** (sildenafil, tadalafil, vardenafil) s'han associat a alguns casos de sordesa neurosensorial brusca, parcial o total, des de la primera dosi, sovint unilateral i irreversible i, de vegades, acompanyada d'acúfens i vertigen, però no se'n coneix el mecanisme.<sup>6,14</sup>

S'han notificat alguns casos de trastorns auditius amb altres fàrmacs, com antifúngics (amfotericina B, itraconazole, terbinafina), antipalúdics (quinina, cloroquina, mefloquina, artemèter), interferons, bocceprevir, vacunes (xarampió, parotiditis, hepatitis B), talidomida, bortezomib, entre d'altres.

## ■ Estudis de farmacovigilància

En un estudi a partir de la base de dades de farmacovigilància francesa de casos notificats de pèrdua auditiva, entre 2007 i 2017 es va identificar ototoxicitat per a 68 medicaments, i els principals grups terapèutics implicats van ser els antineoplàstics (n=240), antiinfecciosos sistèmics (n=182), immunosupressors (n=42), diürètics de nansa (n=26) i salicilats (n=26). També es van identificar casos d'ototoxicitat amb medicaments que no s'havien associat a pèrdua auditiva (senyals): azacitidina, algunes vacunes, nevirapina, leflunomida i l'associació de panitumumab amb vandetanib.<sup>15</sup>

En un altre estudi a partir del sistema italià de notificació espontània de sospites de reaccions adverses, entre 2001 i 2017 es van identificar riscos significatius d'hipoacúsia amb claritromicina, azitromicina, vancomicina, metotrexat, pemetrexed, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, rituximab, interferó alfa-2b, talidomida i deferasirox.<sup>16</sup>

A partir de la base de dades de notificacions del Japó, es van associar a riscos significatius de pèrdua auditiva els compostos de platí, sulfamides, interferó, antivírics per al tractament de l'hepatitis C, altres aminoglucòsids, derivats de carboxamida, macròlids i vacunes pneumocòcciques. Els autors recomanen vigilar de prop els pacients tractats amb aminoglucòsids durant almenys dues setmanes; i als tractats amb compostos de platí, sulfamides, interferons i antivírics per a l'hepatitis C cal fer-los un seguiment estricte durant almenys diversos mesos.<sup>17</sup>

## ■ Mesures preventives i de protecció de l'audició

L'avaluació del perfil de risc d'ototoxicitat de cada pacient prèvia al tractament pot estimar la dosi probable que produeix un canvi auditiu significatiu, segons els criteris de l'*American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA).<sup>18</sup> El tiosulfat de sodi, l'amifostina i l'N-acetilcisteïna, avaluats per a la protecció de l'audició amb cisplatí en assaigs clí-

nics, han mostrat que redueixen la pèrdua auditiva induïda per cisplatí, però també en poden reduir l'eficàcia.<sup>19</sup>

## ■ Conclusió

Diversos fàrmacs poden ser causa de pèrdua auditiva per ototoxicitat, amb fort impacte sobre la comunicació i la qualitat de vida dels pacients. A fi de limitar-ne el risc, es recomana realitzar una anamnesi acurada als pacients per poder identificar els susceptibles i fer-los proves auditives abans d'iniciar el tractament, amb controls periòdics posteriors. La sospita de pèrdua d'audició causada per un fàrmac pot requerir suspendre el tractament i, en aquest sentit, és important notificar aquests casos al Centre de Farmacovigilància de Catalunya a [www.targetagoga.cat](http://www.targetagoga.cat).

## Bibliografia

1. Ganesan P, Schmiedge J, Manchiaiah V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaraman PP. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. *J Audiol Otol.* 2018;22:59-68.
2. Teft WA, Winquist E, Nichols AC, Kuruvilla S, Richter S, Parker C, et al. Predictors of cisplatin-induced ototoxicity and survival in chemoradiation treated head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2019;89:72-78.
3. Lui G, Bouazza N, Denoyelle F, Moine M, Brugières L, Chastagner P, et al. Association between genetic polymorphisms and platinum-induced ototoxicity in children. *Oncotarget.* 2018;9:30883-93.
4. Lanvers-Kaminsky C, Zehnhoff-Dinnesen AA, Parfitt R, Ciarimboli G. Drug-induced ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and protective strategies. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101:491-500.
5. Wei M, Yuan X. Cisplatin-induced Ototoxicity in Children With Solid Tumor. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41:e97-e100.
6. Pertes d'audition d'origine médicamenteuse. *Rev Prescrire.* 2014;34(368):428-35.
7. Campbell K C M, Le Prell C G. Drug-Induced Ototoxicity: Diagnosis and Monitoring. *Drug Saf.* 2018;41:451-64.
8. Forouzes A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:483-6.
9. Ikeda AK, Prince AA, Chen JX, Lieu JEC, Shin JJ. Macrolide-associated sensorineural hearing loss: A systematic review. *Laryngoscope.* 2018;128:228-36.
10. Langer T, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, Meitert J, Zolk O. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34:458-69.
11. Clemens E, de Vries AC, Pluijm SF, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Tissing WJ, Loonen JJ, et al; DCOG-LATER, The Netherlands. Determinants of ototoxicity in 451 platinum-treated Dutch survivors of childhood cancer: A DCOG late-effects study. *Eur J Cancer.* 2016;69:77-85.
12. Brooks B, Knight K. Ototoxicity monitoring in children treated with platinum chemotherapy. *Int J Audiol.* 2018;57(sup4):S34-S40.
13. Cazals Y. Auditory sensori-neural alterations induced by salicylate. *Prog Neurobiol.* 2000;62:583-631.
14. Yafi FA, Sharlip ID, Becher EF. Update on the Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev.* 2018;6:242-52.
15. Favrelière S, Delaunay P, Lebreton JP, Rouby F, Atzenhoffer M, Lafay-Chebassier C, et al. Drug-induced hearing loss: a case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020;34:397-407.
16. Barbieri MA, Cicala G, Cutroneo PM, Mocciano E, Sottosanti L, Freni F, et al. Ototoxic Adverse Drug Reactions: A Disproportionality Analysis Using the Italian Spontaneous Reporting Database. *Front Pharmacol.* 2019;10:1161.
17. Tanaka M, Hasegawa S, Nakao S, Shimada K, Mukai R, Matsumoto K, et al. Analysis of drug-induced hearing loss by using a spontaneous reporting system database. *PLoS One.* 2019;14:e0217951.
18. Konrad-Martin D, Reavis KM, McMillan G, Helt WJ, Dille M. Proposed comprehensive ototoxicity monitoring program for VA healthcare (COMP-VA). *J Rehabil Res Dev.* 2014;51:81-100.
19. Laurell G. Pharmacological intervention in the field of ototoxicity. *HNO.* 2019;67:434-39.

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

Textos complets d'aquestes comunicacions.

Nota informativa (data i vincle)	Riscos	Recomanacions
<p><b>Fluorouracil, capecitabina, tegafur i flucitosina en pacients amb déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa</b></p> <p>11 de maig de 2020</p> <p><a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2020034</a></p>	<p>Els pacients tractats amb dihidropirimidines (capecitabina, 5-fluorouracil, tegafur), amb déficit complet o parcial de l'activitat de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), tenen més risc de reaccions adverses greus (estomatitis, diarrea, neutropènia i reaccions neurològiques), sobretot en pacients amb déficit complet de l'enzim, que poden resultar mortals.</p>	<p>Es recomana fer proves de genotip/fenotip abans d'iniciar tractament amb 5-fluorouracil, capecitabina o tegafur.</p> <p>L'administració d'aquests fàrmacs està contraindicada en pacients amb déficit complet de DPD. En pacients amb déficit parcial de DPD, cal iniciar amb una dosi més baixa. Si no hi ha alternativa de tractament, cal monitorar les concentracions de fluorouracil, en la mesura del possible. Aquesta recomanació no és aplicable a la capecitabina perquè no hi ha una bona correlació entre els nivells plasmàtics i la toxicitat. Atès que, generalment, no es pot posposar el tractament amb flucitosina, cal fer les proves de genotip/fenotip quan es presenti o se sospiti toxicitat.</p>
<p><b>Cloroquina/Hidroxicloroquina: actualització sobre precaucions i vigilància de possibles reaccions adverses en pacients amb COVID-19</b></p> <p>14 de maig de 2020</p> <p><a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2020038</a></p>	<p>Poden ocasionar trastorns del ritme cardíac, específicament, allargament de l'interval QT. Aquest risc augmenta quan s'administren a dosis elevades i quan es donen amb altres fàrmacs que també allarguen l'interval QT, com l'azitromicina.</p> <p>Poden aparèixer trastorns neuropsiquiàtics greus (agitació, insomni, confusió, mania, al·lucinacions, paranoia, depressió, catatonia, psicosi, intent de suïcidi o suïcidi consumat).</p>	<p>No s'aconsella la combinació de cloroquina o d'hidroxicloroquina amb altres fàrmacs que allarguin l'interval QT, sobretot en pacients amb factors de risc de QT llarg. En cas que s'administren, cal fer una vigilància estreta i informar els pacients del risc i dels símptomes.</p> <p>S'ha d'extremar la precaució i vigilar l'aparició de canvis de comportament en pacients tractats amb cloroquina/hidroxicloroquina. Cal advertir els pacients i familiars d'aquest risc.</p>
<p><b>Error en la reconstitució i administració de medicaments amb leuprorelina d'alliberació prolongada en el tractament del càncer de pròstata</b></p> <p>18 de maig de 2020</p> <p><a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2020043</a></p>	<p>S'han descrit casos d'errors en el procés de reconstitució i administració de medicaments que contenen leuprorelina d'alliberació prolongada. Són més freqüents amb l'especialitat Eligard®, per la complexitat de la reconstitució. Poden provocar l'administració d'una dosi més baixa del medicament.</p>	<p>Es recomana que la preparació i l'administració del medicament només la facin professionals amb experiència, i amb seguiment estricte de les instruccions.</p> <p>Davant d'una sospita o confirmació d'un error en la preparació del medicament, se seguirà el pacient per descartar-ne una possible manca d'eficàcia.</p>
<p><b>Medicaments antihipertensius que actuen sobre l'eix renina-angiotensina i infecció per la COVID-19</b></p> <p>25 de maig de 2020 (actualitzat 10 de juny)</p> <p><a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2020045</a></p>	<p>Tot i que algunes publicacions suggereixen que els IECA i ARA II podrien ser un factor de risc de gravetat de la infecció per la COVID-19, o que els ARA II podrien actuar com a protectors, no hi ha evidències clíniques que justifiquin canvis en els pacients tractats amb aquests medicaments.</p>	<p>Es recomana no modificar els tractaments amb IECA i ARA II en pacients amb la COVID-19.</p> <p>En pacients amb infecció greu o sèpsia per COVID-19, cal que es donin els antihipertensius d'acord amb les guies clíniques i la situació hemodinàmica del pacient.</p>
<p><b>Informació sobre la COVID-19</b></p> <p><a href="#">Sospites de reaccions adverses notificades amb tractaments per a la COVID-19</a></p> <p>14 de maig de 2020 (darrera actualització 3 d'agost de 2020)</p>	<p>L'AEMPS publica, de forma periòdica, un informe elaborat de les sospites de reaccions adverses notificades amb tractaments utilitzats en la COVID-19 i les troballes més rellevants.</p>	<p>La informació disponible sobre l'ús dels medicaments per tractar la COVID-19 és molt escassa i és de vital importància obtenir informació precoç sobre la seguretat d'aquests tractaments.</p> <p>Es recomana notificar les sospites de reaccions adverses relacionades amb els tractaments utilitzats en la COVID-19.</p>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

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

Agraïments Lina María Leguizamo

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>