



Índice

1. Tendinopatías por quinolonas
2. Neuropatía periférica por estatinas
3. Isquemia arterial periférica vasoespástica por metisergida en pacientes VIH
4. Noticias sobre seguridad de medicamentos
 - 4.1. Seguridad de Insulina glargina (Lantus®) (29/06/2009 y 01/09/2009)
 - 4.2. Dextropropoxifeno (Deprancol®): propuesta de suspensión de comercialización en Europa (25/06/2009)
 - 4.3. Posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones (03/06/2009)

Suscripción gratuita en:

<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva.
Carmen Ibáñez Ruiz

Tendinopatías por quinolonas

1

El primer caso publicado de tendinitis por quinolonas estaba asociado a norfloxacino¹. Las pruebas de que las quinolonas producen tendinitis se sustentan en los múltiples **casos notificados** desde entonces y en **estudios con diseño de casos y controles**²⁻⁴.

El riesgo de tendinopatía por quinolonas en adultos se estima en 1 de cada 10.000 pacientes tratados⁵, pero se han identificado riesgos de entre el 6% al 22% en pacientes receptores de trasplantes sólidos⁶. Se estima que entre el 2 al 6% de todas las rupturas de tendón de Aquiles en mayores de 60 años están producidas por quinolonas⁷. La edad, la insuficiencia renal y el tratamiento con corticoides incrementan de forma notable el riesgo de tendinitis por quinolonas³.

El número de notificaciones espontáneas de tendinitis por quinolonas se ha ido incrementando progresivamente en todo el mundo⁸.

Las quinolonas son antibióticos de amplio espectro, lo que justifica que en la mayoría de las guías aparezcan como antibióticos que se pueden utilizar en un amplio abanico de situaciones, pero en ninguna de ellas son el tratamiento empírico de elección, si exceptuamos el subgrupo de pacientes con reagudización de bronquitis crónica que presentan factores de riesgo de infección por enterobacterias o pseudomonas, es decir, pacientes con varios cursos de FEV1 menor del 35% o enfermedad clínicamente muy avanzada o con tratamiento corticoide oral o en los que haya fracasado el tratamiento empírico inicial⁹.

En los últimos años en el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid se ha producido un incre-

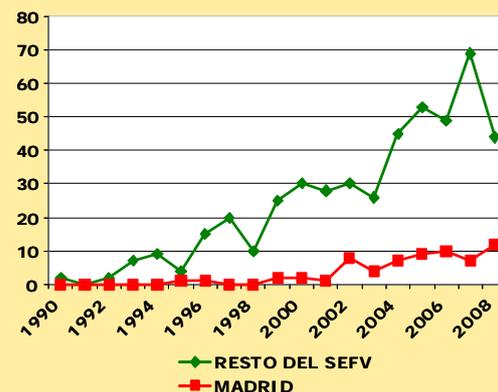
mento del número de notificaciones espontáneas de tendinopatías con quinolonas y **este artículo analiza si este incremento se produce en todo el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H), si es paralelo a un incremento en el uso de quinolonas y si se observa también un incremento del número de ingresos hospitalarios con rotura tendinosa no traumática en la Comunidad de Madrid.**

Notificaciones espontáneas de tendinopatías por quinolonas

La primera tendinopatía por quinolonas notificada al SEFV-H se produce en 1990. Hasta el 25 de junio de 2009 se han notificado espontáneamente 548 tendinopatías por quinolonas, en 36 se notifica ruptura de tendón, 72 casos (15%) desde la Comunidad de Madrid, con 4 rupturas tendinosas. Como puede apreciarse en la Figura 1 el incremento de noti-

Figura 1

Tendinopatías (HLT trastornos tendinosos) asociadas a quinolonas, notificadas espontáneamente al Centro de Madrid y al resto de Centros del Sistema Español de Farmacovigilancia (por año de la tendinopatía)



ficación que se observa en Madrid también se observa en el resto del SEFV-H.

En FEDRA se registran tendinopatías en el 0,4% de los casos notificados espontáneamente con cualquier medicamento. Con levofloxacino se han notificado tendinopatías en 280 (24%) de las 1.171 sospechas de RAM notificadas con esta quinolona, con ciprofloxacino 145 (9%) de 1.622, con moxifloxacino 29 (2,5%) de 1.174, con pefloxacino 9 (23%) de 39, con norfloxacino 8 (2%) de 404 y con ofloxacino 8 (3%) de 286. La mitad de los pacientes tienen 68 o más años, rango (9 a 95), 3 pacientes con tendinopatía por quinolonas tienen 14 o menos años de edad. Son varones 349 (66%) de los pacientes. Se habían recuperado de la tendinopatía o estaban recuperándose en el momento de la notificación 318 (60%), no se habían recuperado 86 (16%), se recuperaron pero con secuelas 19 (3,6%) y el desenlace es desconocido en 124 (23%).

Utilización de quinolonas

En la Figura 2 aparecen representados los **datos de utilización de antibióticos** en la Comunidad de Madrid, expresados en Dosis Diaria Definida por mil Habitantes y Día. Se observa que levofloxacino es el antibiótico que más ha aumentado su utilización a lo largo de los 6 últimos años. En número de pacientes ha pasado de 1.816 menores de 15 años y 25.674 adultos en 2003 a 2.422 menores de 15 años y 74.674 adultos tratados con levofloxacino en 2008.

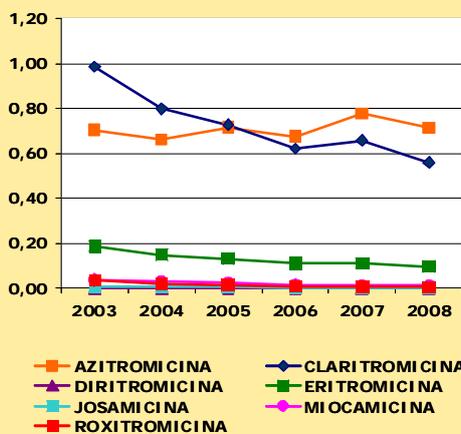
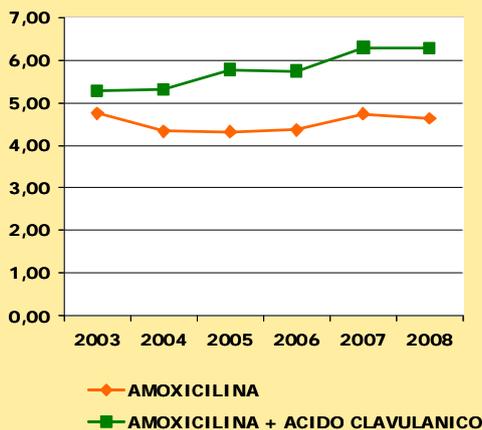
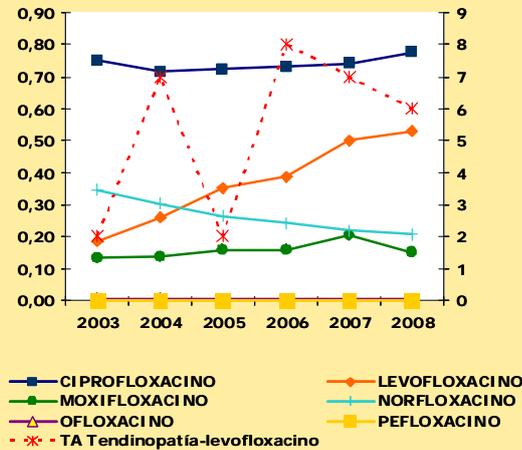
En la primera gráfica de esta figura, en rojo, está representado el número de tendinopatías (eje de la derecha) por levofloxacino notificadas en Madrid.

Rupturas tendinosas en los hospitales del Servicio Madrileño de Salud

En el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de hospitalización entre 2003 y 2008 se registran 1.675 casos de códigos de diagnóstico de ruptura no traumática de tendón, en 281 episodios se registra el código CIE9-MC 727.67, que corresponde al diagnóstico de ruptura no traumática del tendón de Aquiles (Fuente: CMBD. Dirección General de Sistemas de Infor-

Figura 2

Utilización de antibióticos expresado en Dosis Diaria Definida por mil Habitantes y Día y número de notificaciones espontáneas de tendinopatías asociadas a levofloxacino en la Comunidad de Madrid 2003-2008



Fuente: Farm@drid. Subdirección General de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios.

mación Sanitaria. Servicio Madrileño de Salud).

En ninguno de los episodios con diagnóstico de ruptura no traumática de tendón se ha utilizado un código adicional E de reacción adversa a medicamentos.

En 278 de los 281 episodios de ruptura no traumática de tendón de Aquiles figura como diagnóstico principal. La mitad de los pacientes tienen 40 o más años, (rango 10 a 85) y 235 (85%) son varones. Se detecta un incremento de 2,5 ingresos más cada año entre 2003 y 2008 por ruptura no traumática de tendón de Aquiles.

Conclusiones

En el periodo analizado se detecta un incremento en el número de notificaciones espontáneas de tendinopatías por quinolonas en España.

En la Comunidad de Madrid, en los últimos 6 años, ese incremento se produce especialmente en las notificaciones de tendinopatías por levofloxacino. En ese periodo levofloxacino ha sido la quinolona que más ha incrementado proporcionalmente su prescripción en pacientes ambulatorios.

Es posible que una parte del incremento de notificación de tendinopatías con levofloxacino se deba al progresivo aumento del número de notificaciones espontáneas enviadas por los profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid. Sin embargo, que se detecte un mayor incremento de las tendinopatías por levofloxacino que por otras quinolonas se debe probablemente al aumento en el número de pacientes expuestos, aunque también podría influir que los pacientes tratados con levofloxacino tengan mayor riesgo de tendinopatías que los tratados con el resto de quinolonas, porque sea una población de más edad, con peor función renal o más expuesta a corticoides.

No se está registrando en el CMBD que las rupturas no traumáticas del tendón de Aquiles se sospechen producidas por medicamentos, por lo que no parece que el aumento de los ingresos por esta causa sea

debido a un incremento de las tendinopatías asociadas a quinolonas. Por otra parte, la población registrada en CMBD parece diferente a la registrada en FEDRA, es más joven y con mayor predominio de varones.

Las tendinopatías, y sobre todo la ruptura de tendones, son acontecimientos médicamente relevantes que deben ser notificados, independientemente de que sea conocido que el medicamento lo produce o de la antigüedad de éste.

Bibliografía

1. Bailey RR, Kirk JA, Peddie BA. Norfloxacin-induced rheumatic disease. *NZ Med J.* 1983;96:590.
2. Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HG, Stricker BH. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ.* 2002;324:1306-7.
3. Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, et al. Increased risk of Achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med.* 2003;163:1801-7.
4. Corrao G, Zambon A, Bertu L, et al. Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment: a case-control study. *Drug Saf.* 2006;29:889-96.
5. Harrell RM. Fluoroquinolone-induced tendinopathy: what do we know? *South Med J.* 1999;92:622-5.
6. Barge-Caballero et al. Quinolone-related Achilles Tendinopathy in Heart Transplant Patients: Incidence and Risk Factors. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:46-51.
7. Short P, Wilson R, Erskine I. Tendinitis: the Achilles heel of quinolones. *Emerg Med J.* 2006;23:63.
8. Kahn MF, Hayem G. Tendons and fluorquinolones. Unresolved issues. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997;64 (7-9):437-9
9. Protocolos Clínicos SEIMC. En <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/>. Fecha de consulta el 17 de julio de 2009.

2

Neuropatía periférica por estatinas

Desde hace tiempo se están **notificando espontáneamente** casos de polineuropatías (y de síntomas compatibles), tanto sensitivas como sensitivomotoras, atribuidos a estatinas, a los Programas de notificación de sospechas de RAM^{1,2}, en general tras periodos de exposición largos y en ocasiones con factores predisponentes como diabetes o insuficiencia renal crónica.

En la mayor parte de los **casos publicados** de polineuropatía atribuidos a estatinas³⁻⁷ existía afectación de miembros inferiores, los síntomas aparecieron años después de comenzar la utilización de hipolipemiantes y se descartaron otras causas alternativas, mejorando progresivamente la mayoría de ellos tras la retirada del medicamento; en algunos de los casos existía reexposición positiva con otras estatinas^{5,6}.

En un **estudio** de cohortes de base poblacional⁸ y en dos **estudios** de casos y controles anidados en cohortes poblacionales^{9,10} se ha encontrado que la exposición a largo plazo a estatinas podría incrementar el riesgo de polineuropatía; en otro **estudio** de casos y controles no se encontró una asociación significativa entre el uso

de estatinas y la aparición de polineuropatía¹¹.

Recientemente se ha publicado un **estudio experimental** que encuentra alteraciones neurofisiológicas en nervios periféricos de pacientes en tratamiento con estatinas a largo plazo¹².

Las revisiones publicadas¹³⁻¹⁵ sobre este tema consideran que existen **pruebas epidemiológicas** que apoyan la posibilidad de que las

estatinas puedan originar polineuropatía sensitiva o sensitivomotor, a veces acompañada de pérdida de fuerza, estimando que la frecuencia de aparición de neuropatía periférica con estatinas se encuentra en torno a 1/10.000 pacientes. En las fichas técnicas españolas¹⁶ de los medicamentos que contienen estatinas figuran entre las reacciones adversas descritas dentro de los trastornos del sistema nervioso, la aparición

Tabla 1

Reacciones adversas relacionadas con neuropatía periférica reflejadas en las fichas técnicas de las especialidades que contienen estatinas

| FÁRMACO | REACCIONES ADVERSAS EN FICHAS TÉCNICAS (FRECUENCIA) |
|----------------------|---|
| <i>Atorvastatina</i> | Parestesias e hipoestesia (1/10 - 1/100) Neuropatía periférica (1/100 - 1/1.000) |
| <i>Fluvastatina</i> | Parestesia, disestesia, hipoestesia y neuropatía periférica también conocida por estar asociada con los trastornos hiperlipidémicos subyacentes (<1/10.000) |
| <i>Lovastatina</i> | Parestesia, neuropatía periférica (1/1.000-1/10.000) |
| <i>Pravastatina</i> | Polineuropatía periférica, particularmente cuando se utiliza durante un tiempo prolongado, parestesia (<1/10.000) |
| <i>Simvastatina</i> | Parestesia, neuropatía periférica (1/1.000-1/10.000) |