

També en aquest número:

Hepatotoxicitat per amoxicil·lina + àcid clavulànic
Fluoroquinolones i ruptures tendinoses

pàg. 6
pàg. 8

Dos nous hipnòtics: zopiclona i zolpidem

La zopiclona i el zolpidem són dos nous hipnòtics promoguts per al tractament de l'insomni. Malgrat que la seva estructura química és aparentment diferent de la de les benzodiazepines, es fixen al receptor benzodiazepínic o a un lloc estretament relacionat amb aquest. Les seves característiques farmacocinètiques recorden les de les benzodiazepines d'efectes breus: el $t_{1/2}$ és de 4-6 h per a la zopiclona i d'1,5-2,4 h per al zolpidem.¹

Els efectes indesitjables d'aquests dos nous hipnòtics són poc coneguts. Els descrits amb més freqüència són gust amarg i sequedat de boca per a la zopiclona i mal de cap, mareig i símptomes digestius per al zolpidem.¹

Comparació amb les benzodiazepines

Els principals motius de preocupació en relació amb la seguretat de les benzodiazepines són el risc de dependència després de tractaments llargs i les síndromes d'abstinència aguda, amb episodis d'amnèsia i/o alteracions del comportament (agressivitat, comportament estrany) amb les d'efectes breus, com ara el triazolam.² No es coneix massa bé el risc de dependència de la zopiclona i del zolpidem; no obstant, s'han detectat símptomes d'abstinència i d'insomni de rebot en suspendre'n l'administració a voluntaris sans. Per altra banda, sembla que també poden produir les reaccions psiquiàtriques (amnèsia, agressivitat) esmentades anteriorment.

Una cinquena part dels efectes indesitjables de la **zopiclona** notificats al *Committee on Safety of Medicines* (CSM) britànic (122 notificacions), són

neuro-psiquiàtrics; alguns d'aquests efectes són potencialment greus: al·lucinacions auditives i visuals, amnèsia i comportament agressiu. El CSM conclou que, malgrat que la zopiclona és estructuralment diferent de les benzodiazepines, podria tenir el mateix potencial de produir efectes indesitjables neuro-psiquiàtrics, incloent dependència.^{3,4}

La informació referent a **zolpidem** és més escassa. Les dades del Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS suggereixen que el patró de reaccions adverses seria molt similar al de la zopiclona i al de les benzodiazepines d'acció curta: gairebé la meitat de les notificacions enviaades a l'OMS són neuro-psiquiàtriques i l'amnèsia en suposa un 16%.

Dades de targeta groga

Fins ara hem rebut 16 notificacions d'efectes indesitjables de **zolpidem**. Les reaccions adverses psiquiàtriques constitueixen gairebé la meitat de les notificades. Algunes de les més freqüents són potencialment greus: al·lucinacions (6 casos), confusió (4) i amnèsia (2). També hi ha una notificació de dependència. Segueixen en ordre de freqüència els efectes indesitjables digestius (sobretot vòmits) i els neurològics (verteig i mareig).

Hem rebut 13 notificacions d'efectes indesitjables de **zopiclona**. Més d'una tercera part són psiquiàtrics (al·lucinacions, confusió, eufòria i alteració del pensament) i una altra tercera part són alteracions dels òrgans dels sentits (sobretot gust amarg).

Gairebé tots els pacients afectats prenen les dosis recomanades (10 mg de zolpidem; 7,5 mg de zopiclona) i en la majoria dels casos la reacció va aparèixer immediatament després de començar el tractament i va desaparèixer en deixar-lo.

Es disposa de molt poca informació sobre el perfil de reaccions adverses del zolpidem i la zopiclona. Les dades reunides amb sistemes de notificació espontània, com el de la targeta groga suggereixen que el seu perfil d'efectes indesitjables és

similar al de les benzodiazepines d'eliminació ràpida. La notificació dels seus efectes indesitjables pot ajudar a confirmar aquesta impressió.

Bibliografia

1. Anònim. *Butll Inf Ter ICS* 1992;6:51-2.
2. Anònim. *Butlletí Groc* 1991;4:13-7.
3. Anònim. *Drug Ther Bull* 1990;28:97-9.
4. D'Arcy PF. *Internat Pharm J* 1991;5:57.

Especialitats que contenen zolpidem: Stilnox®.

Especialitats que contenen zopiclona: Datolan®, Limovan®, Siaten®.

Hepatotoxicitat per amoxicil·lina + àcid clavulànic

L'àcid clavulànic és un derivat natural de *Streptomyces clavuligerus* que té la propietat d'inhibir les b-lactamases. S'utilitza sempre en combinació a dosis fixes amb amoxicil·lina o ticarcil·lina.

El fet que l'àcid clavulànic sempre s'administri en combinació fa difícil l'avaluació dels seus efectes indesitjables. En general, els pacients tractats amb amoxicil·lina + àcid clavulànic presenten efectes indesitjables similars als de la amoxicil·lina. No obstant, les freqüències relatives de cada tipus de reacció varien: gairebé un 65% de les reaccions notificades a l'amoxicil·lina són cutànies i un 20% són digestives, mentre que amb la combinació amb àcid clavulànic aquesta relació s'inverteix.¹ A banda d'aixó, sembla que l'associació produiria a més a més certs efectes indesitjables peculiars. S'ha descrit que en alguns pacients es positivitza la prova directa d'antiglobulines; s'han notificat dos casos de colitis hemorràgica aparentment no relacionada amb *Clostridium difficile*.² També cal destacar l'hepatotoxicitat associada amb aquesta combinació, un efecte potencialment greu i no excessivament rar.

L'hepatotoxicitat de la combinació àcid clavulànic + amoxicil·lina

Diverses infeccions i, especialment, la septicèmia per estafilococs, poden produir lesions hepàtiques; per aquest motiu, pot ser difícil ava-

luar algunes reaccions d'hepatotoxicitat associades a l'ús d'alguns antibiòtics. Malgrat aixó, sembla que està ben establerta la relació entre colèstasi intrahepàtica i alguns antibiòtics b-lactàmics com oxacil·lina, flucloxacil·lina i carbenicil·lina. Però per a l'amoxicil·lina sola les reaccions hepàtiques es consideren excepcionals.³

Amb la majoria dels antibiòtics b-lactàmics, sols o combinats amb inhibidors de les b-lactamases, s'han descrit increments lleus dels enzims hepàtics. Ara bé, s'ha pogut establir una relació de causalitat entre la combinació amoxicil·lina + àcid clavulànic i hepatitis colestàtica.² N'hi ha uns 30 casos publicats.⁴

L'estudi de les dades aportades per la notificació de tots aquests casos ha permès conèixer les característiques fonamentals del quadre clínic. Sembla que es tracta d'hepatotoxicitat benigna i reversible, amb predomini histològic de colèstasi centrzonal. El període d'inducció és variable i va des d'uns dies després de començar el tractament fins a 4 setmanes després d'haver-lo deixat; el període de recuperació és llarg (2 mesos o més). Les dades publicades indiquen que la hepatotoxicitat de l'associació amoxicil·lina + àcid clavulànic està sobretot associada a l'administració oral i que predomina en adults; de fet, entre els casos publicats només hi ha un nen de 4 anys⁴ i la relació causal no sembla massa clara.²

Taula 1.- Característiques descriptives de les notificacions d'hepatotoxicitat en malalts exposats a amoxicil·lina o amoxicil·lina + àcid clavulànic

sexe	edat (anys)	fàrmacs sospitosos	reaccions	període d'inducció (dies)	període de recuperació (mesos)	observacions
D	30	A + C	acòlia, nàusees, dispèpsia, ≠ transaminases (50 - 60 UI)	3	?	administració recent d'un contrast radiològic iodat
H	13	A + C Bisolvon compositum®	vòmits, astènia, anorèxia, ≠ GPT	3	?	
D	77	A + C xipamida	≠ GOT, GPT i γ-GT	7	4	ecografia normal; serologia normal
H	86	A + C	≠ GOT, GPT, γ-GT i FA; colúria	8	3	serologia negativa ¹
H	71	A + C	≠ GOT, GPT, γ-GT, FA i bilirrubina	6	?	reexposició positiva serologia negativa
D	2	A + C	≠ GOT i GPT; vòmits	21	1	serologia negativa
H	3,5	A	≠ GOT i GPT; icterícia	?	?	

H = home; D = dona; A + C = amoxicil·lina + àcid clavulànic; A = amoxicil·lina.

¹Rodríguez M, et al. *Med Clin (Barc)* 1991; 96:78

Tot i que hi ha teories diverses, el paper de l'àcid clavulànic sembla clar, ja que no es coneixen casos d'hepatitis atribuïda a l'amoxicil·lina sola i, a més, s'ha observat que la reexposició esporàdica a la combinació és positiva, mentre que la reexposició a l'amoxicil·lina sola no ho és.

Degut al caràcter benigne i reversible de l'hepatotoxicitat en aturar el tractament, el seu reconeixement precoç pot evitar estudis diagnòstics innecessaris.⁴

Dades de la targeta groga

A la base de dades de la targeta groga hi ha 6 notificacions d'hepatotoxicitat en pacients que estaven prenent amoxicil·lina + àcid clavulànic i una d'un malalt que va presentar una hepatitis mentre rebia tractament amb amoxicil·lina sola. A la taula 1 s'en refereixen les característiques més rellevants. Tots els pacients que estaven rebent la combinació prenen les dosis recomanades; en 6 dels 7 casos els símptomes d'hepatotoxicitat van aparèixer durant els primers 8 dies de tractament i la recuperació va ser, en general, llarga. Els períodes d'inducció i de recuperació, en els casos per als quals es disposa d'aquestes dades, presenten certa uniformitat amb els de les sèries publicades per altres autors. Aquests malalts no presentaven cap

de les infeccions conegudes causants d'hepatotoxicitat. Cal destacar que 3 targetes descriuen casos d'hepatotoxicitat en nens (de 2, 3½ i 13 anys); aquest fet crida l'atenció, perquè contrasta amb el que es desprèn de les sèries publicades.

A la llarga llista de medicaments possibles causants d'hepatotoxicitat cal incloure-hi la associació amoxicil·lina + àcid clavulànic. La comunicació de nous casos d'hepatotoxicitat sospitosos de ser produïts per aquest medicament permetrà conèixer-ne millor les característiques així com el seu perfil d'efectes indesitjables i, per tant, les precaucions que cal prendre en prescriure'l.

Bibliografia

1. Anònim. *Notificació Voluntària de Reaccions Adverses a Medicaments. Targeta Grog. Butlletí Informatiu* 1987; 14:2-4.
2. Neftel KA, Cerny A. A: *Meyler's side effects of drugs*, 12^a ed, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier; 1992:632-6.
3. Hoigné R, Zoppi M, Sonntag R. A: *Meyler's side effects of drugs*, 12^a ed, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier; 1992:600- 22.
4. Rajender K, Brillant P, Schiff ER. *Gastroenterology* 1989;96:1135-41.

Fluoroquinolones i ruptures tendinoses

L'ús d'àcid nalidíxic i de fluoroquinolones s'ha relacionat esporàdicament amb l'aparició d'episodis d'artritis, artràlgies, miàlgies i tendinitis.^{1,2} Recentment algunes revistes mèdiques franceses han descrit una desena de casos d'afectació del tendó d'Aquil·les en pacients tractats amb diverses fluoroquinolones (ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina i pefloxacina). Aquests quadres semblen ser més freqüents en homes de més de 60 anys i acostumen a aparèixer la primera setmana de tractament en forma de dolor que impideix la deambulació; s'acompanyen de signes inflamatoris locals, la intensitat dels quals pot simular una flebitis. L'afectació sovint és bilateral i en la majoria dels casos hi ha una ruptura uni o bilateral del tendó.³ El mecanisme de producció no es coneix, però s'han proposat diverses hipòtesis: toxicitat directa, mecanisme d'hipersensibilitat, fenomen vascular i necrosi isquèmica del tendó.

El Sistema Francès de Farmacovigilància també ha reunit casos d'aquestes complicacions i ha endegat una enquesta nacional per recollir més detalls sobre aquesta qüestió.³ Al moment d'escriure aquest butlletí no disposem d'informació sobre els resultats de l'enquesta.

A la base de dades del Sistema Espanyol de Farmacovigilància no hi ha cap notificació de ruptura del tendó d'Aquil·les, però s'han reunit 12

notificacions d'alteracions músculo-articulars (artritis, artràlgies i miàlgies). Sis d'aquestes notificacions es refereixen a pacients tractats amb ciprofloxacina i les altres 6 a pacients tractats amb ofloxacina.

Què cal fer davant d'aquesta nova associació?

- En primer lloc, cal respectar les indicacions aprovades de les fluoroquinolones.
- Quan un malalt tractat amb un d'aquests fàrmacs presenti simptomatologia suggestiva de tendinopatia, se n'hauria de suspendre l'administració i recomanar repòs de l'extremitat afectada, així com la visita per un traumatòleg.
- Cal notificar totes les sospites de tendinopaties i altres afeccions músculo-esquelètiques en pacients tractats amb aquests fàrmacs.

Bibliografia

1. Hoigné R, Malinverni R, Sonntag R. A: *Meyler's side effects of drugs*, 12^a ed, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier; 1992: 715-41.
2. Anònim. *Butlletí Groc* 1989;2:9-11.
3. Anònim. *Prescrire* 1992; 12:543.

Especialitats que contenen ciprofloxacina: Baycip®, Belmacina®, Catex®, Ceprimax®, Cetraxal®, Ciprofloxacina Bichter®, Cunesin®, Estecina®, Globuce®, Huberdoxina®, Inkamil®, Plenolyt®, Quipro®, Rigoran®, Sepcen®, Septocipro®, Tam®, Velmont®.

Especialitats que contenen enoxacina: Almitil®.

Especialitats que contenen norfloxacina: Ammicrobin®, Baccidal®, Chibroxin®, Esclebin®, Espeden®, Nalion®, Norfloxacina Inkey®, Noroxin®, Senro®, Uroctal®, Vicnas®.

Especialitats que contenen ofloxacina: Surnox®, Tarivid®.

ISSN 0214-1922

© Institut Català de Farmacologia. HU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i persegueix la promoció d'un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions: Espanya, 1.700 ptes; estranger 15 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo por escrito al Institut Català de Farmacologia.