



També en aquest número:

Pregabalina: somnolència, dependència, arítmies, insuficiència cardíaca

pàg. 6

bg

Les fluoroquinolones poden produir neuropatia i alteració de la glucèmia

Les ruptures tendinoses i l'allargament del QT són efectes adversos greus coneguts de les fluoroquinolones. Més recentment han estat motiu d'alerta la neuropatia perifèrica, que pot ser greu, i una mala regulació de la glucèmia en persones amb diabetis.¹

Neuropatia perifèrica

Fa uns mesos l'FDA va alertar del risc d'efectes adversos neurològics greus associats a l'ús de fluoroquinolones per via parenteral o oral. S'han notificat casos d'alteració neurològica incapacitant i sovint irreversible.² Aquest efecte advers pot ser causat per qualsevol fluoroquinolona. Es manifesta per dolor, sensació de cremor o de formigueig, insensibilitat, debilitat o modificació de la sensibilitat cutània. Els símptomes poden aparèixer de manera immediata, sovint durant els primers dies de començar a prendre el fàrmac, o en qualsevol moment durant el tractament. No s'han identificat grups de risc ni se'n coneix la incidència. Per tal d'evitar l'aparició d'una alteració irreversible, es recomana suspendre el tractament si apareixen símptomes de neuropatia perifèrica.

El risc de neuropatia perifèrica en pacients tractats amb quinolones és conegut des de fa temps³⁻⁵ i està descrit a les fitxes tècniques. La notificació de nous casos greus en els darrers anys, d'inici ràpid i de curs irreversible, ha motivat la nova advertència de l'FDA.

Episodis d'hiperglucèmia i hipoglucèmia

L'ús de quinolones s'ha associat també a alteració de la glucèmia, ja sigui hipoglucèmia o hiperglucèmia, que pot donar lloc a lesió cerebral irreversible.⁶ Aquest efecte va ser identificat inicialment amb la gatifloxacina (retirada del mercat per aquest motiu⁷ i mai comercialitzada a Espanya), però també ha estat descrit amb les altres quinolones.

S'ha suggerit que la **hipoglucèmia** seria deguda a una alliberació inicial d'insulina, perquè el fàrmac bloquejaria els canals de potassi dependents de l'ATP a les cèl·lules β pancreàtiques (de manera similar a les sulfonilurees). La **hiperglucèmia**, en canvi, acostuma presentar-se uns dies després de l'inici del tractament. El mecanisme no és del tot conegut. Sembla ser un efecte de grup, relacionat amb la dosi, i s'ha descrit més sovint amb moxifloxacina, levofloxacina i ciprofloxacina.

La hipoglucèmia sembla més probable en gent gran i en cas d'insuficiència renal, situacions en les quals la depuració plasmàtica de quinolones està reduïda. Prendre un hipoglucemiant oral també n'augmenta el risc.⁸ Tot i que s'ha descrit sobretot en pacients amb diabetis, també se n'han publicat alguns casos en pacients sense diabetis.⁹

Vegeu la taula 1: en pacients amb diabetis el risc d'hiperglucèmia seria especialment elevat

Taula 1. Incidència d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia en els 30 dies següents a la prescripció d'un antibiòtic en pacients amb diabetis.¹⁰

	Hiperglucèmia (n/1.000 pacients)	Hipoglucèmia (n/1.000 pacients)
Macròlids	1,62	3,72
Cefalosporines	2,07	3,20
Moxifloxacina	6,87	9,95
Levofloxacina	3,91	9,26
Ciprofloxacina	3,98	7,88

amb moxifloxacina, i el d'hipoglucèmia seria similar per a ciprofloxacina, levofloxacina i moxifloxacina.¹⁰ Un altre estudi va donar resultats similars.¹¹

La incidència d'episodis greus d'alteració de la glucèmia que requereixen ingrés és relativament baixa amb totes les quinolones; de tota manera, és més alta amb moxifloxacina i levofloxacina que amb azitromicina. Quan cal un tractament antibiòtic en un pacient amb diabetis, les fluoroquinolones impliquen un risc d'hipoglucèmia o d'hiperglucèmia sensiblement més alt que les penicil·lines, cefalosporines o macròlids.

Bibliografia

- 1 Kuehn BM. JAMA 2013;310:1014.
- 2 FDA, 15 d'agost de 2013.
- 3 Aoun M, Jacqy C, Debusscher L, et al. Lancet 1992;340:127.
- 4 Hedenmalm K, Spigset O. J Antimicrob Chemother 1996;37:831-37.
- 5 Cohen JS. Ann Pharmacother 2001;35:1540-47.
- 6 Lewis RJ, Mohr III JF. Drug Saf 2008;31:283-92.
- 7 Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, et al. N Engl J Med 2006;354:1352-61.
- 8 Ben Salem C, Fathallah N, Hmouda H, Bouraoui K. Drug Saf 2011;34:21-45.
- 9 Fusco S, Reitano F, Gambadoro N, et al. J Am Geriatr Soc 2013;61:1637-38.
- 10 Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY, Lai MS. Clin Infect Dis 2013;57:971-80.
- 11 Aspinall SL, Good CB, Jiang R, McCarren M, Dong D, Cunningham FE. Clin Infect Dis 2009;49:402-08.

bg

Pregabalina: somnolència, dependència, arítmies, insuficiència cardíaca

La pregabalina és un depressor del sistema nerviós central anàleg de l'àcid γ -aminobutíric (GABA) i similar a la gabapentina. S'utilitza sobretot per al tractament del dolor neuropàtic, i també per al trastorn d'ansietat generalitzada i les epilèpsies parcials.

L'any 2013 a Catalunya se n'han consumit 550.000 unitats, per un import de gairebé 32 M€; ha estat el segon medicament en despesa del CatSalut, darrera del salmeterol amb fluticasona (37,5 M€).¹

S'excreta en gran part en forma inalterada per l'orina; pràcticament no és metabolitzada. La seva eliminació s'alenteix **en cas d'insuficiència renal**, i per tant també en la gent gran. Segons la fitxa tècnica,² la dosi inicial habitual de 150 mg al dia es pot augmentar de manera progressiva fins a un màxim de 600 mg al dia. En cas d'insuficiència renal i en gent gran, si la depuració de creatinina és d'entre 30 i 60 mL/min, cal reduir la dosi inicial a 75 mg i la dosi màxima a 300 mg al dia; si és d'entre 15 i 30 mL/min, cal reduir-les a 25-50 mg i 75 mg, respectivament.²

La seva **eficàcia** en el tractament del dolor neuropàtic sembla ser inferior a la dels antidepressius tricíclics (amitriptilina, desipramina, imipramina) i no inferior a la de la gabapentina.³ Cal tenir en compte, no obstant, que l'assaig clínic més llarg fet amb pregabalina en el tractament del dolor neuropàtic només va durar 13 setmanes.⁴

En els assaigs clínics amb pregabalina, un 12% dels pacients se'n van haver de retirar a causa d'efectes indesitjats (5% en el grup placebo). Els més freqüents són mareig i somnolència.²

Els seus **efectes adversos neuropsiquiàtrics** freqüents (més d'1 de cada 10 pacients) són mareig i somnolència, que impliquen un augment del risc de caiguda i dificultat en la conducció de vehicles. Amb una freqüència d'entre 1/10 i 1/100 produeix augment de la gana, eufòria, confusió, irritabilitat, disminució de la libido, vertigen, atàxia, coordinació anormal, tremolor, disàrtria, afectació de la memòria, dificultat d'atenció, parestèsia, sedació, pèrdua de l'equilibri, letargia, mal de cap i insomni. Més rarament (entre 1/100 i 1/1.000) pot produir

quadres d'ansietat, depressió, alteració cognitiva i altres efectes. En una metanàlisi realitzada a l'FDA i comentada en un número anterior del Butlletí Groc⁵ s'hi va registrar un petit increment de la ideació i el comportament suïcides.⁶⁻⁷ Pot potenciar els efectes depressors de l'alcohol, els hipnosedants i els analgèsics opiacis.

La pregabalina i la gabapentina poden produir **dependència** i motivar **conductes d'abús**.⁸⁻¹⁰ En ocasions són utilitzades soles, a dosis més altes que les recomanades, per produir efectes sedants i psicodèlics. Els usuaris descriuen la pregabalina com "el psicotrop ideal", que produeix "gran eufòria", "desassociació" i efectes similars als opiacis, i obtenen aquests efectes prenent-ne una dosi única molt elevada.¹¹ Les conseqüències de la intoxicació poden ser greus i imprevisibles; són freqüents les convulsions. En un estudi recent s'hi va comprovar que els pacients amb risc elevat d'addicció prenen dosis de pregabalina més altes que les recomanades.¹¹ S'han descrit els següents **síntomes d'abstinència**: insomni, mal de cap, nàusea, ansietat, diarrea, símptomes gripals, nerviosisme, depressió, dolor, convulsió, sudoració i mareig. Amb freqüència creixent és associada a analgèsics opiacis, amb la intenció de potenciar-ne els efectes.

L'augment de la gana dona lloc a **augment de pes**, que pot ser especialment problemàtic en **pacients amb diabetis** (per ex., en el tractament de la neuropatia diabètica).

Els efectes indesitjats **gastrointestinals** són conseqüència d'una funció gastrointestinal inhibida (obstrucció, ili paralític, restrenyiment, especialment freqüents i intensos si el pacient també pren analgèsics opiacis). En gent gran i en dones cal parar atenció a evitar el restrenyiment, amb mesures preventives dietètiques, o fins i tot farmacològiques. Són freqüents (entre 1/10 i 1/100) els vòmits, la sequedat de boca i la flatulència, i menys la distensió abdominal i el reflux gastroesofàgic.

Altres efectes indesitjats freqüents (entre 1/10 i 1/100) són fatiga, augment de pes, edemes (vegeu més endavant), visió borrosa (que es pot resoldre amb la continuació del tractament sense

disminuir-ne la dosi), diplopia, pèrdua transitòria de la visió i erupció papulosa.

Altres efectes indesitjats més rars (entre 1/100 i 1/1.000) són rinofaringitis, defectes de camps visuals, dolor o inflor ocular, sequedat de la conjuntiva, hiperacúsia, fogots, alteracions hepàtiques i incontinència urinària.

S'han descrit casos d'angioedema, i també d'insuficiència renal, que en ocasions s'han recuperat després de suspendre l'administració del fàrmac.

Efectes adversos cardíacs

La fitxa tècnica descriu taquicàrdia, edema, bloqueig auriculoventricular, hipotensió, hipertensió i insuficiència cardíaca. S'han descrit casos d'insuficiència cardíaca des de 2007,¹²⁻¹⁵ i d'arítmies des de 2008.^{16,17}

En una revisió sistemàtica d'assaigs clínics amb el fàrmac, s'hi va registrar un augment de 4 vegades del risc d'edema perifèric, possiblement indicatiu d'**insuficiència cardíaca**.¹⁸ Atès que els participants en aquests assaigs eren persones en general més sanes que els pacients que prenen pregabalina en la pràctica, és probable que el risc sigui encara més alt.¹⁹

Recentment un centre regional de farmacovigil·lència de França va analitzar una sèrie de notificacions d'efectes adversos cardíacs atribuïts a pregabalina.^{20,21} Hi havia 25 casos d'**arítmia o de trastorn de la conducció** (bradicàrdia, taquicàrdia, bloqueig auriculoventricular, fibril·lació auricular), 13 d'insuficiència cardíaca, 5 de palpitations i un d'infart de miocardi. Dels 41 pacients, 32 tenien antecedent de cardiopatia. La dosi mediana de pregabalina va ser de 100 mg al dia, menor que la recomanada, que és de 150 a 600 mg al dia.

El Sistema Espanyol de Farmacovigil·lència ha rebut notificacions d'efectes adversos cardiovasculars de pregabalina i de gabapentina (vegeu la taula 2). Les dades indiquen que la gabapentina

Taula 2. Notificacions al Sistema Espanyol de Farmacovigil·lència de sospites d'efectes indesitjats cardiovasculars de gabapentina i pregabalina (31/01/2014).

	Gabapentina (580 notificacions)	Pregabalina (1.024 notificacions)
Total cardiovasculars	50 (8,6%)	168 (16,4%)
Insuficiència cardíaca ^a	31 (5,3%)	110 (10,7%)
Arítmies, taquicàrdia o palpitations	7 (1,2%)	39 (3,8%)
Arítmies	3 ^b	8 ^c

^a Inclou símptomes d'insuficiència cardíaca (per ex., edemes).

^b Un cas de bradicàrdia, un d'allargament del QT i un d'arítmia no especificada.

^c Quatre casos de fibril·lació auricular, 2 de bloqueig A-V, un d'allargament del QT i un d'arítmia no especificada.

també podria produir insuficiència cardíaca i no aclareixen si el risc d'arítmies és similar amb els dos fàrmacs.

Conclusió

La pregabalina s'utilitza sobretot per al tractament del dolor neuropàtic, en el qual són més eficaços i d'elecció els antidepressius tricíclics (com l'amitriptilina). El seu perfil d'efectes indesitjats està constituït principalment per efectes neuropsiquiàtrics (sobretot mareig, somnolència, fatiga i dependència), digestius i augment de pes.

En els darrers anys, diversos estudis i descripcions clíniques han posat en relleu que la pregabalina (i potser no la gabapentina) pot produir efectes adversos cardiovasculars greus. Quan un pacient que pren pregabalina presenta una patologia cardíaca, cal considerar la contribució de la pregabalina al quadre. Si es decideix retirar la pregabalina, quan sigui possible és recomanable fer-ho de manera esglaonada, per tal d'evitar els símptomes d'abstinència.

En pacients que reben pregabalina o gabapentina cal revisar-hi periòdicament la necessitat d'aquests fàrmacs per al tractament del dolor, sobretot si també prenen analgèsics opiacis. La pregabalina pot provocar o descompensar una insuficiència cardíaca o arítmies; en pacients de risc seria prudent evitar-ne la prescripció, així com considerar-ne la retirada en els que en prenen.

Bibliografia

1. CatSalut. Informe mensual de seguiment de la prestació farmacèutica. Desembre 2013.
2. Lyrica: EPAR - European Medicines Agency - Europa.
3. Malón Musgo MM, Gorricho Mendivil J, Otano Martínez M. BIT Navarra 2011;19:1-14.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 96. March 2010.
5. Butll Groc 2010;23:13-16.
6. BMJ 2008;336:296.
7. Levenson M, Rochester G. Food and Drug Administration, 23 de març de 2008.
8. Smith BH, Higgins C, Baldacchino A, Kidd B, Bannister J. Br J Gen Pract 2012;62:406-07.
9. Millar J, Sadasivan S, Weatherup N, Lutton S. Emerg Med J 2013; 30:874.
10. Schifano F, D'Offizi S, Piccione M, Corazza O, Deluca P, Davey Z, et al. Psychother Psychosom 2011;80:118-22.
11. Bodén R, Wettermark B, Brandt L, Kieler H. Eur J Clin Pharmacol 2014;70:197-204.
12. Murphy N, Mockler M, Ryder M, Ledwidge M, McDonald K. J Card Fail 2007;13:227-29.
13. De Smedt RHE, Jaarsma T, van den Broek SAJ, Haaijer-Ruskamp FM. Br J Clin Pharmacol 2008;66:327-28.
14. Page RL II, Cantu M, Lindenfeld J, Hergott L, Lowes BD. J Cardiovasc Med 2008;9: 922-25.
15. Roy M, Chol C, Guy C, Chanière A-F, Cornillon D, Marsille F, Beyens M-N, Mounier G, Blanchon M-A. Thérapie 2011;66:87-88.
16. Laville MA, de la Gastine B, Husson B, Le Boisselier R, Mosquet B, Coquerel A. Rev Med Interne 2008;29:152-4.
17. Aksakal E, Bakirci EM, Emet M, Uzkeser M. Am J Emerg Med 2012;30:2101.e1-4.
18. Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. Epilepsia 2011; 52:826-36.
19. Ho JM, Tricco AC, Chen M, Juurlink DN, Straus SE. Systematic Reviews 2013;2:25.
20. Martinez I, et al. 34èmes. Journées de Pharmacovigilance, Angers: 22-24 d'abril de 2013. Fundamental Clin Pharmacol 2013;27(suppl 1):95 (abstract P 2-086).
21. Rev Prescrire 2013;33:830.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.cat. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús saludable 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 autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos document acreditatiu).



Centre Col·laborador de l'OMS
per a la Recerca i la Formació
en Farmacoepidemiologia



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.