

También en este número:

Hepatotoxicidad por amoxicilina + ácido clavulánico
Fluoroquinolonas y roturas tendinosas

pág. 6
pág. 8

Dos nuevos hipnóticos: zopiclona y zolpidem

Zopiclona y zolpidem son dos nuevos hipnóticos promovidos para el tratamiento del insomnio. A pesar de que su estructura química es aparentemente distinta de la de las benzodiacepinas, se fijan al receptor benzodiacepínico o a un lugar estrechamente relacionado con éste. Sus características farmacocinéticas son parecidas a las de las benzodiacepinas de efectos cortos: el $t_{1/2}$ es de 4-6 h para zopiclona y de 1,5-2,4 h para zolpidem.¹

Los efectos indeseables de estos dos nuevos hipnóticos son poco conocidos. Los descritos con mayor frecuencia incluyen sabor amargo y sequedad de boca para zopiclona, y dolor de cabeza, mareo y, síntomas digestivos para zolpidem.¹

Comparación con las benzodiacepinas

Los principales motivos de preocupación en relación con la seguridad de las benzodiacepinas son el riesgo de dependencia tras tratamientos prolongados y los síndromes de abstinencia aguda, con episodios de amnesia y/o alteraciones del comportamiento (agresividad, comportamiento extraño) con las de efectos breves, como el triazolam.² No se conoce bien el riesgo de dependencia de la zopiclona y del zolpidem; no obstante, se han detectado síntomas de abstinencia e insomnio de rebote al suspender su administración en voluntarios sanos. Por otro lado, parece que también pueden producir las reacciones psiquiátricas (amnesia, agresividad) mencionadas anteriormente.

Una quinta parte de los efectos indeseables de la **zopiclona** notificados al *Committee on Safety of*

Medicines (CSM) británico (122 notificaciones) son neuropsiquiátricos; algunos de estos efectos son potencialmente graves: alucinaciones auditivas y visuales, amnesia y comportamiento agresivo. El CSM concluye que, a pesar de que la zopiclona es estructuralmente diferente de las benzodiacepinas, podría tener el mismo potencial para producir efectos indeseables neuropsiquiátricos, incluida la dependencia.^{3,4}

La información referente a **zolpidem** es más escasa. Los datos del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS sugieren que el patrón de reacciones adversas sería muy similar al de la zopiclona y al de las benzodiacepinas de acción corta: casi la mitad de las notificaciones enviadas a la OMS son neuropsiquiátricas y la amnesia supone un 16%.

Datos de la tarjeta amarilla

Hasta ahora hemos recibido 16 notificaciones de efectos indeseables de **zolpidem**. Las reacciones adversas psiquiátricas constituyen casi la mitad de las notificadas. Algunas de las más frecuentes son potencialmente graves: alucinaciones (6 casos), confusión (4) y amnesia (2). También hay una notificación de dependencia. Siguen en orden de frecuencia los efectos indeseables digestivos (sobre todo vómitos) y los neurológicos (vértigo y mareo).

Hemos recibido 13 notificaciones de efectos indeseables de **zopiclona**. Más de un tercio son psiquiátricas (alucinaciones, confusión, euforia y alteración del pensamiento) y otro tercio son alteraciones de los órganos de los sentidos (sobre todo sabor amargo).

Casi todos los pacientes afectados tomaban las dosis recomendadas (10 mg de zolpidem; 7,5 mg de zopiclona) y en la mayoría de los casos la reacción apareció inmediatamente después del comienzo del tratamiento y desapareció al dejarlo.

Se dispone de muy poca información sobre el perfil de reacciones adversas de zolpidem y zopiclona. Los datos reunidos con sistemas de notificación espontánea, como la tarjeta amarilla, sugieren que su perfil de efectos indeseables es similar

al de las benzodiacepinas de eliminación rápida. La notificación de sus efectos indeseables puede ayudar a confirmar esta impresión.

Bibliografía

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

Especialidades que contienen zolpidem: Stilnox®.

Especialidades que contienen zopiclona: Datolan®, Limovan®, Siaten®.

Hepatotoxicidad por amoxicilina + ácido clavulánico

El ácido clavulánico es un derivado natural de *Streptomyces clavuligerus* que tiene la propiedad de inhibir las β -lactamasas y se utiliza siempre en combinación a dosis fijas con amoxicilina o ticarcilina.

Ya que el ácido clavulánico se administra siempre en combinación, es difícil evaluar sus efectos indeseables. En general, los pacientes tratados con amoxicilina + ácido clavulánico presentan efectos indeseables similares a los de la amoxicilina. No obstante, las frecuencias relativas de cada tipo de reacción varían: casi un 65% de las reacciones adversas a amoxicilina notificadas son cutáneas y un 20% son digestivas, mientras que esta relación se invierte si se considera la combinación con ácido clavulánico.¹ A pesar de ello, parece que la asociación produciría además ciertos efectos indeseables peculiares. Se ha descrito que en algunos pacientes se positiviza la prueba directa de antiglobulinas; se han notificado dos casos de colitis hemorrágica aparentemente no relacionada con *Clostridium difficile*.² También se han descrito casos de hepatotoxicidad asociada con esta combinación, un efecto potencialmente grave y no excesivamente raro.

La hepatotoxicidad de la combinación ácido clavulánico + amoxicilina

Diversas infecciones y, especialmente, la septicemia por estafilococos, pueden producir lesiones hepáticas; por este motivo, puede ser difícil eva-

luar algunas reacciones de hepatotoxicidad asociadas al uso de algunos antibióticos. A pesar de ello, parece que la relación entre colostasis intrahepática y algunos antibióticos β -lactámicos como oxacilina, flucloxacilina y carbenicilina está bien establecida. Pero para la amoxicilina sola las reacciones hepáticas se consideran excepcionales.³

Se han descrito incrementos leves de los enzimas hepáticos con la mayoría de los antibióticos β -lactámicos, solos o combinados con inhibidores de las β -lactamasas. Además, se ha establecido una relación de causalidad entre la combinación de amoxicilina + ácido clavulánico y la aparición de hepatitis colostásica.² Hay unos 30 casos publicados.⁴

El estudio de los datos aportados por la notificación de estos casos ha permitido conocer las principales características del cuadro clínico. Parece que se trata de reacciones benignas y reversibles con predominio histológico de colostasis centrizonal. El período de inducción es variable y va desde unos días después de empezar el tratamiento hasta 4 semanas después de haberlo dejado; el período de recuperación es largo (2 meses o más). Los datos publicados indican que la hepatotoxicidad de la asociación amoxicilina + ácido clavulánico está sobre todo asociada a la administración por vía oral y que predomina en adultos; de hecho, entre los casos publicados solamente hay un niño de 4 años⁴ y la relación de causalidad no parece muy clara.²

Tabla 1.- Características descriptivas de las notificaciones de hepatotoxicidad en pacientes expuestos a amoxicilina o amoxicilina + ácido clavulánico

| sexo | edad (años) | fármacos sospechosos | reacciones | período de inducción (días) | período de recuperación (meses) | observaciones |
|------|-------------|-------------------------------|--|-----------------------------|---------------------------------|--|
| M | 30 | A + C | acolia, náuseas, dispepsia, transaminasas (50 - 60 UI) | 3 | ? | administración reciente de un contraste radiológico yodado |
| H | 13 | A + C Bisolvon compositum® | vómitos, astenia, anorexia, GPT | 3 | ? | |
| M | 77 | A + C xipamida | GOT, GPT y -GT | 7 | 4 | ecografía normal; serología normal |
| H | 86 | A + C | GOT, GPT, -GT y FA; coluria | 8 | 3 | serología negativa ¹ |
| H | 71 | A + C | GOT, GPT, -GT, FA y bilirrubina | 6 | ? | reexposición positiva serología negativa |
| M | 2 | A + C | GOT y GPT; vómitos | 21 | 1 | serología negativa |
| H | 3,5 | A | GOT y GPT; ictericia | ? | ? | |

H = hombre; M = mujer; A + C = amoxicilina + ácido clavulánico; A = amoxicilina.

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

Aunque existen diversas teorías, el papel del ácido clavulánico parece claro, ya que no se conocen casos de hepatitis atribuida a la amoxicilina sola y, además, se ha observado que la reexposición esporádica a la combinación es positiva, mientras que la reexposición a la amoxicilina sola no lo es.

Debido al carácter benigno y reversible de la hepatotoxicidad al suspender el tratamiento, su reconocimiento precoz puede evitar estudios diagnósticos innecesarios.⁴

Datos de la tarjeta amarilla

En la base de datos de la tarjeta amarilla hay 6 notificaciones de hepatotoxicidad en pacientes tratados con amoxicilina + ácido clavulánico y una de un enfermo que presentó un hepatitis mientras tomaba amoxicilina sola. En la tabla 1 se especifican sus características más relevantes. Todos los pacientes tratados con la combinación tomaban las dosis recomendadas; en 6 de los 7 casos los síntomas de hepatotoxicidad aparecieron durante los primeros 8 días de tratamiento y la recuperación fue, en general, larga. Los períodos de inducción y de recuperación, en los casos para los que se dispone de estos datos, presentan cierta uniformidad con los de las series publicadas por otros autores. Estos enfermos no presentaban ninguna de las infecciones conocidas causantes de hepatotoxicidad. Cabe destacar que 3 tarjetas

describen casos de hepatotoxicidad en niños (de 2, 3½ y 13 años); este hecho llama la atención, porque contrasta con lo que sugieren las series publicadas hasta ahora.

A la larga lista de medicamentos posibles causantes de hepatotoxicidad debe añadirse la asociación amoxicilina + ácido clavulánico. La comunicación de nuevos casos de hepatotoxicidad sospechosos de ser producidos por este medicamento permitirá conocer mejor las características así como el perfil de efectos indeseables de la amoxicilina + ácido clavulánico y, por lo tanto, las precauciones que hay que tomar al prescribirla.

Bibliografía

1. Anónimo. *Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos. Tarjeta Amarilla. Boletín Informativo* 1987; 14:2-4.
2. Neftel KA, Cerny A. En: *Meyler's side effects of drugs*, 12ª ed, dir por MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier; 1992:632-6.
3. Hoigné R, Zoppi M, Sonntag R. En: *Meyler's side effects of drugs*, 12ª ed, dir por MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier; 1992:600- 22.
4. Rajender K, Brillant P, Schiff ER. *Gastroenterology* 1989;96:1135-41.

Fluoroquinolonas y roturas tendinosas

El uso de ácido nalidíxico y de fluoroquinolonas se ha relacionado esporádicamente con la aparición de episodios de artritis, artralgias, mialgias y tendinitis.^{1,2} Recientemente algunas revistas médicas francesas han descrito una decena de casos de afectación del tendón de Aquiles en pacientes tratados con diversas fluoroquinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina y pefloxacina). Estos cuadros parecen ser más frecuentes en hombres de más de 60 años y suelen aparecer durante la primera semana de tratamiento en forma de dolor que impide la deambulación; se acompañan de signos inflamatorios locales, cuya intensidad puede simular una flebitis. A menudo la afectación es bilateral y en la mayoría de los casos hay una rotura uni o bilateral del tendón.³ El mecanismo de producción no se conoce, pero se han propuesto diversas hipótesis: toxicidad directa, mecanismo de hipersensibilidad, fenómeno vascular y necrosis isquémica del tendón.

El Sistema Francés de Farmacovigilancia también ha reunido casos de estas complicaciones y ha puesto en marcha una encuesta nacional para reunir más detalles sobre esta cuestión.³ En el momento de escribir este boletín no disponemos de información sobre los resultados de dicha encuesta.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia no hay ninguna notificación de rotura del tendón de Aquiles, pero se han reunido

12 notificaciones de alteraciones musculoesqueléticas (artritis, artralgias y mialgias). Seis de estas notificaciones se refieren a pacientes tratados con ciprofloxacina y las otras 6 a pacientes tratados con ofloxacina.

¿Qué hay que hacer ante esta nueva asociación?

- En primer lugar, deben respetarse las indicaciones aprobadas de las fluoroquinolonas.
- Cuando un enfermo tratado con estos fármacos presente sintomatología sugestiva de tendinopatía, hay que suspender la administración y recomendar reposo de la extremidad afectada, así como la visita por un traumatólogo.
- Deben notificarse todas las sospechas de tendinopatías y otras afecciones musculoesqueléticas en pacientes tratados con estos fármacos.

Bibliografía

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

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

Especialidades que contienen enoxacina: Almitil®.

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

Especialidades que contienen ofloxacina: Surnox®, Tarivid®.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. HU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 1.700 ptas; extranjero 15 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacologia.