



También en este número:

Pregabalina: somnolencia, dependencia, arritmias, insuficiencia cardíaca

pág. 6

bg

Las fluoroquinolonas pueden producir neuropatía y alteración de la glucemia

Las rupturas tendinosas y el alargamiento del QT son efectos adversos graves conocidos de las fluoroquinolonas. Más recientemente han sido motivo de alerta la neuropatía periférica, que puede ser grave, y una mala regulación de la glucemia en personas con diabetes.¹

Neuropatía periférica

Hace unos meses la FDA alertó del riesgo de efectos adversos neurológicos graves asociados al uso de fluoroquinolonas por vía parenteral u oral. Se han notificado casos de alteración neurológica incapacitante y a menudo irreversible.² Este efecto adverso puede ser causado por cualquier fluoroquinolona. Se manifiesta por dolor, sensación de ardor o de hormigueo, insensibilidad, debilidad o modificación de la sensibilidad cutánea. Los síntomas pueden aparecer de manera inmediata, a menudo durante los primeros días de empezar a tomar el fármaco, o en cualquier momento durante el tratamiento. No se han identificado grupos de riesgo ni se conoce su incidencia. Con el fin de evitar la aparición de una alteración irreversible, se recomienda suspender el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía periférica.

El riesgo de neuropatía periférica en pacientes tratados con quinolonas es conocido desde hace tiempo³⁻⁵ y está descrito en las fichas técnicas. La notificación de nuevos casos graves en los últimos años, de inicio rápido y de curso irreversible, ha motivado la nueva advertencia de la FDA.

Episodios de hiperglucemia e hipoglucemia

El uso de quinolonas se ha asociado también a alteración de la glucemia, ya sea hipoglucemia o hiperglucemia, que puede dar lugar a lesión cerebral irreversible.⁶ Este efecto fue identificado inicialmente con la gatifloxacina (retirada del mercado por este motivo⁷ y nunca comercializada en España), pero también ha sido descrito con las demás quinolonas.

Se ha sugerido que la **hipoglucemia** sería debida a una liberación inicial de insulina, porque el fármaco bloquearía los canales de potasio dependientes del ATP en las células β pancreáticas (de manera similar a las sulfonilureas). La **hiperglucemia**, en cambio, suele presentarse unos días después del inicio del tratamiento. El mecanismo no es conocido del todo. Parece ser un efecto de grupo, relacionado con la dosis, y se ha descrito con más frecuencia con moxifloxacina, levofloxacina y ciprofloxacina.

La hipoglucemia parece más probable en pacientes de edad avanzada y en caso de insuficiencia renal, situaciones en las que el aclaramiento plasmático de quinolonas es limitado. Tomar un hipoglucemiantre oral también aumenta el riesgo.⁸ Aunque se ha descrito sobre todo en pacientes con diabetes, también se han publicado algunos casos en pacientes sin diabetes.⁹

Véase la tabla 1: en pacientes con diabetes el riesgo de hiperglucemia sería especialmente

Tabla 1. Incidencia de hiperglucemia y de hipoglucemia en los 30 días siguientes a la prescripción de un antibiótico en pacientes con diabetes.¹⁰

	Hiperglucemia (n/1.000 pacientes)	Hipoglucemia (n/1.000 pacientes)
Macrólidos	1,62	3,72
Cefalosporinas	2,07	3,20
Moxifloxacina	6,87	9,95
Levofloxacina	3,91	9,26
Ciprofloxacina	3,98	7,88

elevado con moxifloxacina, y el de hipoglucemia sería similar para ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina.¹⁰ Otro estudio dio resultados similares.¹¹

La incidencia de episodios graves de alteración de la glucemia que requieren ingreso es relativamente baja con todas las quinolonas; de todas formas, es más alta con moxifloxacina y levofloxacina que con azitromicina. Cuando es necesario un tratamiento antibiótico en un paciente con diabetes, las fluoroquinolonas implican un riesgo de hipoglucemia o de hiperglucemia sensiblemente más alto que las penicilinas, cefalosporinas o macrólidos.

Bibliografía

- 1 Kuehn BM. JAMA 2013;310:1014.
- 2 FDA, 15 de agosto de 2013.
- 3 Aoun M, Jacquy 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: somnolencia, dependencia, arritmias, insuficiencia cardíaca

La pregabalina es un depresor del sistema nervioso central análogo del ácido γ -aminobutírico (GABA) y similar a la gabapentina. Se utiliza sobre todo para el tratamiento del dolor neuropático, y también para el trastorno de ansiedad generalizada y las epilepsias parciales.

En 2013 en Cataluña se consumieron 550.000 unidades, por un importe de casi 32 M€; fue el segundo medicamento en gasto del CatSalut, después del salmeterol con fluticasona (37,5 M€).¹

Se excreta en gran parte en forma inalterada por la orina; prácticamente no es metabolizada. Su eliminación se enlentece en caso de insuficiencia renal, y por tanto también en las personas de edad avanzada. Según la ficha técnica,² la dosis inicial habitual de 150 mg al día se puede aumentar de manera progresiva hasta un máximo de 600 mg al día. En caso de insuficiencia renal y en personas de edad avanzada, si el aclaramiento de creatinina es de entre 30 y 60 mL/min, hay que reducir la dosis inicial a 75 mg y la dosis máxima a 300 mg al día; si es de entre 15 y 30 mL/min, se debe reducir a 25-50 mg y 75 mg, respectivamente.²

Su **eficacia** en el tratamiento del dolor neuropático parece ser inferior a la de los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, desipramina, imipramina) y no inferior a la de la gabapentina.³ Hay que tener en cuenta, sin embargo, que el ensayo clínico más largo realizado con pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático sólo duró 13 semanas.⁴

En los ensayos clínicos con pregabalina, un 12% de los pacientes se tuvieron que retirar a causa de efectos indeseados (5% en el grupo placebo). Los más frecuentes son mareo y somnolencia.²

Sus **efectos adversos neuropsiquiátricos** frecuentes (más de 1 de cada 10 pacientes) son mareo y somnolencia, que implican un aumento del riesgo de caída y dificultad en la conducción de vehículos. Con una frecuencia de entre 1/10 y 1/100 produce aumento del apetito, euforia, confusión, irritabilidad, disminución de la libido, vértigo, ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, afectación de la memoria, dificultad de atención, parestesia, sedación, pérdida del equilibrio, letargia, cefalea e insomnio. Más raramente (entre 1/100 y 1/1.000) puede producir cuadros de

ansiedad, depresión, alteración cognitiva y otros efectos. En un metanálisis realizado en la FDA y comentada en un número anterior del Butlletí Groc⁵ se registró un pequeño incremento de la ideación y el comportamiento suicidas.⁶⁻⁷ Puede potenciar los efectos depresores del alcohol, los hipnosedantes y los analgésicos opiáceos.

La pregabalina y la gabapentina pueden producir **dependencia** y motivar **conductas de abuso**.⁸⁻¹⁰ En ocasiones son utilizadas solas, a dosis más altas que las recomendadas, para producir efectos sedantes y psicodélicos. Los usuarios describen la pregabalina como “el psicotropo ideal”, que produce “gran euforia”, “desasociación” y efectos similares a los opiáceos, y obtienen estos efectos tomando una dosis única muy elevada.¹¹ Las consecuencias de la intoxicación pueden ser graves e imprevisibles; son frecuentes las convulsiones. En un estudio reciente se comprobó que los pacientes con riesgo elevado de adicción tomaban dosis de pregabalina más altas que las recomendadas.¹¹ Se han descrito los siguientes **síntomas de abstinencia**: insomnio, cefalea, náusea, ansiedad, diarrea, síntomas gripales, nerviosismo, depresión, dolor, convulsión, sudoración y mareo. Con frecuencia creciente es asociada a analgésicos opiáceos, con la intención de potenciar sus efectos.

El aumento del apetito da lugar a **aumento de peso**, que puede ser especialmente problemático en **pacientes con diabetes** (por ej., en el tratamiento de la neuropatía diabética).

Los efectos indeseados **gastrointestinales** son consecuencia de una función gastrointestinal inhibida (obstrucción, ileo paralítico, estreñimiento, especialmente frecuentes e intensos si el paciente también toma analgésicos opiáceos). En personas de edad avanzada y en mujeres hay que prestar atención a evitar el estreñimiento, con medidas preventivas dietéticas, o incluso farmacológicas. Son frecuentes (entre 1/10 y 1/100) los vómitos, la sequedad de boca y la flatulencia, y menos la distensión abdominal y el reflujo gastroesofágico.

Otros efectos indeseados frecuentes (entre 1/10 y 1/100) son fatiga, aumento de peso, edemas (véase más adelante), visión borrosa (que se puede resolver con la continuación del tratamiento sin

disminuir la dosis), diplopía, pérdida transitoria de la visión y erupción papulosa.

Otros efectos indeseados más raros (entre 1/100 y 1/1.000) son rinofaringitis, defectos de campos visuales, dolor o hinchazón ocular, sequedad de la conjuntiva, hiperacusia, sofocos, alteraciones hepáticas e incontinencia urinaria.

Se han descrito casos de angioedema, y también de insuficiencia renal, que en ocasiones se han recuperado tras suspender la administración del fármaco.

Efectos adversos cardíacos

La ficha técnica describe taquicardia, edema, bloqueo auriculoventricular, hipotensión, hipertensión e insuficiencia cardíaca. Se han descrito casos de insuficiencia cardíaca desde 2007,¹²⁻¹⁵ y de arritmias desde 2008.^{16,17}

En una revisión sistemática de ensayos clínicos con el fármaco, se registró un aumento de 4 veces del riesgo de edema periférico, posiblemente indicativo de **insuficiencia cardíaca**.¹⁸ Dado que los participantes en estos ensayos eran personas en general más sanas que los pacientes que toman pregabalina en la práctica, es probable que el riesgo sea todavía más alto.¹⁹

Recientemente un centro regional de farmacovigilancia de Francia analizó una serie de notificaciones de efectos adversos cardíacos atribuidos a pregabalina.^{20,21} Había 25 casos de **arritmia o de trastorno de la conducción** (bradicardia, taquicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular), 13 de insuficiencia cardíaca, 5 de palpitations y uno de infarto de miocardio. De los 41 pacientes, 32 tenían antecedente de cardiopatía. La dosis mediana de pregabalina fue de 100 mg al día, menor que la recomendada, que es de 150 a 600 mg al día.

El Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido notificaciones de efectos adversos cardiovasculares de pregabalina y de gabapentina (véase la tabla 2). Los datos indican que la gabapentina

Tabla 2. Notificaciones al Sistema Español de Farmacovigilancia de sospechas de efectos indeseados cardiovasculares de gabapentina y pregabalina (31/01/2014).

	Gabapentina (580 notificaciones)	Pregabalina (1.024 notificaciones)
Total cardiovasculares	50 (8,6%)	168 (16,4%)
Insuficiencia cardíaca ^a	31 (5,3%)	110 (10,7%)
Arritmias, taquicardia o palpitations	7 (1,2%)	39 (3,8%)
Arritmias	3 ^b	8 ^c

^a Incluye síntomas de insuficiencia cardíaca (por ej., edemas).

^b Un caso de bradicardia, uno de alargamiento del QT y uno de arritmia no especificada.

^c Cuatro casos de fibrilación auricular, 2 de bloqueo A-V, uno de alargamiento del QT y uno de arritmia no especificada.

también podría producir insuficiencia cardíaca y no aclaran si el riesgo de arritmias es similar con los dos fármacos.

Conclusión

La pregabalina se utiliza sobre todo para el tratamiento del dolor neuropático, en el que son más eficaces y de elección los antidepresivos tricíclicos (como la amitriptilina). Su perfil de efectos indeseados está constituido principalmente por efectos neuropsiquiátricos (sobre todo mareo, somnolencia, fatiga y dependencia), digestivos y aumento de peso.

En los últimos años, varios estudios y descripciones clínicas han puesto de relieve que la pregabalina (y quizás no la gabapentina) puede producir efectos adversos cardiovasculares graves. Cuando un paciente que toma pregabalina presenta una patología cardíaca, se debe considerar la contribución de la pregabalina al cuadro. Si se decide retirar la pregabalina, cuando sea posible es recomendable hacerlo de manera escalonada, con el fin de evitar los síntomas de abstinencia.

En pacientes que reciben pregabalina o gabapentina es preciso revisar periódicamente la necesidad de estos fármacos para el tratamiento del dolor, sobre todo si también toman analgésicos opiáceos. La pregabalina puede provocar o descompensar una insuficiencia cardíaca o arritmias; en pacientes de riesgo sería prudente evitar su prescripción, así como considerar su retirada en los tratados.

Bibliografía

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 marzo 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, Chaneiller 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 jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

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



© Fundació Institut Català de Farmacología. 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.es. La Fundació Institut Català de Farmacología es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable 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 autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacología (adjuntando documento acreditativo).



Centro Colaborador de la OMS
para la Investigación y la Formación
en Farmacopepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqueu-ho a la Fundació Institut Català de Farmacología.