PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"
"Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú"

INFORME DE SEÑAL EN FARMACOVIGILANCIA

Evaluación de una señal potencial de prurito genital y otras molestias asociadas al uso de clindamicina por vía oral y parenteral

Lima, diciembre de 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - ***ECENAFyT***

Informe de señal en farmacovigilancia. Evaluación de una señal potencial de prurito genital y otras molestias asociadas al uso de Clindamicina por vía oral y parenteral

Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Responsables de la elaboración:

Q.F. CECILIA BELTRÁN NOBLEGA
Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia – CENAFyT

Q.F. KELLY ELIZABETH SERRANO MESTANZA
Jefe del Equipo del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia – CENAFyT

Q.F. CESAR LUIS AVALOS CAPRISTAN
Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia – CENAFyT

Fuente de financiación:
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Minsa, en el marco del proceso de detección de señales a partir de la base de datos nacional de farmacovigilancia

Conflicto de intereses:
Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés que afecte el análisis de la señal en farmacovigilancia.

Correspondencia:
Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: farmacovigilancia@minsa.gob.pe

© DIGEMID, diciembre, 2022
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Digemid
Av. Parque de las Leyendas 240, San Miguel 32-Perú
Telf.: (51-1) 631-4300
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

Versión digital disponible en: http://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/267

Agradecimiento: A MSc Pharm Elki Sollenbring, Especialista senior en educación en farmacovigilancia de Uppsala Monitoring Centre (UMC) y MD, PHD Mónica Tarapués Román consultora en temas de Farmacovigilancia para el UMC, por las enseñanzas para la investigación del caso, así como la revisión crítica del manuscrito. Y a Los profesionales de del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM)-DIGEMID, por el apoyo en la revisión del manuscrito.

Citación:
Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Informe de señal en farmacovigilancia. Evaluación de una señal potencial de prurito genital y otras molestias asociadas al uso de Clindamicina por vía oral y parenteral: Equipo del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2022.

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 4
II. RESULTADOS Y ANÁLISIS 4
III. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 8
IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 9

I. ANTECEDENTES

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) como parte de la detección, análisis y gestión de señales de la base de datos nacional de farmacovigilancia (VigiFlow) con la aplicación de la herramienta VigiLyze, y dentro del programa de tutoría a distancia por expertos en análisis de datos de seguridad con experiencia clínica a cargo de la farmacéutica Elki Sollenbring y la médico Mónica Tarapués del Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC, por sus siglas en inglés), en el cual participó Perú, se identificó la desproporcionalidad entre casos esperados versus casos reportados para una posible señal, considerando los filtros advance "Nserios", para identificar por lo menos un caso grave. Dentro de estas combinaciones resaltó Clindamicina-prurito genital, ya que no está descrito en la ficha técnica del país el prurito genital para la clindamicina por vía oral y parenteral.

II. RESULTADOS Y ANÁLISIS

La clindamicina es un antibiótico lincosamida, indicada para el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias grampositivas aeróbicas susceptibles (estafilococos, estreptococos, neumococos) y para el tratamiento de determinadas infecciones provocadas por bacterias anaerobias susceptibles. Entre los efectos adversos reportados se describen trastornos gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad, así como tromboflebitis, eritema y trastornos a nivel de la piel como prurito, vaginitis y dermatitis exfoliativa [1,2].

El prurito (picazón) es un síntoma común de los trastornos vulvares, y puede ser causado por distintas enfermedades que dependen de la edad, factores ambientales y genéticos. La prevalencia del prurito vulvar en la población femenina, al igual que la mayoría de las condiciones responsables de la sensación de picazón, son datos demográficos limitados [3,4].

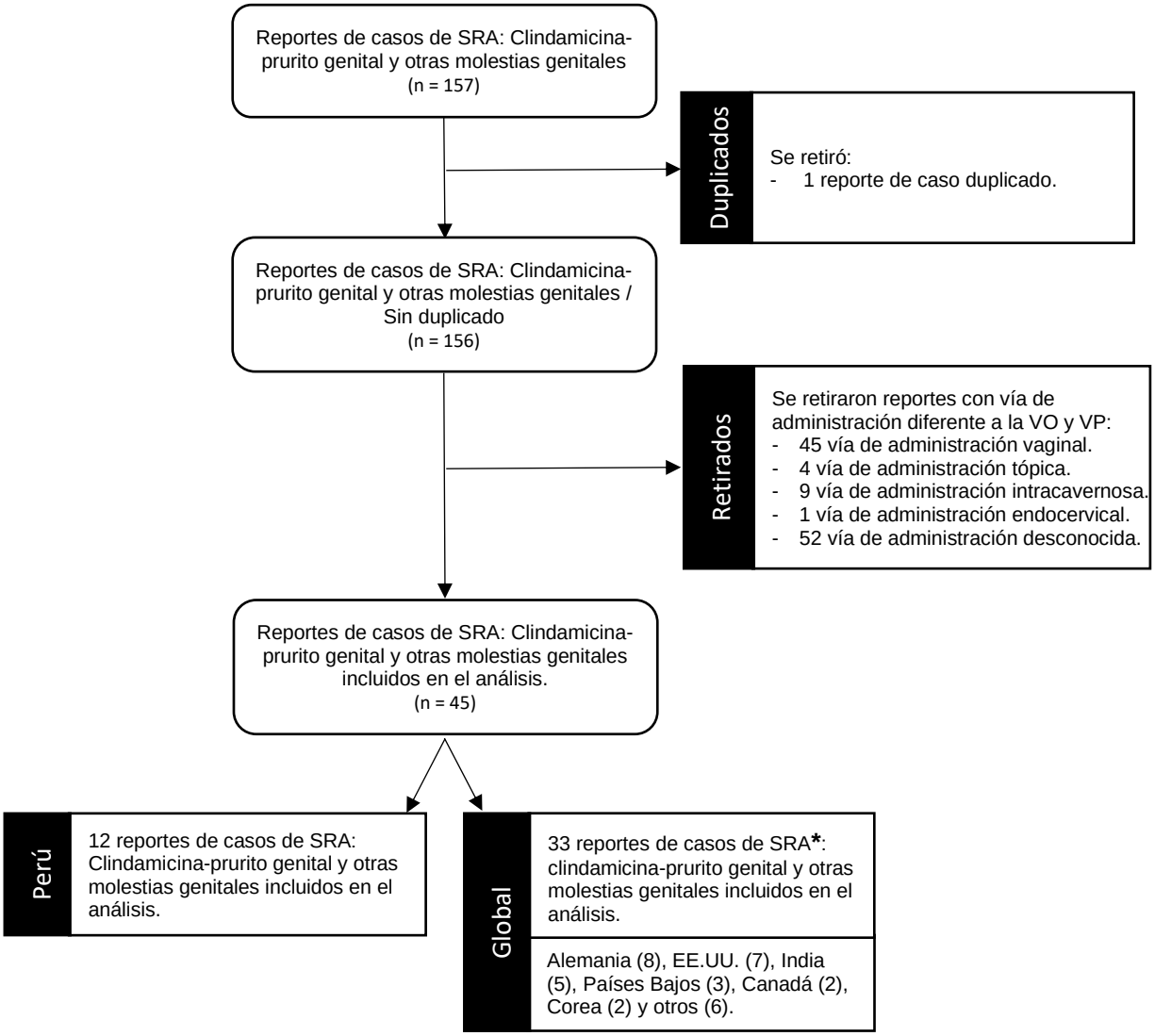
Tomando en cuenta que esta reacción adversa no está descrita para Clindamicina, el objetivo del estudio fue evaluar la posible relación causal entre el uso de la Clindamicina para administración por VO y VP y el prurito genital u otras molestias genitales

1. Reportes VigiBase

El CENAFyT, a diciembre del 2020 y dentro del programa de tutoría a distancia del UMC, identificó en VigiBase (a través de VigiLyze) un total de 8 reportes de casos de sospecha de reacción adversa (SRA) con la descripción de prurito genital y el uso de clindamicina, frente a un valor esperado de casos de 1 (medida de desproporcionalidad: componente de información - IC = 2,8) en la base nacional de Perú. La búsqueda se amplió utilizando los términos: molestia vulvovaginal, molestias pélvicas, purito vulvovaginal, sensación de ardor genital, sensación de escozor vulvovaginal (otras molestias genitales); el número de reportes identificados se elevó a 12 (descontando 1 duplicado) versus 2 esperados (IC: 2,6).

A nivel global se identificó un total de 156 reportes de casos de SRA para la asociación de Clindamicina y la búsqueda de términos ampliada para prurito genital y otras molestias genitales, excluyendo los casos duplicados para los términos incluidos, el valor esperado de reportes fue de 64 (incluyendo los de Perú) con un IC: 1.3 ($IC_{0.25}$=1.1). Los 156 reportes incluyeron todas las vías de administración, por lo que sólo se seleccionó la vía oral y vía parenteral, observándose 45 reportes, los cuales fueron analizados en el presente estudio (Gráfico 1).

Gráfico 1: Diagrama para la selección de los casos de SRA para Clindamicina-prurito genital y otras molestias genitales



(*): 15 notificaciones fueron provenientes de consumidores.

2. Resultados:

Un total de 47 reacciones adversas fueron reportadas con el término preferido de MedDRA (diccionario utilizado para el reporte de reacciones adversas en farmacovigilancia) se describieron en los 45 casos de SRA (dos casos presentan más de una reacción adversa) identificados a nivel mundial: prurito genital (20), prurito vulvovaginal (15), sensación de escozor vulvovaginal (3), molestia vulvovaginal (8), molestias pélvicas (1). De los cuales, 26 reportaron recuperación posterior al retiro de clindamicina, de estos 11 casos reportaron como único medicamento sospechoso a clindamicina, sin ningún concomitante (Tabla 1). Entre las reacciones co-reportadas relacionadas a la zona genitourinario se describe: prurito anal, inflamación del tracto genital, infección genital, tumefacción vulvovaginal, hinchazón genital y erupción vulvovaginal.

Tabla 1: Reacciones de prurito genital y otras molestias genitales con Clindamicina

Reacción adversa en término preferido	Características			Total
	Desconocido y NR	Recuperado posterior al retiro		
		Clindamicina (cc)	Clindamicina (sc)	
Prurito genital	9	5	6	20
Prurito vulvovaginal	5	6	4	15
Molestia vulvovaginal	4	3	1	8
Molestias pélvicas	1	0	0	1
Sensación de escozor vulvovaginal	2	1	0	3
Total	21	26	11	47

Fuente: VigiBase™, cc: clindamicina administrada con concomitantes con más de un medicamento sospechoso, sc: clindamicina administrada sin concomitantes como único medicamento sospechoso. NR: No recuperado,

A nivel mundial, todos los casos fueron de sexo femenino y tenían entre 8 y 76 años (mediana=42, n=45) de edad (Tabla 2). Además, se reportaron otros medicamentos sospechosos como: dicloxacilina, naproxeno, cefazolina, gentamicina, clotrimazol, amikacina, cefotaxima y estradiol. Adicionalmente, se observó el caso de una niña de 8 años que recibió clindamicina y cefazolina para el tratamiento de osteomielitis, sin embargo, no se describe el inicio del tratamiento de la cefazolina.

Tabla 2: Distribución de los casos según características del paciente.

Características del paciente	N (%)
Rango de edad	
5 a 9 años	1 (2%)
10 a 19 años	**1 (2%)**
20 a 59 años	34 (76%)
>59 años	9 (20%)
Sexo	
Femenino	45 (100%)

Fuente: VigiBase™

El tiempo de latencia de los casos (mediana = 2 días, n=45) se reportó entre 0-5 días (n=29) y a los 7 días (n = 2) (Tabla 3). En 2 casos con tiempo de inicio de SRA de 7 días, clindamicina fue indicada para tratamiento de mordedura de animal (VO 1800mg/24h) y sinusitis (VO 900mg/24h), en los cuales se reportó un retiro positivo. Cabe señalar que, solo para la indicación de sinusitis se reportó tratamiento concomitante (budesonida y xilometazolina).

De los reportes identificados a nivel mundial, hubo casos graves, donde se describió la prolongación de la hospitalización (4) y otra condición médica importante (5) (Tabla 3).

Tabla 3: Características de los casos reportados

Características	N° de casos SRA (%)
Casos graves	9 (20%)
Clindamicina sc / Clindamicina cc	21(47%) / 24 (53%)
Tiempo de inicio de las RAM 0-5 días / > 5 días / información faltante	29(64%) / 5(11%) / 11(24%)
Retiro positivo a clindamicina / Reexposición positiva a clindamicina	25 (29%) / 0 (0)

Fuente: VigiBase™, (cc): clindamicina administrada con concomitantes con más de un medicamento sospechoso, (sc): clindamicina administrada sin concomitantes como único medicamento sospechoso

En 8 reportes de SRA, clindamicina fue indicada para el tratamiento de enfermedad inflamatoria crónica del útero, vaginitis aguda, enfermedad inflamatoria pélvica femenina no especificada, enfermedad renal crónica etapa 5, infección del tracto urinario en sitio no especificado; lo que puede causar un factor de confusión. No obstante, 8 reportes corresponden a indicaciones que no tienen relación con patologías de origen ginecológico o de tracto urinario (menores factores de confusión) como: inflamación dental, gingivitis, dolor de dientes, extracción dental, infección dental y otra enfermedad de la mandíbula. Por otro lado, se observaron 16 reportes con otras indicaciones: mordedura de animal, osteomielitis, sinusitis, profilaxis, neumonía e infección mamaria, bronquiectasia, amigdalitis aguda, herida, herpes zoster y otros trastornos al pulmón.

3. Literatura y etiquetado

Las fichas técnicas para clindamicina por VO y VP, autorizadas por agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria como Food and Drug Administration – FDA de Estados Unidos y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS, solo describen vaginitis y prurito general como reacción adversa conocida. Sin embargo, no se describe prurito genital, molestia vulvovaginal, molestias pélvicas, prurito vulvovaginal, sensación de ardor genital o sensación de escozor vulvovaginal.

Clindamicina se degrada en el hígado y tanto el fármaco como sus metabolitos activos se excretan en la bilis y la orina [1,5]. La clindamicina por VO y VP tiene concentraciones plasmáticas (Cp) máximas de 2 a 3 ug/ml y 9ug/ml respectivamente y se alcanza en la hora siguiente de la administración oral de 150 mg y rápidamente después de la administración parenteral de 300mg en adultos [6].

En el Perú, a la fecha se dispone de 51 registros sanitarios vigentes de productos farmacéuticos que contienen clindamicina para VO y VP, que después de revisar las fichas técnicas, en la sección de reacciones adversas de piel y membranas mucosas, solo se menciona prurito y vaginitis[1].

III. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. El prurito vulvar y molestias vaginales, no solo es el síntoma de una vaginitis o candidiasis que es de origen no sistémico, sino también puede tener orígenes sistémicos. Es importante resaltar que uno de los factores de riesgo es el uso de antibióticos. En la serie de casos se observó que clindamicina fue prescrita para indicaciones que en algunos casos tienen como síntoma prurito genital, un factor de confusión potencial. Sin embargo, tomando en cuenta los casos de Perú y a nivel mundial se observó la desproporcionalidad para la combinación, por lo que se puede visualizar que, en 24 reportes de casos, clindamicina fue indicada para afecciones que no comprometen el aparato genitourinario femenino, disminuyendo una posible confusión.

2. El sexo femenino influye en la susceptibilidad a ciertas formas de prurito genital y molestias genitales. El prurito vulvar en mujeres a menudo es secundario a varias afecciones de origen dermatológico (dermatitis atópica, dermatitis de contacto irritante, psoriasis o liquen escleroso), aunque otros trastornos, como oxiuros o infección estreptocócica, también pueden causar este síntoma en los niños. Sin embargo, entre los factores de riesgo también se encuentra el uso de antibióticos [(7)], como las cefalosporinas, que describen prurito genital como una reacción adversa rara [(8,9)].

3. Es importante resaltar que en el Perú todos los casos (12) fueron notificados por profesionales de la salud, ya que la reglamentación nacional así lo establece. Por otro lado, a nivel mundial, se identificaron 15 notificaciones de otros países, provenientes del consumidor, y que a pesar de ser una reacción adversa leve es posible que este síntoma no sea informado al profesional de la salud, probablemente porque la cultura de notificar por parte del consumidor está en desarrollo a nivel nacional y se realiza de manera voluntaria. Debido a ello las actividades diarias podrían afectarse potencialmente, e incluso ser motivo de abandono del tratamiento, con la consecuencia propia de la resistencia antibiótica, en el caso de uso ambulatorio de la clindamicina.

[1] Base de datos SI-DIGEMID. Búsqueda realizada empleando el término: clindamicina. Fecha de revisión: 20 de setiembre 2021.

4. De acuerdo a la bibliografía revisada y a la evaluación de los 45 reportes de SRA de clindamicina y prurito genital y otras molestias genitales con información limitada, el prurito genital y otras molestias genitales con el uso de clindamincia por via oral y parenteral, se considera una **señal aceptada** porque no se describen en la ficha técnica autorizada de clindamicina, siendo un síntoma que podría ser causado por los antibióticos, como lo descrito para las cefalosporinas. Por lo que es importante que los profesionales de la salud, monitoricen y en caso presenten este tipo de síntomas o los pacientes informen a su profesional y comuniquen por los medios disponibles que tiene el Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, entre ellos está el eReporting https://primaryreporting.who-umc.org/PE

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-AEMPS. Clindamicina Normon 300 mg/2 ml solución inyectable EFG y Clindamicina Normon 600 mg/4 ml solución inyectable EFG. [Actualizado: junio 2014]. [Internet]. [citado el 10 de enero de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/63669/FT_63669.pdf
2. Clindamycin Palmitate Hydrochloride, Clindamycin Phosphate. En: AHFS Drug Information (AHFS) [Electronic version]. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 4500 East-West Highway, Suite 900. [citado el 11 de mayo 2021]. Disponible en: https://about.medicinescomplete.com/.
3. Carrillo-Meléndrez H, Villamil-Cerda D, EspinozaHernández J, Lacy-Niebla RM. Prurito vulvar: determinación de las causas más frecuentes y su tratamiento. Ginecol Obstet Mex 2015;83:179-188
4. Bohl TG. Overview of vulvar pruritus through the life cycle. Clin Obstet Gynecol. 2005 Dec;48(4):786-807. doi: 10.1097/01.grf.0000179636.64663.e6.
5. Chambers Henry,Deck Daniel. Tetraciclina, macrolidos, clindamicina, clorafenicol, estreptograminas, oxazolidinona. Editor Betram G Katzung. Farmacología Básica y Clínica. 11ªedición.Editorial Mc Graw Hill. pág. 802 del capítulo 44.
6. Goodman & Gilman. Inhibidores de la síntesis de proteínas y diversos antibacterianos. Las Bases Farmacologícas de la Terapéutica. 12ª edición. Editorial Mc Graw Hill. Pág. 990- 991 del capítulo N° 55.
7. Rimoin LP, Kwatra SG, Yosipovitch G. Female-specific pruritus from childhood to postmenopause: clinical features, hormonal factors, and treatment considerations. Dermatol Ther. 2013 Mar-Apr;26(2):157-67. doi: 10.1111/dth.12034.
8. Genital pruritus. En: Drugs therapy. [Electronic version]. Health Analytics: IBM Corporation; 2020 [citado el 03 de diciembre 2020]. Disponible en http://www.micromedexsolutions.com/.

9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-AEMPS. Cefalexina cápsulas [Actualizado: agosto 2020]. [Internet]. [citado el 20 de junio del 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85347/FT_85347.html