



## Sumario

### Fármacos y ototoxicidad

### Notas sobre medicamentos

- Síndrome nefrótico asociado a inyección intravítrea de aflibercept
- Una reacción adversa poco común con codeína

### Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad. Recomendaciones del PRAC

## Fármacos y ototoxicidad

ENTRE las reacciones adversas de ciertos fármacos se encuentra la capacidad de producir ototoxicidad, causando pérdida temporal o permanente de audición, acúfenos y/o alteraciones del equilibrio.

Los efectos ototóxicos dependen de varios factores como la duración del tratamiento, dosis administrada del fármaco, vía de administración, predisposición genética y existencia de otras alteraciones funcionales previas que puedan favorecer su desarrollo.

En la revista *Therapie* se ha publicado recientemente una revisión sobre pérdida auditiva asociada a fármacos de uso hospitalario (1), realizando una búsqueda en PubMed® entre septiembre de 2013 y junio de 2023. Atendiendo a la clasificación por grupo farmacológico, los artículos incluidos hacían referencia a: inmunosupresores, antibióticos, agentes antineoplásicos, antiplúdicos, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos.

Partiendo de esta publicación, se han revisado diferentes trabajos publicados que también evalúan ototoxicidad (incluida pérdida auditiva) en relación con esos grupos farmacológicos.

### Inmunosupresores

En una revisión de Franz y col. (2) publicada en 2022, tras realizar una búsqueda en PubMed®, Web of Science® y Scopus®, los autores detallan diferentes estudios (enero de 1980 a noviembre de 2020) sobre toxicidad otovestibular debida a inmunosupresores de uso tanto en enfermedades autoinmunes como en el área de trasplante. En la mayoría de casos (hasta un 71%), la ototoxicidad por inmunosupresores se relacionaba con el tratamiento con inhibidores de calcineurina. En relación a la ciclosporina, aunque no se conoce con claridad el mecanismo por el cual puede in-

ducir pérdida de audición o trastornos vestibulares, se han propuesto diferentes teorías para ello: fenómenos tromboembólicos microscópicos, la hipomagnesemia, el deterioro de la difusión molecular a través de la barrera hemato-laberíntica que separa el torrente sanguíneo del oído interno y alteraciones a nivel de la glucoproteína P, proteína de membrana que actúa como bomba expulsora de diversos fármacos (3). La ototoxicidad asociada a ciclosporina podría depender de la farmacocinética y concentraciones séricas muy variables del fármaco y, por tanto, la ototoxicidad guardaría relación tanto con la dosificación como con la duración del tratamiento. Por su parte, tacrolimus es ligeramente más neurotóxico que ciclosporina (4) y, según diferentes estudios, se asocia con mayor frecuencia a trastornos auditivos que ciclosporina. En un estudio donde se investigaron trastornos auditivos en una cohorte de 695 receptores de trasplante hepático se detectó pérdida de audición y/o acúfenos en 141 pacientes, con una asociación positiva significativa con el tratamiento con tacrolimus en los análisis uni y multivariante (5). Al igual que para ciclosporina, por el momento se desconoce el mecanismo exacto por el cual tacrolimus ocasiona ototoxicidad. Debido a ello, aunque existen estudios y descripciones de casos que relacionan la ototoxicidad con inhibidores de la calcineurina, la relación se considera muchas veces controvertida ante la ausencia de una explicación fisiopatológica exacta.

### Antibióticos

Dentro de los antibióticos, existen diferentes fármacos que pueden inducir ototoxicidad: aminoglucósidos (como gentamicina, amikacina y tobramicina), macrólidos (como eritromicina, azitromicina y claritromicina) o glucopéptidos (como la vancomicina) (6).

En relación a los aminoglucósidos se encuentra descrito que pueden causar pérdida de audición y alteraciones en el sistema vestibular. De hecho, la descripción de ototoxicidad en relación a este grupo de fármacos se reconoció poco después del uso del primer aminoglucósido descubierto, la estreptomina (7; 8).

Con eritromicina se han descrito casos de vértigo, acúfenos y pérdida de audición que suele ser bilateral y aparecer a los pocos días de iniciar el tratamiento y que, en la mayoría de casos, experimenta una resolución pasadas 1-3 semanas de retirada del fármaco. Para azitromicina y claritromicina, macrólidos que se pueden emplear como alternativa a la eritromicina en el tratamiento de ciertas infecciones dermatológicas y respiratorias, también se han documentado casos de ototoxicidad. Existe una publicación reciente (9) donde, tras realizar una revisión sistemática y metaanálisis, los resultados sugieren que los antibióticos macrólidos aumentan el riesgo de pérdida de audición.

La ototoxicidad por vancomicina es poco habitual, pero es frecuentemente irreversible. Aunque no se conoce el mecanismo por el cual se produce dicha ototoxicidad, existen una serie de factores de riesgo que se han propuesto, como son edad >53 años, concentración sérica de vancomicina >30-80 mg/L, exposición durante más de 2 semanas a concentraciones séricas elevadas del fármaco y administración simultánea con otros fármacos ototóxicos (10)

### Quimioterápicos basados en platino

El cisplatino y otras sales de platino, como carboplatino y oxaliplatino, son agentes quimioterápicos ampliamente utilizados en diferentes tipos de neoplasias, como

cáncer de cabeza y cuello, de pulmón, de ovario o de vejiga, entre otros.

Patatt y col. (11) realizaron una revisión sistemática en la cual objetivaron que la ototoxicidad por cisplatino era la más evidente (y, además, en muchos casos irreversible). Aunque encontraron relación entre la administración de agentes quimioterápicos a base de platino y la aparición posterior de alteraciones auditivas, hubo una importante heterogeneidad en cuanto a la frecuencia reportada de ototoxicidad y la dosis acumulada de los fármacos utilizados. Cabe destacar que la cifra de artículos sobre el tema con la que se encontraron fue escasa (inicialmente identificados 7 artículos, de los cuales incluyeron 3 en la revisión).

### Antipalúdicos

En relación a los fármacos antipalúdicos, José y col. (12) realizaron una revisión sistemática de las publicaciones existentes sobre trastornos auditivos y uso de cloroquina e hidroxiclороquina. De los 1.372 trabajos seleccionados, se incluyeron finalmente 17 estudios en la síntesis cualitativa y 5 en el metaanálisis. Los resultados de su estudio no encontraron asociación entre cloroquina/hidroxiclороquina y trastornos auditivos. Los autores consideraron que esto podía guardar relación con el hecho de que la mayoría de los estudios incluidos evaluaban la audición mediante procedimientos que no siempre incluían las frecuencias que se ven más afectadas por estos fármacos.

### Bibliografía:

1. Reynard P, Thai-Van H. Drug-induced hearing loss: Listening to the latest advances. *Therapie*. 2024;79(2):283-295. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.10.011>
2. Franz L, Frosolini A, Parrino D, et al. Ototoxicity of Immunosuppressant Drugs: A Systematic Review. *J Int Adv Otol*. 2022;18(2):167-176. <https://doi.org/10.5152/jao.2022.21416>
3. Saito T, Zhang ZJ, Tokuriki M, et al. Cyclosporin A inhibits the extrusion pump function of p-glycoprotein in the inner ear of mice treated with vinblastine and doxorubicin. *Brain Res*. 2001;901(1-2):265-270. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02321-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02321-6)
4. Farouk SS, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity-What the FK?. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(1):56-66. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.006>
5. Rifai K, Bahr MJ, Cantz T, et al. Severe hearing loss after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(4):1918-1919. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.02.102>
6. Rybak LP, Ramkumar V, Mukherjee D. Ototoxicity of Non-aminoglycoside Antibiotics. *Front Neurol*. 2021;12:652674. Published 2021 Mar 9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.652674>
7. Schatz A, Bugle E, Waksman SA. Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *†*. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1944;55(1):66-69. <https://doi.org/10.3181/00379727-55-14461>

### Otros fármacos relacionados con ototoxicidad: diuréticos del asa y antiinflamatorios no esteroideos

En el grupo de fármacos diuréticos de asa se ha documentado que furosemida puede inducir pérdida auditiva temporal, pero rara vez produce sordera permanente, a menos que se administre en pacientes que presenten insuficiencia renal aguda o crónica grave, o cuando se administra de forma concomitante con otros fármacos ototóxicos (13).

Los AINE y el ácido acetilsalicílico pueden causar pérdida de audición y tinnitus generalmente reversible y dependiente de la dosis, especialmente en tratamientos prolongados (15).

Además, con la utilización de diversos fármacos durante la pandemia de COVID-19, entre ellos la hidroxiclороquina ya citada, también se han identificado como potencialmente ototóxicos fármacos antivirales (ritonavir, remdesivir), interferones y antiparasitarios como la ivermectina (14).

### Conclusiones:

- El personal sanitario debe recordar que muchas alteraciones auditivas pueden ser inducidas por el tratamiento farmacológico. Aunque generalmente estas alteraciones son reversibles tras la retirada del fármaco, se han descrito casos donde la ototoxicidad es irreversible, por lo que debe prestarse especial atención al historial farmacológico de los pacientes.

- Muchos fármacos de uso común son ototóxicos. En el caso concreto de la pérdida de audición, los fármacos ototóxicos deben además ser considerados como contribuyentes a la incidencia de la pérdida de audición relacionada con la edad.

- Ante la aparición de hipoacusia u otros problemas auditivos se debe recordar revisar el tratamiento farmacológico y evaluar si existe una potencial ototoxicidad asociada al mismo.

### Material recomendado:

- Artículo de Altissimi y col. (2020) y su material suplementario (incluidos en apartado final de REFERENCIAS) (15):
  - Tabla Suplementaria I. Listado de principios activos que se han asociado con la posibilidad de producir ototoxicidad divididos según el mecanismo de acción y el sistema/aparato diana.
  - Tabla Suplementaria II. Listado de principios activos que se han asociado con la posibilidad de producir ototoxicidad ordenados por orden alfabético
- Revisión de Rizk y col. (2020) que incluye un listado de fármacos asociados a ototoxicidad (incluido en apartado final de REFERENCIAS) (16).

8. Hinshaw HC, Feldman WH, Pfuetez KH. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis. *Am Rev Tuberc*. 1946;54(3):191-203. <https://doi.org/10.1164/art.1946.54.3.191>
9. Shim SR, Lee Y, In SM, et al. Increased risk of hearing loss associated with macrolide use: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):183. Published 2024 Jan 2. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50774-1>
10. Uda K, Suwa J, Ito K, et al. Ototoxicity and Nephrotoxicity With Elevated Serum Concentrations Following Vancomycin Overdose: A Retrospective Case Series. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019;24(5):450-455. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.5.450>
11. Patatt FSA, Gonçalves LF, Paiva KM, et al. Ototoxic effects of antineoplastic drugs: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(1):130-140. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.02.008>
12. José MR, Ortega JDS, Baran JBC, et al. Relationship Between Chloroquine or Hydroxychloroquine Use and Hearing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Audiol Otol*. 2024;28(2):126-145. <https://doi.org/10.7874/jao.2023.00157>
13. Ding D, Liu H, Qi W, et al. Ototoxic effects and mechanisms of loop diuretics. *J Otol*. 2016;11(4):145-156. <https://doi.org/10.1016/j.joto.2016.10.001>
14. Pasdelou MP, Byelyayeva L, Malmström S, et al. Ototoxicity: a high risk to auditory function that needs to be monitored in drug development. *Front Mol Neurosci*. 2024;17:1379743. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1379743>
15. Altissimi G, Colizza A, Cianfrone G, et al. Drugs inducing hearing loss, tinnitus, dizziness and vertigo: an updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(15):7946-7952. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202008\\_22477](https://doi.org/10.26355/eurrev_202008_22477)
  - Supplementary Table I. List of the active principles divided according to the target apparatus and pharmacological mechanisms of action, with indication of the type of side effect using a number from 1 to 4 (1: ototoxic drugs; 2: drugs inducing tinnitus; 3: drugs inducing vertigo or dizziness; 4: drugs inducing generic hearing disorders). Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/Supplementary-Table-I-9318.pdf>
  - Supplementary Table II. List of the active principles in alphabetical order and the relative commercial names with indication of the type of side effect using a number from 1 to 4 (1: ototoxic drugs; 2: drugs inducing tinnitus; 3: drugs inducing vertigo or dizziness; 4: drugs inducing generic hearing disorders). Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/Supplementary-Table-II-9318.pdf>
16. Rizk HG, Lee JA, Liu YF, et al. Drug-Induced Ototoxicity: A Comprehensive Review and Reference Guide. *Pharmacotherapy*. 2020;40(12):1265-1275. <https://doi.org/10.1002/phar.2478>

# Notas sobre medicamentos

## Síndrome nefrótico asociado a inyección intravítrea de aflibercept

**E**N la Unidad de Farmacovigilancia se ha recibido un caso de síndrome nefrótico asociado a aflibercept.

### Caso

Se trata de un hombre de 63 años. AP: hipertensión arterial, síndrome de apneas-hipoapneas del sueño con necesidad de CPAP. Ictus isquémico en territorio vértebrobasilar en 2012. Diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada en 1999 en tratamiento con antidiabéticos orales e insulina. A nivel renal en seguimiento por Nefrología por probable nefropatía diabética hasta noviembre/2018 que se le da de alta por estabilidad (creatinina 1,2 mg/dl, albumina/creatinina 350 mg/g). Desde entonces deterioro progresivo de la función renal hasta creatinina 2 mg/dl, pero con albuminuria controlada (albumina/creatinina 246 mg/g en noviembre/2023).

El 19/12/2023 inicia tratamiento con aflibercept intravítreo por neovascularización coroidea secundaria a estrías angioides. A las 48 h presenta edemas maleolares bilaterales de predominio izquierdo junto con edemas palpebrales matutinos, con escasa mejoría con corticoides y antihistamínicos. 10/01/2024: albumina/creatinina 4.619 mg/g. El 15/01/2024 recibe una segunda dosis, tras la cual nueva clínica de edemas en extremidades inferiores, cara y manos asociados a empeoramiento de la función renal, motivo por el cual ingresa. Se suspende el aflibercept.

Analítica: Creatinina: 2,34 mg/dl, Tasa de Filtración Glomerular 28 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, albumina 3,3 g/dl, Proteinuria 2.392 mg/24h, albúmina/creatinina 1.289 mg/g. Estudio inmunológico y serológico negativo. Durante el ingreso buena evolución clínica tras tratamiento con resolución de los edemas. El 22/01/2024 es dado de alta. Diagnóstico: síndrome nefrótico probablemente secundario a aflibercept intravítreo, enfermedad renal crónica por nefropatía diabética.

Evolución (12/02/2024): Creatinina: 2,04 mg/dL; (CKD-EPI): 33 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; Albumina: 3,8 g/dL; Proteínas: 4.053 mg/24h; Albúmina/Creatinina: 3.683 mg/g

### Comentario

Los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) han sido utilizados en Oncología para inhibir la angiogénesis en diversas neoplasias desde 1990 (1). Desde entonces se han relacionado con un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares (2) y reacciones adversas renales, incluyendo hipertensión arterial, proteinuria, lesión renal aguda, enfermedad glomerular y microangiopatía trombótica.

Además de su aplicación en Oncología, los fármacos anti-VEGF (aflibercept, ranibizumab, bevacizumab) se utilizan en forma de inyecciones intravítreas para inhibir la angiogénesis en patologías oftalmológicas como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, y oclusión de la vena central retiniana (1). Originalmente no se consideró importante su absorción sistémica, sin embargo, estudios farmacocinéticos han confirmado que la administración oftálmica de estos agentes da lugar a una absorción y niveles séricos del fármaco cercanos o superiores a la concentración inhibitoria del 50% (IC50) (8).

Existe cierta controversia sobre la nefropatía después de la administración intravítrea de los anti-VEGF. Un estudio retrospectivo de 69 pacientes diabéticos y enfermedad renal crónica, no mostró cambios significativos en la tasa de filtración glomerular después de la administración intravítrea de aflibercept, ranibizumab y bevacizumab tras un seguimiento de 30 días (3). Otra revisión retrospectiva de 85 pacientes con DMAE, 43 tenían nefropatía diabética, cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la exposición acumulada al anti-VEGF (aflibercept y ranibizumab), después de inyecciones intravítreas repetidas, sobre la tasa de filtración glomerular y el cociente albúmina/creatinina en orina concluyó que no existía asociación entre el aumento del número de inyecciones y la progresión de estos parámetros después de un seguimiento de 31 meses (4). Además, un estudio de farmacovigilancia llevado a cabo en base de datos FAERS (FDA's Adverse Event Reporting System), no identificó señales de

seguridad claras de reacciones adversas renales con los anti-VEGF intravítreos (5).

Si bien estos estudios no encuentran asociación, el creciente número de casos y series publicadas, a menudo con biopsias renales confirmatorias, que muestran un empeoramiento de la hipertensión y la proteinuria y una enfermedad glomerular nueva o que empeora después del tratamiento con anti-VEGF intravítreos (8), hace que exista cierta incertidumbre sobre su toxicidad renal.

El mecanismo por el que los fármacos anti-VEGF intravítreos pueden predisponer a un daño renal se ha relacionado con el daño de estos fármacos en el eje VEGF-podocito-endotelio. El VEGF se expresa en los podocitos, y sus receptores están presentes en las células endoteliales de los capilares glomerulares normales, desempeñando un papel esencial en el desarrollo glomerular, el mantenimiento endotelial y la reparación endotelial después de una lesión (7).

Se ha descrito que la inyección continua de anti-VEGF da lugar a una depleción intravascular del VEGF que afecta a la señalización trófica de los podocitos y las células endoteliales y provoca inflamación a través del sistema renal de angiotensina aldosterona (9).

La hipertensión arterial se observa con frecuencia durante el tratamiento con anti-VEGF sistémicos. La inhibición del receptor VEGF-2 puede producir una disminución de la síntesis del óxido nítrico y prostaciclina. Esto conlleva a la inhibición de la vasodilatación inducida por las células endoteliales con aumento de la resistencia vascular (10).

Por otra parte, el hecho de que existan diferencias estructurales entre los anti-VEGF puede hacer que el daño renal sea más probable con aflibercept ya que los fármacos con dominio Fc experimentan una eliminación sistémica más lenta que los que no lo tienen (p. ej., ranibizumab), debido a su afinidad de unión a las células endoteliales y, por lo tanto, es más probable que causen supresión del VEGF y nefropatía secundaria (6).

Algunos estudios sugieren recomendaciones para mitigar los posibles riesgos renales de estos fármacos, dirigidas principalmente a pacientes con DMAE y nefropatía diabética (1) (figura 1).

El paciente que describimos tenía antecedentes de nefropatía diabética, con una albuminuria controlada (albumina/creatinina 246 mg/g) que, de forma brusca, después de la primera dosis de aflibercept, pasó a una albuminuria en torno a 4000 mg/g. Además, presentó edemas tras las dos dosis de aflibercept que mejoraron tras su retirada. Por otra parte, el paciente no presentaba características clínicas ni autoanticuerpos que sugirieran enfermedad autoinmune. Aunque en pacientes con diabetes mellitus de larga evolución, es difícil determinar si el daño renal surge del curso clínico de su patología de base o de los anti-VEGF intravítreos es importante hacer un seguimiento del desarrollo de daño renal durante el tratamiento con estos fármacos.

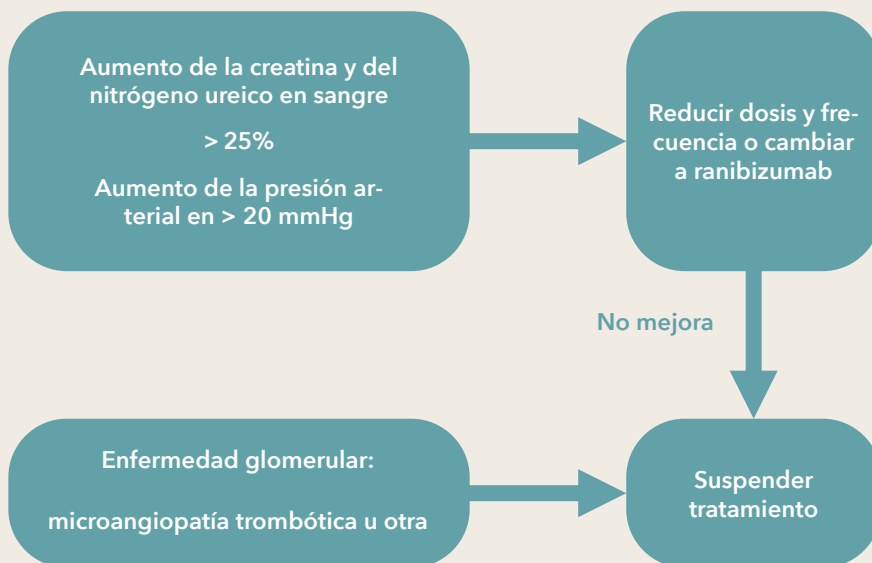


Figura 1. Abordaje del paciente con efectos sistémicos tratados con anti-VEGF intravítreos. Adaptada de: Hanna RM et al, 2019 (1).

## A recordar:

- La información sobre la seguridad sistémica de los fármacos anti-VEGF intravítreos es limitada.
- Se han descrito casos de daño renal, debido a lesión glomerular, después de la administración de fármacos anti-VEGF intravítreos. Esto podría ser particularmente importante en pacientes con nefropatía diabética.
- No hay una clara asociación entre daño renal y fármacos anti-VEGF intravítreos, de acuerdo con los estudios publicados

## Bibliografía

1. Hanna RM, Barsoum M, Arman F, et al. Nephrotoxicity induced by intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: emerging evidence. *Kidney Int.* 2019;96(3):572-580. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.042>
2. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol.* 2010;49(3):287-97. <https://doi.org/10.3109/02841860903524396>.
3. Kameda Y, Babazono T, Uchigata Y, et al. Renal function after intravitreal administration of vascular endothelial growth factor inhibitors in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Diabetes Investig.* 2018;9(4):937-939. <https://doi.org/10.1111/jdi.12771>
4. O'Neill RA, Gallagher P, Douglas T, et al. Evaluation of long-term intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on renal function in patients with and without diabetic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):478. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1650-1>
5. Jiang L, Peng L, Zhou Y, et al. Do intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents lead to renal adverse events? A pharmacovigilance real-world study. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1100397. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1100397>
6. Neffendorf JE, Mare T, Simpson ARH, et al. Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for neovascular age-related macular degeneration on renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(7):1770-1772. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad035>
7. Stokes MB, Erazo MC, D'Agati VD. Glomerular disease related to anti-VEGF therapy. *Kidney Int.* 2008;74(11):1487-91. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.256>
8. Shye M, Hanna RM, Patel SS, et al. Worsening proteinuria and renal function after intravitreal vascular endothelial growth factor blockade for diabetic proliferative retinopathy. *Clin Kidney J.* 2020;13(6):969-980. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa049>
9. Del Cura Mar P, Carballés MJC, Sastre-Ibáñez M. Risk of renal damage associated with intravitreal anti-VEGF therapy for diabetic macular edema in routine clinical practice. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(8):3091-3094. [https://doi.org/10.4103/ijo.ijo\\_44\\_23](https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_44_23)
10. Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med.* 2020 Mar;15(2):199-210. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02253-7>

## Una reacción adversa poco común con codeína

LA Unidad de Farmacovigilancia de País Vasco ha tenido conocimiento de un caso de hepatitis asociada a codeína prescrita en una paciente como fármaco antitusivo.

### Caso

Se trata de una mujer de 86 años que acude a su centro de salud por cuadro catarral con tos. Entre sus antecedentes médicos, destacan: insuficiencia cardiaca con cardiopatía valvular, portadora de marcapasos por BAV paroxístico en contexto de esfuerzo, fibrilación auricular anticoagulada; anemia por déficit de vitamina B12, osteoporosis y gonartrosis bilateral. Intervenciones quirúrgicas: colecistectomía. Tratamiento farmacológico habitual: dabigatrán 110 mg c/12h; furosemida xantinel/triamtereno 77,6/25 mg c/24h; cianocobalamina 1.000 mcg, 1 ampolla cada 4 semanas; omeprazol 20 mg c/24h; si precisa por dolor: metamizol 575 mg c/8h, paracetamol 1 g c/8h (la paciente no había retirado estos dos últimos fármacos en la oficina de farmacia en los tres meses previos).

Tras valoración de la paciente, su médico de familia le prescribe tratamiento con solución oral de codeína 10mg/5ml, cada 8 horas para tratamiento sintomático de la tos. Pasada una hora de la primera toma, la paciente refiere dolor abdominal con irradiación hacia la espalda, motivo por el que acude al servicio de Urgencias. En el momento de su valoración, refería además sensación de disnea, pero no asociaba náuseas, vómitos, diarrea, ni ningún otro tipo de clínica. En la exploración física, se encontraba afebril y hemodinámicamente estable, con buen estado general y a nivel abdominal presentaba dolor a la palpación en epigastrio e hipocondrios, sin signos de irritación peritoneal. Se le solicita una analítica de sangre, que muestra alteración de las pruebas de función hepática a expensas de aumento de GOT (306 U/L), GPT (128 U/L), GGT (230 U/L) y fosfatasa alcalina (178 U/L), con bilirrubina en rango. Se suspende la administración de codeína y se decide ingreso en Medicina Interna para continuar con tratamiento sintomático del cuadro de dolor y completar estudio. Durante el ingreso se solicita estudio mediante ecografía abdominal que no muestra alteraciones significativas y se le solicita

serología de hepatitis con resultados negativos; además, los controles analíticos periódicos con pruebas de función hepática reflejan un descenso progresivo en los valores inicialmente alterados. A las 72 horas la paciente se encuentra asintomática y se mantiene la mejoría a nivel analítico, por lo que se decide alta a domicilio con seguimiento a nivel ambulatorio. En evaluación posterior en su centro de salud una semana después del alta, se mantiene asintomática y se confirma la tendencia hacia la normalización de los parámetros hepáticos alterados, con normalización de GOT y GPT y descenso en los valores de GGT (82 U/L) y fosfatasa alcalina (114 U/L).

### Comentario

La codeína actúa directamente deprimiendo el centro de la tos situado a nivel medular de acción central. Este mecanismo de acción le permite suprimir el reflejo de la tos a nivel del sistema nervioso central, lo que condiciona su empleo como fármaco antitusígeno.

En la ficha técnica (1) de codeína, al consultar el apartado de reacciones adversas, dentro de trastornos gastrointestinales únicamente aparece recogida la posibilidad de aparición de estreñimiento, náuseas y vómitos. En UpToDate® (2), se describen como reacciones adversas gastrointestinales: cólicos abdominales, dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, diarrea, malestar gastrointestinal, náuseas, pancreatitis, vómitos y xerostomía. Por lo tanto, en ninguna de las dos fuentes de información se encuentra incluida referencia a la posibilidad de producir alteraciones de las enzimas hepáticas.

### Reacciones adversas relacionadas con fármacos opiáceos

Al realizar la siguiente búsqueda en PubMed®: "(drug toxicity[MeSH Terms]) AND (analgesics, opioid[MeSH Terms])" y seleccionar la opción de publicaciones de los últimos 5 años con disponibilidad de texto completo, aparecen 180 resultados (a fecha 27 de mayo de 2024). Sin embargo, la mayoría de artículos se centran en reacciones adversas con afectación diferente a la alteración hepática.

Una revisión reciente (3) recoge los principales tipos de toxicidades asociadas a los analgésicos opiáceos. Entre las reacciones adversas más frecuentes, y generalmente no graves, se encuentran: estreñimiento, náuseas, vómitos, sedación, mareos, sín-

drome de abstinencia, hipotensión o sudoración, entre otras. Sin embargo, también pueden aparecer reacciones adversas graves como la depresión respiratoria potencialmente mortal, la abstinencia neonatal, los riesgos asociados al uso concomitante con benzodiacepinas y otros depresores del sistema nervioso central o el abuso y uso indebido de estos fármacos.

En un estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico realizado en Suiza (4) que evaluaba la frecuencia de visitas al servicio de Urgencias relacionadas con opiáceos, se identificó consumo de opiáceos en 1.037 (8,3%) respecto al total de 12.470 visitas. Los consumidores de opiáceos eran significativamente mayores que los no consumidores (59 frente a 49 años) y la proporción de mujeres era mayor (52,0% vs 46,7% hombres). En cuanto a las cifras de consumo según tipo de opiáceos, las cifras fueron similares entre opiáceos débiles y fuertes (n = 512 y 593 respectivamente). Entre los opiáceos débiles, tramadol fue el más utilizado, solo o con paracetamol (40,1% de todos los opiáceos) y, entre los fuertes, los más utilizados fueron morfina (18,0%), buprenorfina (10,7%) y oxicodona, sola o en combinación de dosis fija con naloxona (8,8%). La indicación principal que motivaba la prescripción de opiáceos débiles era el dolor agudo y crónico no oncológico (45,3% y 42,8% respectivamente); mientras que los opiáceos fuertes se empleaban principalmente para el tratamiento de dolor crónico no-oncológico (44,2%), tratamiento de la dependencia a opiáceos (18,5%), dolor oncológico (15,2%) y dolor agudo (10,1%).

Entre todas las atenciones en el servicio de Urgencias que fueron revisadas, se identificaron 64 usuarios de opiáceos (6,2% respecto al total de usuarios de opiáceos) para los cuales la sospecha de una RAM era la causa de consulta en Urgencias. Para esos 64 pacientes usuarios de opiáceos que presentaban al menos una RAM, se identificaron un total de 73 RAM diferentes, entre las cuales, las más frecuentes fueron: lesiones por caídas (n=25); trastornos gastrointestinales (n=23), principalmente estreñimiento, íleo, náuseas y vómitos; y trastornos del sistema nervioso (n=14), principalmente estado confusional y mareos.

## Revisión en bases de datos de Farmacovigilancia para codeína y trastornos hepatobiliares

En EudraVigilance (base de datos de farmacovigilancia de la EMA) con fecha 27 de mayo de 2024 se recogen 416 casos que incluyen trastornos hepatobiliares con codeína, de los cuales únicamente 41 casos (9,86%) registran la codeína como único fármaco sospechoso.

En FEDRA (base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia) hay recogidos 2.559 casos de sospechas de reacciones adversas para codeína, de los cuales hay 50 casos de trastornos hepatobiliares, pero únicamente 3 corresponden a hipertransaminasemia (Tabla 1). Se puede apreciar cómo estos casos presentan particularidades que los diferencian del caso expuesto. Uno de los tres casos correspondía a la toma voluntaria de codeína junto con otros fármacos en contexto de un intento autolítico; en otro de los casos, la codeína formaba parte de un medicamento compuesto por diferentes principios activos (entre los cuales se incluía paracetamol, que también puede causar alteraciones hepáticas) y en el otro caso se administró conjuntamente con otros fármacos en un paciente diagnosticado de embolia pulmonar e infección del tracto respiratorio. Por tanto, en todos ellos, la codeína no era el único fármaco sospechoso.

Tabla 1. Casos de hipertransaminasemia con codeína registrados en FEDRA (fecha de la búsqueda: 22 de mayo de 2024)

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
<b>Paciente</b>	Mujer de 49 años	Hombre de 33 años	Mujer de 21 años
<b>Gravedad</b>	Grave	No grave	Grave con ingreso hospitalario
<b>Fármacos sospechosos</b>	codeína fosfato + paracetamol + ácido ascórbico	amoxicilina + ácido clavulánico, codeína y acenocumarol	paracetamol + codeína, ibuprofeno y lorazepam (contexto: intento autolítico)
<b>Latencia</b>	no disponible	amoxicilina + ácido clavulánico (latencia 2 días), codeína (latencia 3 días) y acenocumarol (latencia 4 días).	1 día
<b>Medida/s tomada/s</b>	desconocida	Se retira amoxicilina + ácido clavulánico. Se desconoce la medida tomada con codeína y paracetamol.	Se retiran los 3 medicamentos
<b>Desenlace</b>	desconocido	desconocido	recuperado

### A recordar

- La aparición de trastornos hepáticos y hepatobiliares con codeína no es frecuente.
- Se debe recordar que interesa notificar todas las sospechas de RAM, incluso cuando no se tiene la certeza de su causalidad.
- Es especialmente importante notificar aquellas RAM relacionadas con medicamentos y vacunas que se encuentran sujetos a seguimiento adicional (triángulo negro) y las sospechas de RAM graves, aunque la reacción sea bien conocida.

### Bibliografía

1. Ficha técnica de codeína. Disponible en CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. Codeine: Drug information [Topic 9291 Version 387.0] En: UpToDate® Lexidrug™; 2024. UpToDate, Inc.
3. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. Arch Toxicol. 2021;95(8):2627-2642. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03068-2>
4. Ing Lorenzini K, Wainstein L, Spechbach H, et al. Opioid-related adverse drug reactions in patients visiting the emergency division of a tertiary hospital. Pharmacol Res Perspect. 2022;10(6):e01033. <https://doi.org/10.1002/prp2.1033>

# Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad: recomendaciones del PRAC

**S** EÑALES de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos. La lista completa se puede consultar en:

[PRAC recommendations on safety signals | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/prac-recommendations-on-safety-signals)

<b>Baricitinib - Hipoglucemia en pacientes diabéticos</b>	Se han notificado casos de hipoglucemia tras la iniciación de inhibidores de la cinasa Janus, incluyendo baricitinib, en pacientes que reciben medicación para la diabetes.
<b>Propofol - Insuficiencia hepática</b>	Frecuencia no conocida: hepatitis, insuficiencia hepática aguda.
<b>Etambutol - Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)</b>	Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), y DRESS, que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en asociación con el tratamiento con etambutol.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM)

<b>Es importante notificar TODAS las sospechas de RAM que sean:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RAM GRAVES*</li> <li>• RAM DESCONOCIDAS</li> <li>• RAM con VACUNAS Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</li> <li>• RAM con MEDICAMENTOS nuevos o en seguimiento adicional, identificados con un triángulo negro invertido ▼</li> </ul>
<b>¿Cuándo se notifica?</b>	En cuanto se sospeche una RAM, nunca hay que esperar a que la consideremos confirmada
<b>¿Cómo notificar?</b>	<p>Los profesionales que trabajan en Osakidetza pueden notificar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A través del apartado "Alertas" de Osabide Global <a href="#">Notificaciones RAM a través de Osabide Global</a></li> <li>• A través del <a href="#">formulario</a> de notificación en la intranet de Osakidetza</li> <li>• A través del formulario electrónico de la web de la <a href="#">AEMPS</a></li> </ul> <p>Los profesionales que trabajan fuera de la red de Osakidetza pueden notificar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A través del formulario electrónico de la web de la <a href="#">AEMPS</a></li> </ul>
	Ciudadanía

\*¿Qué se considera una RAM grave? Aquellas situaciones que provoquen la muerte, amenacen la vida del paciente, provoquen su hospitalización, o la prolonguen, ocasionen incapacidad laboral o escolar, induzcan defectos congénitos, o sean clínicamente relevantes

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la

## Unidad de Farmacovigilancia



94 400 7070



94 400 7103



[farmacovigilancia@osakidetza.eus](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus)

### Comité Editorial:

Jon Iñaki Betolaza  
Iñigo Aizpurua,  
Raquel Arandía  
Jesús Fernández de Mendiola  
Montserrat Garcia  
Rita Nogueiras  
Ramón Saracho

Depósito Legal BI-2154-07



EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA  
Administrazio eta Finantzaketa  
Sanitarioko Sailburuordetza  
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD  
Viceconsejería de Administración y  
Financiación Sanitarias  
Dirección de farmacia