



## Sumario

Fármacos y alteraciones del gusto

Puesta en marcha de la Red de Farmacias Centinela de Euskadi

Notas sobre medicamentos

- Eritema multiforme con dupilumab
- Cardiopatía hipertrófica asociada a tratamiento inmunosupresor postrasplante

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

## Fármacos y alteraciones del gusto

Las alteraciones del gusto (disgeusia, hipogeusia, ageusia) son un tipo de reacciones adversas a medicamentos (RAM) infranotificadas por su aparente baja relevancia clínica, pero que sin embargo pueden ser relevantes por su impacto sobre los hábitos alimentarios, que pueden influir sobre el estado nutricional y el estado de ánimo de los pacientes (1).

Las alteraciones que se pueden producir debido al uso de fármacos, son:

- Hipogeusia y ageusia: reducción o desaparición de la percepción del sabor de uno o varios sabores.
- Disgeusia: Percepción alterada del gusto a un estímulo, sabores extraños (sabor metálico, sabores agrios, sabores amargos...).

Los mecanismos de acción propuestos mediante los cuales los fármacos pueden producir alteraciones del sabor están relacionados con acciones directas sobre los receptores del sabor o por mecanismos indirectos como la afectación de los niveles serológicos de zinc, la xerostomía, la glositis o la candidiasis (1).

A continuación, se revisan algunos grupos farmacológicos asociados con alteraciones del gusto:

### Quimioterápicos

Los agentes quimioterápicos tienen una elevada prevalencia de alteraciones del gusto que oscila entre el 46-76% de los pacientes que se someten al tratamiento quimioterápico. Estas alteraciones del gusto son relevantes debido al riesgo de malnutrición que puede asociarse a estos

pacientes, lo que puede agravar su estado de salud (2).

Los mecanismos por los que los diferentes agentes quimioterápicos pueden inducir disgeusia u otras alteraciones son variados y en ocasiones desconocidos, pero algunos de estos pueden ser debido a (3):

- Acción directa sobre los receptores del gusto debido a la secreción por saliva o por la hendidura gingival de los medicamentos. Las pacientes pueden referir sabor metálico o "químico". Esta alteración del gusto puede prolongarse debido a un aumento del tiempo de eliminación del fármaco o debido al daño que este pueda producir sobre los receptores del gusto.
- La reducción de la secreción de saliva puede afectar a la capacidad de percepción de los receptores del gusto para detectar sabores.
- La acción que los citostáticos puedan tener sobre la mitosis puede afectar a la replicación de los receptores del sabor (4).

En la mayoría de casos, las alteraciones del sabor desaparecen al cabo de semanas o meses, aunque en algunos de ellos pueden persistir (3). Es posible tomar medidas específicas no farmacológicas para mejorar la sintomatología de esta RAM empleando saborizantes, incrementando la ingesta de agua, consumiendo alimentos más suaves o tomándolos fríos (5).

### IECAs y ARA-II

Los ARA-II (6) y los IECAs también pueden producir esta RAM debido a un descenso de los niveles de zinc en la sangre o debido a su capacidad para formar complejos con el metal. Las metaloproteínas de zinc se encuentran en el fluido salival y son necesarias para el mantenimiento de los receptores del gusto. Las alteraciones del gusto son más comunes en aquellos IECAs que poseen un grupo sulfhidrilo (-SH) (7).

Como ejemplo de ello, el captopril, cuenta con casos referenciados desde los años 1980-1990 (8,9). Así la disgeusia asociada a captopril se describe en el 2-4% de los pacientes durante los primeros 3 meses del tratamiento, siendo reversible y autolimitada (2 meses), incluso con la administración continuada del fármaco y parece estar asociada a su empleo a dosis altas (10).

### Antimicrobianos

Entre los fármacos que pueden producir disgeusia, encontramos beta-lactámicos, macrólidos, quinolonas, tetraciclinas y terbinafina entre otros (1).

Así, por ejemplo, la terbinafina administrada por vía oral puede producir ageusia total en tratamientos prolongados, reacción que por lo general es autolimitada, aunque se han reportado casos en los que la ageusia persiste a pesar de retirar el tratamiento (12).

Aunque no se han descrito los mecanismos de acción directos que podrían mediar entre la aparición de las alteraciones del sabor y el uso de los antimicrobianos, podemos encontrar otros efectos adversos de estos medicamentos como la candidiasis

(amoxicilina, metronidazol), la xerostomía (metronidazol) o glositis (doxiciclina), que podrían explicar las alteraciones del gusto como una consecuencia de esta reacción adversa primaria (1, 11).

### Lidocaína y sabor amargo

Entre los receptores del gusto de las células de las papilas gustativas se encuentran receptores T2R que captan sabores amargos. La lidocaína tiene capacidad de activar estos receptores y por ello, la aparición de sabor amargo es una RAM esperable cuando este medicamento se emplea tanto por vía sistémica como de manera local en procedimientos odontológicos (13, 14).

### Medicamentos quelantes del zinc

El alopurinol, fibratos, estatinas y antihiper-tensivos por su capacidad de formar complejos con el zinc, pueden producir disgeusia o ageusia (15).

### Otros fármacos

Una revisión sistemática de 34 artículos realizado por Hamed Mortazavi et al. identifica, además de los ya mencionados como

causantes de disgeusia, a la azelastina en pacientes asmáticos (hasta un 56% en pacientes con tratamiento combinado de corticoides), lifitegrast en gotas oculares (16,4%), loxapina inhalada (8,5-17%), nortriptilina oral (13-18,5%), dihidroergotamina y el yodo radioactivo (26,3%) (16).

### Conclusiones:

- La disgeusia asociada a medicamentos puede ser más elevada de lo que parece debido a la dificultad de asociar un fármaco a este tipo de reacción adversa.
- El personal sanitario debe tener en cuenta la alta prevalencia de alteraciones del sabor asociadas a los quimioterápicos e incluir el origen medicamentoso en el diagnóstico diferencial de aquellos pacientes que presenten alteraciones del gusto.
- La disgeusia de origen medicamentoso puede ser autolimitada y reversible por lo que un adecuado consejo sanitario puede mitigar el impacto de este tipo de reacciones.

### Referencias:

1. Taste and olfactory disorders in adults: Anatomy and etiology. UpToDate mayo 2025.
2. Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM, et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist*. 2010;15(8):913-920. doi:10.1634/theoncologist.2009-0333
3. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(6):400-422. doi:10.3322/caac.21157
4. Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM, et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist*. 2010;15(8):913-920. doi:10.1634/theoncologist.2009-0333
5. Rehwaldt M, Wickham R, Purl S, et al. Self-care strategies to cope with taste changes after chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 2009;36(2):E47-E56. doi:10.1188/09.onf.e47-e56
6. Tsuruoka S, Wakaumi M, Nishiki K, et al. Subclinical alteration of taste sensitivity induced by candesartan in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(6):807-812. doi:10.1111/j.1365-2125.2003.02063.x
7. Micromedex - Martindale. ACE inhibitors MARTINDALE - The Complete Drug Reference. Averse Effects And Treatment. Consultado Online 14/05/2025.
8. Boyd I. Captopril-induced taste disturbance. *Lancet*. 1993;342(8866):304. doi:10.1016/0140-6736(93)91850-1
9. Zazgornik J, Kaiser W, Biesenbach G. Captopril-induced dysgeusia. *Lancet*. 1993;341(8859):1542. doi:10.1016/0140-6736(93)90686-b
10. *Micromedex Captopril Adverse effects/ Gastrointestinal effects/ Disorder of taste. Drug Result Page - In-Depth Answers - Medication Safety - Adverse Effects (openathens.net)*. Consultado el día 14/05/2025.
11. BOTPLUS búsqueda de reacciones adversas - medicamentos. Consultado 14/05/2025.
12. Bong JL, Lucke TW, Evans CD. Persistent impairment of taste resulting from terbinafine. *Br J Dermatol*. 1998;139(4):747-748. doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02485.x
13. Miller ZA, Mueller A, Kim T, et al. Lidocaine induces apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma through activation of bitter taste receptor T2R14. *Cell Rep*. 2023;42(12):113437. doi:10.1016/j.celrep.2023.113437
14. Dutta Banik D, Medler KF. Taste Receptor Signaling. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;275:33-52. doi:10.1007/164\_2021\_442
15. Mizuta E. *Yakugaku Zasshi*. Impact of Taste Sensitivity on Lifestyle-related Diseases. 2015;135(6):789-792. doi:10.1248/yakushi.14-00250-510.1248/yakushi.14-00250-5
16. Mortazavi H, Shafiei S, Sadr S, Safiaghdam H. Drug-related Dysgeusia: A Systematic Review. *Oral Health Prev Dent*. 2018;16(6):499-507. doi:10.3290/j.ohpd.a41655

Grupo farmacológico	Fármacos	Alteración del sabor	Mecanismo de acción
Quimioterápicos (46-76%)	Cisplatino, bleomicina, carboplatino, imitaniib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab, temsirolimus, sunitib, sonidegib, criotinib, pertuzumab y lapatinib.	Disgeusia metálica, sabor "químico".	Acción directa sobre los receptores del sabor, reducción de receptores del gusto, inhibición de la mitosis de las células receptoras.
Antihipertensivos (2-4%)	IECAs (captopril, enalapril, ramipril), ARA-II (losartán, valsartán, candesartán).	Disgeusia, ageusia, hipogeusia.	Reducción de niveles de zinc en sangre, formación de complejos con zinc.
Antimicrobianos	Amoxicilina (5%), claritromicina (8-19%), metronidazol (2-9%), etambutol, doxiciclina, anfotericina, ofloxacino (1-7% uso ótico), terbinafina (2,8%).	Disgeusia, ageusia, hipogeusia.	Posible explicación por la producción de candidiasis, glositis, xerostomía.
Anestésicos locales	Lidocaína.	Disgeusia amarga.	Acción directa sobre receptores T2R.
Antihistamínicos	Azelastina (4-19,7%).	Disgeusia.	-
Agentes antitiroideos	Iodo I 131.	Disgeusia.	Toxicidad sobre células receptoras del sabor.
Antipsicóticos	Loxapina (8,5-17%), nortriptilina (13-18%).	Disgeusia.	-
Otros	Alopurinol, estatinas, fibratos.	Disgeusia metálica.	Formación de complejos con zinc.



# Puesta en marcha de la Red de Farmacias Centinela de Euskadi

En junio de 2025 se cumple un año de la firma del acuerdo de colaboración entre la Administración General de la Comunidad Autónoma de Euskadi y los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Araba, Bizkaia y Gipuzkoa para la implantación y desarrollo de una Red de Farmacias Centinela en Euskadi.

El personal de la Unidad de Farmacovigilancia de País Vasco forma parte de la comisión de seguimiento de dicha Red, creada con el objetivo de impulsar la colaboración en la identificación y notificación de reacciones adversas medicamentosas desde la farmacia comunitaria.

El personal farmacéutico que trabaja en farmacia comunitaria es habitualmente una de las últimas personas a las que un paciente ve o consulta antes de tomar un medicamento, por lo que su papel es importante en el apoyo a la adherencia a los tratamientos.

La Red de Farmacias Centinela de Euskadi pretende fortalecer el sistema de notificación de reacciones adversas medicamentosas ya existente y promover la colaboración con la farmacia comunitaria.

De manera inicial y, con el objetivo de garantizar una representatividad por territorios, esta Red se constituyó con un total de 45 farmacias (Araba, con 8 farmacias; Bizkaia, 22 y Gipuzkoa, 15).

De manera previa al inicio de la actividad, en octubre de 2024, desde la Unidad de Farmacovigilancia de País Vasco se impartió una formación al personal farmacéutico que fue seleccionado para conformar la Red. Un total de 89 farmacéuticos/as superaron esta formación, acreditada por el Consejo Vasco de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias.

Posteriormente, se inició oficialmente el funcionamiento de la Red de Farmacias Centinela de Euskadi.

Durante los 7 meses de funcionamiento de la Red, las farmacias centinela han notificado 270 casos de sospechas de reacciones adversas. Por territorios, 170 casos proceden de Gipuzkoa, 66 de Bizkaia y 34 de Araba.

De los 270 casos, 177 (65,6%) son de sexo femenino y 139 (51,5%) son mayores de 65 años. En cuanto al desenlace, 124 (45,9%) casos se recuperaron y 54 (20,0%) se encontraban en recuperación en el momento de la notificación. Las características generales de los casos se describen en la tabla 1.

Los 270 casos incluyen 464 reacciones adversas. Los trastornos más frecuentemente implicados son gastrointestinales, del sistema nervioso y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (Figura 1).

Tabla 1. Características generales de los casos

	Nº de casos (%)
<b>Sexo</b>	
Femenino	177 (65,6)
Masculino	93 (34,4)
<b>Grupo de edad</b>	
>65 años	139 (51,5)
Adulto	125 (46,3)
Adolescente	2 (0,7)
Niño	3 (1,1)
Desconocido	1 (0,4)
<b>Graves</b>	<b>88 (32,6)</b>
<b>Desenlace</b>	
Recuperado	124 (45,9)
En recuperación	54 (20,0)
No recuperado	36 (13,3)
Desconocido	56 (20,8)

En total, hay 310 fármacos sospechosos, de los cuales 80 se han clasificado en la categoría N (Sistema nervioso) de la ATC, 68 en la categoría C (Sistema cardiovascular) y 44 en la categoría A (Sistema digestivo y metabolismo) (tabla 2).

Los objetivos principales de los sistemas de farmacovigilancia son la detección de reacciones adversas graves, desconocidas y aquellas que se producen con fármacos sujetos a seguimiento adicional. Durante el periodo analizado, la Red ha notificado 88 (32,6%) casos graves, 45 (16,7%) casos de asociaciones fármaco-RAM desconocidas y 9 (3,3%) casos en los que estaban involucrados fármacos de seguimiento adicional.

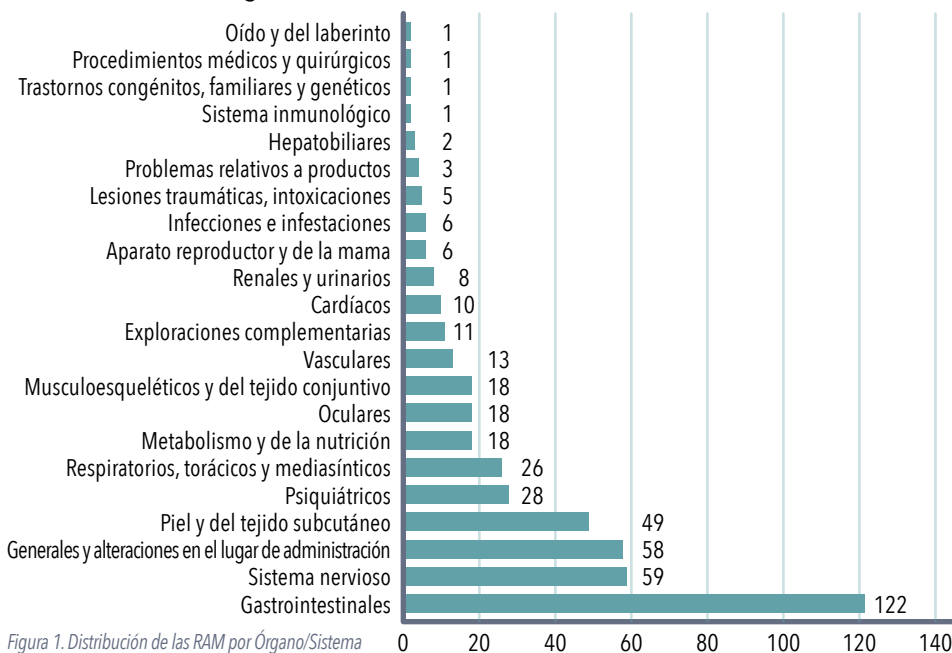


Figura 1. Distribución de las RAM por Órgano/Sistema

Tabla 2. Distribución del Sistema de Clasificación Anatómica Terapéutica, Química (ATC) de los fármacos implicados.

Grupo terapéutico	Nº
<b>Sistema nervioso (N)</b>	<b>80</b>
Analgésicos (N02)	32
Psicofármacos (N05, N06)	38
<b>Aparato cardiovascular (C)</b>	<b>68</b>
Sistema renina-angiotensina (C09)	19
Hipolipemiantes (C10)	21
<b>Aparato Digestivo y metabolismo (A)</b>	<b>44</b>
<b>Antiinfecciosos en general para uso sistémico (J)</b>	<b>30</b>
<b>Aparato genitourinario y hormonas sexuales (G)</b>	<b>18</b>
<b>Antineoplásicos e inmunomoduladores (L)</b>	<b>16</b>
<b>Sistema musculoesquelético (M)</b>	<b>13</b>
Antiinflamatorios y antirreumáticos (M01)	11
<b>Sangre y órganos hematopoyéticos (B)</b>	<b>13</b>
<b>Sistema respiratorio (R)</b>	<b>10</b>
<b>Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales (H)</b>	<b>9</b>
<b>Órganos de los sentidos (S)</b>	<b>4</b>
<b>Dermatológicos (D)</b>	<b>3</b>
<b>Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes (P)</b>	<b>2</b>
<b>Total:</b>	<b>310</b>

La creación de la Red de Farmacias Centinela de Euskadi permite incrementar la vigilancia de la seguridad de los medicamentos, gracias a la proximidad de los farmacéuticos/as comunitarios con los pacientes y su conocimiento de los medicamentos.

# Notas sobre medicamentos

## Eritema multiforme con dupilumab

**E**N la Unidad de Farmacovigilancia se ha recibido un caso de eritema multiforme asociado a dupilumab.

### Caso

Se trata de una adolescente de 13 años. AP: alergia al huevo, asma bronquial, dermatitis atópica y enfermedad de Graves. Tratamiento habitual: tiamazol 2.5 mg/d. En noviembre del 2024, dada la estabilidad clínica de la enfermedad de Graves, se decide iniciar inmunoterapia oral en combinación con dupilumab para desensibilización a las proteínas del huevo dado que previamente había fracasado con omalizumab. A las 48 horas de la administración del dupilumab, presenta pápulas eritematosas algo dianiformes en manos, codos y rodillas, tratadas con fluticasona con mejoría parcial.

Un mes después se administra la segunda dosis de dupilumab, y a los 7 días refiere reaparición de pápulas eritematosas en dorso de manos y dedos, algunas con centro más oscuro que podrían corresponder a dianas incipientes. Además, presenta lesiones similares en codos, rodillas y fosas poplíteas (en esta localización de aspecto algo más eccematoso). La biopsia de las lesiones muestra una dermatitis espongiótica y de interfase, con infiltrado inflamatorio crónico perivascular superficial y depósito granular de C3 en membrana basal. Histológicamente este patrón se achaca a que podría corresponder con un eritema multiforme en una fase inicial. La paciente es tratada con diprogenta® durante dos semanas, recuperándose.

### Comentario

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe la señalización de la IL-4 y la IL-13. Está indicado para pacientes con dermatitis atópica, asma, rinosinusitis crónica con pólipos nasales, prurigo nodular, EPOC y esofagitis eosinofílica.

En la alergia alimentaria, si bien los resultados clínicos del uso del dupilumab solo no han sido muy prometedores, como adyuvante de la inmunoterapia oral (ITO) pa-

rece tener resultados favorables. Un ensayo multicéntrico que evaluó si el dupilumab mejoraba la eficacia de la ITO en 148 pacientes pediátricos con alergia al cacahuete, mostró que el tratamiento con dupilumab + ITO (n=84) condujo a un aumento del 20,2% ( $p < 0,05$ ) en el número de pacientes que superaron una dosis acumulada de 2044 mg de proteína de cacahuete, en comparación con la ITO sola (n = 39) (1).

Las reacciones adversas más frecuentes con dupilumab son nasofaringitis, conjuntivitis, infecciones del tracto respiratorio superior y reacciones en el punto de inyección. Además, se han descrito reacciones cutáneas graves como psoriasis de nueva aparición, pustulosis exantemática generalizada aguda, reacción tipo enfermedad del suero, eritema nodoso y reacciones de hipersensibilidad.

En relación con el eritema multiforme, no se describe en la ficha técnica del dupilumab (2), sin embargo, una búsqueda en PubMed® ha encontrado tres casos.

El primer caso es una mujer de 34 años con dermatitis atópica que a los 10h de la primera dosis de dupilumab 600mg comenzó con fiebre. Posteriormente, a las 25h, desarrolló eritemas dolorosos, edematosos y anulares en ambos miembros inferiores que evolucionaron a lesiones diana atípicas que incluían ampollas centrales y un eritema marginal. La histopatología fue compatible con una erupción tipo eritema multiforme (3).

El segundo caso es una mujer de 74 años con dermatitis atópica y prurigo nodular que días después de recibir una dosis de carga de dupilumab, presentó manchas anulares polimorfas y placas en zonas expuestas al sol de la cara, cuero cabelludo, parte superior de la espalda y parte superior del tórax, con algunas erosiones con costras hemorrágicas e impétigo. Histológicamente compatible con eritema multiforme (4).

Finalmente, el tercer caso es un niño de 5 años con asma, alergia al huevo y dermatitis atópica mal controlada con corticoides tópicos, motivo por el que comenzó tratamiento con dupilumab 300mg/4 semanas. Después de la tercera dosis, desarrolló lesiones eritematosas en forma de diana en antebrazos y tronco (5).

Los tres casos se resolvieron con corticoides sistémicos y la retirada del dupilumab.

Por otra parte, en la base de datos de farmacovigilancia de la EMA (EudraVigilance) hay registrados 62 casos de eritema multiforme con dupilumab. Todos los casos son graves. De los 62 casos, 29 son mujeres y la mediana de la edad es 38,5 (2-81) años. En 31 casos se retiró el dupilumab, de los cuales 20 se recuperaron, 3 casos no se recuperaron y en 11 casos no hay información.

### Ideas clave:

- Los desencadenantes más frecuentes del eritema multiforme son los procesos infecciosos, sin embargo, los medicamentos también pueden estar implicados.
- Se han descrito casos del eritema multiforme asociados a dupilumab.
- Es importante la notificación de este tipo de casos para ayudar a caracterizar las reacciones adversas raras con dupilumab.

### Referencias

1. Chinthrajah RS, Sindher SB, Nadeau KC, et al. Dupilumab as an Adjunct to Oral Immunotherapy in Pediatric Patients With Peanut Allergy. *Allergy*. 2025;80(3):827-842. doi: 10.1111/all.16420
2. Ficha técnica de Dupixent®. Disponible en CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT\\_1171229006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html)
3. Long XH, Jiang HS, Lai JD, Liu YH, Wang WL. Erythema multiforme-like drug eruption associated with dupilumab treatment: Report of an unusual case. *Dermatol Ther*. 2022;35(11):e15792. doi: 10.1111/dth.15792
4. Lavin L, Cheftiz G, Patel D, Baek WK, Khattri S. Severe cutaneous reaction with initiation of dupilumab for atopic dermatitis and prurigo nodularis: An unusual adverse effect. *JAAD Case Rep*. 2024;49:40-43. doi: 10.1016/j.jdc.2024.04.023
5. Angirekula A, Lindsay D, Galveston TX. A case of erythema multiforme following dupilumab administration in a pediatric atopic dermatitis patient. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Volume 131, Issue 5, S109. doi: 10.1016/j.ana.2023.08.323

# Cardiopatía hipertrófica asociada a tratamiento inmunosupresor postransplante

LA Unidad de Farmacovigilancia de País Vasco ha tenido conocimiento de un caso de cardiopatía hipertrófica asociada a tacrolimus. Este caso pudo ser registrado en las bases de datos de farmacovigilancia gracias a una notificación procedente de personal de la Red de Farmacias Centinela de Euskadi, programa que empezó su funcionamiento a finales de 2024.

## Caso

Se trata de un hombre de 70 años con los siguientes antecedentes médicos: trasplante hepático por cirrosis en seguimiento por Digestivo, enfisema pulmonar y enfermedad renal crónica.

Consulta por disnea progresiva de 15 días de evolución, con ortopnea que le impide dormir desde hace días. Además, refiere sensación de "peso" en región centro-torácica inespecífica, no irradiada. Desde hace varios días con expectoración que, en el momento de la valoración es blanquecina. En la exploración física se objetiva ligero edema bimalear.

En analítica sanguínea marcado incremento de NTproBNP: 37.476 pg/mL (rango de referencia: 0-300 pg/mL) y en la radiografía de tórax se aprecia pinzamiento de ambos senos costofrénicos, especialmente del derecho.

Ante clínica y pruebas complementarias compatibles con cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva, se decide ingreso hospitalario para tratamiento sintomático y vigilar evolución.

Durante el ingreso se administra tratamiento diurético con buena respuesta al mismo. Además, se solicita estudio mediante RM cardíaca en el que se objetiva que el ventrículo izquierdo se encuentra dilatado, con hipertrofia difusa de predominio septal y disfunción sistólica severa (FE: 30%). Se realizan diferentes pruebas complementarias que permiten descartar valvulopatías, causa hipertensiva, causas obstructivas y amiloidosis.

Debido a ello, se diagnostica de posible cardiopatía hipertrófica relacionada con tratamiento inmunosupresor con tacrolimus.

Tras valoración por su médico especialista de trasplante se decide suspender tacrolimus y al alta se planifica seguimiento en consulta.

## Comentario

Tacrolimus es un fármaco de la familia de los inhibidores de calcineurina. Cuenta con indicación aprobada para la profilaxis de rechazo de trasplante en receptores de aloinjertos hepáticos, renales y cardíacos, así como para tratamiento de los episodios de rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros inmunosupresores.

En la ficha técnica del fármaco, dentro del apartado de reacciones adversas, se incluyen como reacciones poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) los siguientes trastornos cardíacos: palpitaciones, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares y parada cardíaca (1).

En UpToDate® se describe la posibilidad de hipertrofia miocárdica, señalando que puede ser reversible en ciertos casos al reducir la dosis o interrumpir el fármaco (2).

La patogénesis de la hipertrofia relacionada con tacrolimus se ha asociado a alteraciones en la concentración de calcio intracelular. Tacrolimus bloquea el efecto de la FKBP (FK binding-protein) potenciando el estado abierto del canal de liberación de calcio (3, 4), lo que afectaría al flujo de iones  $Ca^{2+}$ , generando una señal para la producción de hipertrofia cardíaca (5).

Se han descrito casos de pacientes que durante tratamiento con tacrolimus han presentado un aumento de grosor de las paredes miocárdicas, produciendo cardiopatía hipertrófica (6, 7). La clínica que suelen presentar estos pacientes puede ser muy variada: desde síntomas inespecíficos como astenia, mareo, hasta signos y síntomas compatibles con un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva (disnea, ortopnea, taquipnea, edema pulmonar, hepatomegalia), como era el caso del paciente descrito.

## Ideas clave:

- En todo paciente es de gran importancia revisar su tratamiento habitual para identificar posibles causas farma-

cológicas de los signos y síntomas por los que pueda consultar.

- Los receptores de un trasplante son pacientes especialmente complejos en cuanto a su historial farmacológico y cualquier modificación en su medicación debe ser revisada de manera pormenorizada por un médico especialista en trasplante.

## Referencias

1. Ficha técnica de tacrolimus. 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. Tacrolimus (systemic): Drug information [Topic 9920 Version 619.0] En: UpToDate® Lexidrug™; 2025. UpToDate, Inc).
3. Jayaraman T, Brillantes AM, Timerman AP, Fleischer S, Erdjument-Bromage H, Tempst P, et al. FK506 binding protein associated with the calcium release channel (ryanodine receptor). *J Bio Chem* 1992; 267: 9474-9477.
4. Lam E, Martin MM, Timerman AP, Sabers C, Fleischer S, Lukas T, et al. A novel FK506 binding protein can mediate the immunosuppressive effects of FK506 and is associated with the cardiac ryanodine receptor. *J Biol Chem* 1995; 270:26511-26522.
5. Atkinson PR, Joubert GI, Guiraudon C, Armstrong R, WallW, Asfar S, et al. Arteritis and increased intracellular calcium as a possible mechanism for tacrolimus-related cardiac toxicity in a pediatric transplant recipient. *Transplantation* 1997; 64: 773-775.
6. Noda K, Ukichi T, Furuya K, et al. Tacrolimus-induced hypertrophic cardiomyopathy in a patient with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):2037-2038. doi:10.1093/rheumatology/kex310
7. Liu T, Gao Y, Gao YL, et al. Tacrolimus-related hypertrophic cardiomyopathy in an adult cardiac transplant patient. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(7):1352-1354.

# 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.european-medicines.eu/prac-recommendations-on-safety-signals)

<b>Lenvatinib – Síndrome de lisis tumoral (SLT)</b>	El lenvatinib puede provocar SLT, que puede ser mortal. Los factores de riesgo incluyen, entre otros, la elevada carga tumoral, el deterioro renal preexistente y la deshidratación. Se deberá vigilar estrechamente a los pacientes y tratarlos según las indicaciones clínicas, evaluando la necesidad de realizar una hidratación profiláctica.
<b>Afatinib – Crecimiento de las pestañas</b>	Crecimiento anormal de las pestañas (incluido el crecimiento mal orientado que puede causar daños en la superficie ocular).
<b>Mogamulizumab – Colitis</b>	Se ha descrito como una reacción adversa frecuente.
<b>Tegafur, gimeracilo, oteracilo – Hiperamonemia</b>	Se han observado casos de hiperamonemia con Teysuno®. Debido a ello se recomienda medir los niveles de amoníaco en pacientes que presenten síntomas neurológicos sin causa aparente (como ataxia, letargia o cambios en el estado mental) e instaurar el tratamiento clínico adecuado.
<b>Clorhidrato de oxitetraciclina, acetato de hidrocortisona, sulfato de polimixina B (gotas para los oídos/ojos/suspensión/pomada) – Trastornos auditivos y vestibulares</b>	Se han notificado casos de hipoacusia, sordera, tinnitus y mareo por bloqueo del conducto auditivo externo debido a la acumulación de gotas óticas.
<b>Regorafenib – Hiperamonemia, encefalopatía hiperamonémica</b>	Se ha observado encefalopatía hiperamonémica con regorafenib, incluyendo casos mortales. Debido a ello se recomienda medir los niveles de amoníaco en pacientes que presenten síntomas neurológicos sin causa aparente (como ataxia, letargia o cambios en el estado mental) e instaurar el tratamiento clínico adecuado.

## 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> <p>Ciudadanía A través del formulario electrónico de la web de la <a href="#">AEMPS</a></p>

\*¿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,  
Jesús Fernández de Mendiola  
Montserrat García  
Rita Nogueiras  
En la redacción de este Boletín ha colaborado  
Jagoba Aranda Andreeva, estudiante del Máster  
en Salud Pública de la EHU.

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