

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 11, n.º 3 • mayo - junio 2013



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Riesgos de la codeína: nuevas evidencias y restricciones de uso
- Enteropatía por olmesartán
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

## Riesgos de la codeína: nuevas evidencias y restricciones de uso ■

La codeína es un analgésico opiáceo que se utiliza desde los años 50 para el tratamiento del dolor leve o moderado.<sup>1</sup> También se utiliza en el alivio de la tos. Está disponible como principio activo único o en combinación con otros analgésicos, antihistamínicos o antitusígenos. Se considera un medicamento con pocos problemas de seguridad, pero recientemente las agencias reguladoras de medicamentos han alertado del **riesgo de intoxicaciones graves y mortales** con el uso de codeína y han hecho recomendaciones para minimizarlo. Las reacciones adversas más graves de la codeína son las relacionadas con la depresión del sistema nervioso, incluida la depresión respiratoria.<sup>2</sup>

La codeína es un profármaco con unas propiedades analgésicas débiles y que dependen de su metabolito activo, la morfina.<sup>3</sup> En los últimos años, se han identificado factores genéticos que pueden influir en el paso de codeína a morfina y, por tanto, en sus efectos analgésicos y tóxicos.

La codeína se transforma en morfina en el hígado, a través de la enzima CYP2D6. Debido a polimorfismos genéticos, en algunas personas esta enzima es más activa, y hace que aumente la transformación de codeína a morfina. Entre un 75 y un 92% de la población son metabolizadores extensos y presentan una actividad normal del CYP2D6. Entre un 5 y un 10% son metabolizadores pobres y transforman poca codeína a morfina, por lo

que no responden al efecto analgésico. Las personas en las que la enzima es más activa se denominan metabolizadores ultrarrápidos, y son los más propensos a tener concentraciones de morfina en sangre superiores a la normalidad después de tomar codeína, y mayor riesgo de toxicidad.<sup>3</sup> En Europa se calcula que la prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos es de entre un 1 y un 6%, pero varía según diferentes grupos étnicos y puede llegar hasta un 40%.<sup>4,5</sup> Por otra parte, la codeína se metaboliza en un 80%, a través del CYP3A4, y una posible inhibición de esta enzima puede desplazar la metabolización a la vía del CYP2D6 y aumentar la producción de morfina. Su eliminación es renal, y la inmadurez o la insuficiencia renal también pueden aumentar la toxicidad.<sup>3</sup> Otros polimorfismos que afectan el metabolismo de la morfina, su paso a través de la barrera hematoencefálica o la actividad de los receptores opiáceos, y combinaciones de estos polimorfismos, también pueden aumentar los efectos de la codeína.<sup>6</sup>

Así pues, el riesgo de toxicidad de la codeína depende en parte de polimorfismos genéticos de la enzima CYP2D6 que determinan la extensión de su paso a morfina. Diferentes concentraciones de morfina en plasma determinan no sólo diferentes grados de analgesia en los pacientes, sino también un riesgo variable y no predecible de presentar efectos adversos derivados de la acción de la morfina en el sistema nervioso. Por este hecho, algunos autores proponen dejar de usar codeína, un profármaco con un metabolismo difícilmente predecible, y dar directamente su principio activo, la morfina.<sup>4</sup>

En abril de 2012 se publicó una serie de casos de tres niños de entre 3 y 5 años que habían recibido dosis habituales de codeína tras una amigdalectomía o adenoidectomía para tratar un síndrome de apnea obstructiva; dos de ellos murieron y el otro presentó una

depresión respiratoria grave. En los dos casos mortales se evidenciaron concentraciones de morfina superiores al intervalo terapéutico y el análisis genético los caracterizó como metabolizadores ultrarrápidos. El otro niño era metabolizador extenso. En los tres los signos de toxicidad aparecieron 1 o 2 días después del inicio del tratamiento con codeína.<sup>7</sup> En 2009, ya se había publicado otro caso mortal de toxicidad por codeína en un niño de dos años, también metabolizador ultrarrápido.<sup>8</sup> A raíz de estos casos, en agosto de 2012, la FDA informó de este riesgo.<sup>5</sup>

En Europa, la revisión de la seguridad de los medicamentos que contienen codeína para el tratamiento del dolor en niños se inició en octubre de 2012, y ha concluido con la restricción de su uso como analgésico en niños y adolescentes menores de 18 años. El pasado 17 de junio, la AEMPS informó de estas restricciones,<sup>9</sup> que también son aplicables al uso de codeína como antitusígeno, actualmente en revisión.

La codeína se utilizará para el tratamiento del dolor moderado en pacientes mayores de 12 años sólo cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno. Se utilizará a la mínima dosis eficaz y durante el menor tiempo posible; hasta cuatro tomas administradas en intervalos no inferiores a seis horas y máximo durante 3 días; si no se consigue el efecto analgésico, hay que revisar el tratamiento. La agencia británica añade que la dosis máxima diaria no debe superar los 240 mg.<sup>10</sup>

No se recomienda el uso de codeína en niños con alteraciones neuromusculares, trastornos respiratorios o cardíacos graves, infecciones respiratorias, politraumatismos o sometidos a cirugía extensa, en los que pueda haber compromiso de la vía respiratoria. En estas situaciones la toxicidad de la morfina se puede ver incrementada.

## Enteropatía por olmesartán ■

El pasado julio la FDA alertó del riesgo de una enteropatía similar a la enfermedad celíaca en pacientes tratados con olmesartán y anunció que se incluiría este riesgo en las fichas técnicas.<sup>1</sup>

El **olmesartán medoxomil**, un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA II), está comercializado solo (Ixia<sup>®</sup>, Olmetec<sup>®</sup>, Openvas<sup>®</sup>) o en combinación con **hidroclorotiazida** (Ixia Plus<sup>®</sup>, Olmetec Plus<sup>®</sup>, Openvas Plus<sup>®</sup>), **amlodipina** (Balzak<sup>®</sup>, Capenon<sup>®</sup>, Sevika<sup>®</sup>) o **amlodipina e hidroclorotiazida** (Balzak Plus<sup>®</sup>, Capenon HCT<sup>®</sup>, Sevika HCT<sup>®</sup>), para el tratamiento de la hipertensión.

La FDA recibió 23 notificaciones de casos graves de diarrea crónica con pérdida de peso importante y, en algunos, con una atrofia de las vellosidades intestinales en la biopsia. Todos los pacientes mejoraron tras

Dado el aumento del riesgo de presentar reacciones adversas graves, el uso de codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que sean sometidos a amigdalectomía o adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño. También se contraindica en pacientes de cualquier edad en los que se conoce que son metabolizadores ultrarrápidos por el elevado riesgo de sufrir una intoxicación por morfina, y en mujeres durante la lactancia por el riesgo de reacciones adversas graves en el niño en caso de que la madre fuera metabolizadora ultrarrápida.

Hay que informar a los pacientes y cuidadores sobre cómo reconocer la toxicidad por morfina, con el fin de que suspendan el tratamiento y soliciten atención médica. Los signos y síntomas de alarma son disminución del nivel de conciencia, somnolencia, depresión respiratoria, pupilas mióticas, anorexia, estreñimiento, o náuseas y vómitos.

### Bibliografía

1. Racoosin JA, Robertson DW, Pacanowski MA, Nielsen DR. New evidence about an old drug – Risc with codeine after adenotonsillectomy. *N Engl J Med* 2013;368:2155-7.
2. Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. Disponible en: [www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar](http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar). Consultado 8 de julio de 2013.
3. Gasche Y, Youssef D, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004;351:2827-31.
4. MacDonald N, McLeod SM. Has the time come to phase out codeine? *CMAJ* 2010;182:1825.
5. FDA Drug Safety Communication: Codeine use in certain children after tonsillectomy and/or adenoidectomy may lead to rare, but life-threatening adverse events or death. Disponible en: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm313631.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm313631.htm). Consultado 8 de julio de 2013.
6. Madadi P, Koren G. Pharmacogenetic insights into codeine analgesia: implications to pediatric codeine use. *Pharmacogenomics* 2008;9:1267-84.
7. Kelly LE, Rieder M, van der Anker J, Malkin B, Ross C, Neely MN, et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics* 2012;129:e1343-7.
8. Ciszkowski B, Madadi P. Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med* 2009;361:827-8.
9. Nota Informativa AEMPS. Codeína: restricciones de uso como analgésico en pediatría. Disponible en: [www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH\\_FV\\_17-2013-codeina.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_17-2013-codeina.pdf). Consultado 8 de julio de 2013.
10. Codeine: restricted use as analgesic in children and adolescents after european safety review. *Drug Safety Update* 2013;6:S1.

suspender el olmesartán y en 10 casos el cuadro reapareció al reintroducir el fármaco.

En 2012 se publicó una serie de 22 pacientes tratados con olmesartán que presentaron un cuadro de enteropatía similar al esprue.<sup>2</sup> La edad media de los pacientes era de 69,5 años y la mayoría tomaba 40 mg al día de olmesartán durante meses o años antes del inicio del cuadro. Los pacientes presentaron **diarrea crónica y pérdida de peso** mientras recibían el olmesartán, y 14 pacientes (64%) requirieron ingreso en el hospital. Las biopsias intestinales mostraron una **atrofia de las vellosidades** y grados variables de inflamación de la mucosa en 15 pacientes, y un depósito de colágeno subepitelial en 7. No se detectaron anticuerpos transglutaminasa tisular y una dieta sin gluten no mejoró el cuadro; en todos los casos se descartó la enfermedad celíaca. La retirada del fármaco se asoció a una mejoría clínica, con una ganancia de peso medio de 12,2 kg, en todos los casos. En los 18 pacientes en los que se realizó biopsia intestinal de seguimiento se confirmó la recuperación o mejoría histológica del duodeno tras suspender el olmesartán.

En el estudio ROADMAP (*Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*), sin embargo, en pacientes diabéticos aleatorizados a 40 mg de olmesartán (n=2.232) o bien placebo (n=2.215), no se observaron efectos adversos intestinales en los tratados con olmesartán durante un promedio de 3,2 años.<sup>3</sup> Los autores atribuyen esta falta de asociación a que la enteropatía es un efecto muy raro y no se puede descartar que los ARA II tengan un papel en esta enfermedad rara.

En otra publicación más reciente se evaluó una serie de 72 pacientes con atrofia de vellosidades y serologías negativas para la enfermedad celíaca.<sup>4</sup> En 20 pacientes (28%) el diagnóstico final fue de enfermedad celíaca seronegativa y en 19 pacientes (26%) la enteropatía se relacionó con el uso de fármacos (16 de los 19 con el olmesartán, dos pacientes con el micofenolato mofetilo y un paciente con metotrexate). En 12 de los pacientes con enteropatía relacionada con fármacos, las biopsias eran compatibles con un esprue colagenoso.

Más recientemente se han publicado algunos casos de pacientes tratados con olmesartán que presentaron un cuadro de enteropatía,<sup>5,6</sup> y también de un paciente tratado con olmesartán durante 3 años que presentó hallazgos histopatológicos de enfermedad celíaca, pero sin síntomas de enteropatía.<sup>7</sup> En algunos casos se trata de pacientes ingresados por una diarrea refractaria de varias semanas con una biopsia compatible con una enfermedad celíaca u otro proceso similar al esprue, que durante el ingreso mejoraron de manera espontánea porque no habían recibido tratamiento con olmesartán.

Aunque no se conoce el mecanismo, el largo período de latencia entre el inicio del tratamiento y la aparición de los síntomas, y los hallazgos de colitis colagenosa o linfocítica sugieren una respuesta inmunológica mediada por células o de hipersensibilidad retardada localizada al profármaco olmesartán medoxomil. También se ha sugerido que los ARA II inhibirían el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), un mediador

importante para el mantenimiento de la homeostasia inmunológica intestinal, pero no se sabe por qué este efecto no se observa con otros ARA II.<sup>2</sup> En un 68% de los pacientes con enteropatía asociada al olmesartán se detectó el HLA-DQ2, una prevalencia más elevada de la esperada del 25-30% en la población general, y sugiere que la presencia del HLA-DQ2 puede aumentar el riesgo de daño de causa inmunológica en estos pacientes.

## ■ Conclusión

Se ha observado que algunos pacientes tratados con olmesartán presentaban una diarrea crónica grave con una importante pérdida de peso. Esta enteropatía puede aparecer después de meses o años de haber iniciado el tratamiento y ha requerido ingreso en algunos casos. El cuadro se ha resuelto al retirar el fármaco. El mecanismo no es conocido, pero se ha sugerido que podría ser por hipersensibilidad retardada al profármaco olmesartán medoxomil. Este efecto no ha sido descrito con otros ARA II.

En caso de que un paciente tratado con olmesartán presente estos síntomas sin otras causas que lo expliquen, se recomienda retirar el fármaco, cambiar a otro antihipertensivo y notificar la sospecha al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

## Bibliografía

1. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. 3 de julio de 2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm359477.htm> Consultado 8 de julio de 2013.
2. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012;87:732-8.
3. Menne J, Haller H. Olmesartan and intestinal adverse effects in the ROADMAP study. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1230-32.
4. DeGaetani M, Tennyson CA, Lebowitz B, Lewis SK, Abu Daya H, Arguelles-Grande C, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol* 2013;108:647-53.
5. Dreifuss SE, Tomizawa Y, Farber NJ, Davison JM, Sohnen AE. Spruelike enteropathy associated with olmesartan: an unusual case of severe diarrhea. *Case Rep Gastrointest Med.* 2013; 13 març.
6. Stanich PP, Yearsley M, Meyer MM. Olmesartan-associated Sprue-like Enteropathy. *J Clin Gastroenterol* 2013; 6 juny.
7. Talbot GH. Small bowel histopathologic findings suggesting of celiac disease in an asymptomatic patient receiving olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1230-32.

## Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:  
<http://www20.gencat.cat>

### ■ Acetato de ciproterona y etinilestradiol: actualización de las condiciones de uso

En mayo la AEMPS informó sobre los resultados de la evaluación realizada por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europea

(PRAC) de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol, en relación con el riesgo de tromboembolismo venoso. Se concluye que la relación beneficio-riesgo se mantiene favorable en el tratamiento del hirsutismo y/o del acné andrógeno-dependiente moderado o grave en mujeres.

De acuerdo con esta revisión, la AEMPS recomienda que los medicamentos que contienen acetato de ciproterona y etinilestradiol en combinación se usen exclusivamente en el tratamiento de mujeres con hirsutismo y/o acné andrógeno-dependiente que no hayan respondido al tratamiento tópico o a la anti-bioterapia sistémica, y que no se deben utilizar otros contraceptivos hormonales porque aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso.

Encontrarán más información en:  
[www.agedmed.es](http://www.agedmed.es)

## ■ Riesgo de trastornos de la coloración de la piel i de la pigmentación ocular asociado al uso de retigabina (Trobalt®): nuevas restricciones de uso

El 3 de junio la AEMPS informó sobre las nuevas restricciones de uso de la retigabina, a raíz de la notificación de casos de alteración de la coloración del tejido ocular (incluida la retina), piel, uñas y labios en pacientes tratados, sobre todo en tratamientos prolongados y a dosis altas:

- La retigabina sólo está indicada en las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes epilépticos mayores de 18 años que no hayan respondido o tolerado otros tratamientos.
- Hay que informar a los pacientes de este riesgo y evaluar la relación beneficio-riesgo en cada caso. Si el paciente nota una coloración azulada de la piel o alteraciones de la visión debe contactar inmediatamente con el médico.
- Hay que hacer un examen oftalmológico basal y después cada 6 meses mientras dure el tratamiento.
- Se debe suspender la retigabina si se producen alteraciones pigmentarias de la retina o alteraciones visuales, y si no se puede retirar hay que seguir un control estricto.

Encontrarán más información en:  
[www.agedmed.es](http://www.agedmed.es)

## ■ Cilostazol (Ekistol®, Pletal®): calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario

A principios de junio la AEMPS informó del cambio en las condiciones de autorización del cilostazol, que ha sido calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario.

Encontrarán más información en:  
[www.agedmed.es](http://www.agedmed.es)

## ■ Tetracepam (Myolastan®): suspensión de la comercialización

El 7 de junio la AEMPS comunicó la retirada de la comercialización del tetracepam, que se hizo efectiva el 1 de julio del 2013. El PRAC había recomendado la retirada por considerar un balance beneficio-riesgo desfavorable, debido al riesgo asociado de reacciones cutáneas graves, y los pocos datos de eficacia.

Encontrarán más información en:  
[www.agedmed.es](http://www.agedmed.es)

## ■ Diclofenac y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso

A mediados de junio la AEMPS informó sobre las nuevas restricciones de uso del diclofenac. La revisión del PRAC indica un aumento de riesgo cardiovascular asociado al uso de diclofenac, similar al observado con los inhibidores selectivos de la COX-2 y sobre todo a dosis altas (150 mg al día) y en tratamientos prolongados. Se recomienda:

- No utilizar diclofenac en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, como la insuficiencia cardíaca grado II-IV de la NYHA, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o ictus.
- Usarlo con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y tabaquismo).
- Utilizar la dosis más baja posible y la duración más corta de tratamiento.
- La prescripción y la selección de un AINE se debe hacer según el perfil de seguridad de cada fármaco y el riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.

Encontrarán más información en:  
[www.agedmed.es](http://www.agedmed.es)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Roser Vallès.

**Comité editorial** Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria García, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

**Conflicto de interés.** Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

**Subscripciones i bajas:** en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003

<http://medicaments.gencat.cat>