

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 16, n.º 3 • mayo - junio 2018



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Fentanilo por vía transmucosa oral y riesgo de hiperalgesia
- Actualización de interacciones farmacológicas y de nuevos riesgos
- Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS

## Fentanilo por vía transmucosa oral y riesgo de hiperalgesia ■

Durante la última revisión periódica de los datos de seguridad de PecFent® (fentanilo por vía transmucosa oral) en Europa, se han identificado dieciséis casos notificados de hiperalgesia. También se han descrito casos en publicaciones científicas y en ensayos clínicos. Este riesgo se incluirá en la ficha técnica y en el prospecto de este medicamento.<sup>1</sup> A continuación se revisa este efecto en relación con el uso de analgésicos opioides.

El uso prolongado de opioides puede dar lugar a la activación de sistemas pronociceptivos, lo que conduce a la tolerancia y la hiperalgesia inducida por opioides. Por otra parte, los metabolitos de los opioides pueden antagonizar la acción antinociceptiva del fármaco original y producir también tolerancia e hiperalgesia.<sup>2</sup> Se produce, por tanto, un desequilibrio entre las vías pronociceptivas y las antinociceptivas.

La **hiperalgesia inducida por opioides** es una respuesta paradójica en la que un individuo se vuelve más sensible al dolor después de la administración de opioides.<sup>3</sup> Se manifiesta como una pérdida de la eficacia analgésica, en ausencia de un nuevo daño tisular o de un empeoramiento de la enfermedad de base. En general, se produce en pacientes en tratamiento crónico con analgésicos opioides, aunque en ocasiones también puede aparecer tras cortos periodos de tratamiento.<sup>2,3</sup> Existe, por tanto, una reducción del umbral del dolor respecto a la situación basal que da lugar a un estado de hiperalgesia después de una exposición prolongada a opioides.

Los resultados de un metanálisis de 27 estudios (la mayoría con remifentanilo) con 1.494 pacientes indican que dosis altas intraoperatorias de opioides se asocian a un incremento pequeño pero significativo de dolor agudo posquirúrgico.<sup>4</sup> Asimismo, se ha descrito que el uso de analgésicos opioides en la población en general ha conllevado un empeoramiento progresivo de la hiperalgesia.<sup>5</sup> Además del remifentanilo y la morfina, el uso de fentanilo también se ha asociado a la hiperalgesia,<sup>6</sup> y se ha advertido que el riesgo de hiperalgesia aumenta con dosis altas.<sup>7</sup>

La prevalencia de la hiperalgesia inducida por opioides es desconocida, pero puede ser más frecuente de lo esperado y muchas veces no reconocida.<sup>3</sup> Clínicamente, se caracteriza porque el dolor se torna más difuso, menos definido, y tiene una distribución espacial más amplia. Se ha visto en pacientes con dosis de mantenimiento y retirada, en pacientes con dosis elevadas o escalado de dosis y en pacientes con dosis bajas. Este aspecto del tratamiento con opioides en ocasiones se pasa por alto y, sin embargo, es de gran importancia, ya que puede complicar el curso clínico del tratamiento del dolor.

En cuanto al mecanismo de la hiperalgesia, no está bien definido. En varios estudios experimentales, tanto en modelos animales como en humanos, se observa que la hiperalgesia no está desencadenada por un único factor, sino que son muchos, complejos y poco conocidos los factores implicados e incluyen factores genéticos. Entre los mecanismos propuestos destacan: la implicación del sistema glutaminérgico central mediante los receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato) activados por la liberación presináptica de glutamato, la modulación por calcio/calmodulina proteína quinasa, el aumento en el número de nociceptores o el aumento y la liberación de neurotransmisores excitadores, entre otros.<sup>2,8</sup>

La hiperalgesia inducida por opioides se puede interpretar de manera errónea como tolerancia, un fenómeno que está relacionado con aquella pero que es diferente. A diferencia de la tolerancia, la hiperalgesia empeora con el escalado de dosis del fármaco. La tolerancia se resuelve con un aumento de la dosis del opioide, mientras que la hiperalgesia lo haría con una disminución de la dosis. De hecho, la **tolerancia** es una adaptación que se caracteriza por una respuesta disminuida con el uso continuo de opioides que requiere un aumento significativo de la dosis para provocar el efecto deseado. La tolerancia puede ser innata o adquirida. La tolerancia innata es una tendencia genética a ser sensible o insensible a la medicación. La tolerancia adquirida se produce después de la exposición continua a los opioides, que da lugar a una eficacia disminuida debido a propiedades farmacocinéticas del fármaco o bien a causa de una adaptación farmacodinámica del cuerpo al opioide.

Todos los opioides pueden inducir potencialmente hiperalgesia y tolerancia por su similitud estructural. Sin embargo, factores como la potencia, la lipofilia y la metabolización pueden influir en la rapidez y la intensidad de la hiperalgesia y la tolerancia, así como la posibilidad de abuso.<sup>2</sup>

Para el tratamiento de la hiperalgesia inducida con opioides se dispone de distintas estrategias; entre las más aceptadas se encuentran la reducción de la dosis del opioide, el cambio a una clase diferente de opioide (como la metadona) o la asociación al tratamiento de otro tipo de analgésico.<sup>1</sup>

## ■ Conclusión

Los analgésicos opioides desencadenan procesos biológicos que inhiben su propio efecto terapéutico, y su uso continuo promueve la activación de sistemas pronociceptivos y se produce hiperalgesia.

El reconocimiento de la hiperalgesia inducida por opioides es un reto clínico en cuanto al diagnóstico diferencial. En general, se debe sospechar en pacientes en tratamiento con opioides que experimentan un empeoramiento del dolor. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta situación puede deberse, también, al desarrollo de tolerancia al tratamiento, a la dependencia en pacientes adictos o al empeoramiento de la enfermedad de base. En cualquier caso, la principal diferencia radica en el hecho de que el aumento de dosis puede producir una mejora, al menos temporal, en todas las situaciones, excepto en la hiperalgesia.

Como con otros opioides, en caso de un control del dolor insuficiente en respuesta a un aumento de la dosis de fentanilo, hay que considerar la posibilidad de hiperalgesia inducida por opioides. Puede estar indicado reducir la dosis de fentanilo o bien suspender o revisar el tratamiento.

## Bibliografía

1. Fentanilo (vía transmucosa oral). Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano [citado el 8 de junio de 2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/marzo/docs/boletin-mensual-MUH\\_marzo-2018.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/marzo/docs/boletin-mensual-MUH_marzo-2018.pdf).
2. Adewumi AD, Staatz CE, Hollingworth SA, Connor JP, Alati R. Prescription opioid fatalities: examining why the healer could be the culprit. *Drug Saf.* 2018 23 de mayo [citado el 8 de junio de 2018]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40264-018-0687-6>.
3. Gil Martín A, Moreno García M, Sánchez-Rubio Ferrández J, Molina García T. Hiperalgesia asociada al tratamiento con opioides. *Rev Soc Esp Dolor.* 2014;21:259-69.
4. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2014;112:991-1004.
5. Hooten WM, Lamer TJ, Twyner C. Opioid-induced hyperalgesia in community-dwelling adults with chronic pain. *Pain.* 2015;156:1145-52.
6. Lyons PJ, Rivosecchi RM, Nery JP, Kane-Gill SL. Fentanyl-induced hyperalgesia in acute pain management. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015;29:153-60.
7. Mauermann E, Filitz J, Dolder P, Rentsch KM, Bandschapp O, Rupp W. Does fentanyl lead to opioid-induced hyperalgesia in healthy volunteers?: a double-blind, randomized, crossover trial. *Anesthesiology.* 2016; 124:453-63.
8. Yi P, Prybylkowski P. Opioid induced hyperalgesia. *Pain Medicine.* 2015;16:S32-S36.

# Actualización de interacciones farmacológicas y de nuevos riesgos ■

En el período comprendido entre enero y abril del 2018, a raíz de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha comunicado la incorporación de información sobre nuevos riesgos y de interacciones farmacológicas en las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con los siguientes principios activos:

Principio activo	Interacciones / nuevos riesgos	Recomendaciones
Ácido obeticoólico	En una carta de seguridad a los profesionales sanitarios se informa de que se han notificado casos graves de <b>daño hepático</b> y de muerte en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave que han recibido una pauta de administración más frecuente de ácido obeticoólico que la recomendada. Las reacciones adversas hepáticas se han dado tanto al inicio como después de meses de haber comenzado el tratamiento.	Ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Controlar la progresión de la colangitis biliar primaria mediante una evaluación clínica y analítica, en todos los pacientes, a fin de determinar si es necesario ajustar la dosis. Llevar a cabo un estricto seguimiento de los pacientes con riesgo de descompensación hepática, incluidos aquellos en los que las pruebas de laboratorio muestran un empeoramiento de la función hepática o una progresión de la cirrosis. Reducir la frecuencia de administración de Ocaliva® en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad (de Child-Pugh A a Child-Pugh B o C).

<b>Azitromicina (formulaciones de uso sistémico)</b>	Interacción entre la azitromicina en formulaciones de uso sistémico y la colchicina. La administración conjunta puede aumentar las concentraciones de la <b>colchicina</b> en la sangre.	
<b>Carbonato de lantano</b>	Se han notificado casos de <b>depósitos de lantano en la mucosa gastrointestinal</b> , especialmente en tratamientos prolongados. Se desconoce su repercusión clínica.	Vigilar la aparición de signos y síntomas gastrointestinales, sobre todo estreñimiento y dolor o distensión abdominal, que pueden indicar una obstrucción intestinal.
<b>Cefadroxilo</b>	Los datos de una revisión bibliográfica sobre el uso concomitante de cefadroxilo y de probenecid indican que el <b>probenecid</b> interacciona con varias clases de cefalosporinas. Ejerce una inhibición competitiva de la eliminación renal del cefadroxilo y aumenta su concentración en sangre.	
<b>Cefalexina</b>	Se han notificado casos de <b>pustulosis exantemática generalizada aguda</b> , especialmente durante la primera semana de tratamiento con cefalexina.	Llevar a cabo un estricto seguimiento de los pacientes e informarles sobre los signos y los síntomas de las reacciones cutáneas. En caso de presentarse alguna, suspender el tratamiento y buscar una alternativa terapéutica.
<b>Claritromicina</b>	En algunos estudios observacionales se ha identificado un <b>riesgo</b> a corto plazo, infrecuente, de <b>arritmia, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular</b> asociados a los macrólidos, incluida la claritromicina.	Actualizar las advertencias del producto para los medicamentos que contengan claritromicina.
<b>Dulaglutida</b>	Se ha identificado <b>riesgo de obstrucción intestinal no mecánica</b> en pacientes que reciben dulaglutida.	
<b>Febuxostat</b>	Se ha identificado la <b>agranulocitosis</b> como nueva reacción adversa asociada a la administración de febuxostat.	
<b>Gentamicina por vía sistémica</b>	Se ha identificado <b>insuficiencia renal aguda y pérdida irreversible de la audición, sordera</b> . También se ha notificado <b>síndrome de Fanconi adquirido</b> en pacientes que reciben gentamicina a dosis altas y durante un largo periodo de tiempo.	
<b>Glucosamina</b>	Se ha identificado la interacción entre la glucosamina y los <b>antagonistas orales de la vitamina K</b> . El uso simultáneo se asocia a un aumento del índice internacional normalizado (INR).	Llevar a cabo una estricta vigilancia al inicio y al final del tratamiento con glucosamina del INR en los pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K orales.
<b>Idelalisib</b>	Se han notificado casos de <b>leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)</b> en pacientes que reciben idelalisib en el contexto de tratamientos concomitantes o previos con otros inmunosupresores que se hayan asociado a la LMP.	Tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes con signos y síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que hayan empeorado. Si se sospecha una LMP, realizar las pruebas diagnósticas adecuadas y suspender el tratamiento hasta que la LMP haya sido descartada.
<b>Metotrexato oral e inyectable en indicaciones no oncológicas</b>	Pauta posológica: En indicaciones no oncológicas, la <b>administración</b> del metotrexato es <b>semanal</b> . La administración diaria en lugar de semanal en estas indicaciones es potencialmente mortal. Fertilidad y reproducción: La influencia del tratamiento con metotrexato a dosis bajas sobre la fertilidad masculina y sobre el desenlace del embarazo <b>no ha mostrado un riesgo aumentado de malformaciones y de abortos</b> . En un estudio prospectivo se ha evaluado el riesgo acumulado de abortos espontáneos, defectos congénitos graves después de la exposición a dosis bajas de metotrexato (< 30 mg/semana). Reacciones adversas: Se han identificado casos de <b>osteonecrosis de mandíbula</b> secundaria a trastornos linfoproliferativos asociados a la administración de metotrexato. Interacciones: <b>Interacción</b> entre metotrexato y el <b>óxido nítrico</b> ; ambos <b>alteran el metabolismo del folato</b> .	Remarcar la advertencia sobre la administración semanal en la información del producto.  Actualizar la información del producto con los nuevos datos disponibles sobre los riesgos durante el embarazo, la prevención del embarazo durante el tratamiento, la información a los pacientes, los tipos de malformaciones observadas y las recomendaciones médicas en caso de gestación.  Dada la verosimilitud biológica de esta asociación, actualizar la ficha técnica de los medicamentos que contienen metotrexato e indicar que debe evitarse su uso concomitante.
<b>Misoprostol (indicación gastrointestinal)</b>	De acuerdo con la evaluación de la información de seguridad del misoprostol en la indicación gastrointestinal (Cytotec®), <b>se contraindica en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces</b> . Se han notificado casos de <b>ruptura uterina</b> con el uso de prostaglandinas en el segundo o el tercer trimestre del embarazo, sobre todo en mujeres múltiparas o con una cesárea previa.	Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo de teratogenicidad antes del tratamiento con Cytotec®. Descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento y aportar a la paciente información completa sobre la importancia de una anticoncepción adecuada durante el tratamiento. Si se sospecha un embarazo, suspender el tratamiento inmediatamente. En caso de que se quiera continuar con el embarazo después de una exposición al misoprostol, llevar a cabo un estricto seguimiento ecográfico, sobre todo del desarrollo de la cara y de las extremidades.

<b>Oxitocina</b>	Se han notificado casos de <b>reacción anafiláctica asociada a la administración de oxitocina en mujeres con alergia conocida al látex</b> . Dada la similitud estructural entre la oxitocina y el látex, la alergia a este último puede predisponer a sufrir una reacción anafiláctica cuando se administra oxitocina.	
<b>Perampanel</b>	Se han notificado <b>reacciones adversas cutáneas graves</b> , incluido el <b>síndrome de DRESS</b> .	Informar a los pacientes sobre la aparición de signos y síntomas de reacciones cutáneas. En caso de que aparezcan, suspender inmediatamente el perampanel y valorar un tratamiento alternativo.
<b>Ritonavir</b>	Interacción de ritonavir y <b>levotiroxina</b> .	Efectuar una monitorización de los niveles de TSH en la sangre en pacientes que reciben conjuntamente ritonavir y levotiroxina, como mínimo, en el primer mes de haber iniciado y/o de haber finalizado el tratamiento con ritonavir.
<b>Simeprevir</b>	Se han notificado reacciones de <b>fotosensibilidad</b> ; algún caso requirió ingreso hospitalario.	Evitar la exposición solar y explicar este riesgo a los pacientes y la importancia de aplicar medidas de protección solar durante el tratamiento con simeprevir (ropa protectora, uso de cremas solares).
<b>Somatropina</b>	<b>Interacción con estrógenos orales</b> . En hombres, dado que presentan un aumento de la sensibilidad al factor 1 de crecimiento similar a la insulina IGF-I, se corre el riesgo de recibir un tratamiento excesivo.	En mujeres que toman estrógenos orales puede ser necesario aumentar la dosis de hormona de crecimiento. Por el contrario, en caso de que se suspenda el tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesario reducir la dosis de somatropina.

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

Se pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretats/alertes/seguretats/>

### ■ Dolutegravir y riesgo de defectos del tubo neural: se recomienda evitar el embarazo en mujeres tratadas

Dolutegravir es un antirretroviral indicado en el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En España está disponible en monofármaco (Tivicay®) y en combinación con abacavir y lamivudina (Triumeq®).

Los resultados preliminares del estudio Tsepamo indican un aumento del riesgo de defectos del tubo neural

en niños nacidos de madres tratadas con dolutegravir en el momento de la concepción. Se produjeron 4 casos entre 426 niños de madres tratadas con dolutegravir en el momento de la concepción (0,9%) frente a 14 casos entre 11.173 niños de madres tratadas con otros antirretrovirales (0,1%). No ha habido ningún caso en niños de madres que iniciaron el dolutegravir durante el embarazo.

De momento, tanto estudios de toxicología reproductiva como de uso del dolutegravir durante el embarazo no indican que haya riesgo de defectos del tubo neural.

Como medida de precaución mientras se evalúan todos los datos disponibles, la AEMPS recomienda:

- Descartar el embarazo antes de iniciar tratamiento con dolutegravir.
- Evitar el embarazo durante el tratamiento mediante métodos anticonceptivos eficaces.
- No prescribir dolutegravir en mujeres con deseo gestacional.
- En caso de embarazo en una mujer tratada con dolutegravir, siempre que sea posible, cambiar de tratamiento.

Más información

[Alerta de seguridad con la referencia 2018051](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

**Comité editorial** Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Anna Jambrina, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

**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 2462-5442 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>