

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 16, núm. 5 • octubre - desembre 2018



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Hiperhidrosi induïda per fàrmacs
- Risc d'agranulocitosi induïda per metamizol
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

## Hiperhidrosi induïda per fàrmacs ■

La sudoració és el principal mitjà termoregulator de dissipació de calor en resposta a l'estrès per calor en els éssers humans. Quan la producció de suor supera el que és fisiològicament necessari per mantenir l'homeòstasi tèrmica, es parla d'*hiperhidrosi*, i es defineix com una exageració de la secreció sudoral localitzada en unes àrees determinades o bé generalitzada.<sup>1</sup>

La hiperhidrosi **generalitzada** és conseqüència d'una hiperfunció de pràcticament la totalitat de les glàndules sudorípares eccrines. Pot ser primària (idiopàtica) o secundària a infeccions (tuberculosi), alteracions endocrines (hipertiroïdisme, feocromocitoma, menopausa), trastorns metabòlics (diabetis, hipoglucèmia), malalties neurològiques (malaltia de Parkinson, lesió medul·lar, síndrome de Shy-Drager), neoplàsies (limfoma maligne, tumor cerebral) o fàrmacs. Una hiperhidrosi **focal** també pot ser primària (idiopàtica) o secundària (com la síndrome de Frey).<sup>1</sup>

Hi ha diversos fàrmacs que poden influir en la producció de suor, tot i que pocs estudis n'han avaluat els efectes de forma específica. Alguns actuen centralment sobre l'hipotàlem o els centres termoregulators espinals, i d'altres sobre els ganglis simpàtics o la unió eccrino-neuroefectora. A la taula 1 es descriuen els principals fàrmacs causants d'hiperhidrosi pels efectes que tenen sobre la via termoregulatora.<sup>2</sup>

Atès que l'acetilcolina té un paper clau en la unió neuroeccrina, els fàrmacs que augmenten la transmissió colinèrgica poden augmentar la sudoració. Els **inhibidors de la colinesterasa**, com la **piridostigmina** (Mestinon®), emprada per al tractament de la miastènia greu i l'ili paralític, i els **agonistes colinèrgics**, com la **pilocarpina**, emprada per al tractament de la xerostomia i el glaucoma, poden causar hiperhidrosi.<sup>2,3</sup>

A més, els fàrmacs que actuen sobre els **receptors d'opioides** o que afecten la **transmissió de serotonina o de noradrenalina** poden també influir en la sudoració. Els **antidepressius** inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) poden produir sudoració excessiva en un 10% dels pacients tractats.<sup>4</sup> La venlafaxina i els antidepressius tricíclics també han mostrat incidències similars. En una metanàlisi recent de 76 assaigs clínics amb antidepressius de segona generació, no es van observar diferències significatives en el risc d'hiperhidrosi entre els antidepressius inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina (IRSN) i els ISRS, i s'hi suggereix que l'afinitat pel transportador de la dopamina s'associaria a un augment del risc d'hiperhidrosi.<sup>5</sup> La ciproheptadina i la terazosina s'han provat per alleujar la sudoració induïda per antidepressius, però no se n'han confirmat els efectes.

D'altra banda, els símptomes d'abstinència després de la retirada d'alcohol, de benzodiazepines, de blocadors d'adrenoreceptors  $\beta$ , d'opiàtics o d'escopolamina poden incloure un augment de la sudoració.

Taula 1. Principals fàrmacs implicats en una hiperhidrosi (adaptada i modificada de Cheshire, 2008)

Grup terapèutic	Fàrmacs	Mecanisme
Inhibidors de la colinesterasa	Piridostigmina	Inhibició de la colinesterasa
Antidepressius	ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina) IRSN: duloxetina, venlafaxina mirtazapina, trazodona  Antidepressius tricíclics (amitriptilina, doxepina, imipramina, nortriptilina)  Altres: bupropió, agomelatina <sup>6</sup>	Efecte serotoninèrgic sobre l'hipotàlem o sobre la medul·la espinal  Inhibició de la recaptació de noradrenalina amb estimulació dels receptors adrenèrgics perifèrics
Fàrmacs per al glaucoma	Fisostigmina* Pilocarpina Latanoprost <sup>7</sup>	Inhibició de la colinesterasa Agonisme del receptor muscarínic
Estimulants de la bufeta	Betanecol*	Agonisme del receptor muscarínic
Opioides	Fentanil, hidrocodona, metadona <sup>8</sup> , morfina, oxicodona, hidromorfona, tramadol	Alliberació d'histamina
Sialagogs	Cevimelina*, pilocarpina	Agonisme del receptor muscarínic
Altres	IBP (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, esomeprazole) <sup>9-11</sup> Antipsicòtics (aripirazole <sup>12</sup> )	Depleció de dopamina a l'hipotàlem o bé augment de serotonina

\* No comercialitzat a Espanya.

## Conclusió

Els trastorns farmacològics de la sudoració poden tenir grans implicacions clíniques i causar un fort impacte sobre la qualitat de vida del pacient. Quan un pacient presenta una hiperhidrosi poc després d'iniciar un tractament, cal pensar en el fàrmac com a possible causant del quadre, i pot ser útil reduir-ne la dosi, canviar-lo per un altre fàrmac o plantejar-se'n la retirada. La notificació de qualsevol sospita d'hiperhidrosi en un pacient tractat pot ajudar a conèixer millor aquest trastorn que pot ser induït per medicaments.

## Bibliografia

- Ohshima Y, Tamada Y. Classification of systemic and localized sweating disorders. *Curr Probl Dermatol*. 2016;51:7-10.
- Cheshire WP, Fealey RD. Drug-induced hyperhidrosis and hypohidrosis: incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 2008;31:109-26.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2017. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Wang SM, Han C, Bahk WM, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, et al. Addressing the side effects of contemporary antidepressant drugs: a comprehensive review. *Chonnam Med J*. 2018;54:101-12.
- Beyer C, Cappetta K, Johnson JA, Bloch MH. Meta-analysis: risk of hyperhidrosis with second-generation antidepressants. *Depress Anxiety*. 2017 Dec;34(12):1134-46.
- Štuhec M. Excessive sweating induced by interaction between agomelatine and duloxetine hydrochloride: case report and review of the literature. *Wien Klin Wochenschr*. 2015 Sep;127(17-18):703-6.
- Prieto de Paula JM, Cepedello Pérez S, Uzcátegui Urdaneta MG, Franco Hidalgo S. Latanoprost and sweating episodes. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2014;214:169-70.
- Hong J, Lee J, Totouom-Tangho H, Dunn NR, Swift RG. Methadone-induced hyperhidrosis treated with oxybutynin. *J Addict Med*. 2017 May/Jun;11(3):237-8.
- Mamun M, Caddick S, Siddiqi MA. Omeprazole and excessive sweating, if unrecognised, may lead to unnecessary investigations. *Postgrad Med J*. 1999 Nov;75(889):701-2.
- Baidal DA, Garber JR. Proton pump inhibitor-induced hyperhidrosis: important but not recognized. *AACE Clinical Case Rep*. 2016;2:e358-e362.
- Zekry O, Latt MD. Proton pump inhibitors (PPIs) and drug-induced hyperhidrosis. *J Geriatric Med Res*. 2017;1:1-2.
- Vohra A. [Aripirazole-induced hyperhidrosis: two case reports. *Turk Psikiyatri Derg*. 2017 Summer;28(2):132-4.

## Risc d'agranulocitosi induïda per metamizol

El metamizol o dipirona és un analgèsic i antipirètic del grup de les pirazolones indicat per al tractament del dolor agut d'intensitat moderada o greu, que inclou el dolor còlic i oncològic, i per a la febre elevada que no respon a altres mesures terapèutiques.<sup>1</sup> Està comercialitzat a Espanya des dels anys seixanta. Actualment està disponible com a medicament de prescripció mèdica, en forma de metamizol magnèsic (Nolotil®, Algi-Mabo®, Metamizol EFG®) o metamizol sòdic (Metalgial®), aquest últim també en combinació amb escopolamina (Buscapina Compositum®), en preparacions injectables, orals i rectals.

Es considera un medicament amb una relació benefici-risc favorable, però algunes de les seves pos-

sibles reaccions adverses, encara que conegudes i molt poc freqüents, són greus i fins i tot poden ser mortals. Els dos principals problemes de seguretat del metamizol són els quadres d'anafilaxi aguda i l'agranulocitosi. De fet, el risc d'agranulocitosi va ser motiu de decisions legislatives dispars en diferents països, i fins i tot de la retirada als Estats Units, el Japó, Austràlia, el Regne Unit, Suècia i França. No obstant això, es comercialitza en la majoria de països europeus.

L'agranulocitosi es defineix com una disminució del nombre de neutròfils per sota de 500/mm<sup>3</sup>, que pot anar acompanyada de febre, infecció clínica o signes de xoc sèptic. L'agranulocitosi induïda per medicaments pot ser el resultat d'una toxicitat directa sobre el moll de l'os o les cèl·lules circulants; o bé una toxicitat per hipersensibilitat immunitària. Malgrat que es desconeix el mecanisme exacte de l'etiopatogènia de l'agranulocitosi per metamizol, es considera una reacció de tipus immunitari.

L'associació entre l'agranulocitosi i el metamizol és coneguda des de fa molts anys, i hi ha nombroses publicacions sobre aquesta complicació potencialment mortal. Alguns articles analitzen casos notificats als sistemes nacionals i internacionals de farmacovigilància<sup>2</sup> i d'altres mostren resultats d'estudis sobre la incidència de l'agranulocitosi. Amb la publicació els anys vuitanta dels resultats de l'Estudi Internacional d'Agranulocitosi i Anèmia Aplàstica, es va donar a conèixer una incidència anual d'agranulocitosi de 4,7 casos per milió d'habitants i any, amb una gran variabilitat geogràfica (des d'1,7 casos per milió d'habitants i any a Milà fins a 7 casos per milió d'habitants i any a Estocolm-Uppsala). La mortalitat va ser del 9%. En aquest estudi de casos i controls de base poblacional es va trobar un risc relatiu per a l'associació entre agranulocitosi i metamizol amb àmplies diferències geogràfiques: a Ulm, Berlín i Barcelona va ser de 16 (IC de 95%: de 6,9 a 38), mentre que a Israel, Budapest, Sofia i Milà va ser d'1,5 (IC de 95%: de 0,8 a 2,7).<sup>3</sup>

Diversos estudis posteriors realitzats a Espanya, Suïssa, Alemanya, Polònia i l'Amèrica Llatina mostren la raresa d'aquesta complicació greu.<sup>4</sup> En concret, a l'àrea de Barcelona, la incidència d'agranulocitosi per metamizol va ser inferior a 1 cas per milió anual.<sup>5</sup>

Des de fa temps s'estudia la possible més gran susceptibilitat en la població del nord d'Europa i s'ha apuntat que les disparitats geogràfiques observades en les estimacions del risc es podrien explicar en part per les diferències en els patrons d'ús de metamizol en termes de dosi, durada i fàrmacs concomitants.<sup>5,6</sup>

Pel que fa a la influència de factors genètics en el risc d'agranulocitosi, en un estudi dut a terme entre 1982 i 1987 a Sofia es van identificar nou casos d'agranulocitosi induïda per fàrmacs, cinc dels quals estaven associats al metamizol. En aquests cinc casos, hi va haver una freqüència més alta de l'haplotip HLA A24-B7 en comparació dels pacients no exposats i del grup de control.<sup>7</sup> Aquestes troballes en una mostra tan petita no permeten extreure conclusions i altres estudis no les han confirmat, però mostren indicis provisionals que l'agranulocitosi per metamizol pugui estar associada a determinats al·lels HLA específics que podrien explicar un augment de la susceptibilitat.

## ■ Nota informativa de seguretat

El passat 30 d'octubre l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va informar del resultat d'una revisió sobre el risc d'agranulocitosi per metamizol, arran de la notificació recent de casos nous al Sistema Espanyol de Farmacovigilància, en especial en pacients d'origen britànic.<sup>8</sup> La premsa britànica se n'havia fet ressò durant l'estiu de casos d'agranulocitosi induïda per metamizol, que havien afectat turistes i expatriats anglosaxons i que una traductora mèdica havia comunicat a les autoritats sanitàries.<sup>9</sup>

En aquesta revisió s'ha observat un augment del nombre de casos d'agranulocitosi per metamizol notificats a Espanya, en paral·lel a l'increment del consum

d'aquest fàrmac. Les dades epidemiològiques disponibles mostren que el risc podria ser superior en pacients d'edat avançada i en tractaments de més d'una setmana, i no permeten descartar ni confirmar una susceptibilitat més gran en la població del nord d'Europa.

Després d'aquesta revisió, l'AEMPS recorda que els medicaments que contenen metamizol són fàrmacs subjectes a **prescripció mèdica**. També informa de les mesures recomanades per minimitzar el **risc d'agranulocitosi per metamizol**, com, entre d'altres, utilitzar-lo per a tractaments de curta durada (com a màxim 7 dies), a la **dosi mínima** eficaç i vigilar l'aparició de símptomes indicatius d'agranulocitosi. Cal tenir especial precaució en persones d'edat avançada, i evitar-ne l'ús en pacients amb factors de risc d'agranulocitosi (com antecedents de reaccions d'hipersensibilitat o hematològiques a aquest medicament) i en pacients tractats amb immunosupressors o amb altres medicaments que també poden produir agranulocitosi. Així mateix, recomana no utilitzar el metamizol en pacients en els quals no sigui possible fer controls de seguiment, com ara la població flotant (turistes). Consulteu-ne tots els detalls a l'[alerta 2018101](#).

## ■ Notificacions a Catalunya

Fins al 4 de novembre, el Centre de Farmacovigilància de Catalunya ha reunit 756 notificacions espontànies de sospita de reaccions adverses en què almenys un dels medicaments sospitosos era el metamizol. En 83 la reacció notificada ha estat una agranulocitosi. En els darrers set anys, s'han notificat un 42% dels casos. (Vegeu la taula 1).

**Taula 1. Característiques dels casos d'agranulocitosi notificats al Centre de Farmacovigilància de Catalunya**

Sexe	Dones	54; 65%*
Edat mediana 53 anys (min. 15-màx. 88)	Adults > 65 anys Adolescents Desconegut	49; 59% 30; 36% 3; 3,6% 1; 1,2%
Desenllaç	Recuperat Mortals	80% 9 casos
Via d'administració	Oral intravenosa intramuscular Desconeguda	44; 53% 28; 33,7% 6; 7,2% 5; 6%
Dosi (mg al dia)	≤575 1.125-2.300 >2.300 Desconeguda	8; 9,6% 34; 41% 21; 25,4% 20; 2,4%

\*N casos; %

Dels 73 casos en què es coneix l'interval de temps entre l'inici del tractament amb metamizol i l'inici de la reacció adversa, en un 65,8% l'agranulocitosi va aparèixer amb tractaments de més d'una setmana de durada.

En 22 dels casos l'únic medicament sospitós va ser el metamizol; en tots es van descartar causes alternatives i en un hi va haver reexposició positiva. En la resta de casos hi havia altres medicaments sospitosos també relacionats amb agranulocitosi (sobretot antiinfecciosos i antiinflamatoris) o bé altres causes alternatives.

## ■ Consum a Catalunya

El metamizol és un analgèsic molt utilitzat al nostre entorn. A Catalunya, a partir dels envasos facturats a càrrec de CatSalut, s'observa un augment progressiu del consum que s'ha duplicat en els darrers anys, i ha passat d'1,1 milions d'envasos dispensats el 2012 a 2 milions el 2017, sobretot a compte de les presentacions orals i en pacients de més de 65 anys. Per grups d'edat, també s'observa un augment del consum en població pediàtrica que caldria analitzar amb més detall.

## ■ Conclusió

Els pacients tractats amb metamizol poden presentar agranulocitosi com a reacció adversa greu. Tot i que pot aparèixer en qualsevol pacient i en qualsevol moment del tractament, cal vigilar especialment els pacients tractats durant més d'una setmana i aquells especialment vulnerables. Per tal de minimitzar aquest risc, és important fer-ne un ús prudent i seguir les recomanacions.

## Bibliografia

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; c2017 [citad 14 novembre 2018]. Metamizol. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html?multiple=metamizol>
2. Blaser LS, Tramonti A, Egger P, Haschke M, Krähenbühl S, Rätz Bravo AE. Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Feb;71(2):209-17.
3. Kaufman DW, Kelly JP, Levy M, Shapiro S. The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. New York: Oxford University Press; 1991.
4. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2016 Oct;41(5):459-77.
5. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jan;60(11):821-9.
6. Shah RR. Metamizole (dipyrrone)-induced agranulocytosis: does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther*. [Internet] 2018 Oct 11 [citad 14 novembre 2018]. Disponible a: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12768>
7. Vlahov V, Bacracheva N, Tontcheva D, et al. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. *Pharmacogenetics*. 1996;6:67-72.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Metamizol y riesgo de agranulocitosis [Internet]. 30 d'octubre de 2018 [citad 14 novembre 2018]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NL\\_MUH\\_FV-15-2018-metamizol-agranulocitosis.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NL_MUH_FV-15-2018-metamizol-agranulocitosis.pdf)
9. Ungeod-Thomas J, Cruz R. Britons die after taking Spanish painkiller [Internet]. *The Sunday Times*. 5 August 2018. Issue No: 10,117:8 [En premsa; citad 14 novembre 2018]. Disponible a: <https://www.thetimes.co.uk/article/britons-die-after-taking-spanish-painkiller-nolotil-5bv2fjdsd>

# Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

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

## ■ Hidroclorotiazida: ús continuat a llarg termini i risc de càncer cutani no melanocític

Els resultats de dos estudis epidemiològics danesos mostren una associació entre l'ús d'hidroclorotiazida

i un augment del risc de càncer cutani no melanocític, tant de carcinoma basocel·lular com de carcinoma espinocel·lular, segons va informar l'AEMPS l'octubre passat. Aquest risc augmenta amb la dosi total acumulada des de l'inici del tractament; una dosi acumulada de 50.000 mg, que correspondria a un ús diari de 12,5 mg d'hidroclorotiazida durant 11 anys, podria augmentar 1,3 vegades el risc de carcinoma basocel·lular i 4 vegades el de carcinoma espinocel·lular. Hi hauria un mecanisme biològic plausible per l'efecte fotosensibilitzador de la hidroclorotiazida. No es va observar un augment del risc de càncer de pell melanocític. Es recomana reconsiderar l'ús de la hidroclorotiazida en pacients amb antecedents de càncer de pell no melanocític. En pacients que prenen aquest diürètic, s'aconsella limitar l'exposició solar i/o a raigs UVA, usar protectors solars adequats, revisar-se periòdicament la pell i acudir a la consulta mèdica en cas que apareguin lesions cutànies sospitoses.

Més informació

[Alerta seguretat amb la referència 2018096](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

**Comitè 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

**Conflicte d'interès.** Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

**Subscripcions i baixes:** a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>