

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 16, n.º 5 • octubre - diciembre 2018



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Hiperhidrosis inducida por fármacos
- Riesgo de agranulocitosis inducida por metamizol
- Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS

## Hiperhidrosis inducida por fármacos ■

La sudoración es el principal medio termorregulador de disipación de calor en respuesta al estrés por calor en los seres humanos. Cuando la producción de sudor supera lo que es fisiológicamente necesario para mantener la homeostasis térmica, se habla de *hiperhidrosis*, y se define como una exageración de la secreción sudoral localizada en unas áreas determinadas o bien generalizada.<sup>1</sup>

La hiperhidrosis **generalizada** es consecuencia de una hiperfunción de prácticamente la totalidad de las glándulas sudoríparas ecquinas. Puede ser primaria (idiopática) o secundaria en infecciones (tuberculosis), alteraciones endocrinas (hipertiroidismo, feocromocitoma, menopausia), trastornos metabólicos (diabetes, hipoglucemia), enfermedades neurológicas (enfermedad de Parkinson, lesión medular, síndrome de Shy-Drager), neoplasias (linfoma maligno, tumor cerebral) o fármacos. Una hiperhidrosis **focal** también puede ser primaria (idiopática) o secundaria (como el síndrome de Frey).<sup>1</sup>

Existen varios fármacos que pueden influir en la producción de sudor, aunque pocos estudios han evaluado sus efectos de forma específica. Algunos actúan centralmente sobre el hipotálamo o los centros termorreguladores espinales, y otros sobre los ganglios simpáticos o la unión ecrico-neuroefectora. En la tabla 1 se describen los principales fármacos causantes de hiperhidrosis por los efectos que ejercen sobre la vía termorreguladora.<sup>2</sup>

Dado que la acetilcolina desempeña un papel clave en la unión neuroecrina, los fármacos que aumentan la transmisión colinérgica pueden aumentar la sudoración. Los **inhibidores de la colinesterasa**, como la **piridostigmina** (Mestinon®), utilizada para el tratamiento de la miastenia grave y el íleo paralítico, y los **agonistas colinérgicos**, como la **pilocarpina**, utilizada para el tratamiento de la xerostomía y el glaucoma, pueden causar hiperhidrosis.<sup>2,3</sup>

Además, los fármacos que actúan sobre los **receptores de opioides** o que afectan la **transmisión de serotonina o de noradrenalina** pueden también influir en la sudoración. Los **antidepresivos** inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden producir sudoración excesiva en un 10% de los pacientes tratados.<sup>4</sup> La venlafaxina y los antidepresivos tricíclicos también han mostrado incidencias similares. En un metanálisis reciente de 76 ensayos clínicos con antidepresivos de segunda generación, no se observaron diferencias significativas en el riesgo de hiperhidrosis entre los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y los ISRS, y se sugiere que la afinidad por el transportador de la dopamina se asociaría a un aumento del riesgo de hiperhidrosis.<sup>5</sup> La ciproheptadina y la terazosina se han probado para aliviar la sudoración inducida por antidepresivos, pero no se han confirmado sus efectos.

Por otra parte, los síntomas de abstinencia después de la retirada de alcohol, benzodiacepinas, bloqueantes adrenérgicos  $\beta$ , opiáceos o de escopolamina pueden incluir un aumento de la sudoración.

Tabla 1. Principales fármacos implicados en una hiperhidrosis (adaptada y modificada de Cheshire, 2008)

Grupo terapéutico	Fármacos	Mecanismo
Inhibidores de la colinesterasa	Piridostigmina	Inhibición de la colinesterasa
Antidepresivos	ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina) IRSN: duloxetina, venlafaxina mirtazapina, trazodona  Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, doxepina, imipramina, nortriptilina)  Otros (bupropión, agomelatina <sup>6</sup> )	Efecto serotoninérgico sobre el hipotálamo o sobre la médula espinal  Inhibición de la recaptación de noradrenalina con estimulación de los receptores adrenérgicos periféricos
Fármacos para el glaucoma	Fisostigmina* Pilocarpina Latanoprost <sup>7</sup>	Inhibición de la colinesterasa Agonismo del receptor muscarínico
Estimulantes de la vejiga	Betaneol*	Agonismo del receptor muscarínico
Opioides	Fentanilo, hidrocodona, metadona <sup>8</sup> , morfina, oxicodona, hidromorfona, tramadol	Liberación de histamina
Sialagogos	Cevimelina*, pilocarpina	Agonismo del receptor muscarínico
Otros	IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol) <sup>9-11</sup> Antipsicóticos (aripirazol <sup>12</sup> )	Depleción de dopamina en el hipotálamo o bien aumento de serotonina

\* No comercializado en España.

## Conclusión

Los trastornos farmacológicos de la sudoración pueden tener grandes implicaciones clínicas y causar un fuerte impacto sobre la calidad de vida del paciente. Cuando un paciente presenta una hiperhidrosis poco después de iniciar un tratamiento, hay que pensar en el fármaco como posible causante del cuadro, y puede ser útil reducir la dosis, cambiarlo por otro fármaco o plantearse su retirada. La notificación de cualquier sospecha de hiperhidrosis en un paciente tratado puede ayudar a conocer mejor dicho trastorno que puede ser inducido por medicamentos.

## Bibliografía

- 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 en: <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/June;11(3):237-8.
- Mamun M, Caddick S, Siddiqi MA. Omeprazole and excessive sweating, if unrecognized, 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.

## Riesgo de agranulocitosis inducida por metamizol

El metamizol o dipirona es un analgésico y antipirético del grupo de las pirazolonas indicado para el tratamiento del dolor agudo de intensidad moderada o grave, que incluye el dolor cólico y oncológico, y para la fiebre elevada que no responde a otras medidas terapéuticas.<sup>1</sup> Está comercializado en España desde los años sesenta. Actualmente, está disponible como medicamento de prescripción médica, en forma de metamizol magnésico (Nolotil®, Algi-Mabo®, Metamizol EFG®) o metamizol sódico (Metalgial®), este último también en combinación con escopolamina (Buscapina Compositum®), en preparaciones inyectables, orales y rectales.

Se considera un fármaco con una relación beneficio-riesgo favorable, pero algunas de sus posibles reacciones adversas, aunque conocidas y muy poco frecuentes, son graves e incluso pueden ser mortales. Los dos principales problemas de seguridad del metamizol son la **anafilaxia aguda** y la **agranulocitosis**. De hecho, el riesgo de agranulocitosis fue motivo de decisiones legislativas dispares en diferentes países, e incluso de la retirada en los Estados Unidos, Japón, Australia, el Reino Unido, Suecia y Francia. No obstante, se comercializa en la mayoría de los países europeos.

La agranulocitosis se define como una reducción del número de neutrófilos por debajo de 500/mm<sup>3</sup>, que puede acompañarse de fiebre, infección clínica o signos de choque séptico. La agranulocitosis inducida por fármacos puede ser secundaria a una toxicidad directa sobre la médula ósea o las células circulantes; o bien a una hipersensibilidad inmunitaria. Aunque se desconoce la

etiopatogenia exacta de la agranulocitosis por metamizol, se considera una reacción de tipo inmunitario.

La asociación entre la agranulocitosis y el metamizol es conocida desde hace muchos años, y son numerosas las publicaciones sobre esta complicación potencialmente mortal. En algunos artículos se analizan casos notificados a los sistemas nacionales e internacionales de farmacovigilancia<sup>2</sup> y otros muestran resultados de estudios sobre la incidencia de agranulocitosis. Con la publicación en los años ochenta de los resultados del Estudio Internacional de Agranulocitosis y Anemia Aplásica, se dio a conocer una incidencia anual de agranulocitosis de 4,7 casos por millón de habitantes y año, con una gran variabilidad geográfica (desde 1,7 casos por millón de habitantes y año en Milán hasta 7 casos por millón de habitantes y año en Estocolmo-Uppsala). La mortalidad fue del 9%. En dicho estudio de casos y controles de base poblacional se encontró un riesgo relativo para la asociación entre agranulocitosis y metamizol con amplias diferencias geográficas: en Ulm, Berlín y Barcelona fue de 16 (IC de 95%: de 6,9 a 38), mientras que en Israel, Budapest, Sofía y Milán fue de 1,5 (IC de 95%: de 0,8 a 2,7).<sup>3</sup>

Varios estudios posteriores realizados en España, Suiza, Alemania, Polonia y la América Latina muestran la rareza de dicha complicación grave.<sup>4</sup> En concreto, en el área de Barcelona, la incidencia de agranulocitosis por metamizol fue inferior a 1 caso por millón anual.<sup>5</sup>

Desde hace tiempo se estudia la posible mayor susceptibilidad en la población del norte de Europa, y se ha apuntado que las disparidades geográficas observadas en las estimaciones del riesgo se podrían explicar en parte por las diferencias en los patrones de uso de metamizol en términos de dosis, duración y fármacos concomitantes.<sup>5,6</sup>

Con respecto a la influencia de factores genéticos en el riesgo de agranulocitosis, en un estudio llevado a cabo entre 1982 y 1987 en Sofía se identificaron nueve casos de agranulocitosis inducida por fármacos, cinco de los cuales estaban asociados al metamizol. En estos cinco casos, hubo una frecuencia más alta del haplotipo HLA A24-B7 en comparación con los pacientes no expuestos y el grupo de control.<sup>7</sup> Estos hallazgos en una muestra tan pequeña no permiten extraer conclusiones y otros estudios no las han confirmado, pero muestran indicios provisionales que la agranulocitosis por metamizol pueda asociarse en determinados alelos HLA específicos que podrían explicar un aumento de la susceptibilidad.

## ■ Nota informativa de seguridad

El pasado 30 de octubre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó del resultado de una revisión sobre el riesgo de agranulocitosis por metamizol, a raíz de la notificación reciente de nuevos casos al Sistema Español de Farmacovigilancia, en especial en pacientes de origen británico.<sup>8</sup> La prensa británica se había hecho eco durante el verano de casos de agranulocitosis inducida por metamizol, en turistas y expatriados anglosajones y que habían sido comunicados por una traductora médica a las autoridades sanitarias.<sup>9</sup>

En esta revisión se ha observado un aumento del número de casos de agranulocitosis por metamizol notificados en España, en paralelo al incremento del consumo de este fármaco. Los datos epidemiológicos disponibles muestran que el riesgo podría ser superior en pacientes de edad avanzada y en tratamientos de más de una semana, y no permiten descartar ni confirmar una susceptibilidad mayor en la población del norte de Europa.

Tras esta revisión, la AEMPS recuerda que los medicamentos que contienen metamizol son fármacos sujetos a **prescripción médica**. También informa de las medidas recomendadas para minimizar el **riesgo de agranulocitosis por metamizol**, como, entre otros, utilizarlo para tratamientos de **corta duración** (como máximo 7 días), a la **dosis mínima** eficaz y vigilar la aparición de síntomas indicativos de agranulocitosis. Hay que tener especial precaución en personas de edad avanzada, y evitar el uso en pacientes con factores de riesgo de agranulocitosis (como antecedentes de reacciones de hipersensibilidad o hematológicas con este medicamento) y en pacientes tratados con inmunosupresores o con otros medicamentos que también pueden producir agranulocitosis. Asimismo, recomienda no utilizar el metamizol en pacientes en los cuales no sea posible realizar controles de seguimiento, como la población flotante (turistas). Pueden encontrar todos los detalles en la [alerta 2018101](#).

## ■ Notificaciones en Cataluña

Hasta el 4 de noviembre, el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña ha reunido 756 notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas en que al menos uno de los medicamentos sospechosos era el metamizol. En 83 la reacción notificada ha sido una agranulocitosis. En los últimos siete años, se han notificado un 42% de los casos. (Véase la tabla 1).

**Tabla 1. Características de los casos de agranulocitosis notificados en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña**

Sexo	Mujeres	54; 65%*
Edad mediana 53 años (min. 15-máx. 88)	Adultos > 65 años Adolescentes Desconocido	49; 59% 30; 36% 3; 3,6% 1; 1,2%
Desenlace	Recuperado Mortales	80% 9 casos
Vía de administración	Oral intravenosa intramuscular Desconocida	44; 53% 28; 33,7% 6; 7,2% 5; 6%
Dosis (mg al día)	≤575 1.125-2.300 >2.300 Desconocida	8; 9,6% 34; 41% 21; 25,4% 20; 24%

\*N casos; %

De los 73 casos en que se conoce el intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento con metamizol y el inicio de la reacción adversa, en un 65,8% la agranulocitosis apareció con tratamientos de más de una semana de duración.

En 22 de los casos el único medicamento sospechoso fue el metamizol; en todos se descartaron causas alternativas y en uno hubo reexposición positiva. En el resto de los casos había otros medicamentos sospechosos también relacionados con agranulocitosis (sobre todo antiinfecciosos y antiinflamatorios) o bien otras causas alternativas.

## Consumo en Cataluña

El metamizol es un analgésico muy utilizado en nuestro entorno. En Cataluña, a partir de los envases facturados a cargo de CatSalut, se observa un aumento progresivo del consumo que se ha duplicado en los últimos años, y ha pasado de 1,1 millones de envases dispensados en el 2012 a 2 millones en el 2017, sobre todo a expensas de las presentaciones orales y en pacientes de más de 65 años. Por grupos de edad, también se observa un aumento del consumo en población pediátrica que habría que analizar con más detalle.

## Conclusión

Los pacientes tratados con metamizol pueden presentar agranulocitosis como reacción adversa grave. Aunque puede aparecer en cualquier paciente y en cualquier momento del tratamiento, hay que vigilar especialmente los

pacientes tratados durante más de una semana y aquellos especialmente vulnerables. Con el fin de minimizar este riesgo, es importante hacer un uso prudente y seguir las recomendaciones.

## Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 14 noviembre 2018]. Metamizol. Disponible en: <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 dipyrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jan;60(11):821-9.
6. Shah RR. Metamizole (dipyrone)-induced agranulocytosis: does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther*. [Internet] 2018 Oct 11 [citado 14 noviembre 2018]. Disponible en: <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 de octubre de 2018 [citado 14 noviembre 2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI\\_MUH\\_FV\\_15-2018-metamizol-agranulocitosis.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV_15-2018-metamizol-agranulocitosis.pdf)
9. Ungoed-Thomas J, Cruz R. Britons die after taking Spanish painkiller [Internet]. *The Sunday Times*. 5 August 2018. Issue No: 10,117:8 [En prensa; citado 14 noviembre 2018]. Disponible en: <https://www.thetimes.co.uk/article/britons-die-after-taking-spanish-painkiller-nolotil-5bv2f5dsd>

# Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos en:

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

## Hidroclorotiacida: uso continuado a largo plazo y riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico

Los resultados de dos estudios epidemiológicos danes muestran una asociación entre el uso de hidro-

clorotiacida y un aumento del riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico, tanto de carcinoma basocelular como de carcinoma espinocelular, según informó la AEMPS el octubre pasado. Este riesgo aumenta con la dosis total acumulada desde el inicio del tratamiento. Habría un mecanismo biológico plausible por el efecto fotosensibilizador de la hidroclorotiacida. No se observó un aumento del riesgo de cáncer de piel melanocítico. Se recomienda reconsiderar el uso de la hidroclorotiacida en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico. En pacientes que toman este diurético, se aconseja limitar la exposición solar y/o a rayos UVA, usar fotoprotectores solares adecuados, revisarse periódicamente la piel y acudir a la consulta médica en caso de que aparezcan lesiones cutáneas sospechosas.

Más información

[Alerta seguridad con la referencia 2018096](#)

© 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>