

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 18, n.º 3 • mayo - junio 2020



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Pérdida de audición inducida por fármacos
- Comunicaciones sobre riesgos de medicamentos notificadas por la AEMPS

Pérdida de audición inducida por fármacos ■

El uso de medicamentos ototóxicos se puede asociar a un deterioro temporal o permanente del oído interno, a causa de una alteración funcional y/o degeneración celular de los tejidos cocleares y/o vestibulares. Se manifiesta por trastornos auditivos (pérdida de audición neurosensorial, acúfenos) y/o del equilibrio (mareo, vértigo), los cuales pueden aparecer de forma inmediata o progresiva y ser reversibles o irreversibles. Diferentes factores pueden aumentar el riesgo de ototoxicidad, como la edad, la disfunción previa del oído interno, factores genéticos, la deshidratación, la insuficiencia renal –muchos fármacos ototóxicos se eliminan por vía renal– o el uso de fármacos ototóxicos. La pérdida auditiva afecta la calidad de vida y la comunicación interpersonal; por eso es importante que se haga una identificación e intervención precoz, porque a menudo hay un retraso en el diagnóstico. En los niños, incluso una pérdida auditiva mínima puede dificultar el desarrollo del habla, el lenguaje y el conocimiento y dar lugar a un bajo rendimiento escolar y psicosocial. En este número se revisan los principales fármacos implicados en la pérdida auditiva.

■ Polimorfismos genéticos

Algunas variantes genéticas se han relacionado con más predisposición a desarrollar ototoxicidad, pero

la amplia variación fenotípica dificulta su identificación.¹ En un estudio de predictores de ototoxicidad inducida por cisplatino se concluye que la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y el transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas [MATE]₁ se han asociado a la pérdida auditiva inducida por cisplatino y que su genotipaje puede ser una estrategia para mitigarla.² En otro estudio en niños, la delección del gen GSTT1 –rs1695 y rs1799793– puede constituir posibles predictores de ototoxicidad inducida por el platino.³

Otra variante genética –la mutación A1555G en el genoma mitocondrial– se ha relacionado con un aumento del riesgo de ototoxicidad por aminoglucósidos. Entre los pacientes que han presentado ototoxicidad por aminoglucósidos, un 10-33% eran portadores de esta mutación, en comparación con el 0,2% que se observa en la población general.⁴

■ Fármacos ototóxicos

La ototoxicidad inducida por fármacos se puede presentar en todos los grupos de edad. En cuanto a su incidencia, en algunos estudios la ototoxicidad por cisplatino se ha descrito en un 23-50% en adultos y hasta un 60% en niños;⁵ por aminoglucósidos, en un 63%, y por furosemida, en un 6-7%.¹ Numerosos fármacos pueden ser ototóxicos. Entre los implicados en pérdida de audición se incluyen los antiinfecciosos (aminoglucósidos), antineoplásicos (cisplatino), diuréticos del asa (furosemida) y macrólidos y salicilatos, entre otros (tabla 1).⁶

Tabla 1. Principales medicamentos ototóxicos

Medicamento		Tipo de ototoxicidad	
		Coclear	Vestibular
Antibióticos			
Aminoglucósidos	amikacina, estreptomina, gentamicina, kanamicina, neomicina, tobramicina	X	X
Glucopéptidos	Vancomicina	X	
Macrólidos	eritromicina, azitromicina	X	X
Antineoplásicos			
Derivados del platino	carboplatino, cisplatino, oxaliplatino	X	X
Citostáticos. Alcaloides aislados de <i>Vinca rosea</i> y análogos	vinblastina, vincristina		X
Salicilatos		X	
Diuréticos del asa	ácido etacrínico, furosemida, torasemida, bumetanida	X	
Otros	Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil), antipalúdicos (cloroquina, hidroxicloroquina, quinina, mefloquina, artemeter), antifúngicos (amfotericina B, itraconazol, terbinafina), interferones, boceprevir, vacunas, talidomida, bortezomib.		

Los **aminoglucósidos** pueden afectar la audición, el equilibrio o ambas cosas, y a menudo producen efectos irreversibles.⁷ Su ototoxicidad se manifiesta pocos días o semanas después de haber iniciado el tratamiento y, a veces, empieza con acúfenos. Afectan sobre todo las células ciliadas externas basales y la estría vascular, así como las neuronas de ganglio espiral. En consecuencia, la pérdida auditiva de alta frecuencia precede la pérdida auditiva en frecuencias más bajas, que normalmente se consideran importantes para la identificación del habla. Las gotas óticas con aminoglucósidos también pueden ser ototóxicas. La toxicidad auditiva y renal de estos fármacos justifica que se limite su uso en las infecciones graves –con una duración lo más corta posible– y se vigilen los factores de riesgo.

Los antibióticos **glucopéptidos**, como la **vancomicina**, tienen una ototoxicidad que depende de la dosis que se administre, y a veces es irreversible. Se han descrito acúfenos y pérdida auditiva neurosensorial con la administración de vancomicina, a pesar de que los resultados de los estudios preclínicos han sido contradictorios.⁸

Otros antibióticos, como los **macrólidos**, pueden provocar pérdida de audición, acúfenos y vértigo. Se ha descrito pérdida auditiva neurosensorial con la administración oral e intravenosa de macrólidos, tanto en dosis habituales como elevadas. En algunos estudios en animales se observó un efecto de los macrólidos sobre las células ciliadas externas. La ototoxicidad depende de la dosis y se manifiesta en forma de una hipoacusia simétrica bilateral, 2-7 días después de haber iniciado el tratamiento, y en la mayoría de casos se resuelve 1-3 semanas después de suspenderlo. En una revisión sistemática, esta pérdida auditiva fue irreversible en 6 de los 78 casos detectados –a pesar de la interrupción del uso del macrólido y el tratamiento con corticoides orales– y reversible en 70 casos, los cuales mejoraron en horas o días.⁹

Los tratamientos **antineoplásicos** a base de **platino**, sobre todo el cisplatino, y, en menos grado, el carboplatino y el oxaliplatino, afectan las células ciliadas de la cóclea. La ototoxicidad por cisplatino depende de la dosis –individual y acumulada– y la duración.¹⁰ En una cohorte de niños con cáncer se describieron cambios ototóxicos en un 45% de los tratados con cisplatino y en un 17% de los tratados con carboplatino.¹¹ En otra revisión, un 60-70% de los pacientes pediátricos presentaron ototoxicidad inducida por cisplatino; y un 80-90%, cuando se utilizaba la combinación de cisplatino y carboplatino.¹²

Otros antineoplásicos, como la **vinblastina** y la **vincristina**, parece que son menos propensos a producir pérdida de audición, puesto que solo se han descrito algunos casos. Se han notificado casos de daño vestibular y auditivo del octavo nervio craneal, que puede producir sordera total o parcial, temporal o permanente, y alteraciones del equilibrio, como mareo, nistagmo y vértigo.

Los **salicilatos** a dosis altas pueden inducir una pérdida auditiva leve o moderada. La ototoxicidad por salicilatos se ha atribuido a la inhibición de la ciclooxigenasa. Además, la disminución de las prostaglandinas y el aumento de los leucotrienos producen vasoconstricción y reducción del flujo sanguíneo coclear, aumento de la permeabilidad y reducción de la movilidad de las células ciliadas. La ototoxicidad que produce es bilateral y simétrica, y va acompañada de acúfenos. Es reversible 24-72 horas después de haber interrumpido el tratamiento, a pesar de que puede producir una pérdida auditiva permanente.¹³

Los **diuréticos del asa** se han relacionado con pérdida auditiva transitoria, dependiendo de la dosis, a través de una reducción reversible del potencial endococlear. Además, los diuréticos del asa pueden potenciar la ototoxicidad producida por el cisplatino y los aminoglucósidos. Se recomienda evitar su administración conjunta.

Los **inhibidores de la fosfodiesterasa 5** (sildenafil, tadalafil, vardenafil) se han asociado a algunos casos de sordera neurosensorial brusca, parcial o total, desde la primera dosis, a menudo unilateral e irreversible y, a veces, acompañada de acúfenos y vértigo, pero no se conoce su mecanismo.^{6,14}

Se han notificado algunos casos de trastornos auditivos con otros fármacos, como antifúngicos (amfotericina B, itraconazol, terbinafina), antipalúdicos (quinina, cloroquina, mefloquina, artemeter), interferones, boceprevir, vacunas (sarampión, parotiditis, hepatitis B), talidomida, bortezomib, entre otros.

■ Estudios de farmacovigilancia

En un estudio a partir de la base de datos de farmacovigilancia francesa de casos notificados de pérdida auditiva, entre 2007 y 2017 se identificó ototoxicidad para 68 medicamentos, y los principales grupos terapéuticos implicados fueron los antineoplásicos (n=240), antiinfecciosos sistémicos (n=182), inmunosupresores (n=42), diuréticos del asa (n=26) y salicilatos (n=26). También se identificaron casos de ototoxicidad con medicamentos que no se habían asociado a pérdida auditiva (señales): azacitidina, algunas vacunas, nevirapina, leflunomida y la asociación de panitumumab con vandetanib.¹⁵

En otro estudio a partir del sistema italiano de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, entre 2001 y 2017 se identificaron riesgos significativos de hipoacusia con claritromicina, azitromicina, vancomicina, metotrexato, pemetrexed, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, rituximab, interferón alfa-2b, talidomida y deferasirox.¹⁶

A partir de la base de datos de notificaciones de Japón, se asociaron a riesgos significativos de pérdida auditiva los compuestos de platino, sulfamidas, interferón, antivíricos para el tratamiento de la hepatitis C, otros aminoglucósidos, derivados de carboxamida, macrólidos y vacunas pneumocócicas. Los autores recomiendan vigilar de cerca, durante al menos dos semanas, los pacientes tratados con aminoglucósidos; y a los tratados con compuestos de platino, sulfamidas, interferones y antivíricos para la hepatitis C hay que hacerles un seguimiento estricto durante al menos varios meses.¹⁷

■ Medidas preventivas y de protección de la audición

La evaluación del perfil de riesgo de ototoxicidad de cada paciente previa al tratamiento puede estimar la dosis probable que produce un cambio auditivo significativo, según los criterios del *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA).¹⁸ El tiosulfato de sodio, la amifostina y la N-acetilcisteína, evaluados para la protección de la audición con cisplatino en en-

sayos clínicos, han mostrado que reducen la pérdida auditiva inducida por cisplatino, pero también pueden reducir su eficacia.¹⁹

■ Conclusión

Varios fármacos pueden ser causa de pérdida auditiva por ototoxicidad, con fuerte impacto sobre la comunicación y la calidad de vida de los pacientes. A fin de limitar el riesgo, se recomienda realizar una anamnesis cuidadosa a los pacientes para poder identificar los susceptibles y hacerles pruebas auditivas antes de iniciar el tratamiento, con controles periódicos posteriores. La sospecha de pérdida de audición causada por un fármaco puede requerir suspender el tratamiento y, en este sentido, es importante notificar estos casos al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña, a través de www.targetagroga.cat.

Bibliografía

1. Ganesan P, Schmiedge J, Manchiaiah V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaraman PP. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. *J Audiol Otol*. 2018;22:59-68.
2. Teft WA, Winquist E, Nichols AC, Kuruvilla S, Richter S, Parker C, et al. Predictores of cisplatin-induced ototoxicity and survival in chemoradiation treated head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. 2019;89:72-78.
3. Lui G, Bouazza N, Denoyelle F, Moine M, Brugières L, Chastagner P, et al. Association between genetic polymorphisms and platinum-induced ototoxicity in children. *Oncotarget*. 2018;9:30883-93.
4. Lanvers-Kaminsky C, Zehnhoff-Dinnesen AA, Parfitt R, Ciarimboli G. Drug-induced ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and protective strategies. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101:491-500.
5. Wei M, Yuan X. Cisplatin-induced Ototoxicity in Children With Solid Tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41:e97-e100.
6. Pertes d'audition d'origine médicamenteuse. *Rev Prescrire*. 2014;34(368):428-35.
7. Campbell K C M, Le Prell C G. Drug-Induced Ototoxicity: Diagnosis and Monitoring. *Drug Saf*. 2018;41:451-64.
8. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:483-6.
9. Ikeda AK, Prince AA, Chen JX, Lieu JEC, Shin JJ. Macrolide-associated sensorineural hearing loss: A systematic review. *Laryngoscope*. 2018;128:228-36.
10. Langer T, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, Meitert J, Zolk O. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34:458-69.
11. Clemens E, de Vries AC, Pluijm SF, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Tissing WJ, Loonen JJ, et al; DCOG-LATER, The Netherlands. Determinants of ototoxicity in 451 platinum-treated Dutch survivors of childhood cancer: A DCOG late-effects study. *Eur J Cancer*. 2016;69:77-85.
12. Brooks B, Knight K. Ototoxicity monitoring in children treated with platinum chemotherapy. *Int J Audiol*. 2018;57(sup4):S34-S40.
13. Cazals Y. Auditory sensori-neural alterations induced by salicylate. *Prog Neurobiol*. 2000;62:583-631.
14. Yafi FA, Sharlip ID, Becher EF. Update on the Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev*. 2018;6:242-52.
15. Favrelière S, Delaunay P, Lebreton JP, Roubly F, Atzenhoffer M, Lafay-Chebassier C, et al. Drug-induced hearing loss: a case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020;34:397-407.
16. Barbieri MI, Cicala G, Cutroneo PM, Mocciano E, Sottosanti L, Freni F, et al. Ototoxic Adverse Drug Reactions: A Disproportionality Analysis Using the Italian Spontaneous Reporting Database. *Front Pharmacol*. 2019;10:1161.
17. Tanaka M, Hasegawa S, Nakao S, Shimada K, Mukai R, Matsumoto K, et al. Analysis of drug-induced hearing loss by using a spontaneous reporting system database. *PLoS One*. 2019;14:e0217951.
18. Konrad-Martin D, Reavis KM, McMillan G, Helt WJ, Dille M. Proposed comprehensive ototoxicity monitoring program for VA healthcare (COMP-VA). *J Rehabil Res Dev*. 2014;51:81-100.
19. Laurell G. Pharmacological intervention in the field of ototoxicity. *HNO*. 2019;67:434-39.

Comunicaciones sobre riesgos de medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Textos completos de estas comunicaciones

Nota informativa (fecha y vínculo)	Riesgos	Recomendaciones
<p>Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa</p> <p>11 de mayo de 2020</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2020034</p>	<p>Los pacientes tratados con dihidropirimidinas (capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur), con déficit completo o parcial de la actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), tienen más riesgo de reacciones adversas graves (estomatitis, diarrea, neutropenia y reacciones neurológicas), sobre todo en pacientes con déficit completo de la enzima, que pueden resultar mortales.</p>	<p>Se recomienda hacer pruebas de genotipo/fenotipo antes de iniciar tratamiento con 5-fluorouracilo, capecitabina o tegafur.</p> <p>La administración de estos fármacos está contraindicada en pacientes con déficit completo de DPD. En pacientes con déficit parcial de DPD, se recomienda iniciar con una dosis más baja. Si no hay alternativa de tratamiento, hay que monitorizar las concentraciones de fluorouracilo, en lo posible. Esta recomendación no es aplicable a la capecitabina porque no hay una buena correlación entre los niveles plasmáticos y la toxicidad. Dado que, generalmente, no se puede posponer el tratamiento con flucitosina, hay que hacer las pruebas de genotipo/fenotipo cuando se presente o se sospeche toxicidad.</p>
<p>Cloroquina/Hidroxicloroquina: actualización sobre precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19</p> <p>14 de mayo de 2020</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2020038</p>	<p>Pueden ocasionar trastornos del ritmo cardíaco, específicamente, alargamiento del intervalo QT. Este riesgo aumenta cuando se administran a dosis elevadas y cuando se dan con otros fármacos que también alargan el intervalo QT, como la azitromicina.</p> <p>Pueden aparecer trastornos neuropsiquiátricos graves (agitación, insomnio, confusión, manía, alucinaciones, paranoia, depresión, catatonia, psicosis, intento de suicidio o suicidio consumado).</p>	<p>No se aconseja la combinación de cloroquina o de hidroxicloroquina con otros fármacos que alarguen el intervalo QT, sobre todo en pacientes con factores de riesgo de QT largo. En caso de que se administren, hay que hacer una vigilancia estrecha e informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas.</p> <p>Se tiene que extremar la precaución y vigilar la aparición de cambios de comportamiento en pacientes tratados con cloroquina/hidroxicloroquina. Hay que advertir a los pacientes y familiares de este riesgo.</p>
<p>Errores en la reconstitución y administración de medicamentos con leuprorelina de liberación prolongada en el cáncer de próstata</p> <p>18 de mayo de 2020</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2020043</p>	<p>Se han descrito casos de errores en el proceso de reconstitución y administración de medicamentos que contienen leuprorelina de liberación prolongada. Son más frecuentes con la especialidad Eligard®, por la complejidad de la reconstitución. Pueden provocar la administración de una dosis más baja del medicamento.</p>	<p>Se recomienda que la preparación y la administración del medicamento solo la hagan profesionales con experiencia, y con seguimiento estricto de las instrucciones.</p> <p>Ante una sospecha o confirmación de un error en la preparación del medicamento, se seguirá al paciente para descartar una posible carencia de eficacia.</p>
<p>Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el eje renina-angiotensina e infección por la COVID-19</p> <p>25 de mayo de 2020 (actualizado 10 de junio)</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2020045</p>	<p>Aunque algunas publicaciones sugieren que los IECA y ARA II podrían ser un factor de riesgo de gravedad de la infección por la COVID-19, o que los ARA II podrían actuar como protectores, no hay evidencias clínicas que justifiquen cambios en los pacientes tratados con estos medicamentos.</p>	<p>Se recomienda no modificar los tratamientos con IECA y ARA II en pacientes con la COVID-19.</p> <p>En pacientes con infección grave o sepsis por COVID-19, hay que dar los antihipertensivos de acuerdo con las guías clínicas y la situación hemodinámica del paciente.</p>
<p>Información sobre la COVID-19</p> <p>Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos para la COVID-19</p> <p>14 de mayo de 2020 (última actualización 3 de agosto)</p>	<p>La AEMPS publica, de forma periódica, un informe elaborado de las sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en la COVID-19 y de los hallazgos más relevantes.</p>	<p>La información disponible sobre el uso de los medicamentos para tratar la COVID-19 es muy escasa y es de vital importancia obtener información precoz sobre la seguridad de estos tratamientos.</p> <p>Se recomienda notificar las sospechas de reacciones adversas relacionadas con los tratamientos utilizados en la COVID-19.</p>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

Comité editorial Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Anna Jambriana, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

Agradecimientos Lina María Leguizamó

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 y bajas: en la dirección de correo electrónico 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

<http://medicaments.gencat.cat>