



REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

BOLETÍN INFORMATIVO

DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Volumen 20 / Nº 3 / octubre 2013

Índice

1. Hipo por medicamentos
2. Alteraciones hepáticas agudas por medicamentos: diagnóstico y pronóstico
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es/TipoNoti.aspx?com=13>

Suscripción gratuita en:
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
 o en
<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva.
Carmen Ibáñez Ruiz

Hipo por medicamentos

1

El hipo es una contracción involuntaria y espasmódica de los músculos inspiratorios, seguida de un cierre abrupto de la glotis, que produce su sonido característico. La frecuencia de las contracciones oscila entre 4 a 60 por minuto.

Se produce por una estimulación en cualquier punto de los tres componentes de su arco reflejo. Este reflejo tiene una porción aferente que incluye los nervios frénico, vago y la cadena simpática. Un mediador central, aún no completamente definido, en el que estarían involucrados el centro respiratorio bulbar, el sistema reticular activador, los lóbulos temporales y el hipotálamo. Su porción eferente está formada por el nervio frénico, la inervación motora del diafragma, y los nervios accesorios que conectan con la glotis y con los músculos inspiratorios intercostales¹.

Generalmente es benigno y autolimitado, con una duración de minutos a escasas horas. Cuando dura menos de 48 horas se conoce como hipo agudo o incidental, se denomina hipo persistente cuando se prolonga de 48 horas a un mes y se clasifica como hipo intratable cuando perdura más de un mes².

El hipo agudo se produce con igual frecuencia en ambos sexos, pero el persistente y el intratable son más frecuentes en varones, que suponen hasta el 82% de los casos. En la mayoría de los casos producidos en hombres, hasta en el 87%, se encuentra la causa etiológica, frente a sólo en el 9% de los diagnosticados en mujeres¹.

El hipo agudo puede deberse a distensión gástrica, ingesta rápida, aerofagia, cambios en la temperatura gástrica, consumo excesivo de bebidas carbonatadas, de tabaco o de alcohol o a estrés emocional. Sin embargo, en el hipo persistente y en el intratable se han identificado más de 100 posibles causas, muchas de

ellas graves, algunas de las cuales se han recogido en la tabla 1.

En un hospital de Santiago de Compostela, entre 1998 y 2005 detectaron a través de los diagnósticos al alta 24 episodios de hipo. En 21 pacientes se encontró al menos una posible causa orgánica, en 13 dos o más. Las causas orgánicas más frecuentes fueron las alteraciones del tracto gastrointestinal seguidas por las alteraciones del sistema nervioso central. En 11 pacientes la causa era benigna y el origen más frecuente fue el esófago: hernia de hiato y esofagitis. Le siguen en frecuencia las alteraciones del sistema nervioso central, principalmente accidentes cerebrovasculares. En 9 (37%) pacientes la posible causa era un tumor maligno, principalmente del aparato digestivo. En 12 pacientes había antecedentes de exposición a medica-

Tabla 1.- Causas orgánicas de hipo persistente y de hipo intratable³

Cabeza y cuello	Cuerpo extraño o pelos aberrantes adyacentes a la membrana timpánica Glaucoma Faringitis Inflamación, masa, bocio, alteración de cuerdas vocales
Tórax	Tumores
Pulmón	Neumonía Asma
Corazón	Arritmias Infarto agudo de miocardio Pericarditis
Esófago	Hernia de hiato, esofagitis
Abdomen	Atonía gástrica, Organomegalias Absceso subfrénico Aneurisma abdominal de aorta Pancreatitis, peritonitis Masas rectales
Sistema Nervioso	Lesiones focales, Esclerosis múltiple
Endocrino metabólico	Alteraciones electrolíticas

mentos que podrían ser responsables del hipo, pero 8 de ellos presentaban también patología orgánica. Los medicamentos más frecuentes fueron los corticoides, las benzodiazepinas y los quimioterápicos⁴. Además, en revisiones de hipo por fármacos también mencionan que se han descrito casos de hipo con antiinflamatorios no esteroideos, opiáceos, antibacterianos, fármacos cardiovasculares y fármacos del sistema nervioso central (anestésicos, anticonvulsivantes, antidepresivos, antipsicóticos, benzodiazepinas y agonistas de la dopamina)⁵.

Los fármacos son por tanto una causa poco frecuente de hipo y demostrar su causalidad se basa a menudo en un proceso de eliminación de las causas alternativas. Por ejemplo, la incidencia publicada de hipo por quimioterapia oscila entre el 30 al 0,39%, los autores explican estas divergencias porque en los regímenes de quimioterapia se incluyen antineoplásicos, corticoides, antagonistas de receptores serotoninérgicos 5HT₃, por lo que la combinación de fármacos hace difícil identificar el agente específico causante del hipo⁶.

El hipo por fármacos parece una reacción adversa dosis-dependiente, porque según las distintas revisiones tiene una latencia más corta en la administración parenteral que en la administración oral⁵ y porque en ocasiones se resuelve disminuyendo la dosis; aunque en la mayoría de los casos se haya resuelto retirando el medicamento.

NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE HIPO AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Hasta el 17 de julio de 2013 en la base nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos FEDRA están registrados 143 casos de hipo.

Como en otras series publicadas⁷, predominan los casos notificados en varones, 118 (83%). La mitad de los pacientes tienen más de 51 años (Rango 2 a 85), hay 3 casos notificados en menores de 18 años (dos con 17 años y uno con 2 años).

Hay 167 cursos de tratamiento sospechosos de producir el cuadro de hipo, solos o en interacción, que contienen 282 principios activos. El Inzitan® (dexametasona, cianocobalamina, tiamina y lidocaína) es el medicamento implicado más fre-

Tabla 2. Medicamentos implicados y vía de administración en los casos notificados de hipo en la base de farmacovigilancia FEDRA, por frecuencia de notificación

GRUPO (vía)	FÁRMACO	N
Corticoides		
Intramuscular	Inzitan® (dexametasona, tiamina, cianocobalamina, lidocaína)	48
	Betametasona	17
	Dexametasona	3
Intraarticular	Betametasona (2), parametasona (2)	4
Intravenosa	Dexametasona	1
Antiinfecciosos		
Oral	Amoxicilina (en 3 con clavulánico), Cefixima	22
	Azitromicina, claritromicina	5
	Ciprofloxacino, moxifloxacino	1
	Dapsona, aciclovir	3
	Gentamicina (3), metronidazol (3), imipenem (2), ciprofloxacino (1), doxiciclina (1)	2
Intravenosa		2
intramuscular	Tiamfenicol	10
		1
Antihipertensivos		
Oral	Hidroclorotiazida (2), clortalidona, amilorida	15
	Captopril (2), enalapril (3), lisinopril	4
	Losartan	6
	Verapamil, nitrendipino, lercanidipino, diltiazem	1
		4
AINES		
Oral	Diclofenaco (3), naproxeno (2), metamizol (2), ácido acetilsalicílico (2), indometazina (1), meloxicam (1)	12
	Metamizol	11
Rectal		1
Benzodiazepinas		
Oral	Diazepam (2), lormetazepam, halazepam, ketazolam, clorazepato	11
	Midazolam	6
Intravenosa		5
Opiáceos		
Oral	Tramadol (en 3 casos con paracetamol)	10
	Codeína (con paracetamol)	6
Transdérmica	Fentanilo	2
	Buprenorfina	1
		1
Antidepresivos		
Oral	Citalopram, paroxetina, escitalopram, duloxetina	8
	Mirtazapina	4
	Clomipramina, moclobemida	2
		2
Neurolépticos		
Oral	Aripiprazol (4), risperidona (1)	5
Antineoplásicos		
Intravenosa	Oxaliplatino, etopósido, paclitaxel, carboplatino	4
Otros		
Intravenosa	Amidotriazoato/metriazoato, gadopentato, teofilina	3
Subcutánea	Enoxaparina	1
Rectal	Metilbromuro de escopolamina	1

cuentemente, es sospechoso en 24 (16,8%) casos.

En la tabla 2 se recogen los medicamentos, por grupo farmacológico, con los que se ha notificado hipo al Sistema Español de Farmacovigilancia. Los corticoides son los más frecuentes, 48 (33,5%), todos administrados por vía parenteral, fundamentalmente intramuscular. Este predominio de la vía parenteral no es tan evidente en otros grupos, por ejemplo con antiinfecciosos y benzodiazepinas.

Latencia

El hipo se inicia el mismo día del tratamiento en 73 (43,7%) cursos

de tratamiento, al día siguiente en 30 (18%), entre el segundo y el séptimo día en 27 (16,2%), entre 8 y 30 días en 9 (5,4%) y en más de 30 días y hasta un año después en 7 (4,2%), no se conoce la latencia en 21 (12,6%) de los cursos de tratamiento sospechosos de producir el hipo.

Cuando el medicamento se administra por vía oral la latencia es más larga, el hipo se presenta en el primer día de tratamiento en 32 cursos de tratamiento (36% de los 88 cursos de tratamiento orales), frente a 41 (52%) de los cursos de tratamiento administrados por vía parenteral, funda-

mentalmente intramuscular e intravenosa.

Evolución

La duración del hipo fue menor de 48 horas (agudo o incidental) en 44 (30%) de los casos, entre 48 horas y un mes (persistente) en 57 (40%) y mayor de 30 días (intratable) en 5 (3,5%). Se desconocía la evolución en 37 casos. La duración más larga fue de un año, en un paciente en el que no se había retirado la carbamazepina, remitiendo el cuadro al suspender el medicamento.

El periodo de tiempo desde que se retira la medicación sospechosa de producir el hipo y la desaparición de éste fue de menos de 24 horas en 52 (31%), al día siguiente de la retirada en 24 (14%), entre 2 y 7 días en 27 (16%), entre 8 y 30 días en 5 y más de 30 días en uno.

El hipo es por tanto una reacción adversa que se notifica con una

frecuencia muy baja, es un proceso benigno, aunque molesto. Se notifica predominantemente en varones adultos y ancianos.

En España destacan los 24 casos notificados con Inzitan®, 28 en total con dexametasona y los 19 casos con betametasona, porque con el resto de principios activos no hay más de 5 casos notificados por principio activo.

Se trata de una posible reacción adversa, que no está recogida en la ficha técnica española de ninguno de los medicamentos con los que se han notificado 3 o más casos (dexametasona, betametasona, tramadol, diclofenaco, amoxicilina-clavulánico, midazolam, aripiprazol, metronidazol y gentamicina), así que sigue siendo necesario notificar al Sistema Español de Farmacovigilancia todos los casos de hipo que se sospechen producidos por medicamentos.

Bibliografía

1. Capponi M Accatino L, Gonzalez-Hernandez J. Hipo o singulto: fisiopatología y enfrentamiento del paciente. *Revista Memoriza.com* 2010;6:25-31
2. Lembo AJ. Overview of hiccups. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-hiccups>
3. Wilkes G. Hiccups. <http://emedicine.medscape.com/article/775746-overview>
4. Martinez Rey C, Villamil Cajoto I. Hipo (singultus): revisión de 24 casos. *Rev Med Chile* 2007;135:1132-1138
5. Giudice M. Drugs may induce hiccups in rare cases. *Can Pharm J (Ott.)*. 2007;140(2):124-6
6. Rudy E. Rare adverbs drug reactions: drug-induced hiccups. *Drug Therapy Topics* 2004;33(2):12-13
7. Bagheri H Cismondo S, Montastruc JL. Hoquet d'origine médicamenteuse: enquête à partir de la Banque Nationale de Pharmacovigilance. *Thérapie* 1999;54:35-9

Alteraciones hepáticas agudas por medicamentos: diagnóstico y pronóstico

2

Los medicamentos pueden causar cualquier tipo de alteración hepática, desde las lesiones hepáticas agudas a las crónicas, las lesiones neoplásicas y las vasculares, como la enfermedad veno-oclusiva o el síndrome de Budd-Chiari. Pero además, un paciente con daño hepático previo puede presentar también daño hepático por medicamentos. No hay hallazgos específicos, ni pruebas de laboratorio que permitan confirmar definitivamente que un medicamento, planta o suplemento alimenticio concreto sea la causa de un daño hepático¹.

El diagnóstico de una lesión hepática por medicamentos es realmente difícil, pero de especial trascendencia, ya que la sospecha diagnóstica precoz, su clasificación, la evaluación de la gravedad, la retirada del medicamento y la derivación del paciente al servicio de atención pertinente pueden tener repercusión sobre su pronóstico.

El incremento del consumo de medicamentos ilegales, plantas medicinales, suplementos alimenticios y sustancias alternativas ha hecho que este tipo de productos hayan

escalado puestos en las listas de agentes causales de hepatotoxicidad^{2,3} y deben ser tenidos en cuenta en los juicios clínicos de las alteraciones hepáticas, junto a los medicamentos convencionales, por lo que es imprescindible realizar una historia exhaustiva de la exposición a fármacos y otras sustancias, que incluya las fechas exactas, los nombres y composición de los productos y las dosis. En los casos más graves sería adecuado que en los hospitales estuviera prevista la recogida de muestras de los envases de productos alternativos, para posibles estudios posteriores.

CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES HEPÁTICAS AGUDAS

La clasificación de la lesión aguda hepática producida por medicamentos ha sido revisada recientemente¹, con pequeñas modificaciones respecto a la inicial, propuesta en los años 90⁴. Se realiza en función de dos parámetros analíticos, la glutamil piruvato transpeptidasa (GPT o ALT) y la fosfatasa alcalina (FA). Se clasifican dependiendo del nivel de elevación del valor observado sobre el límite superior de la normalidad

(LSN) del laboratorio del centro. Como se recoge en la Tabla 1, los pacientes quedarían clasificados en uno de los tres patrones de lesión hepática aguda, cada uno con criterios de gravedad, periodos de latencia respecto al agente causal, evolución y pronóstico diferentes. Es conveniente hacer la clasificación con las primeras determinaciones, aunque no es imposible que un paciente que inicia el cuadro con un patrón de hepatitis evolucione a un patrón de coléstatas. En ausencia de valores de GPT o de FA se ha propuesto utilizar la GOT y la GGT para clasificar a los pacientes, aunque esta práctica tiene inconvenientes¹.

Hepatitis

El patrón de hepatitis suele estar reflejando un daño hepatocelular o citolítico. Puede ser un hallazgo de laboratorio y cursar sin síntomas o bien debutar con clínica de hepatitis aguda, astenia, dolor abdominal o fiebre. Dependiendo del nivel de bilirrubina puede aparecer ictericia o coluria. Este tipo de daño hepático agudo suele evolucionar en pocas semanas, una vez que se retira el