

Diarrea crónica por medicamentos: Colitis no infecciosa y síndromes de mala absorción

La diarrea crónica se define como un cuadro clínico de más de 4 semanas de duración y se estima que afecta a cerca del 5% de la población, siendo más frecuente en mayores de 60 años¹.

Los mecanismos por los que los medicamentos pueden producir diarrea crónica son indistinguibles de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la diarrea crónica de causa no medicamentosa. Algunos medicamentos pueden producir diarrea crónica por más de un mecanismo de acción. En algunas revisiones y guías recientes del diagnóstico de la diarrea crónica se recogen tablas con los medicamentos más frecuentemente implicados en la aparición de diarrea crónica, clasificados por grupos farmacológicos, en este artículo vamos a revisar los mecanismos por los que los medicamentos pueden producir diarrea crónica y los medicamentos con los que más frecuentemente se notifican cuadros de diarrea crónica al Sistema Español de Farmacovigilancia.

En la tabla 1 se recogen los medicamentos que han sido asociados en la literatura a cuadros de diarrea crónica, clasificados por el mecanismo de producción de la diarrea crónica².

NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS AL SEFV-H

No existe en el diccionario MedDRA ningún término que agrupe las diarreas crónicas y las diferencie de las agudas y además es posible que no se haya notificado la sintomatología sino el cuadro clínico, por lo que se han revisado las notificaciones espontáneas de diarrea no infecciosa grave y las notificaciones de colitis no infecciosa (HLT de MedDRA) y de síndrome de mala absorción (HLT de MedDRA). Aunque no se puede distinguir si son diarreas agudas o crónicas

Diarrea grave

Hasta el 31/03/2017 al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos humanos se han notificado 12.321 cuadros de diarrea no infecciosa (término de alto nivel (HLT) del diccionario MedDRA), es el 5% de todas las notificaciones

Tabla 1.-Medicamentos con los que se describe diarrea crónica en la literatura biomédica.

Mecanismo	
Osmótico	Edulcorantes: manitol, sorbitol Inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbose, miglitol) Ampicilina, clindamicina Nutrición enteral Antiácidos y laxantes con magnesio Fosfatos IECAs, propranolol, metildopa, procainamida, quinidina
Secretor	AINES Metformina Simvastatina Levodopa Teofilina Ticlopidina Misoprostol Quinidina y digoxina Amoxicilina-ácido clavulánico Calcitonina Carbamazepina Inhibidores de la colinesterasa: galantamina, donepezilo, rivastigmina, neostigmina, piridostigmina Idarubicina, epirubicina, docetaxel, flucitosina Colchicina Flavonoides
Motilidad	Cisaprida, metoclopramida Macrólidos (eritromicina) Ticlopidina Colchicina Irinotecan Hormonas tiroideas Anticolinérgicos
Inflamación	Antibióticos (clindamicina, amoxicilina, ampicilina, cefalosporinas) Carbamazepina AINES Quimioterápicos (5-fluorouracilo, metotrexato, irinotecan, cisplatino, doxorubicina) Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (simvastatina, lovastatina, pravastatina) ISRS (paroxetina, sertralina) Olmesartan Anticonceptivos orales Flutamida IBPs (pantoprazol, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol) Etanercept Rituximab Isotretinoína Ipilimumab Micofenolato mofetilo Mercaptopurina Inhibidores de la tirosin quinasa (dasatinib, imatinib) Laxantes

IECAs: Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina. AINES: Antiinflamatorios no esteroideos. ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. IBPs: Inhibidores de la bomba de protones.

espontáneas recibidas en ese periodo. Tenían criterios de gravedad 2.023. Por orden de frecuencia, los medicamentos con los que más cuadros de diarrea no infecciosa grave se notifican son, levofloxacino 129, capecitabina 73, fluorouracilo 62, rotavi-

rus humano 61, amoxicilina 61, irinotecan 54, clavulánico 49, metformina 45, oxaliplatino 44, ciprofloxacino 42, olmesartan 41 y roflumilast 36. Pero si en vez de por el número de notificaciones los ordenamos por la proporción con la que se notifica diarrea respecto al resto de sus notificacio-

nes, los medicamentos con mayor proporción de notificación de diarrea grave son lapatinib 17 casos, afatinib 9, colchicina 34, rotavirus humano 61, irinotecan 54, miglustat 7, roflumilast 36, raltitrexed 12, capecitabina 73, ruscus aculeatus 3, olmesartan 41, fluorouracilo 62 y tegafur 10.

Colitis no infecciosa y síndrome de mala absorción

Se han recibido 607 notificaciones espontáneas, 202 en ancianos, 290 en adultos, 11 en adolescentes, 16 en niños y 15 en lactantes. Son mujeres 295, varones 271 y en 41 no se notificó el sexo del paciente.

En la tabla 2 se recogen los medicamentos con los que más frecuentemente se notifican colitis no infecciosa (HLT) y síndrome de mala absorción (HLT) de forma espontánea al SEFV-H, por subgrupo químico (nivel 4 de la ATC) y por principio activo.

Los subgrupos terapéuticos (nivel 2 de la ATC) con los que más frecuentemente se notifican colitis o síndrome de mala absorción son inmunosupresores 120, antihipertensivos con acción sobre el sistema renina angiotensina 117, antineoplásicos 102, antibacterianos de uso sistémico 75, antiinflamatorios y antirreumáticos 35, diuréticos 29 y bloqueantes de los canales de calcio 21.

El medicamento con el que más notificaciones espontáneas de mala absorción y colitis no infecciosa se han recibido es olmesartan, de los 109 casos recibidos en 51 consta la latencia de aparición del cuadro, que tiene un rango de 30 días a 14 años con una mediana de 2 años. La mayoría se han notificado a partir del año 2013, 67 casos proceden de casos o series de casos publicados en revistas biomédicas. Es el único ARA-2 con el que se notifican este tipo de cuadros en FEDRA.

Actualmente la enteropatía tipo esprúe está ya incorporada a la ficha técnica de los medicamentos que contienen olmesartan en los siguientes términos: *Con una frecuencia muy rara (<1/10.000), se han notificado casos de diarrea*

Tabla 2. Notificaciones espontáneas de colitis no infecciosa y síndrome de mala absorción

Medicamento	Nº de notificaciones
<i>Antagonistas de angiotensina 2</i>	109
OLMESARTAN	109
<i>Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa</i>	80
INFLIXIMAB	37
ADALIMUMAB	32
ETANERCEPT	15
GOLIMUMAB	4
<i>Anticuerpos monoclonales (antineoplásicos)</i>	36
IPILIMUMAB	23
NIVOLUMAB	5
RITUXIMAB	4
TRASTUZUMAB, PERTUZUMAB, PEMBROLIZUMAB	5
<i>Penicilinas de amplio espectro</i>	30
AMOXICILINA	30
<i>Tiazidas (diuréticos)</i>	25
HIDROCLOROTIAZIDA	25
<i>Inhibidores de Betalactamasa</i>	24
CLAVULANICO ACIDO	23
<i>Derivados de dihidropiridinas (bloqueantes del calcio)</i>	21
AMLODIPINO	18
<i>Análogos de Pirimidinas (antineoplásicos)</i>	19
CAPECITABINA	6
CITARABINA	6
<i>Inmunosupresores selectivos</i>	18
LEFLUNOMIDA	6
MICOFENÓLICO, AC.	4
<i>Derivados del ácido propiónico (AINEs)</i>	17
IBUPROFENO	9
NAPROXENO	5
<i>Inhibidores de la interleucina (inmunosupresores)</i>	16
SECUKINUMAB	7
USTEKINUMAB	4
TOCILIZUMAB	4
<i>Otros inmunosupresores</i>	15
AZATIOPRINA	13
<i>Inhibidores directos de la proteínquinasa (antineoplásicos)</i>	15
DASATINIB	11
<i>Fluorquinolonas (antiinfecciosos sistémicos)</i>	15
CIPROFLOXACINO	6
LEVOFLOXACINO	4
<i>Análogos ácido fólico (antineoplásicos)</i>	13
METOTREXATO	13
<i>Glucocorticoides</i>	12
PREDNISONA	7
<i>Taxanos (antineoplásicos)</i>	11
DOCETAXEL	10
<i>Análogo de mostazas nitrogenada</i>	11
CICLOFOSFAMIDA	8
<i>Retinoides de uso sistémico</i>	10
ISOTRETINOINA	10
<i>Interferones inmunoestimulantes</i>	10
INTERFERON BETA 1 ^a	4
<i>Medicamentos de otros subgrupos</i>	
TERIPARATIDA	8
ROTAVIRUS HUMANO	8
TACROLIMUS	6
ENALAPRIL	6
CEFUROXIMA	5
VINCRISTINA	5

crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas. La tasa anual de incidencia estimada en el área de Tarrasa es de 0 a 22 casos por 10.000 personas expuestas³. Los datos sugieren que en la enteropatía por olmesartán hay una alteración de la inmunidad celular y que podría haber factores predisponentes^{3,4}.

El siguiente subgrupo químico con el que se notifican casos de colitis y de mala absorción son los medicamentos inhibidores del factor de necrosis tisular. La deficiencia relativa de factor de necrosis tisular

puede desencadenar procesos autoinmunes. En los casos de colitis no infecciosa o mala absorción notificados con infliximab, en 6 la indicación no era enfermedad inflamatoria intestinal, en el resto esa era la indicación. En el caso de adalimumab en 18 casos la indicación era enfermedad inflamatoria intestinal y no lo era en ninguno de los casos notificados con etanercept.

Las colitis no infecciosas por antineoplásicos anticuerpos monoclonales son de mecanismo inmunológico, están recogidas en las fichas técnicas de estos medicamentos, pueden poner en peligro la vida del paciente, requieren dosis altas de corticoides y al igual que en la enteropatía por olmesartán puede estar afectado también el estómago o el intestino delgado, además del colon. Es la reacción adversa responsable de la mayor proporción de mortalidad por el tratamiento⁵. Estos medicamentos se han autorizado con información adicional de seguridad destinada a los médicos que los prescriben y a los pacientes que los van a utilizar, para minimizar en la medida de lo posible estos efectos adversos⁶

Bibliografía

1. Fernández-Bañares, F et al. Diarrea crónica: definición, clasificación y diagnóstico. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(8):535-559
2. Philip N.A. et al. Spectrum of drug-induced chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2017; 21(2):111-117
3. Esteve M et al., Potential coeliac disease markers and autoimmunity in olmesartan induced enteropathy: A population-based study. *Digestive and Liver Disease* 2016; 48: 154-161
4. Marietta EV et al. Immunopathogenesis of Olmesartan-Associated Enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(0): 1303-1314
5. Zhang S et al. Risk of treatment-related mortality in cancer patients treated with ipilimumab: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;83:71-79
6. YERVOY Material para profesionales sanitarios. Información de Seguridad en <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=verAnexo&CDolId=650> (consultado el 29/9/2017)

3

Noticias sobre seguridad de medicamentos

▼ Uptravi (selexipag): **contraindicado el uso concomitante con inhibidores potentes de citocromo P450 2C8 (p.ej. gemfibrozilo)**

Uptravi está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS. En un reciente estudio farmacocinético se analizó la interacción de selexipag con inhibidores potentes del CYP2C8 (gemfibrozilo), observándose que la exposición de selexipag y de su metabolito activo aumentaron 2 y 11 veces respectivamente, comparado con la administración de selexipag sin gemfibrozilo. Esta interacción farmacológica, tuvo como resultado un incremento de la aparición de reacciones adversas

notificadas (20/20 [100% de los sujetos]) frente a las notificadas tras la administración únicamente de selexipag (15/20 [75.0% de los sujetos]).

En base a ello se ha contraindicado el uso concomitante de selexipag e inhibidores potentes del CYP2C8 (p.ej., gemfibrozilo), y se ha recomendado un ajuste de dosis y evaluación del tratamiento si se administra junto con un inhibidor moderado del CYP2C8

Metilprednisolona inyectable con lactosa de origen bovino como excipiente (Solu-Moderín 40 mg): no administrar a pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca.

El Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC) ha

finalizado la revisión sobre el uso de medicamentos de administración parenteral con metilprednisolona, que contienen lactosa de origen bovino como excipiente, para el tratamiento de procesos alérgicos agudos.

La evaluación se inició tras haberse notificado 35 casos de reacciones alérgicas (la mayor parte de ellas graves) en pacientes a los que se les había administrado por vía parenteral, intramuscular o intravenosa, preparados de metilprednisolona con lactosa bovina como excipiente, para el tratamiento de cuadros alérgicos agudos.

Se concluyó que las reacciones alérgicas se producían debido a la potencial presencia de trazas de proteínas de la leche de vaca