

e-BIM.RS

## Boletín de Información del Medicamento del grupo Ribera Salud

Número 2 – Junio 2017



## ÍNDICE

---

- **PRESENTACIÓN.....Página 19**
- **FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE VEJIGA HIPERACTIVA.....Página 20**
- **UREA VERSUS TOLVAPTAN PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA SECUNDARIA AL SÍNDROME INADECUADO DE DÉFICIT DE LA HORMONA ANTIDIURÉTICA.....Página 23**
- **NEUROPATÍA PERIFÉRICA INDUCIDA POR FLUOROQUINOLONAS.....Página 25**
- **REACCIÓN ADVERSA DESAPERCIBIDA: AMITRIPTILINA Y RETENCIÓN AGUDA DE ORINA.....Página 28**
- **RECUERDA.....Página 31**



## **PRESENTACIÓN DEL e-BIM.RS**

**DR. VICENTE PALOP LARREA**

**DIRECTOR MÉDICO DEPARTAMENTO DE SALUD DE LA RIBERA**

En este nuevo número del Boletín Informativo del Medicamento se incluye un artículo de reflexión, “fármacos anticolinérgicos para el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva”, sobre fármacos que se utilizan muy frecuentemente, con eficacia baja, con efectos adversos frecuentes que en personas ancianas pueden ser graves, y para un problema de salud para el que existen alternativas terapéuticas no farmacológicas. La utilización adecuada de un medicamento en un paciente concreto pasa por estudiar si es estrictamente necesario, si no existen alternativas no farmacológicas efectivas, si la relación beneficio/riesgo es positiva con respecto a los beneficios, si es la mejor alternativa terapéutica, si es compatible con otros tratamientos o enfermedades concomitantes y si es asumible su precio con respecto a sus beneficios. Esperemos que este artículo sirva para plantear un uso más razonable de estos fármacos y fundamentalmente para evitar problemas añadidos a los pacientes.

El segundo artículo, “urea versus tolvaptan para el tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome inadecuado de déficit de la hormona antidiurética”, pone de manifiesto que no se pueden seguir haciendo las cosas por inercia y que no sirve el “siempre se hizo así”. Hay que estar al día con las nuevas acciones terapéuticas más seguras y eficientes, y ponerlas en práctica.

Son muchas las causas por las que las reacciones adversas de los medicamentos pasan desapercibidas, entre éstas están la falta de conocimiento de los médicos del perfil de toxicidad de los fármacos, la falta de una anamnesis farmacológica detallada ante la aparición de un nuevo síntoma o signo y la falsa creencia en que algo que se da para curar no pueda hacer daño. Un buen ejemplo de ello es el tercer artículo que incluimos en este boletín “neuropatía periférica inducida por fluorquinolonas” y la descripción de una reacción adversa desapercibida durante más de un año “retención aguda por amitriptilina” que creo grandes problemas a una paciente.

Incluimos un apartado nuevo a partir de este número, “RECUERDA QUE...”, para que todos los profesionales tengan en mente la importancia de notificar y publicar las reacciones adversas a medicamentos. Incluiremos, también, en este apartado reacciones adversas nuevas o relevantes que pueden afectar la salud de los pacientes.



## FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE VEJIGA HIPERACTIVA

Paula García Llopis.

1.- Farmacéutica. Servicio Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de La Ribera.

El síndrome de vejiga hiperactiva (VHA) es una enfermedad crónica definida por la Sociedad Internacional de Continencia como aquella que incluye los síntomas de urgencia con o sin incontinencia, habitualmente acompañada de frecuencia miccional y nicturia. Para su diagnóstico es necesario descartar causas farmacológicas como, por ejemplo, el tratamiento con fármacos anticolinesterásicos, cuyo efecto secundario derivado del mecanismo de acción (por inhibición de la degradación de la acetilcolina), puede ser la incontinencia urinaria.

La causa de los síntomas en la VHA es la contracción involuntaria del músculo detrusor de la vejiga y, por este motivo, los fármacos anticolinérgicos son una opción terapéutica en los pacientes que no mejoran después de incidir en medidas higiénico-dietéticas y de readiestramiento vesical. La Asociación Española de Urología publicó en 2014 la Guía de la Vejiga Hiperactiva, en la que se detallan las recomendaciones no farmacológicas (tabla 1). En cuanto a las terapias de rehabilitación del suelo pélvico, existe una revisión Cochrane<sup>1</sup> al respecto, que evidencia que son, al menos, tan efectivas como el tratamiento farmacológico, sin efectos adversos (EA).

**Tabla 1. Recomendaciones higiénico-dietéticas en el manejo del Síndrome de Vejiga Hiperactiva (Asociación Española de Urología, 2014).**

|   |   |
|---|---|
| 1 | Recomendar el control del peso corporal y, en caso necesario, la reducción del peso >5% (GR: A)   |
| 2 | Indicar la reducción del consumo de cafeína (GR: B)   |
| 3 | Recomendar el control de la ingesta de líquidos (GR: C)   |
| 4 | En caso necesario, tratamiento del estreñimiento en adultos (GR: C)   |
| 5 | Recomendar el abandono del hábito tabáquico (GR: A)   |
| 6 | Ofrecer programas de modificación de la conducta (entrenamiento vesical y pautas miccionales programadas) como parte del tratamiento de primera línea de la VH (GR: A)          |
| 7 | Las recomendaciones higiénico-dietéticas y programas de modificación de la conducta pueden combinarse con el tratamiento farmacológico oral de la VH como primera línea (GR: C) |

GR: grado de recomendación; A: basada en, al menos, un ensayo aleatorizado o criterio de los expertos en base a evidencia indirecta de calidad; B: basada en estudios clínicos bien realizados, pero sin ensayos clínicos aleatorizados; C: emitida a pesar de la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables; VH: Vejiga hiperactiva.

Sin embargo, el tratamiento con antimuscarínicos conlleva la aparición de numerosos EA, los más frecuentes son: boca seca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, alteraciones cognitivas y delirium. Los antimuscarínicos comercializados en



España para el tratamiento de VHA son: oxibutinina, tolterodina, trospio, solifenacina y fesoterodina. Se han publicado varias revisiones<sup>2-4</sup> acerca de la seguridad y eficacia de los fármacos anticolinérgicos en el tratamiento de la VHA, así como evaluaciones independientes<sup>5-7</sup>.

*Oxibutinina.* Es el fármaco de referencia, con una mayor antigüedad de comercialización, junto con tolterodina. Ambos de similar eficacia, aunque se observa una tasa más alta de abandonos con oxibutinina, debido principalmente a la aparición de boca seca como EA<sup>4</sup>. En cuanto a eficacia, en los ensayos con oxibutinina o tolterodina frente a placebo se evidencia una reducción absoluta del riesgo de sufrir un episodio de incontinencia del 15%, y es del 6 a 7 el número de pacientes necesarios a tratar (NNT) para conseguir un éxito. Sin embargo, el incremento absoluto del riesgo de sufrir un EA es del 22%, y es del 4 a 5 el número de pacientes tratados necesarios para la aparición de un EA<sup>2</sup>. Las presentaciones de liberación prolongada, pueden reducir los EA como boca seca, sin embargo se han asociado a un mayor riesgo de demencia<sup>8</sup>. La presentación transdérmica no ha sido comparada ni en eficacia ni en seguridad con el resto de presentaciones.



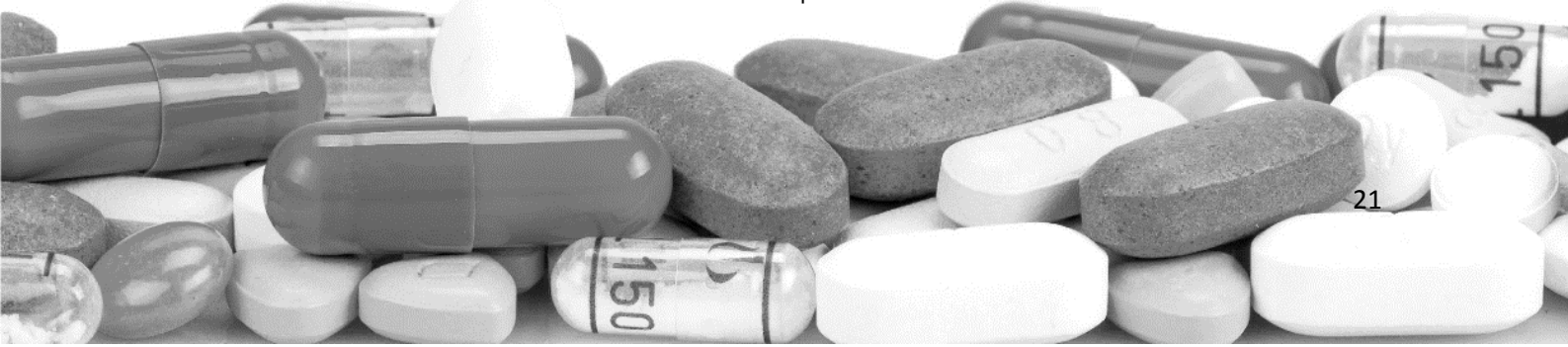
*Tolterodina.* Aunque la dosis inicial es de 2 mg/12 horas, se ha demostrado que dosis de 1 mg/12 horas presenta la misma eficacia y menos EA<sup>4</sup>. Su farmacocinética varía en metabolizadores lentos o rápidos, pudiendo haber picos de fármaco activo hasta 4 veces superiores en unos que en otros. Presenta un mayor número de interacciones que oxibutinina.

*Solifenacina.* Posee una eficacia similar a oxibutinina, con más episodios de estreñimiento que con tolterodina<sup>3</sup>.

*Trospio.* De eficacia similar a oxibutinina, aunque con menor incidencia de aparición de boca seca<sup>6</sup>. No comparado con tolterodina.

*Fesoterodina.* Profármaco del metabolito activo de tolterodina. Eficacia algo superior a oxibutinina y tolterodina, pero mayores tasas de abandono por la aparición de EA<sup>3</sup>.

*Mirabegron.* Se trata de un nuevo fármaco comercializado para el síndrome de VHA, cuyo mecanismo de acción difiere del de los anticolinérgicos. Facilita el almacenamiento de la orina por ser agonista beta-adrenérgico y actuar relajando la musculatura vesical. La eficacia frente a placebo es similar a la de los fármacos

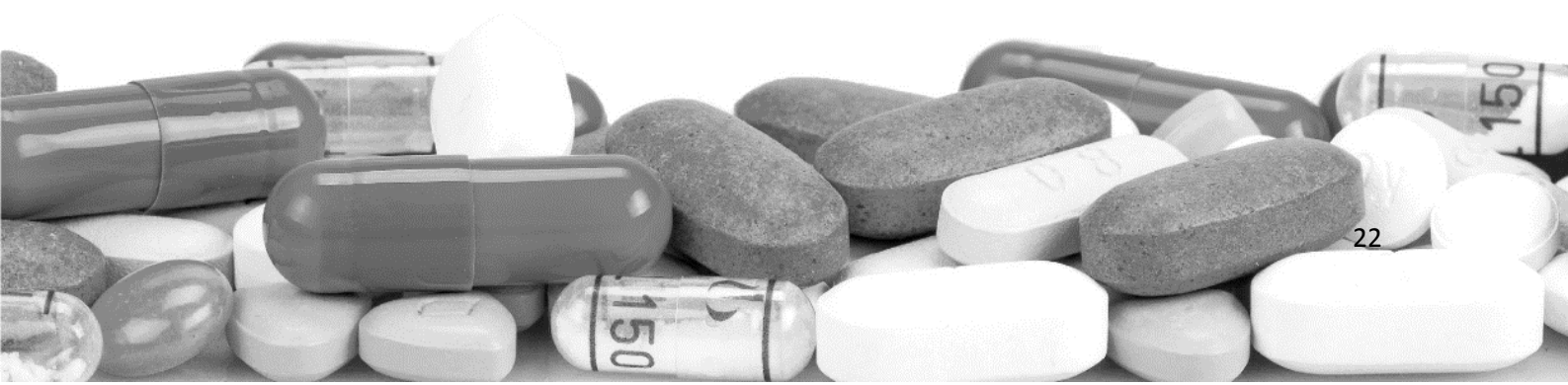


antimuscarínicos. Aunque la tasa de abandonos es parecida, el perfil de EA es diferente, predominando las infecciones urinarias y los eventos cardiovasculares<sup>9</sup>.

El coste anual de estos tratamientos va desde los 76,65 € de la oxibutinina oral a los 620,5 € de la fesoterodina<sup>9</sup>. El síndrome de VHA es una enfermedad sin riesgo vital, que empeora la calidad de vida de los pacientes, y para la que existe posibilidad de rehabilitación. En general, sobre los fármacos indicados en el síndrome de VHA, se puede afirmar que se trata de tratamientos con similares y escasos beneficios, con un perfil de seguridad desfavorable.

## Bibliografía

1. Rai BP, Cody JD, Alhasso A, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD003193. DOI: 10.1002/14651858.cd003193.pub4.
2. Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Moore K. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: cd003781. DOI:10.1002/14651858.CD003781.
3. Shamiyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, Sainfort F, Kane RL. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women. Ann Intern Med. 2012;156:861-74.
4. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1. Art. No.: CD005429. DOI:10.1002/14651858.cd005429.pub2.
5. Therapeutics Initiative. Drugs for overactive bladder symptoms. Therapeutics Letter Sept-Dec 2005;57:1-2.
6. Therapeutics Initiative. Is newer better? New drugs for treatment of overactive bladder. Therapeutics Letter Sept-Oct 2007;66:1-2.
7. Therapeutics Initiative. Are claims for newer drugs for overactive bladder warranted. Therapeutics Letter Jan-Feb 2015;93:1-2.
8. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni A. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(2):209-20.
9. Maestro Nombela A, Almodóvar Carretón MJ, Saavedra Quirós V, Barreda Velázquez C, Jamart Sánchez L, Mirabegrón ¿un avance en el síndrome de vejiga hiperactiva? Farm Hosp. 2017;41(3):410-22



## UREA VERSUS TOLVAPTAN PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA SECUNDARIA AL SÍNDROME INADECUADO DE DÉFICIT DE LA HORMONA ANTIDIURÉTICA.

Cabello Muriel A<sup>1</sup>, Jover Botella A<sup>2</sup>, Perez Prior N<sup>1</sup>.

1.- Farmacéutico. Servicio Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Torrevieja

2.- Farmacéutico. Servicio Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario del Vinalopó

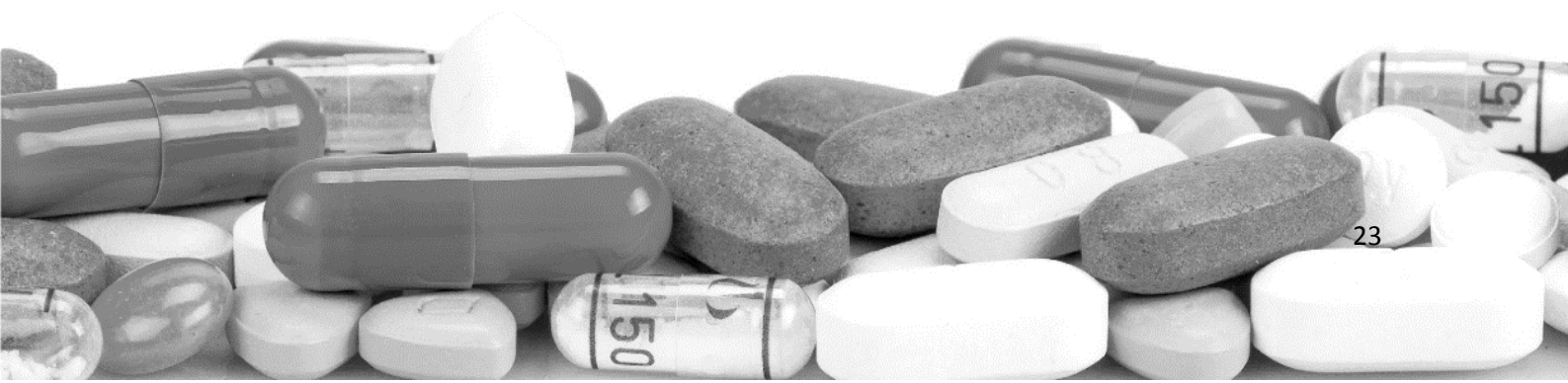
El síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) es una enfermedad causada por la liberación excesiva de vasopresina. Las causas pueden ser múltiples: secreción ectópica tumoral, fármacos, patología pulmonar y abdominal, patología congénita, etc<sup>1</sup>. Aproximadamente un 30% de los casos de SIADH es de causa desconocida (idiopática), muy frecuente en ancianos.

La hiponatremia debida a SIADH es el trastorno electrolítico más frecuente en la práctica clínica, supone un 15-30% de los pacientes hospitalizados de forma aguda o crónica<sup>2</sup>. El tratamiento estándar de la hiponatremia debida a SIADH en situaciones agudas se basa en restricción hídrica, perfusión con suero salino hipertónico y furosemida para tratar la sobrecarga de volumen o prevenirla en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida. Actualmente se debaten las opciones terapéuticas para tratar la hiponatremia del SIADH y la evidencia sobre el coste-eficacia y seguridad de los antagonistas de los receptores de la vasopresina en este síndrome<sup>3</sup>.

Tolvaptan es un fármaco, indicado en el SIADH, perteneciente al grupo terapéutico de los antagonistas de los receptores de la vasopresina y no exento de riesgos. La FDA ha comunicado mediante una alerta de seguridad no superar el tratamiento más de un mes por posible daño hepático, y no administrarlo en pacientes con cirrosis hepática. Se han notificado efectos adversos graves a nivel hepático desde antes de su autorización por la AEMPS<sup>4</sup>. La brusca corrección del sodio plasmático, su elevado coste, y los efectos adversos notificados han levantado reservas en cuanto al uso de tolvaptan. Existen estudios que comparan tolvaptan y urea en el tratamiento de la hiponatremia secundaria a SIADH con resultados similares y con una buena tolerancia<sup>5-8</sup>.

En la última publicación de las Guías Europeas para abordar el manejo de la hiponatremia moderada o severa euvolémica está recomendado el tratamiento con urea oral a dosis de 0.25-0.5 g/kg/día como segunda línea de tratamiento<sup>9,10</sup>. Desde hace dos años y de acuerdo a lo establecido en las guías europeas, la urea se posiciona como segundo escalón para el tratamiento de la hiponatremia secundaria a SIADH tras restricción hídrica y suero hipertónico, dejando los antagonistas de la vasopresina para un tercer escalón en caso de falta de respuesta o no tolerancia del tratamiento con urea. Los resultados desde entonces han sido satisfactorios.

A continuación se exponen dos casos clínicos de pacientes tratados con SIADH en nuestro hospital, uno con tolvaptan y otro con urea:



**Caso clínico tolvaptan.** Mujer de 88 años ingresa por encefalopatía metabólica en relación a hiponatremia ( $\text{Na}^+$  sérico=119 mEq/l). Presenta un  $\text{Na}^+$  en orina de 123 mEq/l y una osmolaridad en orina 370 mOsm/Kg. Se diagnostica de hiponatremia mixta debida a SIADH más al tratamiento con diuréticos (indapamida), haloperidol o fenitoina. Se inicia tratamiento con salino hipertónico y restricción hídrica, y cuando la natremia es de 125 mEq/l, se inicia tolvaptan a dosis de 15 mg cada 24 horas (2 días) y posteriormente a 30 mg cada 24 horas (7 días) y cuando la natremia asciende a 134 mEq/l, se mantiene 15 mg cada 24 horas de tolvaptan (9 días). La hiponatremia se resuelve con tratamiento con tolvaptan y con un coste de 1.874,5 €

**Caso clínico urea.** Mujer de 87 años ingresa por hiponatremia ( $\text{Na}^+$  sérico=119 mEq/l). Presenta paraparesia en miembros inferiores y se diagnostica de hiponatremia moderada euvolémica secundaria a SIADH por Guillain Barré. Presenta un  $\text{Na}^+$  en orina de 79 mEq/l y una osmolaridad en orina 480 mOsm/Kg. Tras la revisión bibliográfica del tratamiento de la hiponatremia secundaria al SIADH, se decidió utilizar urea oral. Se inicia tratamiento con salino hipertónico y restricción hídrica, y posteriormente, cuando la natremia es de 123 mEq/l, se inicia urea oral a dosis de 15 g cada 12 horas (4 días), posteriormente a 15 g cada 24h (4 días) y cuando la natremia asciende a 135 mEq/l, se retira el tratamiento con urea. La hiponatremia se resuelve con tratamiento con urea oral y con un coste total de 14,05 €.

## Bibliografía

1. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007:expert panel recommendations. Am J Med.2007;120 (11 Suppl 1):S1-21.
2. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. Am J Med.2006;119(7 Suppl1):S30-5.
3. Spavoski G, Vanhoïder R, Allolio B, Annane D, Bali S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol.2017;170(3):G1-47.
4. Cabello Muriel A, Marín Pozo JF, Alcalá Sanz A, Carrillo Ortiz D. Hepatic alteration after treatment using tolvaptan. Farm Hosp.2011;35(2):94-6.
5. Soupart A, Coffernills M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decaux G. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. Clin J Am Soc Nephrol.2012;7:742-7.
6. Gankam-Kengne F, Couturier BS, Soupart A, Decaux G. Urea minimizes brain complications following rapid correction of chronic hyponatremia compared with vasopressin antagonist or hypertonic saline. Kidney Int.2015;87(2):323-31.
7. Sterns RH, Silver SM, Hix JK. Urea for hyponatremia?. Kidney Int.2015;87(2):268-70.
8. Decaux G, Andres C, Gankam-kengne F, Soupart A. Treatment of euvolemic hyponatremia in the intensive care unit by urea. Crit Care.2010;14(5):R184.
9. Medscape [sede web]. New York: Medscape; 2015 [acceso 20 de abril de 2017]. Barclay L, Nainggolan L. New european guidelines address hyponatremia management. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/821130>
10. Nagler EV, Vanmassenhove J, van der Veer SN, Nistor I, van Biesen W, Webster AC, et al. Diagnosis and treatment of hyponatremia: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. BMC Med.2014;12:1.





## NEUROPATÍA PERIFÉRICA INDUCIDA POR FLUOROQUINOLONAS.

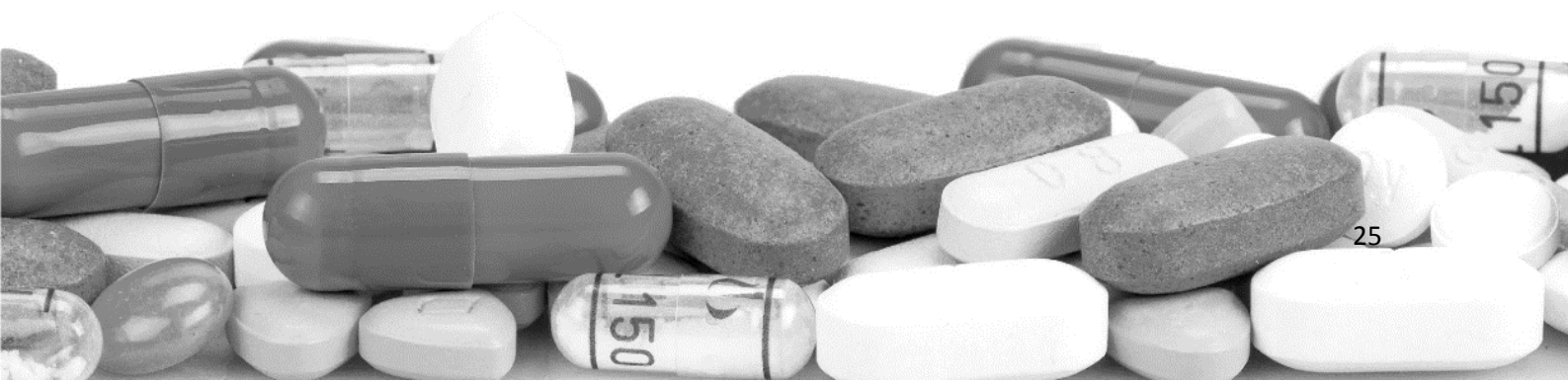
Emilia Montagud Penadés.

Farmacéutica de Atención Primaria. Hospital del Vinalopó

El origen de las quinolonas se remonta al año 1962, cuando Leshner, en la búsqueda de nuevos antipalúdicos sintéticos, obtuvo accidentalmente ácido nalidixico, compuesto que cinco años después se convirtió en la primera quinolona de uso clínico como antiséptico urinario. Posteriormente surgieron el ácido oxolínico y ácido pipemidínico. Ya en la década de los 80 se introdujo un átomo de fluor en la molécula básica de las quinolonas dando lugar a las fluoroquinolonas (FQ). Actualmente tenemos disponibles cuatro generaciones de FQ, las de 2ª generación son norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacino, de 3ª generación el levofloxacin y de 4ª el moxifloxacino. El espectro de acción de las FQ de 2ª generación son las bacterias Gram-negativas (incluyendo *Pseudomonas* spp, así como *Staphylococcus aureus*), mientras que las de 3ª y 4ª generación (quinolonas respiratorias) tienen un espectro que se amplía a ciertas bacterias Gram-positivas (incluyendo *neumococo*) y atípicas (*Legionella*, *Mycoplasma*). El moxifloxacino tiene una actividad anti-anaeróbica adicional<sup>1</sup>.

Las FQ son antibióticos sintéticos ampliamente utilizados. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de ADN, bloqueando la actividad de la ADN girasa (en las bacterias Gram-negativas y *Staphylococcus aureus*) y la topoisomerasa IV (en algunos Gram positivo). Son agentes bactericidas capaces de penetrar en el sistema nervioso central (SNC), con una alta biodisponibilidad oral. Las FQ son generalmente bien toleradas, pero pueden ser responsables de reacciones alérgicas (hipersensibilidad) y de efectos adversos (EA) no mediados por mecanismos inmunológicos. Entre los EA más frecuentes están los digestivos en un 2-6% de casos (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), y es un factor de riesgo para la infección por *Clostridium difficile*. Los EA neurológicos y psiquiátricos se presentan en un 1-2% de casos, donde se ha descrito, mareos, cefaleas, insomnio, somnolencia, delirio, agitación, confusión, psicosis, encefalopatía, convulsiones y mioclonías, especialmente en los ancianos. También se presentan reacciones hematológicas, renales, metabólicas y el alargamiento del intervalo QT<sup>2,3</sup>.

Además, hay casos descritos de neuropatía óptica, polineuropatías y neuropatías periféricas (NP), tanto sensitivas como motoras<sup>4</sup>. Un estudio de 2001 realizado para evaluar la prevalencia de EA por FQ en el Sistema Nervioso Periférico (SNP), concluyó que existía una alta asociación entre el uso de FQ y efectos adversos graves a largo plazo, que incluían síntomas sensoriales (91%) y motores con neuropatía periférica (55%). Más del 80% de los pacientes estudiados tenían secuelas derivadas del uso de FQ que se prolongó durante más de 1 año. Los EA de las FQ en el SNC están mejor documentados que los EA en SNP. La NP afecta a alrededor del 1% de los pacientes tratados. La mayor parte de los casos de NP por FQ ocurren con el uso continuado, aunque puede aparecer después de una sola dosis. El dolor puede ser intenso y en muchos casos requieren visitas al servicio de urgencias<sup>4-10</sup>.



En España el consumo de quinolonas en 2014 se encuentra en segundo lugar con 2.31 DHD frente a 14.01 DHD de penicilinas y 2.04 DHD de macrólidos. En 2016 en la Comunidad Valenciana el consumo de FQ en DHD (2.95 DHD) está en cuarto lugar detrás de penicilinas (13.32 DHD), macrólidos (3.44 DHD) y cefalosporinas (3.27 DHD), representado éstas aproximadamente el 12.1% (en el año 2016) del consumo de antibióticos para pacientes ambulatorios. En los últimos años ha aumentado el consumo de FQ y por tanto la declaración de EA. Se están declarando diarreas, náuseas y dolor de cabeza en tasas más altas que la mayoría de otros antimicrobianos en el mercado y también EA a largo plazo del SNP<sup>12,13</sup>.

Diferentes agencias regulatorias como la Food and Drug Administration y Health Canada han realizado revisiones sobre beneficios y seguridad de la FQ, recomendando la actualización en ficha técnica del riesgo potencial de NP<sup>14,15</sup>. Los riesgos han sido descritos con todas las FQ administradas por vía oral o parenteral y no se han descrito para las formulaciones tópicas administradas en ojos u oídos<sup>14</sup>. Estudios de casos y controles han corroborado esta relación causal entre la toma de FQ y la aparición de NP. En Estados Unidos se realizó un estudio en una cohorte de pacientes entre 45 a 80 años, con seguimiento desde el año 2001 al 2011 (6.226 casos y 24.904 controles), cuyo objetivo era medir el riesgo de NP con el uso de FQ orales, concluyendo que los pacientes que inician tratamiento con FQ presentan un RR = 2,07, IC 95% 1,56 a 2,74 de desarrollar NP<sup>9</sup>.



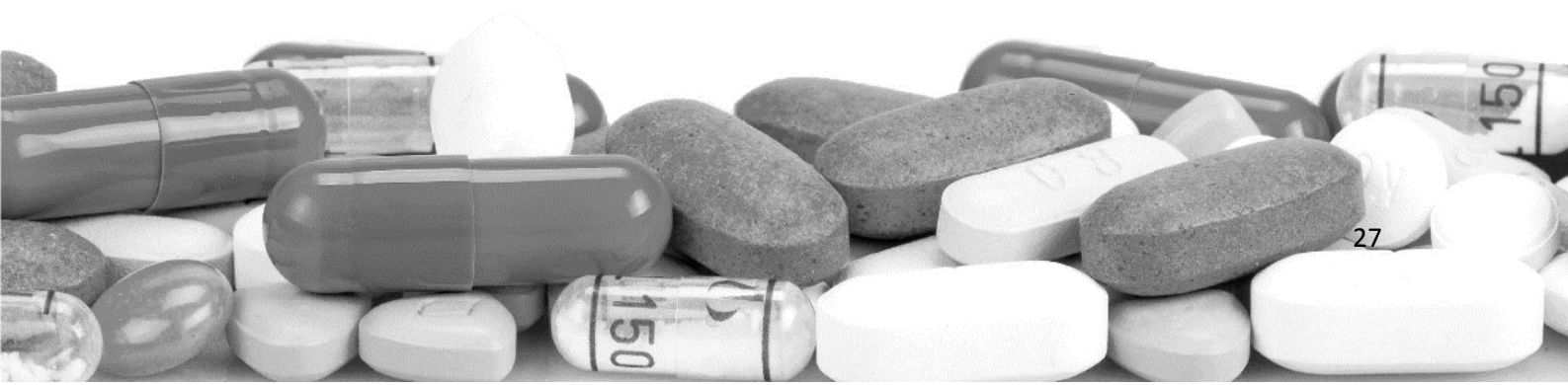
**Conclusión.** La NP por FQ son reacciones bien conocidas que pueden ser muy invalidantes y que por lo tanto hay que tener un cuidado especial en pacientes predispuestos (diabéticos, consumo crónico de alcohol, o con déficit de vitamina B<sub>12</sub>) y retirar el fármaco, si aparece el efecto adverso, lo antes posible.

## Bibliografía

1. Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: Decades of development and use. J Antimicrob Chemother (2003) 51 suppl S1:13-20.
2. Muller Y, Andrey D, Emonet S, Harr T, Spoerl D. Allergies and adverse events associated with fluoroquinolones. Rev Med Suisse. 2015;11(469):826-30.
3. Scheld M. Quinolone therapy for infections of the central nervous system. Rev Infect Dis. 1989;11(suppl 5):S1194-S1202.
4. Douros K Grabowski R. Stahlmann Los problemas de seguridad y las interacciones fármaco-fármaco con las quinolonas de uso común. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015 (11).
5. Tome AM and Filipe A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions. Drug safety. 2011;34(6):465-88.



6. Mandell L, Tillotson G. Safety of fluoroquinolones: an update. *Can J Infect Dis.* 2002;13:54-61
7. Cohen JS. Peripheral neuropathy associated with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1540-7
8. Thomas RJ. Neurotoxicidad de la terapia antibacteriana. *Sur Med J.* 1994; 87: 869-74.
9. Ball P1, Tillotson G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics. Past, present and future. *Drug Saf.* 1995;13(6):343-58.
10. Etmnan M, Brophy JM, Samii A. Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy: a pharmacoepidemiologic study. *Neurology.* 2014 Sep 30;83(14):1261-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150290>
11. Frenk SM, Kit de BK, Lukacs SL, Hicks LA, Gu Q. Trends in the use of prescription antibiotics: NHANES 1999-2012. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71:251-6.
12. Centre for Disease Prevention and Control. Geographical distribution of antimicrobial consumption. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/esac-net-database/Pages/geo-distribution-consumption.aspx>
13. Centre for Disease Prevention and Control. Country overview of antimicrobial consumption. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/esac-net-database/Pages/overview-country-consumption.aspx>
14. Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs.* 1999;58(2):29-36.
15. FDA Drug Safety Comunicación: FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of risk for possibly permanent nerve damage from antibacterial fluoroquinolone drugs taken by mouth or by injection. The FDA has issued new information about this safety issue, see the FDA Drug Safety Communications issued May 12, 2016, and Jul y 26, 2016. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm365050.htm>



## REACCIÓN ADVERSA DESAPERCIBIDA: AMITRIPTILINA Y RETENCIÓN AGUDA DE ORINA.

Patricia Roth<sup>1</sup>, Mara Sempere<sup>1,2</sup>, Blanca Folch<sup>1,3</sup>, Vicente Palop<sup>1,4</sup>

1.- Unidad Funcional de Fibromialgia y Fatiga Crónica. Departamento de Salud de La Ribera.

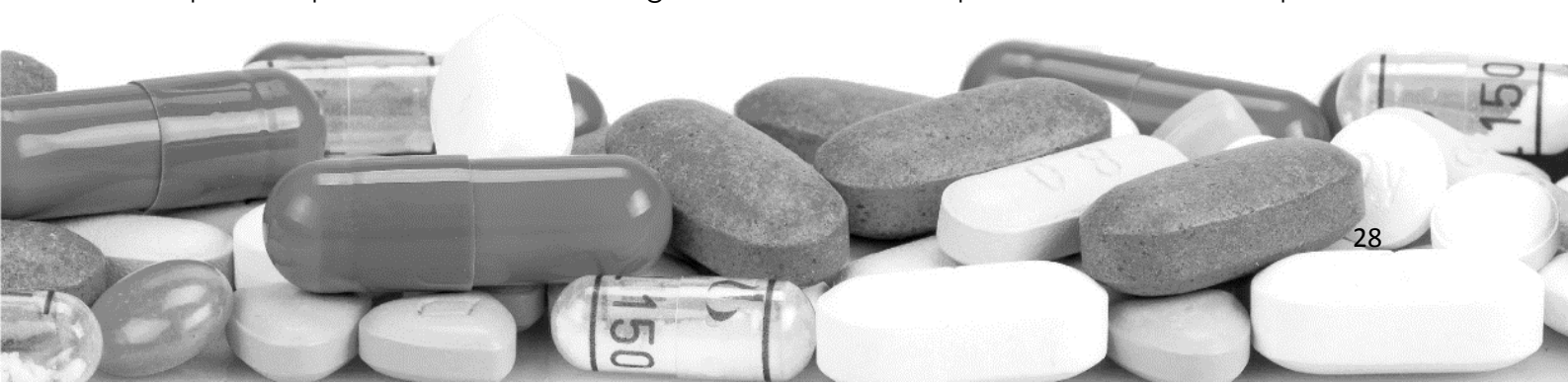
2.- Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Sueca.

3.- Subdirectora Médica de Continuidad Asistencial. Departamento de Salud de La Ribera.

4.- Director Médico de Continuidad Asistencial. Departamento de Salud de La Ribera.

Cuando se prescribe un fármaco, es de esperar que tenga el efecto beneficioso que se busca de él, no obstante, se sabe que puede producir también efectos adversos deletéreos o indeseados, son las llamadas reacciones adversas a medicamentos (RAM). Frecuentemente las RAM pasan desapercibidas, porque no se piensa en ellas y/o porque no se realiza una anamnesis farmacológica adecuada<sup>1</sup>. Presentamos un caso que ilustra este problema.

*Caso clínico.* Mujer de 51 años que vive fuera de nuestro departamento y que acude a la consulta de la Unidad de Fibromialgia y Fatiga Crónica (UFEFM) de nuestro hospital desde hace dos años para seguimiento del Síndrome de Fibromialgia (SF). Refiere clínica desde los 32 años. Entre sus antecedentes personales destacan: alergia a las quinolonas, intolerancia a la lactosa y tabaquismo (26 paquetes/año). La paciente desde hace dos años toma al día por vía oral amitriptilina 25 mg, hidroxizina 25 mg, clonazepam 0,5 mg, fluoxetina 40 mg y paracetamol+tramadol 325/37,5 mg (a demanda según dolor). En una visita de seguimiento, la paciente relata un problema de retención urinaria desde hace más de un año; inicialmente clínica de retención urinaria parcial con episodios de vaciamiento de hasta 10 minutos de duración, con residuo miccional importante, provocando infecciones del tracto urinario (ITU) de repetición (4 en un plazo de 8 meses). La paciente es atendida por este motivo en el servicio de urología de su hospital de referencia, donde realizan un estudio de urodinamia sin diagnóstico claro y pautan tamsulosina 0,4 mg/24 horas. Semanas después sufre un episodio de retención aguda de orina (RAO) que requiere sondaje vesical en el servicio de urgencias. Tras este episodio, se le pauta como única solución la realización de autosondajes diarios para poder orinar. En la anamnesis realizada en la visita médica se plantea que la retención urinaria pudiera estar relacionada con alguno de los fármacos que tomaba la paciente de forma crónica (amitriptilina, hidroxizina y tramadol), descartando el tramadol ya que lo usaba de forma discontinua. Tras retirar el tratamiento con amitriptilina desaparecieron los síntomas urinarios en 10 días y un año después la paciente esta asintomática de sus problemas urinarios. Según el algoritmo de causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia<sup>2</sup> existe una gran plausibilidad clínica entre la administración de amitriptilina y la retención urinaria: a) secuencia temporal positiva (los síntomas comienzan posteriormente al inicio de la toma de amitriptilina); b) reacción adversa bien conocida y coherente al mecanismo de acción del fármaco (efecto anticolinérgico de la amitriptilina)<sup>3,4</sup>. La UFEFM ya ha diagnosticado y publicado previamente un caso similar<sup>5</sup>; c) resolución del problema con la retirada de amitriptilina, y d) no hay otra causa alternativa que explique la RAO, aunque es posible que el efecto anticolinérgico de la hidroxizina potenciara el de amitriptilina.



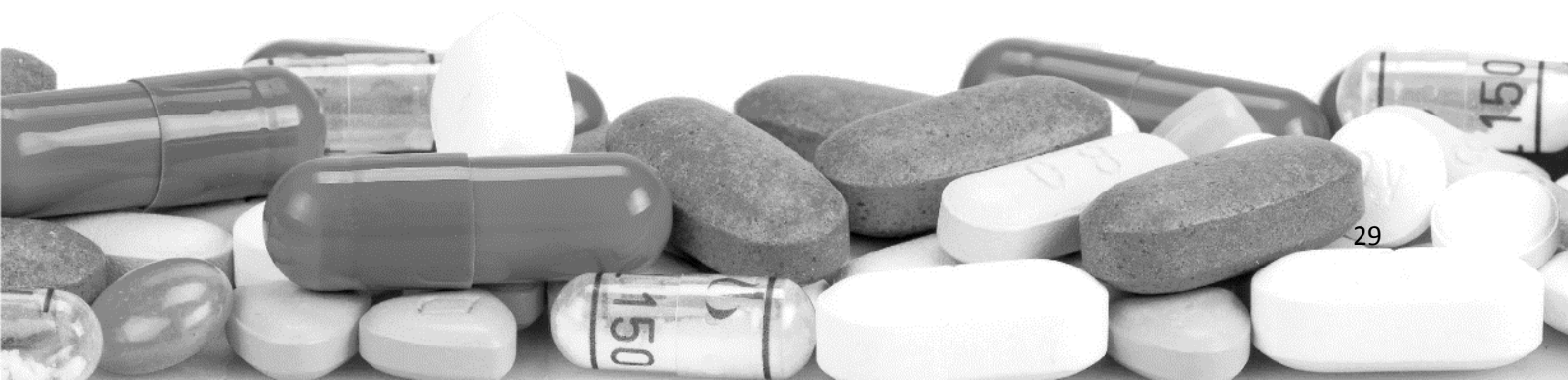
**Discusión.** La RAO es la incapacidad repentina, casi siempre dolorosa, de orinar voluntariamente a pesar de tener la vejiga llena. Las causas pueden ser obstructivas (por hiperplasia benigna de próstata, enfermedad ginecológica), infecciosas-inflamatorias (prostatitis, infecciones del tracto urinario inferior, infecciones de transmisión sexual), neurológicas (esclerosis múltiple, neuropatía autónoma, diabetes) y farmacológicas. Los fármacos que provocan RAO son múltiples: anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, alfa-adrenérgicos, antiinflamatorios, entre otros<sup>6,7</sup>. La amitriptilina pertenece al grupo de los antidepresivos tricíclicos y sus indicaciones son la depresión, la enuresis nocturna y el dolor neuropático. Tiene efectos anticolinérgicos y produce RAO por disminución de contracción del músculo detrusor de la vejiga. Otras reacciones derivadas de la amitriptilina relacionadas con su acción anticolinérgica son desorientación, somnolencia, aumento de la presión intraocular, sequedad bucal, estreñimiento y aumento del riesgo de caídas<sup>3,4,6</sup>.

Los fármacos con efecto anticolinérgico pueden ser categorizados en la Escala de Riesgo Anticolinérgico (Anticholinergic Risk Scale de Rudolph) según su potencial para causar este efecto (tabla 1). La amitriptilina se incluye en el grupo de mayor riesgo (3 puntos), en el que se encuentra también la hidroxicina, entre otros. La combinación de dos o más fármacos con efecto anticolinérgico aumenta todavía más el riesgo y la gravedad de los efectos. En pacientes de edad avanzada, los anticolinérgicos se consideran medicación inapropiada y en concreto la amitriptilina se incluye en el listado de fármacos que deben ser evitados en ancianos<sup>3,4,8</sup>.

**Tabla1. Escala de Riesgo Anticolinérgico\*.**

| 1 punto   | 2 puntos   | 3 puntos+   |
|---|--|---|
| Carbidopa-levodopa<br>Entacapone<br>Haloperidol<br>Metocarbamol<br>Metoclopramida<br>Mirtazapina<br>Paroxetina<br>Pramipexol<br>Quetiapina<br>Ranitidina<br>Risperidona<br>Selegilina<br>Trazodona<br>Ziprasidona | Amantadina<br>Baclofeno<br>Cetirizina<br>Cimetidina<br>Clozapina<br>Ciclobenzaprina<br>Desipramina<br>Loperamida<br>Loratadina<br>Nortriptilina<br>Olanzapina<br>Proclorperazina<br>Pseudoefedrina-triprolidina<br>Tolterodina | Amitriptilina<br>Atropina<br>Benztropina mesilato<br>Carisoprodol<br>Clorfeniramina<br>Clorpromazina<br>Ciprohepatdina<br>Diciclomina<br>Difenidramina<br>Flufenacina<br>Hidroxizina<br>Hiosciamina<br>Imipramina<br>Meclizina<br>Oxibutinina<br>Perfenacina<br>Prometazina<br>Tiotixene<br>Tizanidina<br>Trifluoperazina |

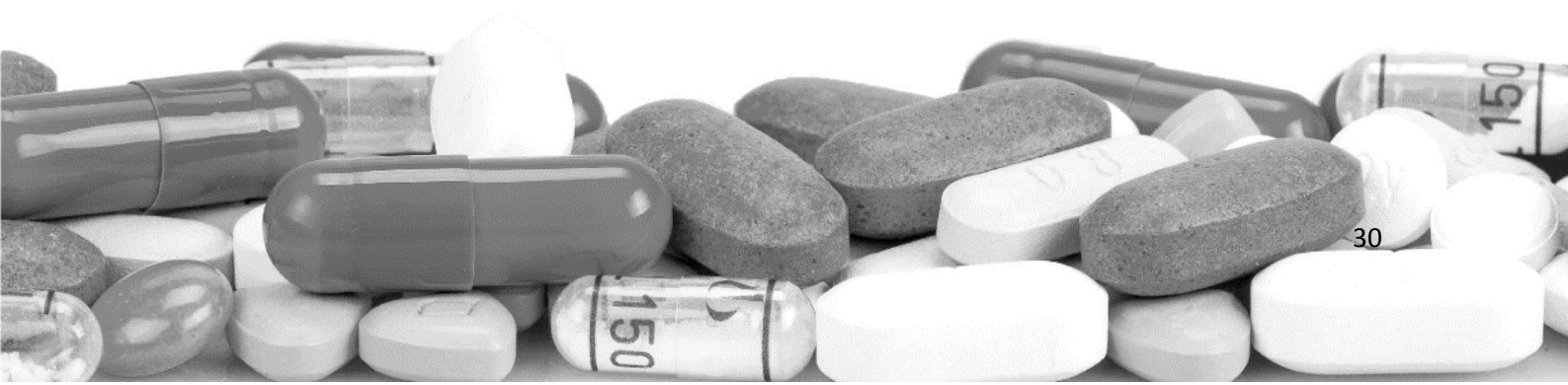
(\*) Adaptada de la Anticholinergic Risk Scale de Rudolph JL et al.  
(+) 3 puntos es el máximo grado de potencial anticolinérgico.



**Conclusiones.** El presente caso y el previo similar publicado, muestran que las RAM pueden desencadenar pruebas complementarias, tratamientos invasivos, sufrimiento para el paciente y elevados costes innecesarios. Para diagnosticar RAMs es necesario conocerlas y pensar en ellas. Una correcta anamnesis que incluya interrogar por todos los fármacos que toma el paciente, es esencial para detectarlas<sup>1,5,6</sup>. En el caso de los fármacos anticolinérgicos las RAM pueden ser múltiples y graves, especialmente si se trata de medicamentos con alto riesgo anticolinérgico o si estos se prescriben de forma simultánea. La Escala de Riesgo Anticolinérgico de Rudolph puede servir de herramienta para valorar dicho riesgo y se debe tener especialmente en cuenta en la prescripción a pacientes de edad avanzada<sup>3,4,8</sup>.

## Bibliografía

1. Palop Larrea V, Sempere i Verdú E, Martínez-Mir I. Anamnesis farmacológica y reacciones adversas a medicamentos. *Aten Primaria*. 2000;25:666-8.
2. Meyboom RH, Royer RJ. Causality classification at pharmacovigilance centres in the European community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1992;1:87-97.
3. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, et al. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168:508-1
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica Tryptizol. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Web site. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/51064/FT\\_51064.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/51064/FT_51064.pdf). Acceso 24 enero 2017.
5. Roth Damas P, Sempere Manuel M, Palop Larrea V. Fibromyalgia • anxiety/depression • urinary retention. *J Fam Pract*. 2015;64(9):E1-E3
6. Naval Pulido ME, Lleal Barriga C. Retención aguda de orina. *AMF* 2016;12(3):152-6
7. Sempere Manuel M, Clar Blanch F, González Perales JL, Martínez-Mir I, Palop Larrea V. Guía Fisterra Retención Urinaria Aguda. 2012. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/retencion-urinaria-aguda/#4235>. Acceso 13 abril 2017.
8. American Geriatrics Society 2012. Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:616-31.



## RECUERDA QUE...

Miguel Murcia<sup>1</sup>, Mara Sempere<sup>2</sup>, Joaquín Sánchez<sup>1</sup>.

1.- Farmacéutico de Área de Salud. Departamento de Salud de La Ribera.

2.- Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Sueca.

**Olmesartan, ¿fármaco a descartar?** Olmesartán es un fármaco del grupo terapéuticos de los ARA-II habitualmente prescrito en la hipertensión arterial. En los últimos años se ha relacionado con un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos, y con la enteropatía sprue-like que cursa con diarrea crónica y pérdida de peso, la cual aparece después de meses o años de tratamiento y que, de momento, no se ha descrito con otros ARA-II. Últimamente, se ha publicado un estudio francés que ha asociado el uso prolongado de olmesartán con un mayor riesgo de malabsorción intestinal y enfermedad celíaca.

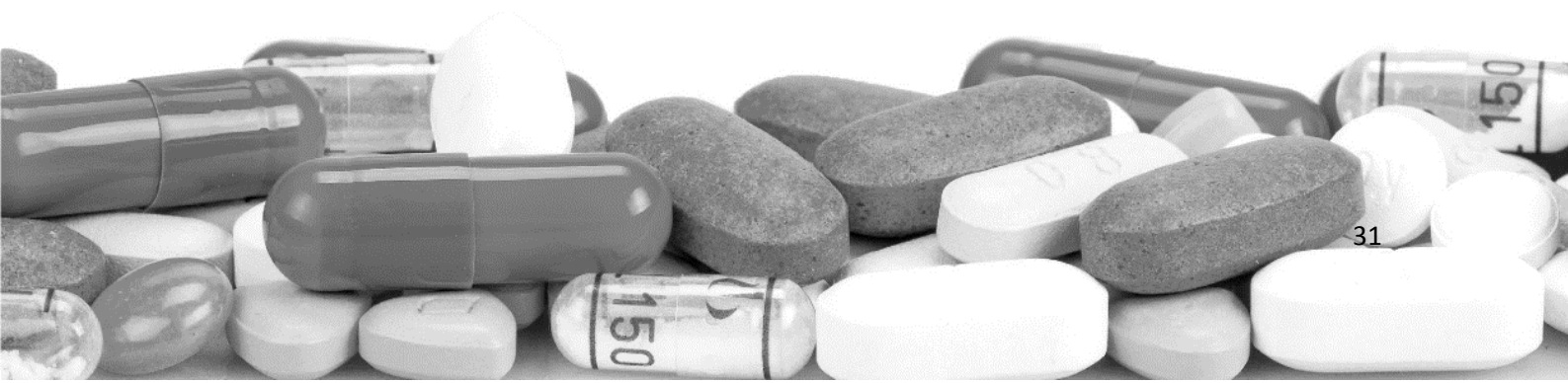
Tras las numerosas alertas y recomendaciones realizadas por distintas agencias reguladoras, todo indica que olmesartan presenta una relación beneficio-riesgo desfavorable por las dudas en cuanto a su eficacia y por los nuevos datos sobre su seguridad, en la que últimamente se ha asociado a malabsorción intestinal y enfermedad celíaca. Siempre que sea posible hay que priorizar los fármacos del grupo farmacológico de los IECA y, si éstos no se toleran, recordar que losartan y valsartan son los ARA-II de elección. Vale la pena tener presente que ningún ARA-II ha demostrado ser superior a los IECA en las indicaciones evaluadas.

<http://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=ArticlePage&id=866>

**La importancia de notificar Reacciones Adversas a Medicamentos.** Todo medicamento puede producir algún efecto adverso no deseado, que se denomina reacción adversa a medicamentos (RAM). El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H) es un sistema consolidado de farmacovigilancia que tiene como objetivo principal reunir los casos de sospecha de RAM, que identifican los profesionales sanitarios o los ciudadanos. A través del portal [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es) permite notificar las sospechas de RAM posibilitando una nueva vía de comunicación como complemento de las ya existentes. Es importante no demorar la notificación, incluso si aún no se tiene certeza de su causalidad.

Se deben *publicar* las RAM que tengan relevancia clínica (con valor científico y/o educacional alto):

- Con valor científico elevado, es decir que aporten algo nuevo a la ciencia: reacciones adversa no conocidas, graves y/o a medicamentos nuevos.
- Con valor educacional alto: que sirvan para cambiar hábitos de la práctica clínica erróneos.



Se deben *notificar* al menos las RAM:

- Relacionadas con medicamentos y vacunas sujetos a seguimiento adicional (triángulo negro).
- Relacionadas con medicamentos de reciente comercialización.
- Mortales, graves, irreversibles, o que modifiquen la actividad diaria del paciente.
- Que puedan haber ocurrido en situaciones particulares como embarazo y enfermedades crónicas o en presencia de otros tratamientos.

Se entiende como reacciones adversas graves aquellas situaciones que provoquen la muerte, amenacen la vida del paciente, provoquen su hospitalización o la prolonguen, ocasionen incapacidad laboral o escolar, induzcan defectos congénitos, o sean clínicamente relevantes. Si no se está seguro de la gravedad de la reacción se debe notificar de igual modo.

[https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.htm#NSRAPs\\_notificar](https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.htm#NSRAPs_notificar)

El descubrimiento de efectos adversos previamente desconocidos sólo se conseguirá si los médicos notifican sus sospechas por remotas que parezcan y aun cuando nunca hayan sido descritas.

---

**Comité Editorial:** Vicente Palop, Agustín Sánchez, Miguel Murcia, Paula García, Eva Baro, Rafael Carrasco, Alejandro Jover, Aurelio Cabello, Emilia Montagud.

**Comité Redacción:** Vicente Palop, Agustín Sánchez, Miguel Murcia, Paula García, Eva Hernández, Alejandro Jover, Aurelio Cabello, Emilia Montagud, Olalla Martínez, José Alberto López, Mara Sempere, Ana Egea, María José Guijarro, Blanca Folch, Juan Andrés Mota, Celia Aparicio, Iván De la Vega, Silvia Cornejo, Manuel Prieto.

**Secretario de Redacción:** Juan María de la Cámara.

**Diseño y maquetación:** Davinia Guilló, Carles Ricart.

