

1. RIESGO DE INTOXICACIÓN POR CODEÍNA EN LACTANTES

2. HIPONATREMIA SECUNDARA A ESCITALOPRAM

3. MEDICAMENTOS EN CASO DE OLA DE CALOR

1. RIESGO DE INTOXICACIÓN POR CODEÍNA EN LACTANTES

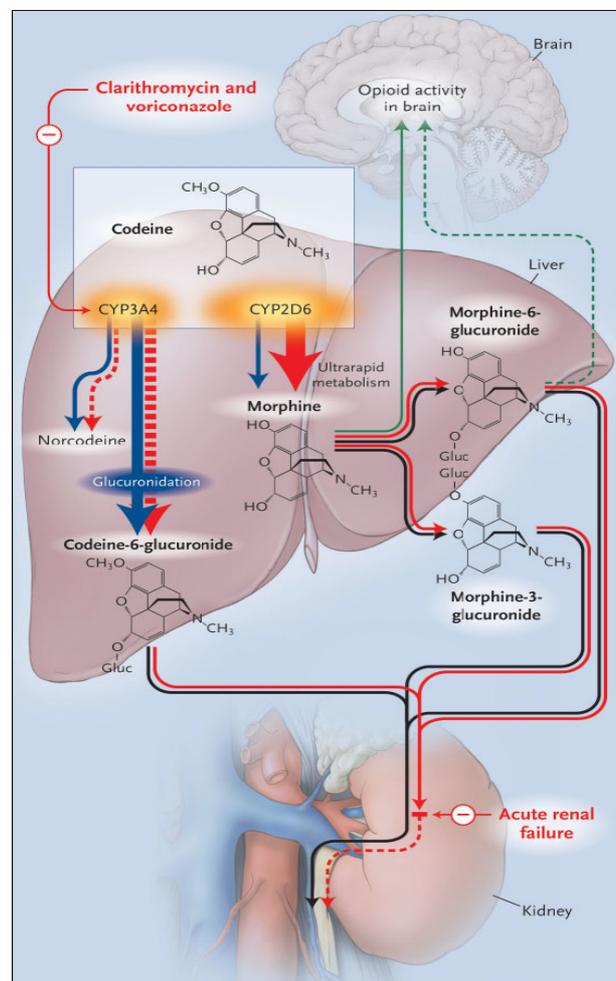
La codeína o metilmorfina es un opiáceo alcaloide natural ampliamente utilizado como analgésico y también como antitusivo en jarabes, soluciones orales y supositorios.

Se metaboliza en el hígado, sufriendo una biotransformación a través del CYP3A4, convirtiéndose en norcodeína y en codeína-6-glucurónido por glucuronidación, que representa el 80% de la conversión, mientras que el 20% restante se metaboliza (desmetilización) a través del isoenzima CYP2D6 a morfina.

Varios estudios realizados en laboratorio, con animales y seres humanos adultos, han demostrado que existe una considerable variabilidad en la farmacocinética y farmacodinámica de la codeína. Dichos estudios también sugieren que los efectos terapéuticos de la codeína, así como la aparición de sus efectos secundarios, son debidos total o mayoritariamente a su metabolismo a morfina.

La morfina y la morfina-6-glucurónido tienen actividad opioide. La eliminación de los glucurónidos se realiza a través del riñón, siendo por lo tanto susceptibles de acumularse en casos de insuficiencia renal. Además, una posible inhibición de CYP3A4 puede desplazar la metabolización al CYP 2D6, como por ejemplo, el tratamiento con claritromicina y voriconazol, provocando a su vez una acumulación de los productos de esta vía (morfina y derivados).

Si un paciente tiene una deficiencia o carece completamente de esta enzima CYP2D6 no obtendrá efectos analgésicos adecuados. Sin Por otro lado, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido existe un mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios con los opiáceos, incluso en dosis bajas, poniendo de manifiesto la importancia del polimorfismo genético en los posibles casos de intoxicación.



El fenotipo ultrarrápido para el CYP 2D6 presenta una distribución geográfica que se puede ver en la tabla 1.

Región geográfica	Metabolizadores ultrarrápidos (%población)
Norte de África	~ 40
Arabia	~20
Oceanía	~26
América	~8
Europa	~2
Asia	~2

Los efectos secundarios más graves de la codeína son, la reducción de los niveles de conciencia y la depresión respiratoria. Además se han descrito casos de miosis, náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, taquicardia, excitación, euforia, alucinaciones, convulsiones, espasmo biliar, oliguria, reacciones alérgicas (prurito, erupción cutánea y edema facial), síncope y mareo.

También se han descrito casos de lactantes⁽¹⁾ que presentaban síntomas de intoxicación por codeína, siendo amamantados con leche materna, cuyas madres esta-

ban siendo tratadas con dicho fármaco para el dolor provocado por la episotomía. Se comprobó que las madres eran metabolizadoras ultrarrápidas, por lo que las concentraciones de morfina alcanzadas en leche materna eran tales que eran capaces de provocar síntomas en el lactante. En el New England Journal of Medicine⁽²⁾ se publicó un caso de intoxicación con codeína utilizado a dosis bajas para tratamiento de la tos, donde peligró la vida del paciente como consecuencia del polimorfismo genético que sufría. En el 2008 se publicó un artículo⁽³⁾ referido a las implicaciones del uso de codeína en pediatría teniendo en cuenta los distintos factores farmacogenéticos: la metabolización enzimática a nivel de citocromo, la actividad de los receptores y los transportadores y el grado de maduración de la barrera hematoencefálica, debiendo ser reconsiderado el uso de este medicamento en esta población. Y en el 2010, el CAMJ⁽⁴⁾ dedica un editorial a la codeína y sus riesgos.

La agencia Británica (MHRA) haciéndose eco de esta situación desaconsejó la utilización de codeína como antitusivo en menores de 18 años en octubre de 2010⁽⁵⁾.

Soluciones orales	Jarabe 6.33mg/5mL	Codeisan (>2 años)
	Solución codeína 10mg/5mL (2 mg/ml)	Toseina, Bisoltus, Histaverin, Fludan codeina, Notusin (>2 años)
	Solución codeína 10mg/5mL en combinación pseudoefedrina y clorferamina	Lasa con codeína (>3 años)
	Solución Codeína (5mg/5ml), drosera, sulfoguayacol, lobelia,...	Pazbronquial (niños, no especifica dosis por edad ni peso)
Comprimidos	Comprimidos 28.7mg codeína	Codeisan
	Comprimidos retard 50 mg codeína	Perduretas codeina
Supositorios	cineol/clorciclizina/codeína/guafenesina	Diminex lactante (2.5 mg) Suspensión temporal de comercialización Diminex infantil (5mg) Diminex adulto (20mg)

Por otro lado, en la base de datos española de Farmacovigilancia (FEDRA) se recogen 75 casos de reacciones adversas relacionadas con la codeína de administración oral y 13 con presentaciones para administración rectal, todas ellas producidas en menores de 12 años, la mayoría de los casos se concentran en menores de 2 años, entre los que 9 casos orales y 6 rectales presentan síntomas que puedan hacer sospechar de intoxicación opiácea.

Estos casos ponen de manifiesto los raros, pero serios efectos adversos que pueden llegar a tener en los niños, la administración de fármacos depresores centrales de la tos, teniendo en cuenta que los recién nacidos tienen un riesgo especial debido a la inmadurez de la barrera hematoencefálica y renal, así como el polimorfismo genético y los posibles errores de medicación.

La codeína es un profármaco, que debido a su farmacocinética puede resultar impredecible en sus efectos. Se han identificado muchos factores genéticos que pueden influir en la velocidad de la metabolización de la codeína a morfina, especialmente, el polimorfismo ocurrido en el citocromo P450 isoenzima CYP 2D6, además de transición de la barrera hematoencefálica y la cinética de los receptores opiáceos.

Todas estas variaciones genéticas pueden tener unas consecuencias clínicas potencialmente graves. La suma de todos estos efectos puede conducir a niveles tóxicos de morfina incluso a dosis convencionales de codeína, particularmente en lactantes, ya que la edad parece ser un factor clave en la susceptibilidad a los efectos adversos de la morfina, posiblemente debido al diferente grado de maduración de la barrera hematoencefálica. Esto, añadido al polimorfismo genético CYP2D6 que puede llevar a la existencia de metabolizadores rápidos o ultrarrápidos, cuya presencia parece asociarse a la étnia, entre otros factores y, la inmadurez de ciertos órganos nos lleva a desaconsejar la utilización de este medicamento en la población lactante, menor de dos años.

Referencias:

1. Koren G et al. "Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother" *Lancet* 2006;368:704.
2. Gasche Y. et al. "Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP 2D6 metabolism". *N Engl J Med* 2004;351:2827-31.
3. Madadi P. and Koren G. Pharmacogenetic insights into codeine analgesia: implications to pediatric codeine use". *Pharmacogenomics* 2008; 9(9): 1267-1284.
4. MacDonald N. and MacLeod S.M. "Has the time come to phase out codeine?". *CMAJ* 2010; 182(17): 1825.
5. MHRA. Oral liquid cough medicines containing codeine: should not be used in children and young people under 18 years. October 2010.

2. SOSPECHA DE HIPONATREMIA SECUNDARIA A ESCITALOPRAM

A propósito de un caso de sospecha de hiponatremia secundaria a escitalopram 10 mg/día, en una paciente de 88 años con síndrome depresivo e insuficiencia congestiva crónica, se pretende recordar que aunque está reacción aparece recogida como rara y de frecuencia desconocida en la ficha técnica y, dado que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) están entre los fármacos de prescripción más consumidos dentro del Sistema Nacional de Salud, un uso tan prevalente de este grupo farmacológico implica que las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia, si son clínicamente relevantes, pueden tener un importante impacto en la salud de la población.

Desde la aparición de los ISRS se han notificado muchos casos de hiponatremia y SIADH secundarios al tratamiento con estos fármacos. Hay casos descritos en la literatura médica de hiponatremia por todos los ISRS que existen actualmente en el mercado. Normalmente la hiponatremia aparece dentro de las primeras semanas de tratamiento con ISRS, no es dosis dependiente y los niveles de sodio se normalizan poco tiempo después de la suspensión del fármaco. La edad avanzada de los pacientes junto al uso de concomitante de diuréticos tiazídicos, aumenta considerablemente el riesgo de presentar este síndrome; más información en el boletín de farmacovigilancia nº 22.

3. MEDICAMENTOS EN CASO DE OLA DE CALOR Acceso al documento completo

1- MEDICAMENTOS SUSCEPTIBLES DE AGRAVAR EL SINDROME DE AGOTAMIENTO-DESHIDRATACION Y EL GOLPE DE CALOR

Medicamentos que provocan alteraciones de la hidratación y electrolitos		Diuréticos, en particular los diuréticos del asa (furosemida, etc)	
Medicamentos susceptibles de alterar la función renal		AINE (inclu. salicilatos >500mg/día, AINE clásicos e inhibid. selectivos de la COX-2) IECA y Antagonistas de los receptores de angiotensina II Sulfamidas Indinavir Aliskireno Anti-aldosteronas En general todos los medicamentos conocidos por su nefrotoxicidad (p.ej., aminoglucósidos, ciclosporina, tacrólimus, contrastes yodados, etc)	
Medicamentos cuyo perfil cinético puede ser alterado por la deshidratación		Sales de litio Antiarrítmicos Digoxina Antiepilépticos Biguanidas y sulfamidas hipoglucemiantes Estatinas y fibratos	
Medicamentos que pueden impedir la pérdida calórica	A nivel central	Neurolépticos Medicamentos serotoninérgicos (antidepresivos imipramínicos e ISRS, triptanos, ciertos opiáceos (dextrometorfano, tramadol))	
	A nivel periférico	Medicamentos con propiedades anticolinérgicas	Antidepresivos imipramínicos Antihistamínicos de primera generación Algunos antiparkinsonianos Algunos antiespasmódicos, en particular aquellos de la esfera urinaria Neurolépticos Disopiramida Pizotifeno Atropina Algunos broncodilatadores (ipratropio, tiotropio) Nefopam
		Vasoconstrictores	Agonistas y amins simpaticomiméticas Algunos antimigrañosos (triptanes y derivados del cornezuelo de centeno, como ergotamina).
		Medicamentos que limitan el aumento del gasto cardíaco	Diuréticos Beta-bloqueadores
	Por modificación del metabolismo basal	Hormonas tiroideas	

2- MEDICAMENTOS QUE PUEDEN INDUCIR UNA HIPERTERMIA (en condiciones normales de temperatura o en caso de ola de calor)

Neurolépticos
Agonistas serotoninérgicos

3- MEDICAMENTOS QUE PUEDEN AGRAVAR LOS EFECTOS DEL CALOR

Medicamentos que pueden bajar la presión arterial	Todos los antihipertensivos Antianginosos
Medicamentos que alteran el estado de vigilia	

Para cualquier duda puede dirigirse a: CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).

C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia. Teléfono: 968 36 66 45/44. Fax: 968 36 59 40

e-mail: ciemps@listas.carm.es

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas.

ISSN: 1135-2647 - D.L.: MU-1834-1993