

BOLETÍN

Número cincuenta y cinco. Julio 2022. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM) DESDE OSABIDE GLOBAL: ACTUALIZACIÓN DEL MÓDULO ALERTAS-RAM

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- ASOCIAR MEDICAMENTOS PARA LA PRESIÓN ARTERIAL CON AINE PUEDE PROVOCAR FRACASO RENAL AGUDO
- USO PROLONGADO DE IBP Y RIESGO DE DIABETES TIPO II
- ESTIMACIÓN DEL TIEMPO PARA BENEFICIARSE DE LA TERAPIA CON BISFOSFONATOS
- INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA Y PANCREATITIS AGUDA
- SÍNDROME DE ABSTINENCIA Y ANTIDEPRESIVOS

3. ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM) DESDE OSABIDE GLOBAL: ACTUALIZACIÓN DEL MÓDULO ALERTAS-RAM

Recientemente, se ha actualizado el módulo-Alertas para la notificación de RAM.

Recordamos los pasos:

1. Se deberá pulsar el botón

Un botón rectangular azul con el texto "Añadir RAM" en blanco.

2. En el Apartado **Observaciones** se deberá registrar la fecha en la que ha empezado la reacción adversa (6/06/2022, por defecto aparecería solo la del registro

Una captura de pantalla de la interfaz de usuario de OSABIDE GLOBAL. En la parte superior, hay una barra azul con el texto "Existen alertas pendientes de migrar - 0" y un botón "Guardar". A la izquierda, hay un menú con "Alertas y alergias paciente", "Alergias 0", "Otras alertas 0" y "RAM 1". A la derecha, hay un formulario con campos para "Fecha de Inicio *" (14/6/2022), "Observaciones *" (6/06/2022. Angioedema asociado a perindolol) y "Caracteres". Un botón "Añadir RAM" está circulado en rojo en la parte superior derecha del formulario.

14/06/2022) y su descripción. Tras ello, pulsar en **Guardar** (arriba a la derecha).

3. Para notificar la RAM a la Unidad de Farmacovigilancia se deberá pulsar sobre el botón 

4. Al pulsarlo, se desplegarán 3 tablas: Historial farmacoterapéutico (HFT), Otros Productos y Reacción.

En el HFT se ha de marcar la casilla del medicamento considerado sospechoso.

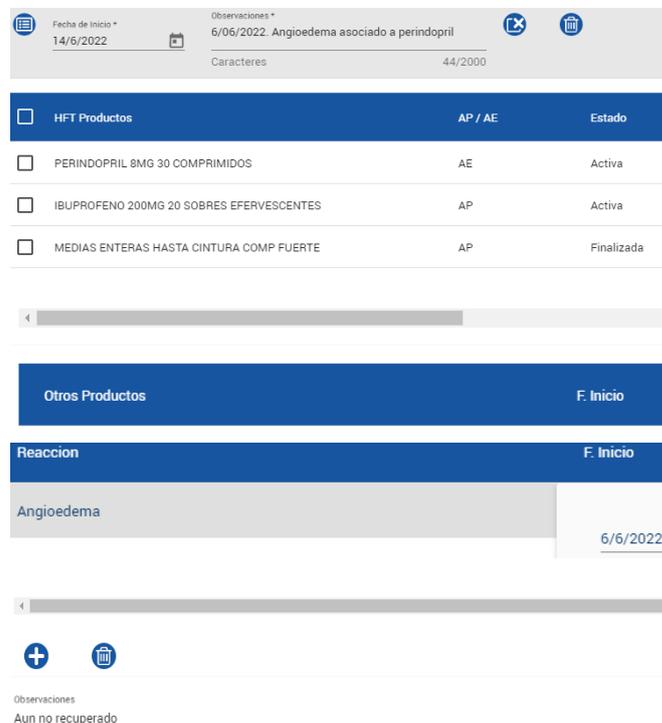
En Otros productos se puede indicar, pulsando en , otros medicamentos que no estén en el HFT.

5. En la Tabla Reacción escribir su descripción y la fecha de inicio. Si hay más de una RAM debe pulsarse de nuevo en .

IMPORTANTE: Para que la ficha de notificación esté completa se deberá indicar:

- Un medicamento causante en el HFT o escribir alguno en la tabla de Otros Productos.
- Una o varias reacciones adversas.

Para FINALIZAR LA COMUNICACIÓN DE LA RAM SE DEBE PULSAR EL BOTÓN **GUARDAR** (arriba a la derecha)



Fecha de inicio * 14/6/2022

Observaciones * 6/06/2022. Angioedema asociado a perindopril

Caracteres 44/2000

HFT Productos	AP / AE	Estado
<input type="checkbox"/> PERINDOPRIL 8MG 30 COMPRIMIDOS	AE	Activa
<input type="checkbox"/> IBUPROFENO 200MG 20 SOBRES EFERVESCENTES	AP	Activa
<input type="checkbox"/> MEDIAS ENTERAS HASTA CINTURA COMP FUERTE	AP	Finalizada

Otros Productos F. Inicio

Reaccion	F. Inicio
Angioedema	6/6/2022

Observaciones Aun no recuperado

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

ASOCIAR MEDICAMENTOS PARA LA PRESIÓN ARTERIAL CON AINE PUEDE PROVOCAR FRACASO RENAL AGUDO

Una reciente publicación (*Leete J, et al. Math Biosci. 2022;347:108809*) confirma que el uso conjunto de un diurético + un inhibidor del sistema de la renina-angiotensina (ISRA) + un antiinflamatorio no-esteroidal (AINE) puede enfrentar al paciente hipertenso a un mayor riesgo de desarrollar un fallo renal agudo (FRA). Este fenómeno se conoce como **“triple whammy”**. Los diuréticos y los inhibidores del SRA, tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II), a menudo se recetan conjuntamente para el tratamiento de la hipertensión, mientras que algunos AINE, como el ibuprofeno, están disponibles sin receta. Por ello, es común el tratamiento simultáneo con los tres fármacos. En un estudio previo, (*Lapi F, et al. BMJ. 2013;346:e8525*), se describió que esta triple asociación incrementó en un 31% el riesgo de FRA en relación a diuréticos e IECA solos.

El estudio actual, que utiliza modelos computacionales, también analiza los factores de riesgo asociados con el efecto de esta triple asociación y sugiere que la **baja ingesta de agua**, la **respuesta miogénica** (es decir, la respuesta refleja de las arterias y arteriolas a los cambios en la presión arterial para mantener el flujo sanguíneo) y la **sensibilidad a los fármacos**, pueden predisponer a los pacientes con hipertensión arterial a desarrollar FRA asociado a

la **triple whammy**. Durante el tratamiento triple, la respuesta miogénica juega un papel más importante de lo habitual en la regulación del ritmo de filtración glomerular (RFG). Se presupone que las personas con una respuesta miogénica alterada pueden ser particularmente susceptibles al FRA asociado a **triple whammy**. Además, el aumento de la sensibilidad a los medicamentos o la baja ingesta de agua pueden ser factores predisponentes.

Según los autores, en ausencia de factores de riesgo adicionales, no hubo indicios de un riesgo elevado de FRA cuando se combinan un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y un AINE. Por el contrario, cuando se combinan un inhibidor de la ECA, un diurético y un AINE, los mecanismos reguladores críticos de la presión arterial y el ritmo de filtración glomerular (RFG) se interrumpen simultáneamente. De acuerdo con el modelo, en todos los pacientes el tratamiento triple reduce el RFG más que los tratamientos simples o dobles. Sin embargo, en todos los pacientes el volumen de orina y el RFG no caen lo suficiente como para desencadenar un FRA. Esto explica el hecho de que solo una fracción de los pacientes desarrollan FRA después del tratamiento triple. Por lo tanto, los pacientes hipertensos pueden soportar el tratamiento triple, en ausencia de estos factores agravantes, según los investigadores.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) actúan inhibiendo la H⁺/K-ATPasa presente en las células parietales de la mucosa gástrica, de este modo se inhibe la secreción ácida por parte de las células gástricas. Actualmente constituyen el tratamiento de elección en distintas afecciones como el reflujo gastroesofágico, el esófago de Barrett o la úlcera péptica. Además, también se asocian a la terapia con AINE para prevenir posibles episodios de hemorragia gastrointestinal. Debido a su eficacia y a la introducción de sus genéricos en el mercado, su consumo se ha incrementado hasta convertirse en uno de los diez fármacos más utilizados en el mundo.

Basándose en la reducción de la acidez gástrica producida por los IBP, y tras observarse en varios estudios realizados con humanos que la secreción de insulina aumenta con la hipergastrinemia moderada, se realizó un estudio observacional de cohortes retrospectivo para evaluar si los IBP reducían el riesgo de desarrollar diabetes tipo II. Este estudio encontró que, en pacientes con enfermedad gastrointestinal alta tratados con IBP, el riesgo de desarrollar diabetes tipo II se reducía un 20% (*Lin HC, et al. Medicine (Baltimore). 2016, 95:e4195*).

Posteriormente, se ha postulado que el uso de IBP podría aumentar el riesgo de desarrollar diabetes tipo II por diversos mecanismos como la alteración de la microbiota intestinal, la hipomagnesemia, la reducción del factor de crecimiento similar a la insulina I, o la activación del receptor X del pregnano.

En octubre de 2021 se publicó un metanálisis que incluía tres estudios de cohortes con 244.439 participantes, que no encontró asociación estadísticamente significativa entre el uso de los IBP y el riesgo de desarrollar diabetes II, aunque los autores reconocieron deficiencias metodológicas y un alto grado de heterogeneidad que no ofrecían evidencia suficiente (*Peng CC, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2021, 106:3354-3366*).

Recientemente, se han publicado dos estudios observacionales que relacionan tanto el uso regular y prolongado de IBP como la dosis administrada, con el aumento del riesgo de desarrollar diabetes tipo II. El primero se trata de un estudio de cohortes llevado a cabo en Países Bajos que incluyó 10.696 individuos mayores de 45 años. Los sujetos se distribuyeron en tres cohortes y se excluyeron aquellos que padecían diabetes o que estaban en trata-

miento con IBP al comienzo del estudio. Los datos se obtuvieron tanto por entrevistas personales como por base de datos, y se consideró la adherencia al tratamiento en la exposición al fármaco. También analizaron distintos biomarcadores relacionados con los niveles de magnesio y la homeostasis de la glucosa, con el fin de investigar posibles mecanismos que justificaran esta asociación. Los autores concluyeron que el riesgo de desarrollar diabetes aumenta con la dosis de IBP (HR 1.88, IC 95% 1,29-2,75) y la duración del tratamiento (HZ 1,49, IC 95% 1,14-1,95). Tras el ajuste por índice de masa corporal, hipertensión, hábito de fumar, consumo de alcohol, actividad física y nivel educativo, el riesgo también se incrementó (HR 1,69, IC 95% 1,36-2,10). Además, encontraron que la hipomagnesemia y el péptido similar al glucagón tipo 1 podrían contribuir a la desregulación glucémica (*Czarniak P, et al. Br J Clin Pharmacol. 2022, 88:2718-2726*).

El segundo se trata de un estudio caso-control anidado en una cohorte que se realizó en Italia. En él se estudió la exposición a los IBP en términos de duración y adherencia al tratamiento, con datos de la población general obtenidos de las bases de datos del servicio nacional de salud. Se seleccionaron 777.420 pacientes mayores de 40 años que comenzaron el tratamiento con IBP entre el 2010 y el 2015, y se realizó un seguimiento hasta que se desarrollara diabetes, falleciera, emigrara o hasta el 31/08/2020. La estimación del riesgo se ajustó por duración del tratamiento, tratamientos concomitantes, hospitalizaciones previas, y tipo de IBP. Se hizo también un análisis estratificado de los resultados por edad, sexo y estado clínico. Se concluyó que el riesgo de desarrollar diabetes con el uso de IBP aumenta especialmente en exposiciones superiores a dos años, en individuos jóvenes (40-65 años) (OR 1,74, IC 95% 1,62-1,86) y en pacientes con situación clínica complicada (OR 2,47, IC 95% 2,08-2,93). Además, el riesgo asociado a cada IBP estudiado fue similar, por lo que se sugirió que podría tratarse de un efecto de clase (*Ciardullo S, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2022, dgac231*).

Si se confirmaran estos hallazgos, podría tener implicaciones importantes tanto para la salud pública como para la práctica clínica, debido al alto número de pacientes en tratamiento con IBP y la influencia de la diabetes sobre la morbilidad y la mortalidad relacionadas con las complicaciones micro y macro vasculares.

ESTIMACIÓN DEL TIEMPO PARA BENEFICIARSE DE LA TERAPIA CON BISFOSFONATOS

La decisión clínica de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis requiere equilibrar los efectos adversos a corto plazo (como la irritación gastroesofágica o el dolor musculoesquelético intenso) con los beneficios a largo plazo en la reducción de posibles fracturas. Recientemente, se ha publicado un meta-análisis de 10 ensayos clínicos con datos de 23.384 mujeres post-menopáu-

sicas con un diagnóstico de osteoporosis, definida como la existencia de una fractura vertebral o una densidad mineral ósea con T-Score $\leq -2,50$, cuyo objetivo fue evaluar el tiempo necesario para beneficiarse del tratamiento con bisfosfonatos para la prevención de fracturas no vertebrales y otras fracturas. Los bisfosfonatos incluidos fueron alendronato, risedronato y zoledronato.

La variable principal fue el tiempo necesario para alcanzar 3 umbrales de reducción absoluta de riesgo (RAR) (0,002, 0,005, y 0,010) para la primera fractura no vertebral. Las variables secundarias incluyeron el tiempo hasta 4 umbrales de reducción de riesgo (0,001, 0,002, 0,005, y 0,010) para primera fractura de cadera, primera fractura vertebral clínica y cualquier fractura clínica. La media de edad de los pacientes varió de 63 a 74 años y el seguimiento fue de 12 meses a 4 años.

Los autores encuentran que es necesario tratar 12,4 meses con bisfosfonatos para prevenir una fractura no vertebral por 100 mujeres con osteoporosis con una RAR de 0,010. Además, 200 mujeres posmenopáusicas (RAR 0,005) con osteoporosis necesitarían recibir terapia con bisfosfonatos durante 20,3 meses para prevenir 1 fractura de cadera, 12,1 meses para prevenir una fractura vertebral clínica, y 7,7 meses para prevenir cualquier fractura clínica. (Deardorff WJ, et al. *JAMA Intern Med.* 2022, 182:33-41).

INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA Y PANCREATITIS AGUDA

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), se utilizan como primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Los IECA y ARA-II se han asociado con un incremento del riesgo de pancreatitis, sin embargo, la evidencia de esta asociación se limita a escasos estudios observacionales, con importantes deficiencias metodológicas y a la publicación de casos. Recientemente, se ha publicado un estudio de cohortes poblacional cuyo objetivo fue analizar si los IECA y ARA-II se asocian con pancreatitis aguda, comparados con los antagonistas de calcio dihidropiridínicos (ACd). El estudio se realizó en la base de datos CPRD (*Clinical Practice Research Datalink*) de Reino Unido.

Los IECA se asociaron con un incremento de riesgo de pancreatitis aguda, comparados con los ACd (64,3 vs 45,2

por 100.000 personas-años, respectivamente; HR 1,45, 95% CI 1,15–1,83). El riesgo fue mayor entre 12-24 meses de tratamiento. El número necesario para producir daño después de 2 y 5 años de tratamiento fue 2.438 y 1.019, respectivamente. Por otro lado, los ARA-II no se asociaron con este riesgo, comparados con los ACd (40,1 vs 47,6 per 100.000 personas-años, respectivamente; HR 0,88, 95% CI 0,60–1,31).

En general, la asociación de pancreatitis con los IECA debe equilibrarse con la baja mortalidad de los pacientes con pancreatitis aguda y los beneficios clínicos conocidos de los IECA en el tratamiento de la hipertensión. Sin embargo, aunque en este estudio el número necesario para producir daño es alto y el incremento del riesgo de pancreatitis aguda es modesto, los clínicos deben ser conscientes de esta potencial asociación dada la alta prevalencia y el tratamiento prolongado de estos fármacos para la hipertensión. (Rouette J, et al. *Drug Saf.* 2022, 45:65-74).

SÍNDROME DE ABSTINENCIA Y ANTIDEPRESIVOS

Numerosos estudios respaldan la aparición de síndrome de abstinencia, con síntomas físicos y psiquiátricos, después de la suspensión o reducción de la dosis de los antidepresivos. Una revisión sistemática menciona que afectaría en promedio al 56% de los pacientes tratados, con un 46% con síntomas graves (Davies J, et al. *Addict Behav.* 2019, 97:111-121).

Un estudio realizado en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS (VigiBase®), cuyo objetivo fue comparar el riesgo de notificar un síndrome de abstinencia en pacientes tratados con antidepresivos de semivida corta frente a los tratados con antidepresivos de semivida larga, encontró que los de semivida corta se asociaron con un mayor riesgo de notificar un síndrome de abstinencia (ROR 5,38; 95% CI

5,16–5,61). Además, el riesgo era mayor para los pacientes de edades comprendidas entre 18-44 años (ROR 6,88; 95% CI 6,17–7,62), mujeres (ROR 1,38; 95% CI 1,33–1,43) y pacientes tratados con paroxetina, desvenlafaxina, venlafaxina y duloxetina. Por otro lado, vortioxetina y agomelatina se asociaron con el menor riesgo de notificar un síndrome de abstinencia.

Dentro de los antidepresivos de semivida corta (≤ 24 h) se incluyeron: paroxetina, fluvoxamina, duloxetina, venlafaxina, milnacipran, desvenlafaxina, reboxetina, mianserina y agomelatina. Los antidepresivos de semivida larga (> 24 h) fueron: citalopram, escitalopram, sertralina, fluoxetina, mirtazapina y vortioxetina. (Quilichini JB, et al. *J Affect Disord.* 2022, 297:189-193).

ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

Señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos.

La lista completa se puede consultar en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Vacuna de ARNm contra la COVID-19 – Spikevax®) – Síndrome de extravasación capilar	Se han notificado algunos casos de exacerbación del síndrome de extravasación capilar en los primeros días después de la vacunación con Spikevax.
El PRAC no encuentra relación entre las vacunas de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty® y Spikevax®) y la amenorrea	El PRAC ha evaluado todos los datos disponibles, incluida la revisión de la literatura y los casos de amenorrea notificados a EudraVigilance después de la administración de Comirnaty® y Spikevax® y ha concluido que no hay evidencia suficiente para establecer una asociación causal entre estas vacunas y la amenorrea.
El PRAC continua evaluado los casos de sangrado menstrual abundante con las vacunas de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty® y Spikevax®).	El PRAC continua con la evaluación de esta señal de seguridad y ha solicitado a los titulares de autorización de comercialización una revisión acumulada actualizada de los casos de sangrado menstrual abundante, caracterizados por un aumento del volumen y/o duración de los períodos menstruales asociados con estas vacunas.
Alemtuzumab – Vitiligo	Se ha descrito vitiligo como «poco frecuente» (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) con alemtuzumab.

REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Los enlaces a los vídeos explicativos (euskera, castellano) del procedimiento de registro y notificación de RAM en Osabide Global son:

[Notificación de sospechas de las reacciones adversas a medicamentos a través de Osabide Global](#)

[Medikamentuek ustez erangindako kontrako erreakzioak Osabide Globalen bidez jakinaraztea](#)

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**
Teléfono: 94 400 7070 • Fax: 94 400 7103
Email: farmacovigilancia@osakidetza.eus



BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia