

SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS: SEÑALES Y ALERTAS GENERADAS EN 2017-2018

SUMARIO

- Introducción
- Fármacos ampliamente utilizados durante décadas, ¿riesgos no bien definidos?
 - Metamizol y riesgo de agranulocitosis
 - Hidroclorotiazida y cáncer de piel
 - Quinolonas y fluoroquinolonas: nuevas restricciones de uso
- Procesos de fabricación e impurezas: sartanes y nitrosaminas
- Fármacos preventivos y balance beneficio/riesgo incierto. Denosumab (Prolia®, ▼Xgeva®): osteonecrosis del conducto auditivo externo, fracturas postratamiento (efecto rebote) y riesgo de nuevas neoplasias malignas primarias
- Fármacos para el dolor: en algunos casos más problemas que soluciones
 - Fentanilo de liberación inmediata: riesgo de hiperalgesia, abuso y dependencia
 - Gabapentina: depresión respiratoria sin uso concomitante de opioides. Riesgo de uso indebido
- Antidiabéticos con nuevas dianas terapéuticas
 - Inhibidores de SGLT2: riesgo de gangrena de Fournier y pancreatitis
 - Antidiabéticos y riesgo de cáncer de vías biliares
- Otras comunicaciones de seguridad:
 - Epoetinas humanas: advertencia sobre reacciones adversas cutáneas graves
 - Trastuzumab: recomendaciones de monitorización cardíaca
 - Azitromicina: aumento de la tasa de recaídas de neoplasias hematológicas y mortalidad en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas
 - Finasterida: notificaciones de depresión y pensamientos suicidas
 - Febuxostat: aumento del riesgo de muerte cardiovascular

INTRODUCCIÓN

Nuestro boletín publica bienalmente un número monográfico sobre las alertas y señales de seguridad de medicamentos, conscientes de la importancia de la farmacovigilancia, ya que el perfil de seguridad de los nuevos medicamentos en el momento de su comercialización no es bien conocido. Los ensayos previos a la autorización de nuevos fármacos no se diseñan para detectar efectos adversos y, además, tanto la población en la que se indican los nuevos medicamentos como las condiciones de uso en la práctica clínica habitual difieren bastante de las de los ensayos clínicos. De hecho, como nos recuerda el Butlletí Groc, "Un fármaco de comercialización reciente es una hipótesis. Tener prisa por prescribirlo puede perjudicar la salud"¹.

Por otra parte, en los últimos meses nos han sorprendido varias alertas sobre fármacos ampliamente utilizados durante décadas y con un perfil beneficio-riesgo bastante bien conocido (hidroclorotiazida, metamizol). Estas notificaciones son las primeras de un nuevo tiempo, en el que la expansión de las bases de datos, que permiten analizar grandes volúmenes de información, va a favorecer la generación de señales y alertas sobre un elevado número de medicamentos².

Ante esta avalancha de información sobre la seguridad de medicamentos nuevos y antiguos, es clave recordar que los efectos adversos graves de los medicamentos son un problema cada día más frecuente debido a la creciente polimedición y a la inadecuación de los tratamientos, entre otras causas. Hasta en un 30-50% de los casos, el medicamento que provoca un efecto adverso no estaba indicado, no era necesario o había sido prescrito a dosis inadecuadas o sin tener en cuenta posibles interacciones graves. Por tanto, una prescripción de fármacos más prudente, podría prevenir una parte muy importante de la yatrogenia¹.

Tras esta llamada a la prudencia en la prescripción, en este boletín queremos destacar algunas señales y alertas relacionadas con la seguridad de los medicamentos que se han generado a lo largo de los años 2017 y 2018.

Bibliografía:

1. Farmacovigilancia en Europa: ¿protege realmente a los pacientes? *Butlletí Groc* 2017; 30 (2): 9-14. (Accedido el 16/1/2019).
2. Farmacovigilancia, ¿quo vadis? *Boletín Farmacovigilancia Euskadi* 2018;45. (Accedido el 16/1/2019).

FÁRMACOS AMPLIAMENTE UTILIZADOS DURANTE DÉCADAS, ¿RIESGOS NO BIEN DEFINIDOS?

METAMIZOL Y RIESGO DE AGRANULOCITOSIS

La notificación reciente al Sistema Español de Farmacovigilancia de casos de agranulocitosis asociados con el uso de metamizol, particularmente en pacientes de origen británico, ha motivado la revisión por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de la situación de este fármaco y la publicación de una nota informativa con recomendaciones de uso¹.

La aparición de agranulocitosis o de neutropenia por metamizol es conocida desde 1946 y, aunque de frecuencia muy baja, es una reacción grave, de tipo inmunológico, que puede llegar a producir la muerte del paciente^{1,2}.

Aunque se ha discutido desde hace años sobre una mayor susceptibilidad para la agranulocitosis en la población del norte de Europa y se han estudiado ciertos factores genéticos, con la información disponible no se puede descartar ni confirmar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas específicas¹. Sin embargo, cuando se han analizado las diferencias geográficas en la incidencia de agranulocitosis se ha concluido que la dosificación y la duración del tratamiento y los tratamientos concomitantes podrían explicar en parte esa diferencia en el riesgo³.

Un estudio epidemiológico catalán, realizado entre los años 1980 y 2001, estimó una incidencia de agranulocitosis de 0,56 casos (0,4-0,8) por millón de habitantes/año, cifra muy inferior a la incidencia aportada por un estudio sueco en el que se observó un caso por cada 1.439 prescripciones^{2,3}. Datos registrados en Grecia estiman un caso de agranulocitosis por cada 133.000 a 466.000 tratamientos. En Alemania, durante el periodo comprendido entre los años 1990 y 2012, el consumo de metamizol se multiplicó por 7, pasando de 20 a 140 millones de dosis diarias definidas (DDD), mientras que las notificaciones de agranulocitosis aumentaron de 10 a 50².

El número de casos de agranulocitosis asociada a metamizol notificados a la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV ha permanecido constante durante los últimos años (2-3 casos/año en el periodo 1992-2018) (Notificación de la Unidad de Farmacovigilancia).

La información de los casos notificados en España indica que su número se ha incrementado en los últimos años de forma paralela al aumento de su consumo¹. Los datos disponibles no posibilitan el cálculo de la incidencia de su aparición y es probable que exista una importante infranotificación, al ser una reacción adversa conocida. En cambio, es importante señalar que los datos confirman el mayor riesgo en pacientes de edad avanzada, algo ya conocido, y en tratamientos de duración superior a una semana¹.

La nota informativa¹ ha suscitado cierto debate, al entender que limita el uso de este fármaco considerado una alternativa válida en pacientes intolerantes a AINE, en ancianos y como alternativa a la utilización de analgésicos opioides. Sin embargo, las recomendaciones emitidas son una oportunidad para usar este fármaco de forma más segura y prudente¹:

- Antes de prescribir metamizol, llevar a cabo una anamnesis detallada para evitar su uso en pacientes con factores de riesgo de agranulocitosis (antecedentes de reacciones de hipersensibilidad o hematológicas a metamizol, pacientes en tratamiento con inmunosupresores o con medicamentos que puedan producir agranulocitosis*).
- Utilizar metamizol solo para tratamientos de corta duración (7 días como máximo) a las dosis mínimas eficaces. Si es necesario un tratamiento prolongado, realizar controles hematológicos periódicos, incluyendo fórmula leucocitaria.
- Adoptar especial precaución en pacientes de edad avanzada.
- No utilizar metamizol en pacientes en los que no sea posible realizar controles (p.ej. población flotante, como los turistas).
- Vigilar la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis. Informar al paciente de que, en tal caso, interrumpa el tratamiento.

* Otros fármacos típicamente relacionados con agranulocitosis son: fármacos antitiroideos, clozapina, penicilina G, procainamida, rituximab, sulfasalazina, ticlopidina⁴.

Bibliografía:

1. [Nota Informativa MUH \(FV\), 15/2018](#). Metamizol y riesgo de agranulocitosis. AEMPS. (Accedido el 16/1/2019).
2. Shah RR. Metamizole (dypirone)-induced agranulocytosis: [Does the risk vary according to ethnicity?](#) *J Clin Pharm Ther.* 2019; 44:129-33. (Accedido el 16/1/2019).
3. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte J. Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;60: 821-829. (Accedido el 16/1/2019).
4. Coates TD. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. [UpToDate®](#), Newburger P(Ed). (Accedido el 16/1/2019).

HIDROCLOROTIAZIDA Y CÁNCER DE PIEL

La AEMPS ha publicado en octubre de 2018 una [nota informativa](#)¹ y una [comunicación a profesionales](#)² en las que alerta sobre la posible asociación entre el uso prolongado de hidroclorotiazida (HCTZ) y la aparición de cáncer cutáneo no melanocítico (carcinoma basocelular y espinocelular), según datos de dos estudios epidemiológicos daneses.

Se ha observado que en pacientes expuestos a HCTZ, con dosis acumuladas de 50.000 mg o superiores (el equivalente al uso diario de 12,5 mg de HCTZ durante aproximadamente 11 años) el riesgo de carcinoma basocelular se incrementa en 1,3 veces y el riesgo de carcinoma espinocelular en 4 veces¹. Se postula que el efecto fotosensibilizante de la HCTZ podría actuar como posible mecanismo causal².

Las tasas de incidencia estimadas de cáncer cutáneo no melanocítico dependen en gran medida de los fenotipos de piel y varían según las diferentes regiones de Europa. En España, la incidencia de carcinoma basocelular se estima en 253/100.000 personas/año y la incidencia de carcinoma espinocelular en 38/100.000 personas/año¹.

La AEMPS está llevando a cabo un estudio con objeto de obtener información sobre esta asociación en la población española. Hasta disponer de esta información, la AEMPS recomienda a los profesionales que revalúen el uso de HCTZ en pacientes con antecedentes de cáncer cutáneo no melanocítico, que vigilen las lesiones cutáneas existentes o la aparición de otras nuevas, y en ese caso, solicitar valoración especializada. Además, deben informar a sus pacientes del riesgo de exposición excesiva al sol o rayos UV, y recomendar el uso de medidas fotoprotectoras¹.

Como alternativa a la HCTZ, contamos con clortalidona e indapamida, que disponen de sólida evidencia en la prevención de enfermedad cardiovascular, si bien el principal inconveniente en la práctica es la casi inexistencia de combinaciones con otros fármacos antihipertensivos. El estudio observacional danés en el que se basan los datos del aumento de riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico no incluyó la clortalidona, pero sí indapamida, con la que no se encontró esta asociación³.

Bibliografía:

1. [Nota Informativa MUH \(FV\), 13/2018](#). Hidroclorotiazida: el uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico. AEMPS. (Accedido el 16/1/2019).
2. Hidroclorotiazida: riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas). [Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Octubre 2018](#). (Accedido el 16/1/2019).
3. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottgard A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. [J Am Acad Dermatol. 2018;78:673-681](#). (Accedido el 16/1/2019).

QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO

Tras evaluar los efectos adversos graves incapacitantes y potencialmente irreversibles a nivel musculoesquelético y del sistema nervioso asociados a las quinolonas y fluoroquinolonas (tendinopatía con una incidencia cuatro veces superior de ruptura del tendón de Aquiles frente a la población general, debilidad muscular, neuropatía periférica, disfunción autónoma, trastornos del sueño, disfunción cognitiva y trastornos psiquiátricos) y puesto que existen otras alternativas terapéuticas, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha emitido las siguientes recomendaciones^{1,2}:

- No prescribir quinolonas ni fluoroquinolonas:
 - para el tratamiento de infecciones leves o autolimitadas.
 - en la profilaxis de la diarrea del viajero o de las infecciones recurrentes de vías urinarias bajas.
 - a pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves asociadas a estos antibióticos.
- Utilizarlas en el tratamiento de infecciones leves o moderadamente graves exclusivamente cuando otros antibióticos recomendados no resulten eficaces o no sean tolerados.
- Tener en cuenta que los pacientes de edad avanzada, trasplantados o en tratamiento con corticoides presentan un mayor riesgo de sufrir lesiones tendinosas
- Indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con este tipo de antibióticos y acudan al médico en caso de que se presenten reacciones adversas de tipo musculo-esquelético o del sistema nervioso.

Por otra parte, el riesgo de aneurisma y disección aórtica asociado a fluoroquinolonas sistémicas e inhaladas es de aproximadamente el doble en los pacientes tratados con fluoroquinolonas sistémicas en comparación con los que no toman ningún antibiótico o toman amoxicilina, siendo mayor en las personas de edad avanzada^{3,4}.

Moxifloxacino presenta un mayor riesgo que otras quinolonas de producir necrólisis epidérmica tóxica. En el año 2008, la AEMPS emitió una nota alertando de las alteraciones hepáticas y cutáneas graves asociadas a su uso⁵.

Bibliografía:

1. [Nota Informativa MUH \(FV\), 14/2018](#). Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso. AEMPS. (Accedido el 16/1/2019)
2. Notas sobre medicamentos. Fluoroquinolonas: efectos adversos graves, incapacitantes y persistentes. [Boletín Farmacovigilancia Euskadi. 2018;46](#). (Accedido el 16/1/2019)
3. Roturas tendinosas y otras alteraciones graves del colágeno causadas por quinolonas. [Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya Vol. 14, nº 3, mayo - junio 2016](#). (Accedido el 16/1/2019)
4. Fluoroquinolonas de administración sistémica: riesgo de aneurisma y disección aórtica. [Comunicación a profesionales sanitarios. Octubre 2018](#). (Accedido el 16/1/2019)
5. [Nota Informativa MUH \(FV\), 4/2008](#). Moxifloxacino (Actira®, Proflox®, Octegra®): Riesgo de alteraciones hepáticas y reacciones cutáneas graves. (Accedido el 16/1/2019)

PROCESOS DE FABRICACIÓN E IMPUREZAS: SARTANES Y NITROSAMINAS

Desde julio de 2018, la AEMPS ha ordenado en varias ocasiones la retirada de ciertos lotes de medicamentos que contienen valsartán debido a la detección de N-Nitrosodimetilamina (NDMA) y N-Nitrosodietilamina (NDEA), impurezas que, como el resto de N-nitrosaminas, son probablemente carcinogénicas en humanos

según la clasificación de la IARC (International Agency for Research on Cancer)^{1,2}. En una evaluación preliminar², la EMA estima que podría aparecer un caso extra de cáncer por cada 5.000 pacientes que hayan tomado alguno de los medicamentos afectados por la alerta (en el caso de valsartán, a la dosis más alta: 320 mg/día), diariamente, durante 7 años. Esta estimación es un riesgo teórico extrapolado a partir de estudios en animales.

El origen de estas impurezas parece que se halla en modificaciones introducidas en el proceso de fabricación de algunos productores desde 2012 (modificaciones autorizadas y aprobadas por la EMA). Debido a que las N-nitrosaminas solo se pueden detectar si se investigan de forma específica, la EMA³ inició una evaluación de los sartanes, también denominados ARA-II, que comparten el anillo tetrazol (candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán y valsartán) en cuya síntesis parece que se producen las impurezas bajo determinadas condiciones. A raíz de esta evaluación, en enero y febrero de 2019⁴ la AEMPS ha ordenado la retirada de algunos lotes de irbesartán debido a la presencia de N-nitrosaminas en niveles superiores a los permitidos. En Estados Unidos se han retirado algunos lotes de losartán por este mismo problema⁵.

La evaluación ha finalizado en febrero de 2019⁶ y concluye que los laboratorios fabricantes deben revisar sus procesos de fabricación y establecer ensayos para detectar cantidades mínimas de estas sustancias. Se habilita un periodo de dos años para realizar cambios en los procesos de fabricación y se han establecido unos límites temporales de exposición a nitrosaminas basados en la ingesta diaria admisible, 96 nanogramos/día para NDMA y 26,5 nanogramos/día para NDEA. Tras este periodo, los fabricantes deberán demostrar que los medicamentos no tienen niveles cuantificables de estas impurezas, descartando aquellos productos que contengan incluso niveles menores de NDEA o NDMA (<0,03 partes por millón).

Bibliografía:

1. [Nota informativa ICM \(CONT\), 8/2018](#). Retirada del mercado de algunos lotes de medicamentos que contienen valsartán. AEMPS. (Accedido el 16/1/2019)
2. [Nota informativa AEMPS, 13/2018](#). Actualización de la información de los medicamentos con valsartán retirados del mercado. AEMPS. (Accedido el 16/1/2019)
3. [EMA](#). Angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group (Accedido el 31/1/2019)
4. [Nota informativa ICM \(CONT\), 1/2019](#). Retirada de lotes de irbesartán. AEMPS. (Accedido el 26/02/2019)
5. [FDA updates on angiotensin II receptor blocker \(ARB\) recalls including valsartan, losartan and irbesartan](#). (Accedido el 24/1/2019)
6. [Nota informativa 4/2019](#). Presencia de nitrosaminas en los medicamentos denominados "sartanes". Conclusión de la revisión de la Agencia Europea de Medicamentos. AEMPS. (Accedido el 26/02/2019)

FÁRMACOS PREVENTIVOS Y BALANCE BENEFICIO/RIESGO INCIERTO

DENOSUMAB (PROLIA®, ▼XGEVA®): OSTEONECROSIS DEL CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO, FRACTURAS POSTTRATAMIENTO (EFECTO REBOTE) Y RIESGO DE NUEVAS NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMARIAS

El boletín de mayo de 2017 de la AEMPS incluye la notificación de casos de **osteonecrosis del conducto auditivo externo** asociados al uso de denosumab (anticuerpo monoclonal autorizado en osteoporosis y en neoplasias con afectación ósea)¹. El mecanismo se considera similar al de la osteonecrosis mandibular (ver [Infac 2017;25\(4\)](#)) y entre los posibles factores de riesgo se incluyen el uso de esteroides, la quimioterapia y/o factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Se debe tener en cuenta la posibilidad de osteonecrosis en pacientes que toman denosumab y presentan síntomas auditivos como infecciones crónicas de oído.

Por otra parte, el Butlletí Groc recoge las alertas (2016, 2017 y 2018) de la agencia de medicamentos suiza acerca del riesgo de **fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento** con denosumab (Prolia®, ▼Xgeva®)². Este efecto rebote se caracteriza por un aumento de la incidencia de fracturas vertebrales múltiples, acompañadas de aumento de los marcadores de recambio óseo y de una rápida reducción de la densidad mineral ósea. A diferencia de los bisfosfonatos, el denosumab no se incorpora a la matriz ósea, por lo que, tras la interrupción del tratamiento, la resorción ósea no permanece suprimida. No se conoce bien si la duración del tratamiento con denosumab y el tratamiento previo con bisfosfonatos afectan al riesgo de fractura. Se ha sugerido que, al cabo de 16 meses tras la última inyección de denosumab, la incidencia de fractura vertebral podría acercarse al 15%³.

A pesar de que se ha propuesto no detener el tratamiento sin considerar un tratamiento alternativo, como un bisfosfonato potente (ácido zoledrónico, alendronato), con la intención de minimizar el efecto rebote, la eficacia y la seguridad de esta medida no han sido demostradas².

Para finalizar, en los ensayos clínicos de ▼Xgeva® (indicado en procesos oncológicos a dosis de 120 mg cada cuatro semanas) realizados en pacientes con neoplasias malignas avanzadas, se ha observado una incidencia acumulada de **nuevas neoplasias primarias** del 1,1% al año en los pacientes tratados con ▼Xgeva® (denosumab) en comparación con el 0,6% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico. La información sobre este riesgo se ha comunicado a los profesionales sanitarios en mayo de 2018⁴.

En los últimos boletines sobre alertas de seguridad (*Infac* 2017;25(4), 2015;23(3), 2013;21(1)) hemos incluido varias alertas sobre los fármacos para la osteoporosis. Se trata de medicamentos ampliamente utilizados, con beneficios inciertos y riesgos poblacionales no desdeñables, ni del todo conocidos. Las actividades preventivas, como la utilización de fármacos para la osteoporosis, deberían tener un balance beneficio-riesgo claramente favorable e indicarse en la población realmente candidata a las mismas, revaluando periódicamente su beneficio.

Bibliografía:

1. Denosumab y osteonecrosis del conducto auditivo externo. *Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano*. Mayo 2017. (Accedido el 16/1/2019).
2. Denosumab: efecto rebote y otros efectos indeseados graves. *Butlletí groc* 2018;31(3):13-17. (Accedido el 16/1/2019).
3. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E. Underestimation of vertebral fractures after denosumab discontinuation. *J Bone Miner Res*. 2018;33(3):547. (Accedido el 16/1/2019).
4. ▼XGEVA® (denosumab): riesgo de nuevas neoplasias malignas primarias. *Comunicación a profesionales sanitarios*. Mayo 2018. (Accedido el 16/1/2019).

FÁRMACOS PARA EL DOLOR: EN ALGUNOS CASOS MÁS PROBLEMAS QUE SOLUCIONES

FENTANILO DE LIBERACIÓN INMEDIATA: RIESGO DE HIPERALGESIA, ABUSO Y DEPENDENCIA

El fentanilo es un analgésico opioide que, en sus presentaciones de liberación inmediata (comprimidos sublinguales y bucales, formas sólidas orales con aplicador, película bucal, aerosol nasal), está indicado para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico en adultos que ya están recibiendo de forma crónica otro opioide.

El consumo estatal de fentanilo de liberación inmediata se ha duplicado entre los años 2010 y 2016. Por otra parte, casi el 60% de los casos de abuso y/o dependencia notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia se refieren a pacientes en los que el fentanilo de liberación inmediata se utilizó para indicaciones no contempladas en la ficha técnica, en algunos casos durante periodos prolongados¹. Las guías no recomiendan su utilización en dolor crónico no oncológico².

Con el fin de minimizar el riesgo de abuso y/o dependencia, la AEMPS, en su nota informativa 5/2018, recomienda¹:

- Respetar las condiciones de autorización de las formas de fentanilo de liberación inmediata, cuya indicación autorizada es el dolor irruptivo de origen oncológico tratado con un analgésico opioide de base.
- Valorar la necesidad del tratamiento y el uso de otras alternativas terapéuticas en pacientes que ya estén en tratamiento con fentanilo de liberación inmediata para dolor no oncológico. En estos pacientes se puede evaluar su potencial de abuso según los cuestionarios disponibles para ello.

La AEMPS informa³ sobre la inclusión del riesgo de hiperalgesia en la ficha técnica y el prospecto de todos los fentanilos de liberación inmediata, a raíz de la notificación de varios casos. La hiperalgesia inducida por opioides es un estado de sensibilización nociceptiva a estos analgésicos y se caracteriza por una respuesta paradójica y el aumento del dolor tras su administración.

Como ocurre con otros opioides, en caso de un control del dolor insuficiente en respuesta a un aumento de la dosis de fentanilo, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia inducida por opioides. Puede estar indicado reducir la dosis de fentanilo o bien suspender o revisar el tratamiento.

Bibliografía:

1. *Nota informativa 5/2018*. Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. AEMPS. (Accedido el 16/1/2019)
2. Fármacos en dolor neuropático: puesta al día. *Infac* 2018;26(8). (Accedido el 16/1/2019)
3. Fentanilo (vía transmucosa oral). *Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano*. Marzo 2018. (Accedido el 16/1/2019)

GABAPENTINA SIN USO CONCOMITANTE DE OPIOIDES: DEPRESIÓN RESPIRATORIA. RIESGO DE USO INDEBIDO

Por recomendación del PRAC, la ficha técnica¹ de la gabapentina se ha modificado para incluir su asociación con depresión respiratoria grave. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal o uso concomitante de depresores del SNC y las personas de edad avanzada, podrían correr un mayor riesgo de sufrir esta reacción adversa grave. Podría ser necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Con el fin de reducir el número creciente de muertes asociadas a su uso indebido (en 2017 se registraron 190 muertes relacionadas con gabapentina o pregabalina en Inglaterra y Gales), en el Reino Unido, a partir de abril de 2019 la gabapentina y la pregabalina se reclasificarán como sustancias controladas de clase C (como las benzodiacepinas)².

Bibliografía:

1. [Fichas técnicas de gabapentina](#). (Accedido el 16/1/2019)
2. Gov.UK. [Pregabalin and gabapentin to be controlled as class C drugs](#). New controls over prescription drugs pregabalin and gabapentin following rising fatalities. (Accedido el 16/1/2019)

ANTIDIABÉTICOS CON NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

INHIBIDORES DE SGLT2: GANGRENA DE FOURNIER Y RIESGO DE PANCREATITIS

Además de las alertas ya conocidas por cetoacidosis y amputaciones asociadas a los inhibidores de SGLT2 (gliflozinas) ([Infac 2017;25\(4\)](#)), la EMA ha ordenado la inclusión de una advertencia respecto a la fascitis necrotizante perineal, también llamada gangrena de Fournier, en las fichas técnicas y prospectos de las gliflozinas¹.

La FDA emitió en agosto de 2018 una alerta de seguridad en referencia a la aparición de gangrena de Fournier en pacientes tratados con gliflozinas². La FDA aporta datos de EE.UU. donde, desde 2013 hasta mayo de 2018, se registraron 12 casos de gangrena de Fournier (al cabo de varios meses de tratamiento) entre 1,7 millones de pacientes tratados con gliflozinas, frente a solo 6 casos detectados entre los tratados con otras clases de antidiabéticos durante más de 30 años. Es una infección poco frecuente pero de alta mortalidad, por lo que, si aparece, se debe suspender la gliflozina y sustituirla por otro antidiabético.

Por otra parte, en julio de 2018, el Servicio de Salud de Canadá revisó el riesgo de pancreatitis en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina)³. La conclusión es que podría existir una relación entre la toma de gliflozinas y la aparición de pancreatitis aguda. En cuanto a la posible asociación con la pancreatitis crónica, la evidencia es limitada.

Bibliografía:

1. Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 -iSGLT2- (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina): riesgo de gangrena de Fournier (fascitis necrotizante perineal). [Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Enero 2019](#). (Accedido el 18/1/2019)
2. [FDA. Drug Safety Communications](#). FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes (29-8-2018). (Accedido el 16/1/2019)
3. [Health Canada. Summary Safety Review](#) - Sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors - Assessing the potential risk of inflammation of the pancreas (acute and chronic pancreatitis). Issued: 2018-07-20. (Accedido el 16/1/2019)

ANTIDIABÉTICOS INCRETÍNICOS Y RIESGO DE CÁNCER DE VÍAS BILIARES. GLIPTINAS Y PENFIGOIDE BULLOSO

Hay dos clases de antidiabéticos que basan su acción hipoglucemiante en el efecto incretina: los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (iDPP-4) (alogliptina, vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina) y los análogos del GLP-1 (dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida).

En un estudio observacional inglés con un seguimiento medio de 4,6 años, los iDPP-4 se asociaron a un aumento de casi el doble del riesgo de colangiocarcinoma (26 casos por 100.000 personas/año). Se observó un aumento del riesgo similar con los análogos del GLP-1, si bien no alcanzó la significación estadística debido al bajo número de eventos. Este efecto no se observó con la insulina¹.

Esta asociación es biológicamente plausible, puesto que la hormona incretina GLP-1 ha mostrado tener efectos proliferativos y antiapoptóticos sobre las células de la vía biliar.

Por tanto, los iDPP-4, y posiblemente los agonistas del receptor del GLP-1, podrían estar asociados a un aumento del riesgo de colangiocarcinoma en pacientes adultos con diabetes tipo 2. A pesar de que el riesgo absoluto es bajo, la tasa de mortalidad del colangiocarcinoma es elevada, por lo que se deberían confirmar estos hallazgos.

Por otra parte, tras la publicación de series de casos de penfigoide buloso asociado a gliptinas y la realización de estudios de vigilancia post-comercialización, esta reacción adversa se ha incluido en las fichas técnicas de las gliptinas, recomendándose su suspensión ante la sospecha de penfigoide buloso².

El penfigoide buloso es un tipo de enfermedad autoinmune, con una incidencia muy baja entre la población, aunque más frecuente en personas de edad avanzada, que se caracteriza por la presencia de ampollas subepiteliales. La exposición a algunos fármacos podría desencadenar la reacción autoinmune³.

Bibliografía:

1. Abrahami D, Douros A, Yin H, Yu OH, Faillie JL, Montastruc F. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4880 (Accedido el 16/1/2019)
2. Fichas técnicas de gliptinas. (Accedido el 16/1/2019)
3. Leiferman KM. Epidemiology and pathogenesis of bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid. *UpToDate*. Ofori AO (Ed) (Accedido el 16/1/2019)

OTRAS COMUNICACIONES DE SEGURIDAD¹⁻⁵

Fármaco	Alerta de seguridad	Observaciones
Epoetinas humanas	Reacciones cutáneas graves, que incluyen síndrome de Stevens Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica	Se considera un efecto de clase de todas las epoetinas y se ha observado una mayor gravedad con las epoetinas de acción prolongada
Trastuzumab	La EMA recuerda la importancia de realizar una adecuada monitorización cardíaca, con el fin de reducir la frecuencia y gravedad de la disfunción ventricular izquierda y de la insuficiencia cardíaca congestiva asociados a trastuzumab	Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor HER2 y se utiliza principalmente para el tratamiento del cáncer de mama
Azitromicina	Aumento de la tasa de recaídas de neoplasias hematológicas y mortalidad en pacientes con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas que tomaban azitromicina para prevenir el síndrome de bronquiolitis obliterante	Interrupción prematura de un ensayo que investigaba este uso. La azitromicina no está autorizada en esta indicación
Finasterida	La agencia de medicamentos británica ha comunicado casos de depresión e ideas suicidas en hombres que toman finasterida 1 mg para la alopecia androgénica La depresión se ha asociado también al consumo de finasterida 5 mg	Ya incluido en las fichas técnicas de ambas presentaciones
Febuxostat	La FDA alerta sobre el mayor riesgo de mortalidad con febuxostat en comparación con alopurinol. Esta es la conclusión obtenida al analizar los resultados del ensayo clínico de seguridad postautorización, solicitado por la FDA al laboratorio fabricante	La ficha técnica advierte de que no se recomienda el tratamiento con febuxostat en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la **promoción del uso racional del medicamento** para obtener un mejor estado de salud de la población».

Bibliografía:

1. Epoetinas humanas: Nueva advertencia sobre reacciones adversas cutáneas graves. [Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Septiembre 2017.](#) (Accedido el 16/1/2019)
2. HERCEPTIN® (trastuzumab): se recuerda la importancia de realizar una adecuada monitorización cardíaca, al objeto de reducir la frecuencia y gravedad de la disfunción ventricular izquierda y de la insuficiencia cardíaca congestiva. [Comunicación a profesionales sanitarios. Marzo 2017.](#) (Accedido el 16/1/2019)
3. Azitromicina: aumento de la tasa de recaídas de neoplasias hematológicas y mortalidad en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas. [Comunicación a profesionales sanitarios. Mayo 2018.](#) (Accedido el 16/1/2019)
4. Finasteride: rare reports of depression and suicidal thoughts. MHRA. [Drug Safety Update volume 10 issue 10, May 2017: 1.](#) (Accedido el 16/1/2019)
5. [FDA Drug Safety Communication: FDA adds Boxed Warning for increased risk of death with gout medicine Uloric \(febuxostat\).](#) 2-21-2019. (Accedido el 26/2/2019)

AGRADECIMIENTOS:

Agradecemos al Dr. Carmelo Aguirre y a la Dra. Monserrat García de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco la revisión del texto, así como sus acertados comentarios y sugerencias.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpuru, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Libe Moraza, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



<http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime>
Intranet Osakidetza · <http://www.osakidetza.eus>



Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

