

Disminución de peso involuntaria como RAM

Es la pérdida de peso no intencionada de más de un 5% con respecto al peso basal en un período de 12 meses, se relaciona a menudo con una dolencia médica o psiquiátrica grave subyacente. Rara vez es el único signo de presentación en los trastornos médicos, aunque a menudo se detecta durante la evaluación clínica de otros motivos de consulta¹. Si la pérdida de peso supera el 5% del peso corporal o 5 kg en más de 6 meses se considera clínicamente importante².

Con aumento del apetito, las causas ocultas más frecuentes de pérdida de peso involuntaria son:

- Hipertiroidismo
- Diabetes no controlada
- Trastornos que causan una absorción insuficiente

Con disminución del apetito, las causas ocultas más frecuentes de pérdida de peso involuntaria son:

- Trastornos psiquiátricos (p. ej., depresión)
- Cáncer
- Reacción adversa a medicamentos
- Consumo de drogas

La pérdida de peso crónica en ancianos suele ser producida por depresión, demencia, dificultad de masticación o deglución, neoplasia maligna, medicamentos, alcoholismo o limitaciones físicas y sociales para obtener, preparar y tomar los alimentos. En ciertos pacientes ancianos se registra una pérdida de peso gradual debida a la disminución de la masa corporal magra.

En pacientes jóvenes, la causa más habitual de la pérdida de peso son los trastornos alimentarios y endocrinológicos, o alteraciones gastrointestinales crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal o la enfermedad celíaca.

En patologías médicas crónicas, la pérdida de peso involuntaria suele deberse a una combinación de disminución del apetito (anorexia)

y niveles variables de caquexia. Como ejemplo pueden citarse la neoplasia maligna avanzada, las infecciones crónicas (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], tuberculosis), la insuficiencia cardíaca, las enfermedades crónicas de riñón e hígado, la enfermedad pulmonar terminal y la insuficiencia suprarrenal².

Entre los medicamentos con los que está descrita la pérdida de peso involuntaria se encuentran: Los fármacos antirretrovirales, algunos medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer, digoxina, exenatida, levodopa, liraglutida, metformina, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), topiramato, zonisamida y la retirada de medicamentos antipsicóticos utilizados de forma crónica. Drogas de abuso: Alcohol, anfetaminas, cocaína y opiáceos².

Ante una pérdida de peso involuntaria es por tanto necesario realizar una adecuada anamnesis farmacológica para incluir el uso de medicamentos entre las posibles causas de dicha pérdida de peso.

Este artículo revisa los medicamentos con los que proporcionalmente se notifican más casos de pérdida de peso en España y si esta reacción adversa está o no recogida en su ficha técnica y en el prospecto del medicamento.

Para estudiar qué se notifica en España, se define la pérdida de peso con los siguientes términos preferentes (PT) del diccionario de términos médicos MedDRA.

- Caquexia (PT)
- Pérdida anormal de peso (PT)
- Peso disminuido (PT)
- Índice de masa corporal disminuido (PT)

En FEDRA hasta el 28/02/2023 se habían dado de alta 451.640 casos espontáneos de sospechas

de reacciones adversas, en 1.599 (0,35%) se notifica algún término MedDRA incluido en la definición de disminución de peso, con 625 principios activos diferentes.

Han sido notificados directamente a los Centros de Farmacovigilancia 667 (42%), el resto han sido notificados a través de los laboratorios farmacéuticos o han sido incorporados por el Servicio de la EMA de búsqueda de casos en la literatura, previamente no notificados.

Se notifica en población pediátrica (menos de 18 años) 62 (4%) casos, en adultos 810 (51%) y en mayores de 65 años 574 (36%). Son desconocidos la edad o el grupo de edad en 153 (10%) casos. Se notifica en 844 (53%) mujeres y en 722 (45%) hombres.

Han sido considerados graves 904 (56,5%) casos.

Con 80 principios activos se han notificado 3 o más casos y son significativos la odds ratio de notificación (L_{IORn} >1) y el Componente de Información (-2DECI >0)³, lo que significa que con esos medicamentos se notifica disminución de peso por encima de lo esperado en FEDRA.

En la tabla 1 se presentan los medicamentos (por principios activos) con los que hay mayor proporción de notificación, en orden descendente según el límite inferior del Componente de Información.

Todos los que tienen más de 1,65 de -2DE del Componente de información, es decir los medicamentos con los que proporcionalmente se notifican más casos de disminución de peso, son medicamentos que tienen en su ficha técnica recogida esta reacción adversa, excepto olmesartán, que no lo recoge, pero es conocido que produce síndrome de malabsorción, que se asocia a disminución de peso, entre otras manifestaciones. En el caso de los antidiabéticos



empagliflozina, metformina y dulaglutida la disminución de peso no se recoge en sus fichas técnicas como reacción adversa, sino como parte de la eficacia del medicamento en el tratamiento de la diabetes mellitus; con semaglutida sí está recogida entre las RAM descritas.

Hay 31 medicamentos con los que se notifican más esta reacción y en los que el -2DE del Componente de Información se encuentra entre 1,64 y 0,62. En este grupo en 16 (51,6%) se recoge disminución de peso en su ficha técnica, excepto con la amiodarona, que no se recoge disminución de peso, pero es conocido que produce hipertiroidismo, que se asocia a disminución de peso. En 11 no se recoge en la ficha técnica la disminución de peso y en 2 son medicamentos actualmente no comercializados y sin acceso a la ficha técnica vigente en el momento en que estuvieron autorizados.

Por debajo de 0,62 y mayor de 0,12 hay 20 medicamentos que tienen desproporción de notificación, en 12 (60%) consta la pérdida de peso en su ficha técnica, de ellos en 2 como parte de la eficacia del medicamento.

La disminución de peso se notifica actualmente más que al inicio del programa. En la figura 1 se aprecia que desde 2016 se ha producido un incremento de las notificaciones de los PTs incluidos en este análisis.

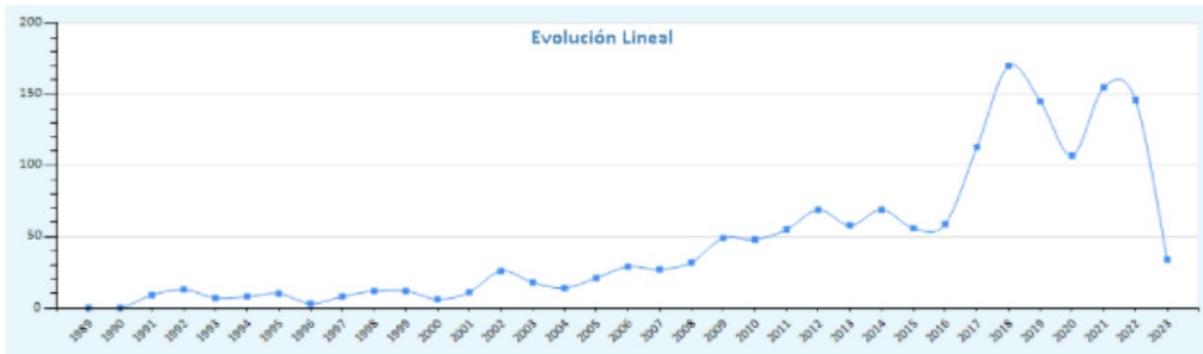
Esta es una reacción adversa que se define por el tiempo, es decir, es un problema de salud cuando en un tiempo especificado se alcanza una pérdida de peso considerada clínicamente relevante. Por tanto, la fecha de inicio de la RAM sería el momento en el que se sobrepasa el límite o el momento en el que se detecta que se está produciendo una disminución de peso. Además de recoger la fecha de inicio del tratamiento y la fecha de inicio de la RAM, para la evaluación de los casos sería necesario incluir en la notificación el peso y la talla al inicio del tratamiento y el peso en el momento de detectarse la

Tabla 1. Medicamentos (principios activos) con los que se notifica en mayor proporción Disminución de peso

Fármaco	Disminución de peso N (% respecto al fármaco)	Fármaco Nº casos	-2DECI	FT
Roflumilast	47 (15,61%)	301	4,09	SI
Olmesartan	74 (6,28%)	1.179	3,51	NO
Topiramato	49 (4,61%)	1.064	2,97	SI
Vismodegib	15 (20,00%)	75	2,88	SI
Nintedanib	22 (6,90%)	319	2,82	SI
Semaglutida	26 (5,56%)	468	2,78	SI
Sorafenib	21 (6,60%)	318	2,74	SI
Apremilast	22 (5,88%)	374	2,42	SI
Empagliflozina	39 (3,90%)	1.000	2,68	SI (EB)
Peginterferon alfa- 2a	28 (4,04%)	693	2,53	SI
Cabozantinib	13 (9,15%)	142	2,44	SI
Ribavirina	44 (2,65%)	1.661	2,27	SI
Carbidopa	23 (3,30%)	698	2,20	SI
Levodopa	23 (2,97%)	775	2,09	SI
Lenvatinib	11 (6,83%)	161	2,08	SI
Dapagliflozina	23 (2,81%)	819	2,03	SI
Exenatida	11 (5,85%)	188	2,00	SI
Dulaglutida	14 (3,64%)	385	1,92	SI (EB)
Insulina glargina	31 (2,06%)	1.506	1,83	NO
Atomoxetina	9 (5,73%)	157	1,76	SI
Metformina	63 (1,54%)	4.097	1,68	SI (EB)
Leflunomida	15 (2,58%)	582	1,69	SI
Pirfenidona	8 (5,88%)	136	1,62	SI
Regorafenib	8 (5,30%)	151	1,58	SI
Zonisamida	9 (4,05%)	222	1,57	SI
Teriparatida	29 (1,54%)	1.885	1,44	NO
Rivastigmina	13 (2,27%)	572	1,44	SI
Galantamina	7 (5,65%)	124	1,44	SI
Secukinumab	11 (2,62%)	420	1,44	NO
Levotiroxina	16 (1,96%)	818	1,44	SI
Metilfenidato	12 (2,36%)	509	1,41	SI
Sitagliptina	15 (1,90%)	789	1,36	NO
Hormona paratiroidea	6 (6,38%)	94	1,28	NO HAY FT
Fluoxetina	23 (1,46%)	1.578	1,28	SI
Teriflunomida	8 (3,05%)	262	1,26	SI
Boceprevir	6 (5,13%)	117	1,20	SI
Peginterferon alfa-2b	10 (2,12%)	471	1,18	SI
Abemaciclib	6 (3,49%)	172	1,03	NO
Linagliptina	7 (2,36%)	297	0,94	NO
Interferon alfa	9 (1,78%)	506	0,93	SI
Alemtuzumab	8 (1,89%)	424	0,89	SI
Amiodarona	17 (1,18%)	1.441	0,88	NO (PERO SI)
Lanreotida	5 (4,13%)	121	0,88	SI
Miglustat	4 (12,12%)	33	0,80	SI
Veraliprida	7 (1,82%)	385	0,74	NO HAY FT
Galcanezumab	5 (2,98%)	168	0,73	NO
Denosumab	17 (1,01%)	1.682	0,70	NO
Insulina glulisina	6 (2,05%)	292	0,70	NO
Evolocumab	6 (1,97%)	304	0,67	NO
Teduglutida	4 (5,19%)	77	0,66	NO
Naloxona	7 (1,60%)	438	0,64	NO
Ritonavir	12 (1,07%)	1.123	0,59	SI
Dupilumab	6 (1,71%)	351	0,56	NO
Ustekinumab	8 (1,30%)	615	0,55	NO
Micofenolico acido	11 (0,89%)	1.240	0,46	SI
Canagliflozina	5 (1,85%)	270	0,44	SI (EB)
Lamotrigina	8 (1,07%)	748	0,35	NO
Venlafaxina	11 (0,90%)	1.226	0,33	SI
Imatinib	8 (1,03%)	776	0,31	SI
Oxicodona	6 (1,27%)	472	0,31	SI
Ticlopidina	6 (1,25%)	479	0,30	NO
Lixisenatida	3 (6,12%)	49	0,29	SI (EB)
Tenofovir	12 (0,82%)	1.468	0,28	NO
Lomitapida	3 (33,33%)	9	0,28	SI
Adalimumab	18 (0,69%)	2.597	0,24	NO
Aripiprazol	8 (0,94%)	850	0,21	SI
Etanercept	13 (0,75%)	1.740	0,20	NO
Interferon beta-1b	4 (1,68%)	238	0,16	SI
Certolizumab pegol	5 (1,25%)	399	0,15	SI
Duloxetina	10 (0,78%)	1.290	0,12	SI

EB: Efecto beneficioso

Figura 1. Evolución temporal de la notificación espontánea de disminución de peso en FEDRA



disminución de peso. Incluir en las observaciones que se han descartado alteraciones en la conducta alimentaria o cambios en la actividad física. Es muy importante incluir los antecedentes patológicos relevantes y la medicación concomitante, ya que son muy numerosos los medicamentos que producen disminución de peso.

La evolución de esta reacción adversa requiere tiempo, igual que el estudio de las posibles causas de la pérdida de peso. Si el caso se notifica cuando se detecta la pérdida de peso esta información no estará disponible. Cuando los casos son notificados directamente al

Centro de Farmacovigilancia a través de <https://www.notificaram.es> será posible realizar el seguimiento de los casos, siempre que en los informes clínicos se haga constar el peso del paciente en las consultas de seguimiento que se realicen y el resultado de las pruebas.

Que una RAM se notifique más de lo esperado no es prueba suficiente para poder demostrar que el medicamento produce la RAM. Es necesaria una evaluación de causalidad epidemiológica de la serie de casos notificados para generar la hipótesis de que el medicamento produce una reacción adversa previamente no descrita.

Menos de la mitad de los casos de disminución de peso han sido notificados directamente a los Centros de Farmacovigilancia y esto dificulta notablemente hacer seguimiento y conseguir la suficiente calidad de información para apoyar la causalidad en las evaluaciones de las SEÑALES.

Bibliografía

1. Ferri FF. Clinical Overview. Unexplained Weight Loss. ClinicalKey January 1, 2022.
2. Aproximación al paciente con enfermedad gastrointestinal. Pérdida de peso involuntaria. Kenneth R. McQuaid en Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna, 123, 816-831.
3. The UMC Measures of disproportionate Reporting. A brief guide to their interpretation. En https://who-umc.org/media/164041/measures-of-disproportionate-reporting_2016.pdf

