

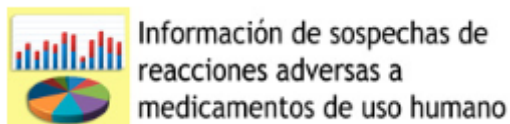
## Índice

1. Nefritis tubulointersticial por medicamentos
2. Disminución de peso involuntaria como RAM
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos



## PASARELA CON FEDRA

Desde la DG de Inspección, Ordenación y Estrategia Sanitaria se ha impulsado el proyecto de notificación mediante una pasarela entre los **profesionales del Servicio Madrileño de Salud** y la base de farmacovigilancia FEDRA. Los equipos del Servicio Madrileño de Salud ya están trabajando para hacerlo una realidad en el ámbito hospitalario y en el de primaria.



Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano

## ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es>

## Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>  
o en  
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

## Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo, Amparo Gil López-Oliva,  
Carmen Ibáñez Ruiz

## Nefritis tubulointersticial por medicamentos

1

Las nefropatías intersticiales engloban aquellas enfermedades que afectan de forma predominante al intersticio renal, aunque pueden estar implicados también glomérulos y vasos, y las células del túbulo renal siempre presentan anomalías histológicas y funcionales, por lo que algunos autores prefieren utilizar el término de nefropatías tubulointersticiales. Existen formas agudas y crónicas, con causas etiológicas y manifestaciones clínicas muy diferentes<sup>1</sup>.

La nefritis intersticial aguda (NIA) generalmente se asocia a deterioro agudo de la función renal y se caracteriza por la presencia de infiltrados inflamatorios (con predominio de linfocitos T en las debidas a medicamentos) y edema en el compartimento intersticial, junto con tubulitis y signos de degeneración tubular<sup>2</sup>. Se observa en el 0,5-5% de todas las biopsias renales, y hasta en el 27% de las realizadas en pacientes con insuficiencia renal aguda (IRA). Estos datos probablemente infraestimen su verdadera incidencia, porque en muchos pacientes con sospecha clínica no se realiza biopsia de confirmación sino tratamiento empírico (sobre todo pacientes de edad avanzada, en tratamiento antiagregante o anticoagulante...) y porque las formas más leves pueden pasar desapercibidas o atribuirse a otras causas de lesión renal<sup>1,2,3</sup>.

Diferentes estudios han mostrado un incremento progresivo de la incidencia de NIA en los últimos años, especialmente en pacientes ancianos, aunque se desconoce si este incremento corresponde a un incremento real de la patología, o a un cambio de criterios para la realización de biopsias renales<sup>1,2,3</sup>.

En cuanto a su etiología, según los estudios hasta el 85% de las nefritis intersticiales agudas podrían ser inducidas por medicamentos, seguidas por las relacionadas con infecciones (hasta el 15%), las asociadas a enfermedades sistémicas (autoinmunes, neoplásicas, metabólicas...) y con una fracción de causa idiopática<sup>1,2,3</sup>.

Aunque desde un punto de vista teórico potencialmente cualquier fármaco puede inducir el desarrollo de una NIA, los grupos que más frecuentemente se han implicado son los antibióticos, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y más recientemente los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI o immune checkpoint inhibitors), aunque en muchos casos, especialmente en pacientes polimedcados, es difícil determinar cuál ha sido el agente causal<sup>1,2,3,4</sup>.

Se considera que el mecanismo de producción sería un tipo de hipersensibilidad retardada tipo IV, idiosincrática, mediada por células T. Suele desarrollarse en un plazo de entre 7-10 días tras la exposición al fármaco causante, pero puede producirse tras exposiciones mucho más largas, por ejemplo, en el caso de los IBP y AINE<sup>1,2,3</sup>.

Las manifestaciones clínicas son muy variables y frecuentemente leves e inespecíficas, lo que dificulta el diagnóstico, que se basa en un alto índice de sospecha y solo puede ser confirmado mediante biopsia. Solo un 10% de los casos formará parte de un síndrome de DRESS clásico y suelen relacionarse con NIA debida a antibióticos o alopurinol<sup>1,2,3</sup>. A nivel renal cursa

con fracaso renal agudo no oligúrico. La presencia de acidosis metabólica hiperkalemica e hiperclorémica, no acorde con el grado de insuficiencia renal, puede orientar hacia un daño renal a nivel túbulointersticial. El 90% de los pacientes tienen proteinuria de origen tubular en rango no nefrótico. En conjunto sólo un 2,5-3% de los pacientes presentan síndrome nefrótico, aunque es bastante más frecuente en los cuadros causados por AINE. En el análisis de orina puede encontrarse piuria (2/3 de los casos), leucocituria, hematuria y glucosuria<sup>2</sup>.

Ante la sospecha de NIA de origen farmacológico, se debe suspender lo antes posible el medicamento sospechoso, y si no existe mejoría en 5-7 días se recomienda iniciar precozmente tratamiento con corticoides, para disminuir el infiltrado inflamatorio intersticial y prevenir la aparición de fibrosis residual<sup>2</sup>.

A continuación, vamos a revisar las notificaciones de NIA recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia.

### NOTIFICACIONES EN FEDRA

Desde el inicio del programa hasta el 28/02/2023 se han recibido 452 notificaciones espontáneas en las que figura el término preferente Nefritis túbulointersticial (NTI), que incluye el término de bajo nivel Nefritis intersticial, la primera en 1984. El 71% (319) fueron comunicadas directamente a los centros de farmacovigilancia y el 97% se consideró grave. En cuanto a los criterios de gravedad, precisaron ingreso hospitalario el 65% (293), prolongaron la hospitalización el 10% (43), se consideró que ponían en peligro la vida del paciente el 16% (72) y el 2% (11) de los casos fueron mortales. El 22% (98) tenía más de un criterio de gravedad y en el 16% (74) el criterio de gravedad era haber sido considerado el caso médicamente significativo, sin cumplir los criterios previos. En el momento de la notificación más de la mitad de los pacientes se había recuperado 54% (246), un 19% (86) estaba en recuperación, un 11% (49) no se había recuperado, un 4% (20) se había recuperado

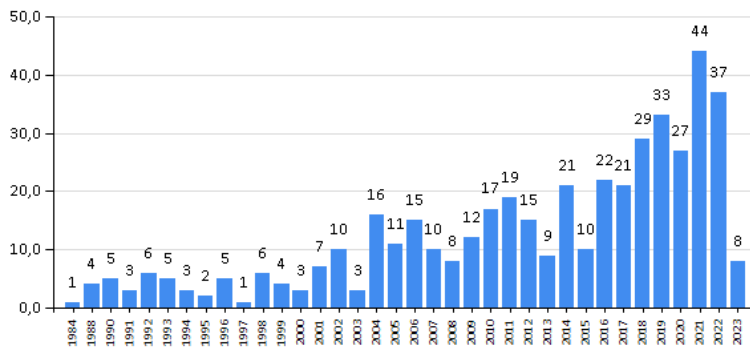
**Tabla 1.** Principios activos con desproporción de notificación de Nefritis túbulointersticial (notificaciones espontáneas dadas de alta en FEDRA hasta el 28/02/2023)

PRINCIPIO ACTIVO	N	% NTI	TOTAL FCO	ORn-	CI-
CEFEPIMA	4	1,54%	260	5,83	15,73
DAPTOMICINA	3	0,95%	315	3,09	9,66
BENCILPENICILINA	3	0,94%	318	3,06	9,57
LANSOPRAZOL	4	0,94%	426	3,55	9,54
AMPICILINA	3	0,90%	332	2,93	9,16
MEROPENEM	3	0,68%	440	2,21	6,89
INDOMETACINA	5	0,66%	761	2,75	6,67
LITIO	3	0,64%	466	2,08	6,51
FENITOINA	5	0,59%	848	2,47	5,98
MICOFENOLICO ACIDO	6	0,54%	1.108	2,45	5,50
TENOFOVIR	6	0,41%	1.469	1,85	4,14
PIROXICAM	5	0,41%	1.222	1,71	4,14
FUROSEMIDA	6	0,40%	1.500	1,81	4,05
ISONIAZIDA	4	0,39%	1.014	1,48	3,98
TACROLIMUS	6	0,38%	1.568	1,73	3,87
DICLOFENACO	13	0,34%	3.781	2,02	3,52
IBUPROFENO	56	1,17%	4.772	10,11	2,90
OMEPRAZOL	41	1,26%	3.256	10,07	2,84
CIPROFLOXACINO	40	1,15%	3.487	9,10	2,72
AMOXICILINA	33	0,26%	12.797	1,90	2,71
PEMBROLIZUMAB	15	2,54%	590	15,98	2,60
MESALAZINA	13	2,85%	456	17,23	2,48
ACETILSALICILICO ACIDO	9	0,23%	3.876	1,21	2,35
RIFAMPICINA	14	1,56%	899	9,52	2,23
ALOPURINOL	15	1,24%	1.209	7,71	2,13
CLOXACILINA	9	1,76%	510	9,39	1,81
NIVOLUMAB	10	1,37%	729	7,54	1,80
PARACETAMOL	16	0,18%	9.078	1,09	1,79
DEXKETOPROFENO	14	0,59%	2.392	3,54	1,40
PIPERACILINA	8	1,03%	777	5,23	1,38
METAMIZOL	22	0,42%	5.238	2,85	1,27
SULFAMETOXAZOL	11	0,57%	1.920	3,22	1,21
TRIMETOPRIMA	11	0,56%	1.965	3,15	1,18
VANCOMICINA	7	0,91%	772	4,38	1,16
PANTOPRAZOL	6	0,98%	615	4,43	1,03
PROPIFENAZONA	5	1,47%	339	6,22	0,99
CLAVULANICO ACIDO	27	0,30%	8.874	2,15	0,95
GENTAMICINA	5	1,23%	408	5,16	0,92
TAZOBACTAM	6	0,79%	760	3,58	0,91
CAFEINA	6	0,77%	779	3,49	0,89
CLOZAPINA	5	1,08%	463	4,54	0,86
ATEZOLIZUMAB	4	2,70%	148	10,31	0,83
DIHIDROERGOTAMINA	4	2,60%	154	9,91	0,82
RABEPRAZOL	4	2,29%	175	8,70	0,80

N: Nº casos de NTI con el principio activo. % NTI: respecto al total de casos notificados con el principio activo. ORn-: límite inferior de la Odds Ratio de notificación, significativo si >1. CI-: Componente de Información - 2 DE, significativo si >0



**Figura 1.** Evolución, por fecha de entrada, del número de casos de NTI notificados espontáneamente



con secuelas, en un 2% (11) el desenlace fue mortal y en un 9% (40) figura como desconocido.

Son mujeres el 44% de los casos (201), hombres el 55% (248), se desconoce el sexo en 3 casos. En el momento de presentar la reacción adversa el 9% (41) eran pacientes pediátricos, el 44% (198) adultos entre 19 y 65 años y el 46% (209) mayores de 65 años (un 25% mayores de 75), con una media de edad de 56 años y una mediana de 64 (rango de 0 a 98 años). Se desconoce la edad en 4 casos.

El número de notificaciones de nefritis tubulointersticial se ha ido incrementando progresivamente (Figura 1). Además de los 452 casos de NTI, hay 4 casos codificados como nefritis inmunomediada, todos con pembrolizumab. Con los subgrupos terapéuticos que corresponden a los medicamentos más frecuentemente implicados según los estudios se notifican proporcionalmente más casos: Inhibidores de la bomba de protones, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de los puntos de control inmunitario anti PD/PDL1-2. En 54 casos, en el momento de la notificación la reacción adversa no era conocida para alguno de los medicamentos sospechosos.

Se ha notificado nefritis tubulointersticial con 212 principios activos diferentes, con 44 de ellos existe una desproporción de notificación significativa respecto al resto de medicamentos de la base.

Prácticamente con todos es una reacción adversa conocida en el momento actual<sup>5</sup>, en la mayoría aparece recogida como tal en su ficha técnica, aunque en algunas lo que figura es insuficiencia renal aguda (gentamicina, vancomicina, tacrolimus, micofenolato) o nefropatía tóxica (cefepima). En algunos casos lo que recogen las fichas técnicas son alteraciones de pruebas de laboratorio: aumento de creatinina y de urea sanguíneas (meropenem), glucosuria, albuminuria y disminución del aclaramiento de creatinina, además de oliguria (litio). Hay 4 casos en los que figura la dihidroergotamina como fármaco sospechoso, en todos formando parte de Tonopan®, medicamento ya retirado en España y que llevaba en su composición propifenazona y cafeína, con las que es conocida la NTI.

En la Tabla 1 figuran los principios activos con desproporción de notificación, ordenados por el límite inferior del Componente de Información (-2DE CI). De los AINE, con los que más se notifica proporcionalmente son indometacina, piroxicam, diclofenaco e ibuprofeno, de los IBP lansoprazol y omeprazol, de los ICI pembrolizumab y nivolumab, y hay muchos antibióticos entre los que se notifican con mayor desproporción: cefepima, daptomicina, benzilpenicilina, ampicilina, meropenem, ciprofloxacino, amoxicilina,

rifampicina. Además de los medicamentos clásicamente implicados y de los ICI, también se notifica proporcionalmente más con mesalazina, tenofovir o alopurinol, que figura como sospechoso en 5 de los 14 casos de NTIA en los que también se notifica DRESS, en línea con lo recogido en la literatura<sup>1,2,3</sup>.

## CONCLUSIÓN

Las nefritis intersticiales agudas son una causa frecuente de insuficiencia renal aguda, con una fracción etiológica por medicamentos muy elevada. Es importante la sospecha diagnóstica para identificarlas, especialmente en fases iniciales, pues sus manifestaciones clínicas son poco específicas y no siempre se considerará adecuado obtener confirmación histológica. Si se sospecha una nefritis tubulointersticial relacionada con la administración de un medicamento, es interesante notificarla aun cuando sea conocida, pues generalmente son casos graves. Todavía de mayor interés es notificar cuando el medicamento del que se sospecha es nuevo o no se conoce que pueda producirla.

## Bibliografía

- González E et al. Nefropatías Intersticiales. En: Lorenzo V, López JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/252> Fecha última actualización: 16/01/2020
- Sánchez-Alamo B et al. Facing the Challenge of Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Nephron*. Published online: July 13, 2022. DOI: 10.1159/000525561
- Praga M et al. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* (2015) 30: 1472–1479. doi: 10.1093/ndt/gfu326
- Singh S. et al. Urinary T cells are detected in patients with immune checkpoint inhibitor-associated immune nephritis that are clonotypically identical to kidney T cell infiltrates. *Oncoimmunology* (2022) 1: e2124678 (8 pag) <https://doi.org/10.1080/2162402X.2022.2124678>
- Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

## 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 consulta<sup>1</sup>. Si la pérdida de peso supera el 5% del peso corporal o 5 kg en más de 6 meses se considera clínicamente importante<sup>2</sup>.

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 suprarrenal<sup>2</sup>.

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 opiáceos<sup>2</sup>.

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<sub>IORn</sub> >1) y el Componente de Información (-2DECI >0)<sup>3</sup>, 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.

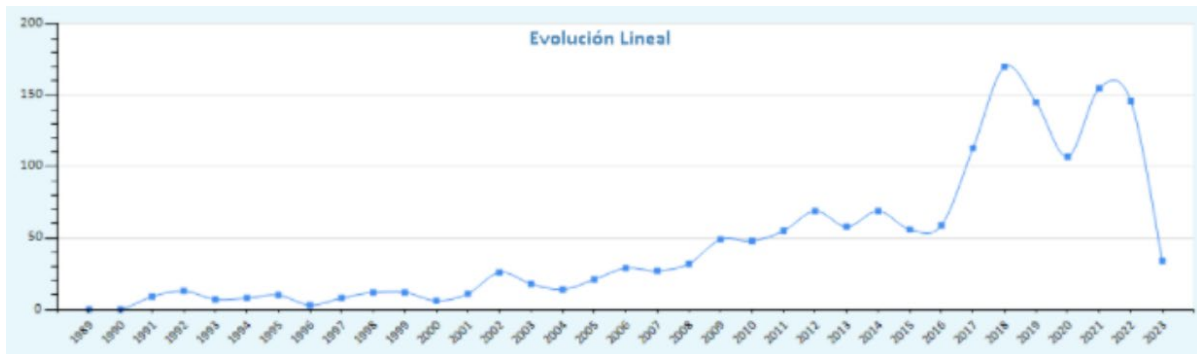
Esta es una reacción adversa que se define por el tiempo, es decir, es un problema de salud cuando en un tiempo especificado se alcanza una pérdida de peso considerada clínicamente relevante. Por tanto, la fecha de inicio de la RAM sería el momento en el que se sobrepasa el límite o el momento en el 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](https://who-umc.org/media/164041/measures-of-disproportionate-reporting_2016.pdf)

# 3

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

### Terlipresina: Insuficiencia respiratoria grave o mortal y sepsis/shock séptico en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 (SHR tipo 1)

En pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 (SHR tipo 1), terlipresina puede aumentar el riesgo de sepsis/shock séptico. También puede causar insuficiencia respiratoria grave o mortal con una frecuencia superior a la descrita previamente.

El tratamiento con terlipresina debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada (creatinina sérica inicial  $\geq 5,0$  mg/dl) y en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica grado 3 y/o MELD  $\geq 39$ , debido a la menor eficacia, el aumento de la mortalidad y el mayor riesgo de acontecimientos adversos observados en estos pacientes, a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos.

Los pacientes con insuficiencia respiratoria de nueva aparición o empeoramiento de la enfermedad respiratoria preexistente deben estabilizarse antes de recibir la primera dosis de terlipresina, y ser vigilados estrechamente durante el tratamiento. Si se utiliza albúmina, se debe considerar una reducción de la dosis en caso de aparición de signos o síntomas respiratorios. Si los síntomas son graves o no se resuelven, se debe interrumpir el tratamiento.

Se recomienda vigilar estrechamente la aparición de signos o síntomas sugestivos de infección.

La administración de terlipresina en infusión intravenosa continua podría disminuir la aparición de eventos adversos graves en comparación con la administración en bolo intravenoso.

### Acetato de clormadinona y acetato de nomegestrol: Medidas para minimizar el riesgo de meningioma

Se ha observado un mayor riesgo de desarrollar meningioma (único o múltiple) tras el uso de acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol, principalmente a dosis altas durante un tiempo prolongado. El riesgo aumenta con las dosis acumuladas. En España, el acetato de clormadinona y el acetato de nomegestrol solo están comercializados a dosis bajas (2 mg y 2,5 mg /comprimido respectivamente) y en combinación con etinilestradiol y estradiol como anticonceptivos hormonales. No se ha identificado este aumento de riesgo con estos medicamentos, no obstante, no se puede descartar a dosis acumuladas elevadas.

Los medicamentos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol



están contraindicados en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma. Se recomienda vigilar a las pacientes en tratamiento prolongado para detectar meningiomas de acuerdo con la práctica clínica. En caso de aparición de meningioma, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

**Crizotinib (Xalkori®): Vigilancia de los trastornos de la visión en pacientes pediátricos**

Los estudios clínicos con crizotinib han identificado trastornos de la visión en 25 de los 41 (61%) pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) positivo para ALK o tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI) positivo para ALK que habían recibido crizotinib. El trastorno de la visión fue de grado 1 o 2, excepto en un paciente (TMI positivo) que fue de grado 3. Los síntomas visuales más frecuentes fueron visión borrosa (24%), trastorno visual (20%), fotopsia (17%) y moscas volantes vítreas (15%).

Es necesario realizar controles oftalmológicos antes de iniciar el tratamiento, durante el primer mes de tratamiento y posteriormente cada 3 meses, así como ante la aparición de cualquier síntoma de trastorno de la visión. La evaluación oftalmológica debe incluir la valoración de la agudeza visual, retinografías, campimetría, tomografía de coherencia óptica (TCO) y otras evaluaciones según corresponda.

En caso de que aparezcan trastornos de la visión de grado 2 es necesario considerar una disminución de la dosis y suspender el tratamiento en espera de la evaluación de cualquier trastorno de grado 3 o 4, suspendiéndolo permanentemente en caso de que se confirme, a menos que se deban a otra causa identificada.

Es importante informar a los pacientes y cuidadores sobre los síntomas indicativos de alteraciones en la visión y sobre el riesgo potencial de pérdida visual.

**Ibrutinib (Imbruvica®): Nuevas recomendaciones de uso para minimizar el riesgo de insuficiencia cardíaca y arritmias.**

Ibrutinib puede producir arritmias cardíacas graves e insuficiencia cardíaca grave, que pueden ser más frecuentes en pacientes con un estado funcional ECOG ≥ 2, con comorbilidades cardíacas o en pacientes de edad avanzada.

Antes de iniciar el tratamiento, es necesario valorar detalladamente los antecedentes clínicos y la función cardíaca del paciente, en especial los factores de riesgo para la aparición de patología cardíaca.

Durante el tratamiento es preciso vigilar la aparición de signos o síntomas sugestivos de deterioro de la función cardíaca, considerando realizar pruebas adicionales en pacientes con enfermedad cardiovascular.

En caso de aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca de grado 2 o arritmia cardíaca de grado 3, es necesario suspender el tratamiento. Se recomienda no reanudar el tratamiento hasta que hayan remitido los síntomas (hasta grado 1 o hasta el grado basal) y reanudarse con dosis menores de acuerdo a las nuevas recomendaciones descritas en la ficha técnica.

**Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: Recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves**

Los resultados finales del estudio ORAL Surveillance indican que los pacientes tratados con tofacitinib para la artritis reumatoide y que presentaban determinados factores de riesgo, mostraban un aumento de riesgo de neoplasias malignas, eventos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso y de mortalidad, en comparación con los que recibieron inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa. Estos riesgos se consideran efectos de clase para todos los inhibidores de la quinasa Janus indicados en enfermedades inflamatorias.

Los pacientes de 65 años o mayores, pacientes fumadores o exfumadores que fumaron durante un tiempo prolongado, o con otros factores de riesgo cardiovasculares o de desarrollo de neoplasias, podrán recibir inhibidores de la quinasa Janus únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas.

En pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso distintos de los mencionados anteriormente, se deberá realizar una especial vigilancia.

En caso de que no se disponga de alternativas terapéuticas para pacientes con alguno de estos factores de riesgo, se deberá reducir la dosis.

Se recomienda realizar a todos los pacientes tratados con inhibidores de la quinasa Janus un examen dermatológico periódico.

**Medicamentos que combinan codeína e ibuprofeno: Evitar el uso prolongado y de dosis superiores a las recomendadas**

Se han notificado casos graves de toxicidad renal, gastrointestinal y metabólica, algunos con desenlace mortal, con medicamentos que contienen la combinación de codeína e ibuprofeno, asociados al abuso y dependencia de la codeína. Las reacciones notificadas han sido perforaciones gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, anemia

grave, insuficiencia renal, acidosis tubular renal e hipopotasemia grave tras el uso prolongado de esta combinación en dosis superiores a las recomendadas, en pacientes que han desarrollado dependencia a la codeína. En España, estos medicamentos son de prescripción médica, su uso es bajo en relación a otras combinaciones de analgésicos a dosis fijas, y hasta la fecha no se han notificado casos de este tipo.

Se debe considerar una posible acidosis tubular renal en pacientes que presentan hipopotasemia no explicada por otras causas y acidosis metabólica.

El uso de esta combinación está limitado a un máximo de 3 días. Se recomienda informar a los pacientes sobre los riesgos y signos de abuso y dependencia, así como de sus posibles efectos clínicos graves, y aconsejarles que contacten con su médico si no se alcanza un alivio efectivo del dolor.

**Nulojix® (belatacept): Riesgo de errores de medicación debido al cambio en la dosis de mantenimiento de 5 mg/kg a 6 mg/kg**

Con la implementación de un nuevo proceso de fabricación, la dosis recomendada de Nulojix® (belatacept) en la fase de mantenimiento se modifica a 6 mg/kg cada 4 semanas.

La formulación fabricada mediante el proceso antiguo coexistirá en el mercado con la nueva formulación durante 1-2 meses a partir de noviembre de 2022.

Los profesionales sanitarios deben revisar cuidadosamente la dosis de mantenimiento específica del producto a administrar con el fin de realizar los ajustes adecuados para el cálculo de dosis. La dosis de 10 mg/kg durante la fase de inicio (los primeros 4 meses después del trasplante), permanece sin cambios.

**Vacunas de ARNm (Comirnaty® y Spikevax®) frente a la COVID-19 y riesgo de sangrado menstrual abundante**

Las vacunas de ARNm, Comirnaty® y Spikevax®, puedan relacionarse con la aparición de sangrado menstrual abundante. La frecuencia con la que podría aparecer esta posible reacción adversa se desconoce.

Los casos identificados describen principalmente alteraciones en el sangrado menstrual no graves y transitorias.

No existe evidencia que sugiera que estas alteraciones menstruales tengan algún impacto en la reproducción y la fertilidad de la mujer.

**Las notas informativas completas están disponibles en:**

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm> y en

<https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/boletines-de-la-aemps/boletin-mensual-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano/>

[http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas\\_segProfSani.htm](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm)

**Puede suscribirse a la información de seguridad en:**

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/> o en <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>



# RAM

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### Reacciones que deben ser notificadas

- **Medicamentos sujetos a seguimiento adicional, identificados con el triángulo negro, todas las reacciones adversas.**
- **Para todos los medicamentos**
  - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, hospitalización o prolongación de ésta, y cualquier otra reacción médicamente importante.
  - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
  - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.



BOLETÍN INFORMATIVO  
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA  
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Dirigir la correspondencia a  
**Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid**  
**Área de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios**  
**Subdir. Gral. de Inspección y Ordenación Farmacéutica**  
**Dir. Gral. de Inspección, Ordenación y Estrategia Sanitaria**  
C/ Espronceda, 24 - 4ª Planta - 28003 MADRID - Tfno. 91 370 2809/17 - Fax 91 335 2560  
Correo Electrónico: [cfv.cm@salud.madrid.org](mailto:cfv.cm@salud.madrid.org)  
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>  
ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

#### Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en:

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Notificación electrónica en <https://www.notificaram.es>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.



Comunidad  
de Madrid



Biblioteca  
virtual

Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la Comunidad de Madrid y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.



[comunidad.madrid/publicamadrid](http://comunidad.madrid/publicamadrid)