Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 11, n.º 1 • enero - febrero 2013

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Hiperglucemias de causa farmacológica
- Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos: incorporación de los ciudadanos
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Hiperglucemias de causa farmacológica

La hiperglucemia se produce cuando la glucemia en ayunas es superior a 110 mg/dl (>6,1 mmol/l), y se considera diabetes cuando la glucemia en ayunas es >126 mg/dl, en dos determinaciones efectuadas dos días diferentes, o una sola elevación en caso de síntomas clínicos. Cuando la hiperglucemia es moderada, suele ser asintomática, pero cuando es grave (>200 mg/dl) se manifiesta con sed y poliuria. A veces, se asocia a signos de falta de insulina, como cetonuria y pérdida de peso.

La causa más frecuente de hiperglucemia crónica es la diabetes. La gestación también expone a veces a una diabetes gestacional. La hiperglucemia aguda se puede observar en varias situaciones clínicas, como en caso de pancreatitis aguda, deshabituación alcohólica, alimentación parenteral, diálisis peritoneal, entre otras. Algunas sustancias, como el tabaco, también pueden producir hiperglucemia. Los medicamentos también pueden ser causa de hiperglucemia aguda o crónica, aunque raramente se piensa en ellos como agente causal. Varios medicamentos pueden causar hiperglucemia transitoria en pacientes no diabéticos, producir una diabetes o descompensar una diabetes existente (véase el Cuadro).[1] Aunque muchas veces el mecanismo por el que producirían hiperglucemia no es del todo conocido, en algunos casos puede ser debida a una reducción de la secreción de insulina, a una alteración del metabolismo hepático de la glucosa o a un aumento de la resistencia a la insulina.[2] Algunos fármacos pueden producir hiperglucemia por más de un mecanismo. Otras, como la hormona de crecimiento, las fluoroquinolonas o la ciclofosfamida, pueden producir tanto hiperglucemia como hipoglucemia.

La hiperglucemia por **corticoides** es muy frecuente, a veces grave, sobre todo por vía oral e inyectable; depende de la dosis, la duración del tratamiento y la vía de administración. Los glucocorticoides aumentan la resistencia a la insulina al inducir la gluconeogénesis hepática.

El tratamiento prolongado con **antipsicóticos** puede inducir una diabetes o descompensar una diabetes preexistente. La hiperglucemia asociada al uso de antipsicóticos clásicos, como la clorpromacina, ha sido atribuida al aumento de peso o a una disminución de la secreción de insulina. Los **antipsicóticos atípicos** (amisulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, paliperidona, sertindol) se asocian más a menudo a hiperglucemia que los antipsicóticos clásicos, como el haloperidol. En alguna serie se ha descrito la aparición de hiperglucemia después de unos 5 meses del inicio del tratamiento. Se han notificado algunos casos de cetoacidosis y coma hiperosmolar, a veces mortales, con olanzapina y clozapina. Se ha sugerido que el antagonismo del receptor 5-HT_{1A} de la serotonina podría inhibir la secreción de insulina y contribuir a los efectos adversos metabólicos, aunque no es del todo conocido.[2]

Los antirretrovirales **inhibidores de la proteasa** y los **inhibidores de la transcriptasa inversa** pueden ser causa de hiperglucemia, diabetes o descompensar una diabetes, sobre todo a largo plazo, y se han asociado a anomalías metabólicas (hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y lipodistrofia, sin aumento de peso). Estos cambios metabólicos pueden ser debidos a resisten-

Fármacos que pueden ser causa de hiperglucemia

- **AINE, analgésicos opiáceos y corticoides**
- Otros fármacos utilizados en **reumatología** - febuxostat, raloxifeno, glucosamina, calcitonina
- **Antipsicóticos y otros psicofármacos** – antipsicóticos atípicos, antiepilépticos (fenitoína a dosis altas, gabapentina), duloxetina, vareniclina
- **Antiinfecciosos** – antirretrovirales, fluoroquinolonas, interferón α, boceprevir, ribavirina, tiabendazol, pirazinamida
- **Antineoplásicos** – asparaginasa, bortezomib, bevacizumab, cabazitaxel, catumaxomab, decitabina, eribulina, paclitaxel, temsirolimus, temozolomida, trióxido de arsenio, vorinostat, ciproterona (antiandrógeno), agonistas o antagonistas de la gonadorelina, estramustina
- **Inmunosupresores** – tacrolimus, everolimus, sirolimus, ácido micofenólico, ciclosporina
- **Fármacos para enfermedades cardiovasculares** - diuréticos tiacídicos, bloqueadoresβ-adrenérgicos, furosemida a dosis altas y otros diuréticos de asa, clonidina, bloqueadores de los canales de calcio (nifedipina), estatinas, tolvaptán (en SIADH), epoprostenol (en hipertensión pulmonar), simpaticomiméticos (adrenalina)
- **Broncodilatadores** – Estimulantes β-adrenérgicos de corta duración (salbutamol, terbutalina) y de larga duración (salmeterol, formoterol, indacaterol), teofilina
- **Hormonas** – Contraceptivos orales (estrógenos a dosis altas, algunos progestágenos, como megestrol o norgestrel), danazol (agonista androgénico), levotiroxina, octreotida
- **Otros**
  - inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida, dorzolamida, brinzolamida),
  - antihistamínicos derivados de las fenotiazinas (acepromazina, aceprometazina, alimemazina, mequitazina y prometazina),
  - aprepitant (antiemético),
  - atosibán (tocolítico),
  - estimulantes β-adrenérgicos por vía oral o parenteral en obstetricia

cia a la insulina como consecuencia de la lipodistrofia y la distribución ectópica de la grasa. En los pacientes en tratamiento prolongado con tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), se recomienda evaluar y vigilar las concentraciones de glucosa y de lípidos. Otros antirretrovirales, como **enfuvirtida**, también pueden causar hiperglucemia.

Entre los fármacos **antihipertensivos**, los diuréticos tiacídicos y los bloqueadores β-adrenérgicos pueden agravar una diabetes (empeorar el control glucémico en un paciente diabético) o enmascarar una diabetes en pacientes de alto riesgo.[3] Los **diuréticos tiacídicos** pueden reducir las concentraciones de potasio y dar lugar a una reducción de la secreción de insulina.[4] Este efecto depende de la dosis y no tiene relevancia clínica a dosis bajas (de 6,25 a 12,5 mg al día). Los **bloqueadores β-adrenérgicos** pueden aumentar la resistencia a la insulina. Los que tienen actividad simpaticomimética intrínseca (celiprolol) o actividad bloqueadora β-adrenérgica (carvedilol), tienen efectos más favorables sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos que otros bloqueadores β-adrenérgicos. La **furosemida a dosis altas y otros diuréticos de asa** pueden modificar el equilibrio glucémico de un paciente diabético. Por otra parte, los diuréticos pueden causar deshidratación y coma hiperosmolar. La **clonidina**, un antihipertensivo agonista α_2 adrenérgico, puede dar lugar a hiperglucemia transitoria al inicio del tratamiento a dosis altas, que se normaliza al seguir el tratamiento. Los **bloqueadores de los canales de calcio**, como la nifedipina, pueden causar hiperglucemia, diabetes o desequilibrios de la glucemia; se han notificado casos de acidosis metabólica y coma. Se ha sugerido que pueden reducir la secreción de insulina de manera dependiente de la dosis. Las **estatinas** se han asociado a un aumento del riesgo de diabetes, sobre todo en pacientes de riesgo (con glucemia elevada en ayunas, antecedente de hipertensión, elevación de triglicéridos y un índice de masa corporal alto). La magnitud del riesgo puede variar entre las estatinas, pero todas pueden estar asociadas. Aunque el mecanismo no es conocido del todo, hay que estar alerta a este posible efecto en los pacientes tratados con una estatina a dosis altas.[5] Sin embargo, se considera que sus efectos beneficiosos superan este posible riesgo.[6]

Las hiperglucemias por los estimulantes β-adrenérgicos de corta duración (**salbutamol, terbutalina**) dependen de la dosis y de la vía de administración. Los estimulantes β-adrenérgicos de larga duración, como **salmeterol, formoterol o indacaterol**, también pueden producir hiperglucemia. La teofilina, sobre todo en caso de sobredosis, puede causar hiperglucemia; parece asociada a su acción simpaticomimética.

Los **contraceptivos orales** pueden aumentar el riesgo de alteración de la glucemia, sobre todo en mujeres de alto riesgo, como obesas o con antecedente familiar de diabetes. Estos efectos son sobre todo atribuibles a los progestágenos del contraceptivo, y se pueden atenuar con los preparados que contienen progestágenos como el levonorgestrel. El norgestrel es el que tiene más riesgo de efecto hiperglucemiante y la noretisterona la que tendría menos. Los que contienen **dosis altas de estrógeno** también pueden producir hiperglucemia; no se ha observado con los que contienen dosis más bajas. El **megestrol**, un progestágeno usado en la caquexia de los pacientes infectados por el HIV, puede producir hiperglucemia y diabetes. Cuando se inicia un tratamiento hormonal, sobre todo una contracepción, puede ser necesario reajustar el tratamiento hipoglucemiante. En caso de diabetes, la restricción del uso de estrógenos o progestágenos depende de la enfermedad cardiovascular asociada.

El perfil de efectos adversos de la **levotiroxina** corresponde a síntomas de hipertiroidismo, sobre todo hiperglucemia. La corrección de un hipotiroidismo en un paciente diabético puede aumentar las necesidades de insulina o de hipoglucemiantes orales.

Conclusión

La diabetes es la principal causa de hiperglucemia crónica. Sin embargo, diferentes medicamentos pueden causar hiperglucemia transitoria en pacientes no diabéticos. Otros pueden producir una diabetes o descompensar una diabetes existente. Los medicamentos implicados son sobre todo corticoides, antipsicóticos atípicos, antivíricos, antineoplásicos, diuréticos, contraceptivos orales e inmunosupresores.

Ante la aparición de una hiperglucemia hay que valorar siempre el papel de los fármacos que toma el paciente. En caso de una hiperglucemia inducida por un medicamento en un paciente no diabético, la reducción de la dosis o la retirada del medicamento causante con frecuencia da lugar a la desaparición de la hiperglucemia. En un paciente diabético, antes de proponer un medicamento hiperglucemiante susceptible de descompensar la glucemia, es necesaria una evaluación cuidadosa de su relación beneficio-riesgo. En caso de ser necesario este medicamento, hay que informar al paciente y vigilar de manera estrecha la glucemia con el fin de adaptar el tratamiento hipoglucemiante.

Bibliografía

1 Hyperglycémies d'origine médicamenteuse. Rev Prescrire 2012;348:749-53.
2 Ma RC, Kong AP, Chan N, Tong PC, Chan JC. Drug-induced endocrine and metabolic disorders. Drug Saf. 2007;30:215-45.
3 Izzedine H, Launay-Vacher V, Deybach C, Bourry E, Barrou B, Deray G. Drug-induced diabetes mellitus. Expert Opin Drug Saf 2005;4:1097-109.
4 Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. JAMA 2001;286:1945-8.
5 Statins: risk of increased blood sugar levels and diabetes. Who Pharmaceuticals Newsletter 2013;1:6-7. Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/NewsletterNo1_2013EC.pdf Consultado 4 de marzo de 2013.
6 Statins: risk of hyperglycaemia and diabetes. Drug Safety Update 2012;5:A2. Disponible en: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con140708.pdf Consultado 4 de marzo de 2013.

Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos: incorporación de los ciudadanos

A finales de 2010, la Unión Europea aprobó una Directiva Comunitaria[1] y un nuevo Reglamento[2] sobre farmacovigilancia. Entre las acciones que esta nueva normativa europea establece para mejorar la seguridad de los pacientes, destaca la de reforzar la farmacovigilancia y hacer posible la notificación directa de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de los ciudadanos.

Con esta finalidad la AEMPS, en colaboración con los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, ha diseñado un formulario electrónico para notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos al Sistema Español de Farmacovigilancia, a través de un único punto en toda España. La aplicación permite que cada Centro de Farmacovigilancia gestione las notificaciones de los ciudadanos de su comunidad.

Este formulario está a disposición de los ciudadanos desde el 15 de enero de 2013 a través de la página web https://**www.notificaRAM.es**.[3] Esta dirección se incluirá progresivamente en las fichas técnicas y en los prospectos de los medicamentos autorizados en España.

La posibilidad de que el propio paciente pueda notificar sospechas de reacciones adversas que puedan aparecer durante un tratamiento **complementa, pero no sustituye**, las obligaciones de los profesionales sanitarios en materia de farmacovigilancia.

Con esta nueva acción se promueve la participación ciudadana en el proceso para mejorar la seguridad con el uso de los medicamentos. Será necesario que todos nos adaptemos a este nuevo reto.

Bibliografía

1 Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_es.pdf. Consultado 20 de febrero de 2013.
2 Reglamento (UE) Nffl 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_es.pdf. Consultado 20 de febrero de 2013.
3 Nota Informativa AEMPS 03/2012. Notificación electrónica de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos por los ciudadanos. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2013/docs/NI-MUH_FV_03-2013-notifica-ram.pdf Consultado 20 de febrero de 2013.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:
http://www20.gencat.cat

Nuevas contraindicaciones de uso de dabigatrán

En diciembre de 2012 la AEMPS informó sobre los resultados de la revisión realizada por la EMA del ensayo clínico RE-ALGIN, sobre el riesgo de acontecimientos tromboembólicos y hemorrágicos en pacientes sometidos recientemente a implantación de prótesis valvulares mecánicas cardíacas y que habían tomado dabigatrán (Pradaxa®) como tratamiento anticoagulante. En este ensayo, los tratados con dabigatrán presentaron un mayor número de casos de tromboembolismo, sobre todo ictus y trombosis en la prótesis valvular, y de hemorragia en comparación con el grupo tratado con warfarina. Según estos resultados, se contraindica el uso del dabigatrán en pacientes con prótesis valvulares mecánicas que requieran tratamiento anticoagulante.

Encontrarán más información en:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_17-2012-dabigatran.htm

Suspensión de la comercialización de Tredaptive® (ácido nicotínico y laropiprant)

El pasado 18 de enero, la AEMPS anunció la retirada del mercado de Tredaptive® (ácido nicotínico y laropiprant), dada su relación beneficio-riesgo desfavorable. Los resultados del ensayo clínico HPS2-THRIVE, en el que se evaluaba la eficacia de Tredaptive® combinado con una estatina frente a una estatina sola para reducir los acontecimientos cardiovasculares, mostraron que la combinación no es más eficaz que el tratamiento con una estatina sola y aumenta el riesgo de reacciones adversas graves.

Encontrarán más información en:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_05-2013-tredaptive.pdf

Revisión de la seguridad de los anticonceptivos orales combinados de tercera y cuarta generación

En enero pasado la AEMPS anunció que el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) inicia la revisión en Europa de la seguridad de los anticonceptivos orales que contienen progestágenos de tercera y cuarta generación, como desogestrel, gestodeno, norgestimato, drospirenona o nomegestrol, sobre el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV).

Encontrarán más información en:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_06-2013-anticonceptivos.pdf

Revisión de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol

El 30 de enero la AEMPS también anunció el inicio de la revisión en Europa de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol. Esta revisión se realiza como consecuencia de la retirada de la comercialización de estos medicamentos en Francia a causa del riesgo de ETEV y su posible uso fuera de la indicación autorizada. Estos medicamentos no se deben utilizar únicamente con finalidad anticonceptiva, sino que se deben reservar para las pacientes que tengan trastornos andrógeno-dependientes, dado el riesgo más elevado de ETEV comparado con otros anticonceptivos orales combinados.

Encontrarán más información en:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_07-2013-etinilestradiol.pdf

XII Jornadas de Farmacovigilancia

El Sistema Español de Farmacovigilancia celebrará en Tenerife los días **9 y 10 de mayo de 2013** las **XII Jornadas de Farmacovigilancia**, organizadas por el Centro de Farmacovigilancia de Canarias con la colaboración de la Escuela de Servicios Sanitarios y Sociales de Canarias, el Servicio de Farmacología Clínica y el Hospital Universitario de Canarias, y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Bajo el lema "Transparencia y Sanidad 2.0", las Jornadas van dirigidas a todos los profesionales sanitarios interesados en la farmacovigilancia, las reacciones adversas a los medicamentos y la seguridad de los pacientes en el uso de los medicamentos. En esta ocasión, también estarán abiertas al público general. Les animamos a asistir y a participar activamente.

Encontrarán más información en: www.jornadasdefarmacovigilancia2013.org

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Roser Vallès.

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003

http://medicaments.gencat.cat