

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 19, núm. 1 • gener - febrer 2021



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Efecte d'alguns fàrmacs sobre el perfil lipídic
- Comunicacions sobre riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS)

## Programa de Targeta Groga i Vacunes de la COVID-19. Què cal notificar? ■

Per afavorir la identificació de nous problemes de seguretat amb les vacunes de la COVID-19, cal notificar els efectes adversos següents:

- **Desconeguts i/o greus**, sobretot si motiven un ingrés hospitalari, posen en perill la vida d'una persona o tenen un desenllaç mortal.
- **Esdeveniments adversos d'interès especial**: anafilaxi, arrítmia, fallida cardíaca, miocardiopatia per estrès, malaltia arterial coronària, miocarditis, mort sobtada o mort per qualsevol causa, síndrome de Guillain-Barré, encefalomièlitis disseminada aguda, narcolèpsia, convulsió generalitzada, meningoencefalitis, mielitis transversa, paràlisi de Bell, vasculitis cutània, eritema multiforme, microangiopatia, alteracions de la coagulació (tromboembòlies i hemorràgies), trombocitopènia idiopàtica, artritis asèptica aguda, síndrome del destret respiratori agut, COVID-19 –malaltia augmentada després de la immunització–, anòsmia i agèusia i dany hepàtic o renal agut. [Alerta de seguretat amb referència 2021016 \(19 de febrer de 2021\)](#)

## Efecte d'alguns fàrmacs sobre el perfil lipídic ■

A més dels tractaments específics de les dislipèmies, diversos fàrmacs podrien influir sobre el metabolisme dels lípids i millorar-ne o empitjorar-ne el perfil; i, per tant, podrien augmentar o reduir el risc cardiovascular. En alguns casos es tracta d'un efecte de grup i, en altres fàrmacs del mateix grup, poden tenir accions diferents sobre els lípids. En ocasions, aquest efecte pot determinar la selecció d'un fàrmac en la terapèutica d'alguns pacients concrets. Així, per exemple, la

metformina és una biguanida que, independentment del seu efecte sobre la glucèmia i a diferència d'altres hipoglucèmians orals, té efectes favorables sobre el perfil lipídic; redueix el colesterol total, les lipoproteïnes de densitat baixa (LDL) i els triglicèrids (TG).<sup>1</sup> A més, no s'associa a augment del pes i disminueix certs factors de risc cardiovascular en millorar la síndrome metabòlica i induir la pèrdua de greix abdominal i visceral. En canvi altres fàrmacs, com els antipsicòtics, tenen efectes negatius sobre el perfil lipídic. En aquest número es revisen els principals fàrmacs que poden modificar el perfil lipídic dels pacients i les possibles implicacions per a la pràctica clínica.

**Taula 1. Efectes dels fàrmacs sobre el perfil lipídic.**

<b>Cardiovascular</b>	
<b>Diürètics tiazídics i de nansa</b>	↑ colesterol total, LDL i TG
<b>Blocadors β-adrenèrgics</b> Atenolol, metoprolol, propranolol Carvedilol	↔colesterol total i LDL, ↓HDL, ↑TG No modifica els lípids
<b>Blocadors α-adrenèrgics</b>	↓colesterol total, LDL i TG, ↑HDL
<b>Inhibidors SGLT2</b>	↑LDL, ↑HDL, ↔TG
<b>Hormones</b>	
Estrògens sols	↓colesterol total i LDL, ↑TG i HDL
Progestàgens sols	↑colesterol total i LDL, ↓TG i HDL
Tamoxifèn, raloxifè	↓colesterol total, ↓LDL, ↑TG (tamoxifèn)
Clomifè	↔colesterol total, ↔LDL, ↑TG, ↔HDL
Danazol	↑LDL, ↔TG, ↓HDL
<b>Immunosupressors</b>	
Glucocorticoides	↑(variable) colesterol, LDL i TG, ↑HDL
Sirolimús, everolimús	↑↑TG, ↑colesterol total i LDL, ↓HDL
Ciclosporina, tacrolimús	↑colesterol total, LDL, TG i ↓HDL
<b>Antipsicòtics</b>	
Atípics	↑TG, ↓HDL
<b>Antivírics</b>	
<b>Inhibidors de la proteasa</b>	↑colesterol total i TG
<b>Antivírics d'acció directa</b>	↑colesterol total, LDL i HDL
<b>Altres</b>	
<b>Inhibidors de la 5-α-reductasa</b>	↑colesterol total, LDL i HDL
↑: augment, ↔: no modificació, ↓: disminució, LDL: lipoproteïnes de densitat baixa, HDL: lipoproteïnes de densitat alta, TG: triglicèrids	

## ■ Fàrmacs antihipertensius i hipoglucemiantes

Fa uns anys es tendia a creure que l'efecte dels fàrmacs hipotensors sobre el perfil lipídic –així com sobre el perfil glucèmic– no era clínicament rellevant sobre la morbimortalitat dels pacients tractats, i l'objectiu principal i pràcticament únic era la disminució de les xifres de pressió arterial.<sup>2</sup> En els darrers anys, però, s'ha vist que aquesta idea era errònia i que precisament una elecció correcta del tractament hipotensor –segons la seva associació amb altres factors de risc cardiovascular, com la dislipèmia o la hipertriglicèridèmia– beneficia clínicament el pacient, en especial a llarg termini.<sup>3</sup>

Els **diürètics** i els **blocadors β-adrenèrgics** no tenen efectes favorables sobre el perfil lipídic (vegeu la taula 1). No obstant això, s'ha demostrat que redueixen la morbimortalitat cardiovascular i es consideren de primera línia en el tractament de la hipertensió arterial.<sup>3</sup>

Els **diürètics tiazídics** –a dosis altes– i els **diürètics de nansa** poden augmentar les xifres de colesterol total, d'LDL i de triglicèrids. No obstant això, en alguns estudis a llarg termini –amb un seguiment d'entre 3 i 5 anys– s'ha observat que l'efecte sobre els lípids no sembla que duri molt i se suggereix que, més enllà del primer any de tractament, aquestes xifres alterades podrien no ser clínicament rellevants.<sup>4</sup>

Els **blocadors β-adrenèrgics** augmenten els triglicèrids i redueixen les lipoproteïnes de densitat alta (HDL), tot i que aquests efectes no semblen de grup.<sup>5</sup>

L'atenolol, el metoprolol i el propranolol s'associen a un major increment dels lípids, mentre que el carvedilol s'associa a un efecte més neutral.

Tot i que els **blocadors α-adrenèrgics**, com la doxazosina, no es consideren de primera línia en el tractament de la hipertensió, es poden emprar en combinació amb altres fàrmacs quan en cal més d'un.<sup>3</sup> Els blocadors α-adrenèrgics tenen efectes favorables sobre el perfil lipídic; redueixen les xifres de colesterol total, d'LDL i de triglicèrids, i augmenten les d'HDL.<sup>3</sup> No obstant això, alguns estudis suggereixen que aquest efecte podria ser discret.<sup>6</sup>

Els **blocadors dels canals de calci** no alteren el perfil lipídic. Els inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (**IECA**) i els antagonistes dels receptors de l'angiotensina II (**ARA II**) poden tenir efectes beneficiosos sobre els lípids o no tenir efectes.<sup>4</sup>

Els **inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2 (SGLT2)** o gliflozines (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina i ertugliflozina), a més del seu efecte sobre la glucèmia, s'associen a efectes favorables en altres paràmetres metabòlics, com les petites pèrdues de pes i la reducció de la pressió arterial sistòlica. També s'ha observat un augment modest de les LDL, que està relacionat amb les dosis i el fàrmac concret, i també de les HDL. Sobre els triglicèrids, l'efecte pot ser neutral o pot reduir-los.<sup>7</sup>

## ■ Hormones

Els **estrògens** tenen efectes favorables sobre el colesterol, les LDL i les HDL, però augmenten els triglicèrids; mentre que els **progestàgens** tindrien els efectes contraris: augment del colesterol i les LDL i reducció de les HDL i els triglicèrids.<sup>4</sup>

El **tamoxifèn** –un antiestrogen– i el **raloxifè** –modulador selectiu del receptor estrogènic– causen una disminució del colesterol total i de les LDL. El tamoxifèn pot augmentar els triglicèrids. El **clomifè** –un estimulant de l'ovulació– també augmenta els triglicèrids. El **danazol** –un esteroide sintètic indicat per al tractament de l'endometriosi i l'angioedema hereditari– causa increment de les LDL i reducció de les HDL.<sup>4</sup>

## ■ Immunosupressors

Els **glucocorticoides** poden augmentar les xifres del colesterol, les LDL i els triglicèrids, però també incrementen les d'HDL. No obstant això, les alteracions han estat molt variables en condicions clíniques i els resultats dels estudis no són consistents, atesa l'heterogeneïtat de les dades.<sup>8</sup>

Els **inhibidors de l'enzim cinasa mTOR (sirolimús i everolimús)** s'associen a elevacions de més d'un 20% dels triglicèrids, i aquest efecte depèn de la dosi que se n'administri. Les xifres de colesterol total i d'LDL poden augmentar lleugerament i les d'HDL poden disminuir. S'ha suggerit que la inhibició d'mTOR augmenta els nivells de les proteïnes ApoB i ApoCIII, fet

que donaria lloc a un augment de les lipoproteïnes de densitat molt baixa (VLDL) i, conseqüentment, dels triglicèrids.<sup>9</sup>

Els **inhibidors de la calcineurina (ciclosporina i tacrolimús)** eleven les xifres de colesterol total i les LDL i, tot i que no de manera tan consistent, augmenten els triglicèrids i disminueixen les HDL.<sup>10</sup> Cal destacar que aquests efectes són més marcats amb el tractament amb ciclosporina, mentre que el tractament amb tacrolimús no indueix canvis tan significatius en les xifres de lípids en sang; aquestes diferències podrien servir de guia a l'hora de seleccionar un fàrmac. Tampoc no queda clar, a partir dels estudis, si aquests efectes depenen de les dosis administrades, tot i que sembla que les desregulacions provocades per la ciclosporina disminueixen progressivament amb el tractament.<sup>11</sup>

Els immunosupressors que inhibeixen la síntesi de nucleòtids –en especial l'**àcid micofenòlic** i l'**azatioprina**– presenten alteracions mínimes en el perfil lipídic.

## ■ Psicofàrmacs

Els **antipsicòtics atípics** indueixen canvis en el metabolisme del colesterol. A més de produir augment de la gana i, per tant, cert canvi en el perfil lipídic secundari a uns mals hàbits alimentaris, els antipsicòtics atípics poden augmentar els triglicèrids i reduir les HDL.<sup>12</sup>

D'altra banda, alguns **antiepilèptics** també estan implicats en alteracions del perfil lipídic, tot i que els resultats dels estudis han estat contradictoris. En alguns casos s'ha observat un augment d'LDL i d'HDL, mentre que en d'altres no s'han observat efectes significatius.<sup>13,14</sup> Per tant, cal més informació per esbrinar si aquest grup de fàrmacs o alguns d'ells podrien tenir impacte sobre els lípids.

## ■ Antivírics

En els pacients amb infecció pel VIH s'ha vist augmentat el risc de dislipèmia, en part pel tractament **antiretroviral**.<sup>15</sup> Els inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsid (ITINAN) més antics i els inhibidors de la proteasa (IP) s'associen a un risc més alt de dislipèmia que no els nous. Alguns ITINAN tenen un efecte més favorable sobre el perfil lipídic, com la **nevirapina**, l'**etravirina** i la **rilpivirina**, ja que augmenten les HDL, però no l'efavirenz. En canvi, els IP, com **lopinavir**/ritonavir i **fosamprenavir**/ritonavir, s'associen a un augment més elevat de triglicèrids i de colesterol total. Els **inhibidors de la integrasa**, com bicitegravir, dolutegravir, elvitegravir i raltegravir, presenten un millor perfil lipídic que altres grups d'antiretrovirals, tot i que s'associen a augment de pes.<sup>16</sup> En algun estudi s'ha observat que, en comparació amb dolutegravir, la dislipèmia va ser més freqüent amb elvitegravir/cobicistat i raltegravir.<sup>17</sup> D'entre els **ITINAN**, la zidovudina mostra un pitjor perfil lipídic; tendeix a produir augment dels triglicèrids, colesterol total i LDL colesterol, mentre que la lamivudina sembla que tingui un efecte neutral.<sup>15</sup>

Tot i que el virus de l'hepatitis C pot tenir impacte sobre el metabolisme dels lípids, les pautes d'**antivírics d'acció directa** per al tractament de l'hepatitis C crònica s'han associat a increments a curt termini del colesterol total, LDL i HDL.<sup>18</sup> No obstant això, atesa la curta durada del tractament, és poc probable que aquests canvis tinguin un impacte cardiovascular negatiu a llarg termini.

## ■ Altres

Els **inhibidors de la 5- $\alpha$ -reductasa**, com la **finasterida** i la **dutasterida**, s'utilitzen per al tractament de la hiperplàsia benigna de la pròstata, així com per a l'alopecia androgènica. Atès que actuen directament en la via metabòlica de la síntesi d'esteroides a partir del colesterol, podrien tenir un paper en la disregulació d'aquest darrer. Segons alguns estudis, aquests fàrmacs poden augmentar les xifres d'HDL, LDL i colesterol total, tot i que l'efecte és inicial i transitori, i es normalitza després,<sup>19</sup> i no es considera que tingui rellevància clínica.<sup>20</sup>

## ■ Conclusió

Diversos fàrmacs poden afectar el perfil lipídic del pacient, tant de forma positiva com negativa. Els pacients amb una dislipèmia prèvia i els d'alt risc cardiovascular tenen més risc de patir-ne els efectes. No obstant això, no se'n coneixen les implicacions a llarg termini sobre la morbimortalitat cardiovascular, ateses les dades limitades sobre l'impacte d'aquests canvis induïts pels fàrmacs. Cal avaluar de manera acurada la relació benefici-risc en cada pacient, identificar els fàrmacs com a causa possible d'aquests canvis, monitorar el perfil lipídic durant el tractament i, en alguns casos, pot ser necessari canviar a un fàrmac alternatiu.

## Referències bibliogràfiques

1. Pietraszek A. Cardiovascular Effects of Hypoglycemic Agents in Diabetes Mellitus. *Curr Drug Saf.* 2020; Sep 2.
2. Deano R, Sorrentino M. Lipid Effects of Antihypertensive Medications. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(1):70-7.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management Of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.
4. Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JM, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Porsius AJ, de Boer A. Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf.* 2001;24(6):443-56.
5. Weir MR, Moser M. Diuretics and beta-blockers: is there a risk for dyslipidemia? *Am Heart J.* 2000;139(1 Pt 1):174-83.
6. Chapman N, Chen CY, Fukita T, et al. Time to re-appraise the role of alpha-1 adrenoceptor antagonists in the management of hypertension? *J Hypertens.* 2010;28(9):1796-803.
7. Cha SA, Park YM, Yun JS, Lim TS, Song KH, Yoo KD, et al. A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):58.
8. Taskinen MR, Kuusi T, Yki-Jarvinen H, Nikkila EA. Short-term effects of prednisone on serum lipids and high density lipoprotein subfractions in normo lipidemic healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):291-9.
9. Trotter JF, Wachs ME, Trouillot TE, Bak T, Kugelmas M, Kam I, et al. Dyslipidemia during sirolimus therapy in liver transplant recipients occurs with concomitant cyclosporine but not tacrolimus. *Liver Transpl.* 2001;7(5):401-8.

10. Jiang Y, Xie XB, Peng LK, Peng FH, Lan GB, Wang Y, Yu SJ, Fang CH. Dyslipidemia in human kidney transplant recipients receiving cyclosporine and tacrolimus is associated with different expression of CD36 on peripheral blood monocytes. *Transplant Proc.* 2011;43(5):1612-5.
11. Cheung CY, Chan HW, Liu YL, Chau KF, Li CS. Long-term graft function with tacrolimus and cyclosporine in renal transplantation: paired kidney analysis. *Nephrology (Carlton).* 2009;14(8):758-63.
12. Doménech-Matamoros P. Influence of the use of atypical antipsychotics in metabolic syndrome. *Rev Esp Sanid Penit.* 2020;22(2):80-6.
13. Hamed SA, Hamed EA, Kandil MR, El-Shereef HK, Abdellah MM, Omar H. Serum thyroid hormone balance and lipid profile in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2005;66(1-3):173-83.
14. Tekgul H, Demir N, Gokben S. Serum lipid profile in children receiving anti-epileptic drug monotherapy: is it atherogenic? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(9):1151-5.
15. Grupo de expertos del Grupo de estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA). Documento de Consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. 2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(1):40.e1\_40.e16.
16. Kolakowska A, Maresca AF, Collins IJ, Cailhol J. Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2019;11(4):372-87.
17. Byonanebye DM, RESPOND Study Group. Incidence of dyslipidemia in people with HIV who are treated with integrase inhibitors versus other antiretroviral agents. *AIDS.* 2021; Jan 13.
18. Graf C, Welzel T, Bogdanou D, Vermehren J, Beckel A, Bojunga J, et al. Hepatitis C Clearance by Direct-Acting Antivirals Impacts Glucose and Lipid Homeostasis. *J Clin Med.* 2020;9(9):2702.
19. Denti L, Pasolini G, Cortellini P, Sanfelici L, Benedetti R, Cecchetti A, et al. Changes in HDL-cholesterol and lipoprotein Lp(a) after 6-month treatment with finasteride in males affected by benign prostatic hyperplasia (BPH). *Atherosclerosis.* 2000; 152(1):159-66.
20. Loke YK, Ho R, Smith M, Wong O, Sandhu M, Sage W, et al. Systematic review evaluating cardiovascular events of the 5-alpha reductase inhibitor-Dutasteride. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(5):405-15.

## Comunicacions sobre riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ■

### Textos complets d'aquestes comunicacions

Nota informativa (data i vincle)	Riscos	Recomanacions
<p>Pla Vigilància de la seguretat de les vacunes enfront de la COVID-19.</p> <p>22 de desembre de 2020</p> <p><a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2020111</a></p>	<p>L'AEMPS ha elaborat el Pla Vigilància de la seguretat de les vacunes enfront de la COVID-19 per intensificar les activitats de farmacovigilància. El Sistema Espanyol de Farmacovigilància prioritzarà les notificacions de sospita de reaccions adverses de professionals sanitaris i de la ciutadania per identificar nous riscos. Amb les dades del programa BIFAP (Base de Dades per a la Recerca Farmacoepidemiològica en Atenció Primària) es faran estudis addicionals de les dades de notificació per caracteritzar-les amb més detall.</p>	<p>L'AEMPS informarà els professionals sanitaris i la ciutadania sobre possibles noves reaccions adverses i, en cas que es consideri necessari, les mesures adoptades per tal de prevenir-les o minimitzar-les.</p>
<p>Segon i tercer Informe de Farmacovigilància sobre Vacunes COVID-19 emès per l'AEMPS.</p> <p>9 de febrer i 9 de març de 2021</p> <p><a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2021010</a> - <a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2021020</a></p>	<p>L'AEMPS ha publicat el segon i tercer informe sobre esdeveniments adversos relacionats amb les vacunes enfront de la COVID-19 notificats a Espanya fins al 21 de febrer de 2021.</p>	<p>L'AEMPS seguirà informant sobre els esdeveniments notificats i qualsevol altra informació rellevant sobre possibles nous esdeveniments adversos d'aquestes vacunes.</p>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

Comitè editorial Mercè Armelles, Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Laura Diego, Núria Garcia, Anna Jambrina, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

Agraïments Alba Vimes

**Conflicte d'interès.** Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

**Subscripcions i baixes:** a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)