

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 19, núm. 1 • enero - febrero 2021



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Efecto de algunos fármacos sobre el perfil lipídico
- Comunicaciones sobre riesgos en medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Programa de Tarjeta Amarilla y Vacunas de la COVID-19. ¿Qué hay que notificar? ■

Para favorecer la identificación de nuevos problemas de seguridad con las vacunas de la COVID-19, hay que notificar los efectos adversos siguientes:

- **Desconocidos y/o graves**, sobre todo si motivan un ingreso hospitalario, ponen en peligro la vida de una persona o tienen un desenlace mortal.
- **Acontecimientos adversos de especial interés**: anafilaxia, arritmia, fallo cardíaco, cardiomiopatía por estrés, enfermedad arterial coronaria, miocarditis, muerte súbita o muerte por cualquier causa, síndrome de Guillain-Barré, encefalomiелitis diseminada aguda, narcolepsia, convulsión generalizada, meningoencefalitis, mielitis transversa, parálisis de Bell, vasculitis cutánea, eritema multiforme, microangiopatía, alteraciones de la coagulación (tromboembolias y hemorragias), trombocitopenia idiopática, artritis séptica aguda, síndrome del distrés respiratorio agudo, COVID-19 –enfermedad aumentada después de la inmunización–, anosmia y ageusia y daño hepático o renal agudo. [Alerta de seguridad con referencia 2021016 \(19 de febrero de 2021\)](#)

Efecto de algunos fármacos sobre el perfil lipídico ■

Además de los tratamientos específicos de las dislipemias, varios fármacos podrían influir sobre el metabolismo de los lípidos y mejorar o empeorar su perfil; y, por lo tanto, podrían aumentar o reducir el riesgo cardiovascular. En algunos casos se trata de un efecto de grupo y, en otros fármacos del mismo grupo, pueden tener acciones diferentes sobre los lípidos. En ocasiones, este efecto puede determinar la selección de un fármaco en la terapéutica de algunos pacientes

concretos. Así, por ejemplo, la metformina es una biguanida que, independientemente de su efecto sobre la glucemia y a diferencia de otros hipoglucemiantes orales, tiene efectos favorables sobre el perfil lipídico; reduce el colesterol total, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos (TG).¹ Además, no se asocia a aumento del peso y disminuye ciertos factores de riesgo cardiovascular al mejorar el síndrome metabólico e inducir la pérdida de grasa abdominal y visceral. En cambio otros fármacos, como los antipsicóticos, tienen efectos negativos sobre el perfil lipídico. En este número se revisan los principales fármacos que pueden modificar el perfil lipídico de los pacientes y las posibles implicaciones para la práctica clínica.

Tabla 1. Efectos de los fármacos sobre el perfil lipídico.

Cardiovascular	
Diuréticos tiazídicos y del asa	↑colesterol total, LDL y TG
Bloqueantes adrenérgicos β Atenolol, metoprolol, propranolol Carvedilol	↔colesterol total y LDL, ↓HDL, ↑TG No modifica los lípidos
Bloqueantes adrenérgicos α	↓colesterol total, LDL y TG, ↑HDL
Inhibidores SGLT2	↑LDL, ↑HDL, ↔TG
Hormonas	
Estrógenos solos	↓colesterol total y LDL, ↑TG y HDL
Progestágenos solos	↑colesterol total y LDL, ↓TG y HDL
Tamoxifeno, raloxifeno	↓colesterol total, ↓LDL, ↑TG (tamoxifeno)
Clomifeno	↔colesterol total, ↔LDL, ↑TG, ↔HDL
Danazol	↑LDL, ↔TG, ↓HDL
Inmunosupresores	
Glucocorticoides	↑(variable) colesterol, LDL y TG, ↑HDL
Sirolimus, everolimus	↑↑TG, ↑colesterol total y LDL, ↓HDL
Ciclosporina, tacrolimus	↑colesterol total, LDL, TG y ↓HDL
Antipsicóticos	
Atípicos	↑TG, ↓HDL
Antivíricos	
Inhibidores de la proteasa	↑colesterol total y TG
Antivíricos de acción directa	↑colesterol total, LDL y HDL
Otros	
Inhibidores de la 5-α-reductasa	↑colesterol total, LDL y HDL
↑: aumento, ↔: no modificación, ↓: disminución, LDL: lipoproteínas de baja densidad, HDL: lipoproteínas de alta densidad, TG: triglicéridos	

■ Fármacos antihipertensivos e hipoglucemiantes

Hace unos años se tendía a creer que el efecto de los fármacos hipotensores sobre el perfil lipídico –así como sobre el perfil glucémico– no era clínicamente relevante sobre la morbimortalidad de los pacientes tratados, y el objetivo principal y prácticamente único era la disminución de las cifras de presión arterial.² En los últimos años, sin embargo, se ha visto que esta idea era errónea y que precisamente una elección correcta del tratamiento hipotensor –según su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular, como la dislipemia o la hipertrigliceridemia– beneficia clínicamente al paciente, en especial a largo plazo.³

Los **diuréticos** y los **bloqueantes adrenérgicos β** no tienen efectos favorables sobre el perfil lipídico (véase la tabla 1). No obstante, se ha demostrado que reducen la morbimortalidad cardiovascular y se consideran de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial.³

Los **diuréticos tiazídicos** –a dosis altas– y los **diuréticos de asa** pueden aumentar las cifras de colesterol total, de LDL y de triglicéridos. No obstante, en algunos estudios a largo plazo –con un seguimiento de entre 3 y 5 años– se ha observado que el efecto sobre los lípidos no parece que dure mucho y se sugiere que, más allá del primer año de tratamiento, estas cifras alteradas podrían no ser clínicamente relevantes.⁴

Los **bloqueantes adrenérgicos β** aumentan los triglicéridos y reducen las lipoproteínas de alta densidad

(HDL), aunque estos efectos no parecen de grupo.⁵ El atenolol, el metoprolol y el propranolol se asocian a un mayor incremento de los lípidos, mientras que el carvedilol se asocia a un efecto más neutral.

Aunque los **bloqueantes adrenérgicos α**, como la doxazosina, no se consideran de primera línea en el tratamiento de la hipertensión, se pueden utilizar en combinación con otros fármacos cuando hace falta más de uno.³ Los bloqueantes adrenérgicos α tienen efectos favorables sobre el perfil lipídico; reducen las cifras de colesterol total, de LDL y de triglicéridos, y aumentan las de HDL.³ No obstante, algunos estudios sugieren que este efecto podría ser discreto.⁶

Los **bloqueantes de los canales de calcio** no alteran el perfil lipídico. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (**IECA**) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (**ARA II**) pueden tener efectos beneficiosos sobre los lípidos o no tener efectos.⁴

Los **inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)** o gliflozinas (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina), además de su efecto sobre la glucemia, se asocian a efectos favorables en otros parámetros metabólicos, como las pequeñas pérdidas de peso y la reducción de la presión arterial sistólica. También se ha observado un aumento modesto de las LDL, que está relacionado con las dosis y el fármaco concreto, y también de las HDL. Sobre los triglicéridos, el efecto puede ser neutral o puede reducirlos.⁷

■ Hormonas

Los **estrógenos** tienen efectos favorables sobre el colesterol, las LDL y las HDL, pero aumentan los triglicéridos; mientras que los **progestágenos** tendrían los efectos contrarios: aumento del colesterol y las LDL y reducción de las HDL y los triglicéridos.⁴

El **tamoxifeno** –un antiestrógeno– y el **raloxifeno** –modulador selectivo del receptor estrogénico– causan una disminución del colesterol total y de las LDL. El tamoxifeno puede aumentar los triglicéridos. El **clomifeno** –un estimulante de la ovulación– también aumenta los triglicéridos. El **danazol** –un esteroide sintético indicado para el tratamiento de la endometriosis y el angioedema hereditario– causa incremento de las LDL y reducción de las HDL.⁴

■ Inmunosupresores

Los **glucocorticoides** pueden aumentar las cifras de colesterol, las LDL y los triglicéridos, pero también incrementan las de HDL. No obstante, las alteraciones han sido muy variables en condiciones clínicas y los resultados de los estudios no son consistentes, vista la heterogeneidad de los datos.⁸

Los **inhibidores de la enzima cinasa mTOR (sirolimus y everolimus)** se asocian a elevaciones de más de un 20% de los triglicéridos, y este efecto depende de la

dosis que se administre. Las cifras de colesterol total y de LDL pueden aumentar ligeramente y las de HDL pueden disminuir. Se ha sugerido que la inhibición de mTOR aumenta los niveles de las proteínas ApoB y ApoCIII, hecho que daría lugar a un aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y, consecuentemente, de los triglicéridos.⁹

Los **inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus)** elevan las cifras de colesterol total y las LDL y, aunque no de manera tan consistente, aumentan los triglicéridos y disminuyen las HDL.¹⁰ Hay que destacar que estos efectos son más marcados con el tratamiento con ciclosporina, mientras que el tratamiento con tacrolimus no induce cambios tan significativos en las cifras de lípidos en sangre; estas diferencias podrían servir de guía a la hora de seleccionar un fármaco. Tampoco queda claro, a partir de los estudios, si estos efectos dependen de las dosis administradas, aunque parece que las desregulaciones provocadas por la ciclosporina disminuyen progresivamente con el tratamiento.¹¹

Los inmunosupresores que inhiben la síntesis de nucleótidos —en especial el **ácido micofenólico y la azatioprina**— presentan alteraciones mínimas en el perfil lipídico.

■ Psicofármacos

Los **antipsicóticos atípicos** inducen cambios en el metabolismo del colesterol. Además de producir aumento del hambre y, por lo tanto, cierto cambio en el perfil lipídico secundario a unos malos hábitos alimentarios, los antipsicóticos atípicos pueden aumentar los triglicéridos y reducir las HDL.¹²

Por otra parte, algunos **antiepilépticos** también están implicados en alteraciones del perfil lipídico, aunque los resultados de los estudios han sido contradictorios. En algunos casos se ha observado un aumento de LDL y de HDL, mientras que en otros no se han observado efectos significativos.^{13,14} Por lo tanto, hace falta más información para averiguar si este grupo de fármacos o algunos de ellos podrían tener impacto sobre los lípidos.

■ Antivíricos

En los pacientes con infección por el VIH se ha visto aumentado el riesgo de dislipemia, en parte por el tratamiento **antirretroviral**.¹⁵ Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINAN) más antiguos y los inhibidores de la proteasa (IP) se asocian a un riesgo más alto de dislipemia que los nuevos. Algunos ITINAN tienen un efecto más favorable sobre el perfil lipídico, como la **nevirapina**, la **etravirina** y la **rilpivirina**, ya que aumentan las HDL, pero no el efavirenz. En cambio, los IP, como **lopinavir/ritonavir** y **fosamprenavir/ritonavir**, se asocian a un aumento más elevado de triglicéridos y de colesterol total. Los **inhibidores de la integrasa**, como bicitgravir, dolutegravir, elvitegravir y raltegravir, presentan un mejor perfil lipídico que otros grupos de antirretro-

virales, aunque se asocian a aumento de peso.¹⁶ En algún estudio se ha observado que, en comparación con dolutegravir, la dislipemia fue más frecuente con elvitegravir/cobicistat y raltegravir.¹⁷ De entre los **ITINAN**, la zidovudina muestra un peor perfil lipídico; tiende a producir aumento de los triglicéridos, colesterol total y LDL colesterol, mientras que la lamivudina parece que tenga un efecto neutral.¹⁵

Aunque el virus de la hepatitis C puede tener impacto sobre el metabolismo de los lípidos, las pautas de **antivíricos de acción directa** para el tratamiento de la hepatitis C crónica se han asociado a incrementos a corto plazo del colesterol total, LDL y HDL.¹⁸ No obstante, vista la corta duración del tratamiento, es poco probable que estos cambios tengan un impacto cardiovascular negativo a largo plazo.

■ Otros

Los **inhibidores de la 5- α -reductasa**, como la **finasterida** y la **dutasterida**, se utilizan para el tratamiento de la hiperplasia benigna de la próstata, así como para la alopecia androgénica. Dado que actúan directamente en la vía metabólica de la síntesis de esteroides a partir del colesterol, podrían tener un papel en la disregulación de este último. Según algunos estudios, estos fármacos pueden aumentar las cifras de HDL, LDL y colesterol total, aunque el efecto es inicial y transitorio, y se normaliza después,¹⁹ y no se considera que tenga relevancia clínica.²⁰

■ Conclusión

Varios fármacos pueden afectar al perfil lipídico del paciente, tanto de forma positiva como negativa. Los pacientes con una dislipemia previa y los de alto riesgo cardiovascular tienen más riesgo de sufrir sus efectos. No obstante, no se conocen sus implicaciones a largo plazo sobre la morbimortalidad cardiovascular, vistos los datos limitados sobre el impacto de estos cambios inducidos por los fármacos. Hay que evaluar de manera esmerada la relación beneficio-riesgo en cada paciente, identificar los fármacos como causa posible de estos cambios, monitorizar el perfil lipídico durante el tratamiento y, en algunos casos, puede ser necesario cambiar a un fármaco alternativo.

Referencias bibliográficas

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, Abdallah 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 JJ, 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.

Comunicaciones sobre riesgos en medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ■

Textos completos de estas comunicaciones

Nota informativa (fecha y enlace)	Riesgos	Recomendaciones
Plan Vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19. 22 de diciembre de 2020 Alerta de seguridad con referencia 2020111	La AEMPS ha elaborado el Plan Vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19 para intensificar las actividades de farmacovigilancia. El Sistema Español de Farmacovigilancia priorizará las notificaciones de sospecha de reacciones adversas de profesionales sanitarios y de la ciudadanía para identificar nuevos riesgos. Con los datos del programa BIFAP (Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria) se harán estudios adicionales de los datos de notificación para caracterizarlas con más detalle.	La AEMPS informará a los profesionales sanitarios y la ciudadanía sobre posibles nuevas reacciones adversas y, en caso de que se considere necesario, las medidas adoptadas con el fin de prevenirlas o minimizarlas.
Segundo y tercer Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 emitido por la AEMPS. 9 de febrero y 9 de marzo de 2021 Alerta de seguridad con referencia 2021010 - Alerta de seguridad con referencia 2021020	La AEMPS ha publicado el segundo y tercer informe sobre acontecimientos adversos relacionados con las vacunas frente a la COVID-19 notificados en España hasta el 21 de febrero de 2021.	La AEMPS seguirá informando sobre los acontecimientos notificados y aportará cualquier otra información relevante sobre posibles nuevos acontecimientos adversos de estas vacunas.

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

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

Agradecimientos Alba Vimes

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.

Suscripciones y bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

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

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se ha de realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>