Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 12, n.º 3 • mayo - junio 2014

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Trastornos musculoesqueléticos inducidos por gliptinas
- Ivabradina: nuevos datos sobre riesgo cardiovascular
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS
- Otras informaciones de interés

Trastornos musculoesqueléticos inducidos por gliptinas

Los trastornos musculoesqueléticos inducidos por medicamentos incluyen un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde anomalías biológicas asintomáticas —elevaciones asintomáticas de CPK— o síntomas leves o temporalmente incapacitantes —artralgias, mialgias, miopatías, tendinopatías—, a enfermedades graves y potencialmente mortales, como la rabdomiólisis. Pueden ser debidos a una toxicidad directa del medicamento sobre las estructuras osteomusculares, o ser parte de una enfermedad generalizada inducida por el medicamento.[1]

Muchos medicamentos pueden inducir algún tipo de trastorno musculoesquelético. Es bien conocido que los agentes hipolipemiantes (estatinas y fibratos) están implicados en la lesión muscular, y que las fluoroquinolonas pueden causar artropatías y trastornos de los tendones. También se conoce que la osteoporosis es un problema importante para los pacientes en tratamiento crónico con corticosteroides. Otros medicamentos, como los bifosfonatos, la mirtazapina[2] o la risperidona,[3] también se han relacionado más recientemente.

Los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), también denominados "gliptinas", son un grupo de hipoglucemiantes orales indicados para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Actúan a través de la inhibición de la DPP-4, bloqueando la degradación de hormonas incretinas, como el péptido 1 análogo del glucagón (GLP-1) y el péptido insulinogástrico dependiente de glucosa (GIP), que estimula la secreción de insulina por las células β pancreáticas, y disminuye el glucagón secretado por las células α pancreáticas.

La toxicidad musculoesquelética de las gliptinas no es bien conocida, aunque algunos datos sugieren una posible asociación. Recientemente se han publicado tres casos de rabdomiólisis con sitagliptina[4-6] (y uso concomitante de estatinas) y dos casos de sinovitis,[7] uno con sitagliptina y el otro con vildagliptina.

Una primera versión de la ficha técnica europea de sitagliptina (Januvia®) no describía reacciones adversas musculoesqueléticas relevantes. Sin embargo, en actualizaciones posteriores se han incorporado las mialgias, las artralgias y el dolor óseo como reacciones adversas detectadas mediante farmacovigilancia postcomercialización. En 2011, el sistema de farmacovigilancia holandés publicó un informe en el que describía 12 casos notificados de trastornos musculoesqueléticos en pacientes tratados con sitagliptina, y destacaba la frecuencia de notificación de esta asociación y la necesidad de su análisis y seguimiento.[8]

En nuestro entorno, realizamos una revisión de las notificaciones espontáneas recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia en el que se describían trastornos musculoesqueléticos asociados al uso de gliptinas.[9] Hasta mayo de 2012, en la base de datos FEDRA se identificaron 332 notificaciones espontáneas de reacciones adversas atribuidas a gliptinas (208 a sitagliptina, 115 a vildagliptina y 9 a saxagliptina). En 34 (10,2% del total de notificaciones a gliptinas) se describían 45 efectos adversos musculoesqueléticos, siendo los terceros en frecuencia de notificación después de los trastornos gastrointestinales (32,4%) y los cutáneos

(15,4 %). En 27 de los 34 casos la gliptina implicada fue la sitagliptina, en 6 la vildagliptina y en un caso la saxagliptina. La mediana de edad de los pacientes afectados fue de 65 años (44–81) y un 41,2% tenían menos de 65 años; la mayoría eran mujeres. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron mialgias (13 casos), dolor en extremidades (10) y artralgias (9). En once pacientes la reacción fue grave.

En 26 de los 34 casos, la gliptina sola o en combinación con metformina fue el único medicamento sospechoso. El período de latencia entre el inicio del tratamiento y la aparición del efecto adverso iba entre dos días y cinco meses. La reacción se recuperó con la retirada de la gliptina en 18 de los pacientes. En los otros 8 casos, también estaba implicada una estatina. Siete de ellos recibían tratamiento crónico con atorvastatina (4 casos), simvastatina (2) y pravastatina (1), y la gliptina fue de inicio reciente —sitagliptina en 6 casos y vildagliptina en un caso—. En estos casos se observó un período de latencia más corto (de 1 a 15 días después del inicio de la gliptina) y en 3 de ellos la reacción se recuperó al retirar la gliptina (se desconoce si también se retiró la estatina). En el caso restante, la sitagliptina se inició días antes que la rosuvastatina, el período de latencia fue de 40 días y la reacción desapareció con la retirada de la gliptina.

El análisis de causalidad de los casos notificados sugería una asociación entre los efectos musculoesqueléticos y el uso de gliptinas, dado que en todos ellos se observa una secuencia temporal compatible. Dos tercios de los pacientes se recuperaron completamente tras retirar la gliptina, en más de la mitad se pudieron descartar causas alternativas que pudieran explicar las alteraciones musculoesqueléticas, y en dos casos hubo reexposición positiva.

Dada la amplia distribución de la DPP-4 en el tejido muscular estriado y su implicación en procesos de migración celular y respuesta leucocitaria, así como en procesos de nocicepción, se podría sugerir que la inhibición de la DPP-4 producida por las gliptinas induciría los trastornos musculoesqueléticos a causa de un desequilibrio inmunológico o mediante la modificación de la susceptibilidad al dolor.[7] Por otra parte, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es frecuente la asociación con dislipemia. Aunque varios estudios farmacocinéticos no han mostrado interacción entre sitagliptina y estatinas, se han descrito casos de rabdomiólisis con la combinación de sitagliptina y estatinas, y se han notificado diferentes trastornos musculoesqueléticos con todas las gliptinas, lo que no permite descartar una posible interacción, ni un efecto de grupo.

Conclusión

Los trastornos musculoesqueléticos asociados a gliptinas son un efecto poco conocido de este grupo de medicamentos y podría ser relativamente frecuente. Son alteraciones que suelen aparecer poco tiempo después del inicio del tratamiento y, aunque no suelen ser graves, influyen negativamente en la calidad de vida de los pacientes y motivan su interrupción.

En pacientes con dislipemia tratados con estatinas, se debería tener especial precaución al prescribir un nuevo tratamiento hipoglucemiante con una gliptina y vigilar el empeoramiento o la aparición de alteraciones musculoesqueléticas. También se debería tener precaución en pacientes con patologías sistémicas autoinmunes.

Con el fin de obtener información que nos permita generar nuevo conocimiento sobre esta asociación, ante cualquier trastorno musculoesquelético en un paciente en tratamiento con gliptinas es importante notificar el caso en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

Bibliografía

1. Bannwarth B. Drug-induced musculoskeletal disorders. Drug Saf. 2007;30:27-46.
2. Mirtazapine: rhabdomyolyses. Rev Prescrire. 2014;34:109.
3. Rispéridone: rhabdomyolyses. Rev Prescrire. 2013;33:189.
4. DiGregorio RV, Pasikhova Y. Rhabdomyolysis caused by a potential sitagliptin-lovastatin interaction. Pharmacotherapy. 2009;29:352–56.
5. Bhome R, Penn H. Rhabdomyolysis precipitated by a sitagliptin-atorvastatin drug interaction. Diabet Med. 2012;29:693–4.
6. Kao DP, Kohrt HE, Kugler J. Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use. Diabet Med. 2008;25:1229–30.
7. Yamauchi K, Sato Y, Yamashita K, Funase Y, Kaneko T, Hashimoto T, et al. RS3PE in association with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: report of two cases. Diabetes Care. 2012;35:e7–e7.
8. Netherlands Pharmacovigilance Center Lareb. An overview of reports on sitagliptin. Disponible en: www.lareb.nl/LarebCorporateWebsite/media/publicaties/kwb_2011_1_sitag.pdf Consultado 6 de mayo de 2014.
9. Tarapués M, Cereza G, Figueras A. Association of musculoskeletal complaints and gliptin use: review of spontaneous reports. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22:1115–18.

Ivabradina: nuevos datos sobre riesgo cardiovascular

La ivabradina (Procoralan®, Corlentor®) es un medicamento derivado del verapamilo, que reduce la frecuencia cardíaca a través de la inhibición selectiva del corriente *funny* (If) del marcapaso cardíaco.

Está indicada para el tratamiento de segunda línea de los síntomas de la angina de pecho crónica estable en adultos con enfermedad coronaria y en ritmo sinusal, siempre que la frecuencia cardíaca sea superior a 60 bpm, y cuando los bloqueadores β-adrenérgicos no se toleran, o bien están contraindicados, o el paciente no se controla con una dosis óptima de estos fármacos. Asimismo, la ivabradina está indicada en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica de clase funcional II-IV de la *New York Heart Association* (NYHA), con disfunción sistólica, ritmo sinusal y frecuencia cardíaca de más de 75 bpm, asociada al tratamiento estándar que incluya bloqueadores β-adrenérgicos o bien cuando estos no se toleren o estén contraindicados.[1]

Las reacciones adversas más frecuentes y dosis dependientes de la ivabradina son los fenómenos lumi-

nosos (fosfenos) y la bradicardia. Otras reacciones adversas cardiovasculares a destacar son: bloqueo AV de 1er grado, extrasístoles ventriculares y supraventriculares, palpitaciones, hipotensión y, más raramente, fibrilación auricular, bloqueo auricular de 2o y 3er grado y alargamiento del intervalo QT. Asimismo, presenta numerosas contraindicaciones cardiovasculares y un elevado riesgo de interacciones cuando se administra con inhibidores del CYP3A4 o con medicamentos que alarguen el intervalo QT.[1]

Desde su autorización en Europa, la relación beneficio-riesgo de la ivabradina y su posicionamiento terapéutico han sido controvertidos. Algunos evaluadores como el *National Institute for Health and Care Excellence* o el *Scottish Medicines Consortium* han aceptado su uso en la insuficiencia cardíaca con las restricciones impuestas a la aprobación, añadiendo otras de acuerdo con sus guías;[2,3] otros valoran que los datos de eficacia en que se basa el uso de la ivabradina son poco robustas y la desaconsejan.[4,5] La *Food and Drug Administration* (FDA) no la ha aprobado.

Nuevos datos procedentes del ensayo clínico SIGNIFY (*Study assessInG the morbidity–mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease*) sugieren un aumento del riesgo cardiovascular con ivabradina, y actualmente la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) está reevaluando su balance beneficio-riesgo.[6] En este estudio se evalúa si el tratamiento con ivabradina en pacientes con cardiopatía isquémica reduce la tasa de acontecimientos cardiovasculares en comparación con placebo. Las dosis de ivabradina utilizadas en el ensayo (de 7,5 mg a 10 mg, dos veces al día) fueron superiores a las autorizadas (de 5 mg a 7,5 mg, dos veces al día), y los resultados preliminares han mostrado un pequeño, pero significativo, aumento del riesgo combinado de muerte cardiovascular y de infarto de miocardio no mortal con ivabradina en un subgrupo de pacientes con angina sintomática (*Canadian Cardiovascular Society classe II - IV*). Estos hallazgos motivaron que se enviara una carta a los prescriptores, recordando las restrictivas y complejas condiciones de uso de la ivabradina.[7]

También han generado nuevas dudas los resultados de un metanálisis reciente que incluye datos no publicados de ensayos clínicos[8] en el que se ha observado un riesgo relativo de fibrilación auricular de 1,15 (IC95% 1,07-1,24), y que indicaría que se trata de un efecto adverso mucho más frecuente de lo descrito en la ficha técnica.

En resumen, la ivabradina es un medicamento indicado en pacientes muy seleccionados, de difícil manejo a causa del elevado riesgo de interacciones, y con una relación beneficio-riesgo muy cuestionada y en proceso de reevaluación. Hay que limitar su uso y, en los pacientes que la toman, es necesaria una estrecha monitorización cardíaca. Si se sospecha cualquier reacción adversa, hay que notificar el caso al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

Bibliografia

1. Ficha técnica de Procoralan®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf. Consultado 4 de julio de 2014.
2. NICE technology appraisals [TA 267]. Ivabradine for treating chronic heart failure. Disponible en http://www.nice.org.uk/Guidance/TA267. Consultado 4 de julio de 2014.
3. Ivabradine 5 and 7.5mg film-coated tablets (Procoralan®). SMC No. 805/12. Disponible en https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivabradine_Procoralan.pdf. Consultado 4 de julio de 2014.
4. Insuffisance cardiaque: ivabradine pas mieux qu'un traitement bêtabloquant optimisé. Rev Prescrire. 2011;31(329):209-10.
5. Ivabradine en association aux bêtabloquants-Procoralan. Angor estable: ni à la place, ni avec un bêtabloquant. Rev Prescrire. 2010;30(321):488.
6. European Medicines Agency Statement 8 May 2014. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/05/WC500166318.pdf. Consultado 4 de julio de 2014.
7. Carta enviada a los profesionales sanitarios. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm. Consultado 4 de julio de 2014.
8. Martin RIR, Pogoryelova O, Santibáñez Koref M, Bourke JP, Dawn Teare M, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. Heart. 2014;0:1–5. doi:10.1136/heartjnl-2014-305482. Disponible en http://heart.bmj.com/content/early/2014/06/20/heartjnl-2014-305482.full.pdf+html. Consultado 4 de julio de 2014.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

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

Parches de fentanilo: riesgo de exposición accidental y recomendaciones de uso

El pasado junio la AEMPS informó a los profesionales sanitarios y pacientes sobre el riesgo de exposición accidental, en personas no usuarias, a los parches de fentanilo (Durogesic®, Fendivia®, Matrifen® y sus genéricos).

Aunque las fichas técnicas ya incluyen recomendaciones concretas respecto a su lugar y forma de aplicación, así como sobre el almacenamiento y eliminación de los parches, se siguen notificando casos de exposición accidental a fentanilo en personas que no están en tratamiento con estos parches, especialmente en niños. Los casos de exposición accidental al fentanilo se producen por transferencia del parche de la persona que los utiliza a otra que está en contacto directo, o bien también por ingestión o aplicación accidental por niños. Algunos casos han sido graves, e incluso ha habido alguno mortal.

Por este motivo, el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA, tras revisar el riesgo, ha concluido que se debe modificar la información de las fichas técnicas y prospectos sobre la correcta colocación, manipulación y eliminación de los parches, y recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de informar adecuadamente a los pacientes, familiares y cuidadores sobre estos aspectos.

De acuerdo con la revisión de la EMA, la AEMPS recomienda:

- Extremar las precauciones para evitar la transferencia del parche por contacto próximo con otra persona.
- Elegir cuidadosamente el lugar de aplicación del parche y comprobar que quede bien adherido a la piel.
- Si accidentalmente se adhiere un parche a la piel de otra persona, deberá serle retirado inmediatamente.
- Extremar las precauciones para evitar la ingestión accidental por los niños. Hay que mantener siempre los parches lejos del alcance de los niños.
- Una vez usado el parche de fentanilo, debe ser doblado de manera que el lado adhesivo se adhiera sobre sí mismo y debe ser desechado de manera segura.

Encontrarán más información en:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2014/docs/NI-MUH_FV_08-2014-fentanilo.pdf

www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_07-2014-fentanilo.pdf

Otras informaciones de interés

Encontrarán más información en:
www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2014/marzo/boletin-marzo.htm

Riesgo de insuficiencia renal por interacción entre tenofovir y los AINE

El tenofovir es un nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa autorizado en Europa para el tratamiento de la infección por el VIH y de la hepatitis crónica B, que puede causar lesiones en el túbulo proximal y provocar una insuficiencia renal. El PRAC ha evaluado datos procedentes de la notificación espontánea y de publicaciones científicas, que sugieren que la administración conjunta de tenofovir y AINE aumenta el riesgo de insuficiencia renal, sobre todo si se dan los AINE a dosis altas, más de un AINE, y si los pacientes tienen factores de riesgo adicionales. Se actualizarán las fichas técnicas y prospectos de todos los medicamentos que contengan tenofovir para incluir información sobre este riesgo.

Con el fin de profundizar en la evaluación de este incremento de riesgo de nefrotoxicidad y de caracterizarlo para cada uno de los AINE de forma individual, son necesarios estudios adicionales.

Interacción entre la clindamicina y los antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocumarol): riesgo de aumento del INR

El PRAC ha evaluado datos procedentes de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, de publicaciones científicas y otros datos disponibles en relación con la posible interacción de clindamicina con warfarina y otros antagonistas de la vitamina K.

Se ha concluido que hay un aumento de riesgo de elevación del INR y/o de hemorragia asociado al uso concomitante de clindamicina y de acenocumarol o warfarina. Se actualizarán las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen clindamicina de administración sistémica con esta información.

Se recomienda a los profesionales sanitarios monitorizar más frecuentemente el INR durante el uso de clindamicina en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K.

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Roser Vallès.

Comité editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Montserrat Garcia, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

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

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario 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