

FACULTAD
DE MEDICINA
DE LA
UNIVERSIDAD
DE
ZARAGOZA.

PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS
INHIBIDORES DE
DIPEPTIDILPEPTIDASA-4 EN ESPAÑA
ENTRE LOS AÑOS 2007 Y 2016.
*SAFETY PROFILE OF DIPEPTIDYL-PEPTIDASE-4
INHIBITORS IN SPAIN BETWEEN 2007 AND
2016*



1542

Universidad
Zaragoza

Alumno: Celia Grasa Ciria

Grupo I

Curso académico: 6º (2015/2016)

Tutora: Dra. M^a Cristina Navarro Pemán

*Facultad de Medicina de la Universidad de
Zaragoza.*

Índice

RESUMEN:	3
ABSTRACT	3
PALABRAS CLAVE.....	4
INTRODUCCIÓN	4
DIABETES	4
TRATAMIENTOS ACTUALES Y NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS.....	5
FARMACOVIGILANCIA	7
TARJETA AMARILLA	8
JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO	8
OBJETIVO	8
MATERIAL Y MÉTODO	9
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	9
ANÁLISIS DESCRIPTIVO	9
RESULTADOS	11
NOTIFICACIONES REGISTRADAS DEL GRUPO FARMACOLÓGICO INHIBIDORES DE LA DIPEPTILPEPTIDASA 4.....	11
ANÁLISIS DESCRIPTIVO:.....	11
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA.....	30
ANEXO.....	35

RESUMEN:

Los inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa-4 o más comúnmente llamados gliptinas son fármacos de reciente comercialización con un novedoso mecanismo de acción para el tratamiento de la diabetes. Por tratarse de una enfermedad con elevada prevalencia en nuestro medio y por su acusada incidencia, se han ido desarrollando nuevos fármacos para intentar lograr un mejor control metabólico e intentar evitar o disminuir las comorbilidades y complicaciones a largo plazo.

Hoy en día constituyen uno de los grupos farmacológicos con mayor volumen de prescripción y consumo para la diabetes mellitus tipo 2, pero como la mayoría de fármacos, las gliptinas presentan un espectro de efectos adversos que hacen que su administración deba realizarse con prudencia, valorando los riesgos y beneficios.

La mayoría de reacciones adversas que presentan son conocidas, destacando los trastornos gastrointestinales, alteraciones cutáneas, mialgias, artralgias.. Estos datos están acorde con el perfil de seguridad detallado en su ficha donde se advierte la posibilidad de aparición de estos signos y síntomas.

Sin embargo, en los últimos años se ha señalado la posibilidad de que puedan estar causando efectos adversos hasta hace poco desconocidos como pancreatitis aguda, aumento de la incidencia de neoplasias pancreáticas y aumento de las transaminasas, entre otros.

Por este motivo, y ante la ausencia de estudios que recojan una evaluación inicial sobre la existencia o incremento de nuevos efectos adversos, mediante este proyecto se ha intentado conocer mejor el perfil de seguridad de estos fármacos en nuestro medio, a través de una revisión de la literatura médica a este respecto y un análisis descriptivo utilizando la base de datos apropiada del Servicio Español de Farmacovigilancia para Medicamentos de Uso Humano, llegando a observar similitudes con lo publicado sobre el tema tanto a nivel nacional como internacional.

ABSTRACT

The DPP-4 inhibitors, more commonly known as gliptins, are newly marketed drugs for diabetes mellitus 2 treatment. This effectiveness has been proved, becoming nowadays one of the most prescribed and consumed group of drugs for this disease. But as many other drugs, gliptins are also associated with a wide range of adverse reactions. Therefore, they have to be taken with caution, balancing among the risks and benefits of their use.

The majority of these adverse reactions are documented, including gastrointestinal and skin disorders, myopathy, arthralgia and those with an allergic component or intolerance. However, the DPP-4inhibitors have been associated with acknowledged new side effects during the past years, such as acute pancreatitis, increased incidence of pancreatic cancer and elevation of liver enzymes.

In an attempt to know the gliptins' security profile in our environment better, due to the paucity of studies of this kind that summarise the evidence of new side effects, and in attempt to know better the gliptins security profile in our environment, the aim of this dissertation is to elaborate a review of the updated literature, as well as a descriptive analysis.

The Spanish Service of Pharmacovigilance on Drugs of Human Use database was consulted, obtaining similar results to published studies, both national and international.

PALABRAS CLAVE

Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4, gliptinas, antidiabéticos orales, RAM, Tarjeta Amarilla, Farmacovigilancia, diabetes, seguridad., *gliptins, DPP-4 inhibitors.*

INTRODUCCIÓN

DIABETES

La diabetes es un conjunto heterogéneo de síndromes con una etiopatogenia multifactorial. El nexo común es un trastorno metabólico, fundamentalmente la hiperglucemia crónica, junto con alteraciones en el metabolismo lipídico y proteico. Dichas modificaciones son debidas a un déficit relativo o absoluto de insulina, junto con alteraciones en su mecanismo de acción.

Es la enfermedad endocrina más frecuente, en la actualidad, se estima que en España la prevalencia global de diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2) en mayores de 18 años es de un 13,8%, siendo más frecuente la diabetes mellitus tipo 2 (hasta el 90% de los casos)^{1,2}.

El mal control metabólico se asocia a un aumento de las complicaciones y a mortalidad prematura, siendo además la primera causa de ceguera, tratamiento sustitutivo renal y amputación no traumática en los países occidentales. El tratamiento precoz y multifactorial, retrasa la aparición de complicaciones y mejora la calidad y esperanza de vida³.

TRATAMIENTOS ACTUALES Y NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinar, e incluye tanto estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las comorbilidades y complicaciones a largo plazo.

El primer escalón consiste en iniciar tratamiento con metformina, siempre acompañada de una adecuada dieta y ejercicio aeróbico regular. Habitualmente, cuando la metformina, junto con la dieta y el ejercicio, no son suficientes para lograr un control adecuado, el siguiente escalón consiste en añadir una sulfonilurea⁴.

En aquellos pacientes que con estas medidas no logran alcanzar los niveles de glucemia a pesar del tratamiento con doble terapia, el tercer escalón consiste en iniciar insulino terapia, o, en caso de problemas para la insulinización, añadir un tercer fármaco oral.

El tratamiento farmacológico se establece de forma individualizada y de manera gradual, teniendo en cuenta factores dependientes del paciente, como su edad, la presencia de comorbilidades, el control previo de la enfermedad y la toma o no de otros tratamientos concomitantes.

La diabetes ha sido calificada como la epidemia del siglo XXI y a los tratamientos ya disponibles desde hace un tiempo indicados como primera elección, se les han añadido nuevos grupos de medicamentos con novedosos mecanismos de acción, como los reguladores de las incretinas, que incluye a los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), en los que se va a centrar el presente estudio, los análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2)⁵.

Su mecanismo de acción se basa en las acciones gluco reguladoras de las «incretinas». Hace tiempo se descubrió que la ingesta oral de glucosa desencadena un pico de insulina mayor que la infusión de glucosa endovenosa. Este efecto, denominado «incretina», se debe a la acción de las llamadas «incretinas», un grupo de hormonas endógenas secretadas tras la ingesta por las células del intestino delgado, que actúan sobre las células beta del páncreas, estimulando la secreción de insulina. Son responsables del 50-70% de la secreción postprandial de insulina⁶.

La actividad de estas hormonas, péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulino trópico dependiente de la glucosa (GIP) está limitada por la enzima DPP-4 que hidroliza rápidamente las incretinas para formar productos inactivos. Los inhibidores de IDDP4 evitan la hidrólisis al inhibir la DPP-4 con lo que aumentan las formas activas de GLP-1 y GIP, aumentando la liberación de insulina y reduciendo los niveles de glucagón, con un comportamiento glucosa dependiente. Por tanto, los IDDP4 entre los que se encuentran sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina se

consideran amplificadores de los efectos de las incretinas porque prolongan la vida media y disponibilidad de éstas.

Existe una revisión sistemática Cochrane (2008) sobre los IDDP-4 que concluye: “Los inhibidores de DPP-4 poseen algunas ventajas teóricas sobre los tratamientos existentes con compuestos antidiabéticos orales, pero actualmente deben restringirse a pacientes individuales. Se necesitan con urgencia datos a largo plazo, especialmente sobre los resultados cardiovasculares y la seguridad, antes del uso generalizado de estos agentes nuevos. Se necesita más información sobre la relación riesgo-beneficio del tratamiento con inhibidores de DPP-4, que analice especialmente los efectos adversos sobre los parámetros de la función inmunitaria.

Además, se necesitan datos a largo plazo que investiguen los parámetros orientados a los pacientes, como la calidad de vida relacionada con la salud, las complicaciones diabéticas y la mortalidad por todas las causas”.⁷

Remitiéndonos a la bibliografía, una revisión sistemática y metaanálisis concluye que los IDPP-4 pueden alcanzar objetivos de HbA1c de forma similar a las sulfonilureas combinados con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 que no alcanzan los objetivos glicémicos con metformina únicamente. No obstante, el alto coste unitario, y la incertidumbre acerca de su seguridad a largo plazo debe de ser valorada⁸.

Por su parte, el Institute for Safe Medication Practices recomienda una vigilancia de los efectos a largo plazo a la vista de los datos preliminares caso/control obtenidos en relación a otras alternativas para pancreatitis, cáncer de páncreas y reacciones de hipersensibilidad⁹.

La FDA ha requerido investigación adicional relativa a la seguridad cardiovascular de saxagliptina y linagliptina, en aplicación de los nuevos estándares aplicables a los fármacos hipoglucemiantes.¹⁰

Estos nuevos tratamientos se han aprobado en base a su efecto sobre la hemoglobina glicosilada (HbA1c), que es una variable subrogada, sin que se hayan realizado ensayos que evalúen su impacto sobre la mortalidad y las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes¹¹.

Además, la emisión de varias notas acerca de diferentes patologías como pancreatitis, dolor articular y su posible asociación con carcinomas de páncreas pone en alerta algunos de sus posibles efectos adversos y se requiere conocer más sobre la seguridad a largo plazo de todos ellos, motivo por el que el presente estudio se va a centrar en este grupo de fármacos.

FARMACOVIGILANCIA

Se define como la actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez ya comercializados, pudiendo hacerse a través de métodos normalizados de comunicación o mediante la realización de programas especiales, que nos permitan valorar la relación riesgo/beneficio de los medicamentos¹².

Los objetivos de la farmacovigilancia son la detección precoz de las reacciones adversas a medicamentos (RAM), especialmente las más graves; describir nuevas y evaluando su repercusión clínica. Establecer la incidencia real de las reacciones adversas de un medicamento y facilitar el cálculo del índice riesgo/beneficio. Así como la adopción de medidas encaminadas al tratamiento eficaz y la prevención de éstas gracias al desarrollo de programas de formación e información dirigidos a todo el personal sanitario.

Ningún medicamento es completamente inocuo, de manera que todos producen reacciones adversas más o menos frecuentes, de mayor o menor gravedad. Una reacción adversa a un medicamento es cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, incluyendo así las reacciones adversas derivadas de cualquier uso, abuso y de los errores de medicación¹³.

Por lo tanto, se deberán notificar como reacciones adversas todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, así como la falta de eficacia de un medicamento que dé lugar a un efecto indeseado y los errores de medicación¹⁴.

Durante las fases de investigación pre-comercialización de los medicamentos se evalúa su calidad, eficacia y seguridad, de manera que todo medicamento para obtener la autorización de comercialización debe tener una relación beneficio/riesgo favorable.

Sin embargo, cuando un medicamento es comercializado no se conocen todas sus reacciones adversas, ya que algunas de ellas tienen baja o muy baja incidencia, son inesperadas con respecto a su mecanismo de acción, la exposición al medicamento se ha realizado en un número reducido de personas y/o durante cortos períodos de tiempo y/o son fruto de interacciones con otros medicamentos.

Así, el fin primordial de la farmacovigilancia es proporcionar de forma continuada la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, posibilitando así la adopción de las medidas oportunas y, de este modo, asegurar que los medicamentos disponibles en el mercado presenten una relación beneficio-riesgo favorable, en las condiciones de uso autorizadas.

En España, se dispone del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H) el cual está formado por una red de Centros de todas las Comunidades Autónomas, coordinados por el Ministerio de Sanidad y Consumo. La notificación de RAM a su centro de farmacovigilancia autonómico es obligatoria en España para los profesionales sanitarios, farmacéuticos, profesionales de enfermería, odontólogos, los laboratorios farmacéuticos y los almacenes mayoristas.

TARJETA AMARILLA

La comunicación se realiza a través de un formulario estandarizado de recogida de datos, denominado "Tarjeta amarilla" que, en la actualidad, pueden utilizar los profesionales sanitarios, los titulares de la autorización de comercialización y/o cualquier miembro de la sociedad.

La información contenida en la base de datos de FEDRA® 2.0 (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas), es evaluada periódicamente con el fin de identificar posibles problemas de seguridad derivados del uso de los medicamentos comercializados en España.

Estas señales son investigadas y evaluadas por el Comité Técnico de Farmacovigilancia con el fin de cuantificar el riesgo y establecer la relación de causalidad medicamento-reacción adversa.

En el caso de detectar un problema de salud pública, se pondrá en conocimiento de todos los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia para que se adopten las medidas reguladoras necesarias e informar a los profesionales sanitarios.

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Por todo lo expuesto con anterioridad, por ser unos fármacos comúnmente usados, dada la elevada prevalencia de la patología para la que son recetados y ante las últimas alertas a nivel nacional sobre las interacciones farmacológicas, reacciones adversas y las novedades en relación al perfil de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, así como la escasez de estudios descriptivos a largo plazo se decide estudiar el perfil de seguridad de dichos fármacos en España.

OBJETIVO

Estudio del perfil de seguridad de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) a partir de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recogidas en FEDRA ® entre los años 2007 y febrero de 2016 en España.

MATERIAL Y MÉTODO

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se llevó a cabo una revisión detallada de la literatura médica publicada hasta la fecha empleando el motor de búsqueda PubMed, accediendo así de manera libre a la base de datos MEDLINE de artículos de investigación biomédica, perteneciente a la *National Library of Medicine* (NLM) de los EE.UU.

Como criterios de búsqueda se emplearon las palabras "DPP-4 inhibitors diabetes" obteniéndose un total de 1189 publicaciones. Se analizaron y se excluyeron aquellas publicaciones que no cumplían los criterios de inclusión, teniendo un total de 371.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo sobre las notificaciones espontáneas de reacciones adversas incluidas en FEDRA® 2.0 en los últimos 10 años desde la comercialización de la primera gliptina 2007 (sitagliptina) hasta 2016, donde los fármacos sospechosos o sospechosos por interacción fueron los inhibidores de la dipeptil peptidasa-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina).

En primer lugar, se solicitó permiso al Centro de Farmacovigilancia de Aragón (CFVA) para acceder a los datos de FEDRA® 2.0 por parte de alguien ajeno al Sistema Español de farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano (SEFV-H).

El CFVA, siguiendo el procedimiento existente al efecto, comunicó al resto de centros autonómicos la utilización de datos de FEDRA® 2.0 por parte de una persona ajena al sistema para la realización de este proyecto. Posteriormente, estos centros dieron su conformidad para la utilización de los datos con fines de investigación.

Por su parte, para codificar las RAM el SEFV-H emplea un diccionario médico altamente específico "Medical Dictionary for Regulatory Activities" (MedDRA) con la finalidad de facilitar el intercambio de información relativa a productos médicos de uso humano en un ámbito internacional.

Cada término de MedDRA® tiene asociado un código numérico de 8 dígitos que es el mismo en todas las traducciones de un concepto médico a las diferentes lenguas, permitiendo una interacción precisa de un amplio número de usuarios en sus respectivas lenguas nativas en el ámbito internacional.

MedDRA® presenta una estructura jerárquica, gracias a la cual se consigue una recuperación flexible de los datos, lo que facilita opciones para recuperar datos de grupos específicos o generales según el nivel de especificidad necesario.

Así existen:

-Términos SOC u órgano: es el nivel más alto de la jerarquía que ofrece el concepto más amplio para la recuperación de datos.

-Términos HLT (Términos del nivel alto): son descriptores supraordenados de uno o más términos PT enlazados con el mismo y relacionados según anatomía, patología, fisiología, etiología o función. Facilitan la recuperación y presentación de los datos porque permiten la agrupación de términos por importancia clínica.

-Términos PT (término preferente): son descriptores bien diferenciados (un sólo concepto médico), inequívocos y tan específicos y descriptivos como sea posible, cuya relación con el área de interés puede darse a través de un síntoma, signo, enfermedad, diagnóstico, exploración complementaria, procedimiento médico o quirúrgico, etc.

Para el estudio de los datos contenidos en las notificaciones se realizó un análisis de estadística descriptiva para cada variable, utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statistics 20.

Las variables estudiadas fueron, de entre todas las variables disponibles en las notificaciones, las siguientes:

- **Datos generales de las notificaciones**: reparto autonómico, gravedad de la notificación, seguimiento, necesidad de información adicional y consulta al centro autonómico de farmacovigilancia.
- **Fuentes primarias**: intrahospitalarias (médicos, enfermeras..) o extrahospitalarias (usuarios), y procedencia geográfica de las mismas, tanto autonómica como provincial.
- **Datos de los pacientes**: sexo, edad y grupo de edad. Éstos últimos a su vez se dividen en lactante (0-1.9 años), niño (2-11 años), adolescente (12-17 años), adulto (18-65 años) y anciano (>65 años).
- **Fármacos existentes en las notificaciones**: especialidades y principios activos clasificándolos en sospechosos y no sospechosos, ya que en una misma notificación pueden aparecer varios medicamentos, vía de administración, conocimiento previo, secuencia temporal, efecto tras retirada del medicamento y reexposición, existencia o no de una explicación alternativa más verosímil y algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna (condicional, definido, improbable, posible o probable).
- **Reacciones adversas a medicamentos**: las RAM contenidas en las notificaciones se analizaron según el PT, HLT y órgano, así como la gravedad, el desenlace y el tratamiento de las RAM.

RESULTADOS

NOTIFICACIONES REGISTRADAS DEL GRUPO FARMACOLÓGICO INHIBIDORES DE LA DIPEPTILPEPTIDASA 4

Durante el periodo comprendido entre el Diciembre de 2007 y el 1 de Febrero de 2016, se registraron en FEDRA ®2.0 un total de 1473 notificaciones diferentes de efectos adversos sospechosos de ser causados directamente por el grupo de inhibidores de la dipeptil peptidasa 4 o por interacción de alguno de estos fármacos con otros cuya administración fue concomitante.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

- Datos generales de las notificaciones:

Las comunidades autónomas (CCAA) con mayor número de notificaciones fueron Madrid (18,4), País Vasco (12,4) Cataluña (10,1%), Canarias (7,8%), Galicia (7,1%). Por otro lado, las comunidades que menos notificaciones se registraron: La Rioja (0,8), Murcia (2%), Castilla la Mancha (2,3%) y Castilla y León (2,8%) (Tabla 1).

Tabla 1. Notificaciones por CCAA

CCAA	Nº notificaciones	%
ANDALUCÍA	57	6,8
ARAGÓN	51	6,1
ASTURIAS	54	6,5
BALEARES	26	3,1
CANARIAS	65	7,8
CANTABRIA	25	3,0
CASTILLA-LA MANCHA	19	2,3
CASTILLA-LEÓN	23	2,8
CATALUÑA	84	10,1
COMUNIDAD VALENCIANA	38	4,6
EXTREMADURA	27	3,2
GALICIA	59	7,1
LA RIOJA	7	,8
MADRID	153	18,4
MURCIA	17	2,0
NAVARRA	25	3,0
PAÍS VASCO	103	12,4
Total	833	100,0

De todas las notificaciones recibidas el 95,7% del total fueron recibidas a través del sistema de notificación espontánea de "tarjeta amarilla", frente al 4,3 % que procedían de estudios epidemiológicos (Tabla 2).

Tabla 2: Tipo de notificación

	Nº	%
1- ESPONTÁNEA	774	95,7
2- ESTUDIO	35	4,3
Total	809	100,0

Respecto al origen de las notificaciones, la mayoría tenían un origen extrahospitalario (66%), frente al 24,8% de origen intrahospitalario. Cabe destacar que hasta en el 9% de las ocasiones no fue posible conocer el origen de la notificación (Tabla 3).

Tabla 3. Origen de las notificaciones

	Frecuencia	%
Desconocido	76	9,1
Extrahospitalario	550	66,0
Intrahospitalario	207	24,8
Total	833	100,0

De estas 809 notificaciones, 353 (43,6%) fueron graves y 456 (56,4%) leves. A su vez, de las 353 graves, 14 (1,7%) fueron mortales, 42 (5,2 %) pusieron en peligro la vida del paciente, 195 (24,1%) requirieron ingreso hospitalario, 7 (0,9%) originaron prolongación del ingreso hospitalario, 3 (0,4%) generaron incapacidades y 153 (18,9%) ocasionaron enfermedad o síndrome médicamente significativo o importante. Hay una notificación de daños congénitos que supone el (0,1%) (Tabla 4).

Tabla 4: Clasificación en relación a la gravedad de las notificaciones.

	Frecuencia	Porcentaje
Leves	456	56,4%
Graves	353	43,6%
Mortales	14	1,7%
Peligro	42	5,2%
Ingreso Hospitalario	195	24,1%
Prolongación de ingreso	7	0,9%
Incapacidad	3	0,4%
Enfermedad médicamente significativo	153	18,9%
Defectos congénitos	1	0,1%
Total de notificaciones	809	100%

Del mismo modo, de las 809, en 457 no fue necesaria ninguna información adicional, en 49 se pidió información por escrito, en 29 la información fue pedida por teléfono, mientras que en 30 se realizó seguimiento personal del caso, y en 244 notificaciones no se dispone de datos acerca del seguimiento (Tabla 5).

Tabla 5. Seguimiento

Tipo de seguimiento		Nº notificaciones	%
	Información adicional no necesaria	457	56,5
	Información por escrito	49	6,1
	Información por teléfono	29	3,6
	Información al laboratorio	30	3,7
	Total	565	69,8
Pérdidas		244	30,2
Total		809	100,0

En 506 notificaciones no se efectuó consulta al centro autonómico de farmacovigilancia, en 36 se produjo la consulta-respuesta por informe escrito al médico, en 1 se realizó la consulta-respuesta por teléfono al médico y en 266 notificaciones no se tiene constancia de si se hizo consulta o no (Tabla 6).

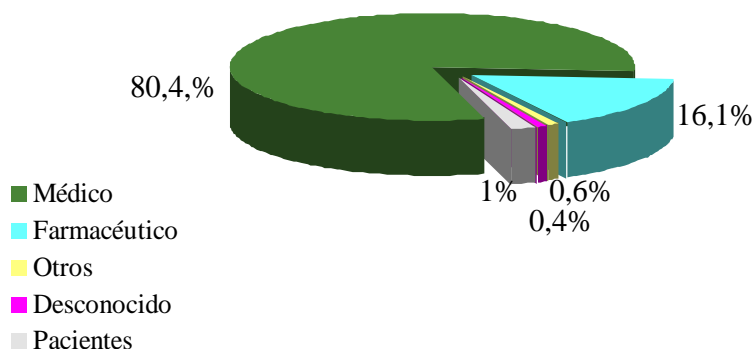
Tabla 6. Consulta

		Nº notificaciones	%
	No ha habido consulta	506	62,5
	<i>Consulta-respuesta por informe escrito al médico</i>	36	4,4
	<i>Consulta-respuesta por teléfono al médico</i>	1	,1
	Total	543	67,1
Pérdidas		266	32,9
Total		809	100,0

- Fuentes primarias.

El volumen de notificaciones realizadas por médicos fue de un 80,4%, y las realizadas por los farmacéuticos alcanzó un 16,1%. El 1% de las notificaciones fueron de origen desconocido y el 0,6% restante fueron de otros profesionales sanitarios (Figura 1).

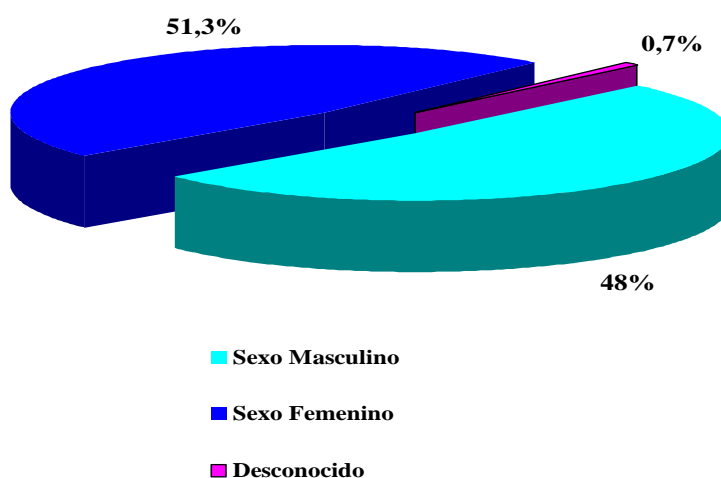
Figura 1. Notificadores



- Datos de los pacientes:

Del total de notificaciones (809) correspondieron a pacientes en tratamiento con inhibidores de la DPP-4 ya sea de manera exclusiva o junto con otros fármacos. De todos ellos, 415 (51,3%) fueron mujeres frente a los 388 en hombres (48%). En el 0,7 restante no se consiguió conocer el sexo (Figura 2).

Figura 2. Distribución por sexo



Del total de pacientes respecto al grupo de edad vemos que la mayoría de las reacciones notificadas se dieron en el grupo de edad anciano (61,3%) seguido de los adultos (36,2 %), con un 2,3% que se desconocía el grupo de edad y existiendo una notificación en un lactante (0,1%) (Figura 3).

Figura 3. Grupo de edad

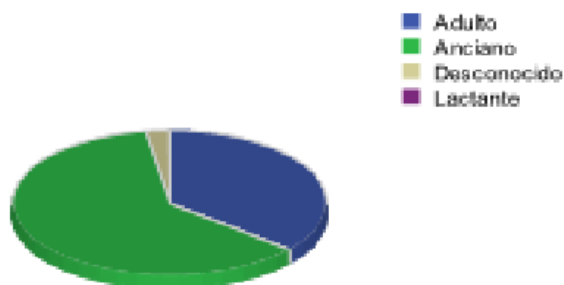


Tabla 7. Frecuencias de edad con lactante

Media	68,49
Mediana	70,00
Moda	70
Desviación Std.	12,060
Mínima	0,8
Máxima	98

En cuanto a la edad, la edad media fue de 68,49 años, siendo la mediana 70 años. La edad, como variable cuantitativa continua siguió una distribución normal con una desviación típica estándar de +/-12,060 años, habiéndose registrado una edad mínima de 0,8 años (el lactante) y una máxima de 98 años (Tabla 7).

Debido a la diferencia tan significativa de la edad del lactante se revisan los mismos datos excluyendo esta notificación para ver la variabilidad.

Tabla 8: Frecuencias de edad sin lactante

Media	68,58
Mediana	70,00
Moda	70
Desviación Std.	11,817
Mínima	25
Máxima	98

La exclusión no afecta en gran medida a los resultados, la edad media es de 68,58 años, la mediana se mantiene en 70, la desviación es de +/- 11,817 con una edad mínima de 25 años y una máxima de 98 años (Tabla 8).

- Datos sobre los fármacos

Del total de las notificaciones, se registraron 1555 fármacos que fueron clasificados por producir la RAM que se indicaba en la notificación que los acompañaba; ya fuera por considerarse propiamente sospechosos (1349) o por considerarse sospechosos de producir la RAM por interacción con otros fármacos presentes en la misma notificación (206) (Tabla 9).

Tabla 9: Fármacos de sospecha

	Nº notificaciones	%
Sospechosos de la RAM	1349	86,8
Sospechosos por interacción	206	13,2
Total	1555	100,0

En este estudio el total de los fármacos se administró por vía oral, por tratarse de antidiabéticos orales.

En cuanto a la secuencia temporal para los fármacos sospechosos fue compatible en el 98,6% de ellos. En el 0,8% fue compatible pero no coherente y en el 0,5% no había suficiente información en relación a la secuencia temporal (Tabla 10).

Tabla 10: Secuencia Temporal

	Nº notificaciones	%
Compatible y coherente	1534	98,6
Compatible y no coherente	13	,8
No suficiente información	8	,5
Total	1555	100,0

Respecto al conocimiento previo en las RAM en estos fármacos, en el 75,3% era bien conocida. En el 4,4% era conocida por referencias ocasionales mientras que en el 20,3% era totalmente desconocida.

A continuación se muestran los datos sobre el efecto que la retirada produjo sobre la RAM. Donde se aprecia que en un 63,4% de los casos la retirada del fármaco causaba una mejoría en la RAM, mientras que en un 1,2% la retirada no influía sobre la RAM. En el 2,5% de los pacientes la RAM fue mortal o irreversible y hasta en el 28% no se dispone de la suficiente información sobre el efecto de la retirada del fármaco sobre los efectos adversos de los mismos (Tabla 11).

Tabla 11. Efectos de la retirada del fármaco sobre la RAM

	Frecuencia	Porcentaje
Se retira el fármaco y la RAM mejora	986	63,4
Se retira el fármaco y la RAM no mejora	19	1,2
No se retira el fármaco y la RAM no mejora	20	1,3
No se retira el fármaco y la RAM mejora	34	2,2
No hay información	436	28
RAM mortal o irreversible	39	2,5
No se retira el fármaco y la RAM mejora por su tratamiento	21	1,4
Total	1555	100

La sitagliptina fue el fármaco de este grupo que mayor frecuencia de notificaciones registró (51,04%), seguida de la vildagliptina, linagliptina, saxagliptina y la alogliptina con unas frecuencias de 32,19%, 12,60%, 4,03%, y 0,12% respectivamente (Tabla 12).

Tabla 12. Inhibidores de DPP-4: notificaciones

	Principio activo	Frecuencia	Porcentaje
Inhibidores de la Dipeptidilpetidasa-4	sitagliptina	417	51,04
	vildagliptina	263	32,19
	linagliptina	103	12,60
	saxagliptina	33	4,03
	alogliptina	1	0,12
	Total	817	100

En cuanto al fenómeno de la reexposición, fue positiva, es decir, que apareció la RAM tras volver a la administración del fármaco sospechoso en un 2,2% de las ocasiones, mientras que en un 0,1 % la reexposición no condujo al desenlace de la RAM. Hasta en el 95% no hubo reexposición o no se dispone de la información. Se registraron 26 reacciones adversas (1,7%) tras la reexposición al fármaco que fueron irreversibles o condujeron a la muerte del paciente (Tabla 13).

Tabla 13: Efectos de la reexposición al fármaco

	Nº fármacos sospechosos	%
Positiva: aparece la RAM	34	2,2
Negativa: no aparece la RAM	2	,1
No hay reexposición o información suficiente	1477	95,0
RAM mortal o irreversible	26	1,7
reacción previa similar con otro fármaco	8	,5
No evaluable	8	,5
Total	1555	100,0

En el estudio de las causas alternativas en el 43,5% de los casos había suficiente información para descartar la misma, es decir, que no se encontró otra causa de la reacción adversa. En el 39,2% no hubo la suficiente información para descartar una causa alternativa (Tabla 14).

Tabla 14. Estudio de las causas alternativas

	Nº fármacos sospechosos	%
Explicación alternativa más verosímil	52	3,3
Explicación alternativa igual o menos verosímil	217	14,0
No hay información para establecerla	609	39,2
Hay información para descartarla	677	43,5
Total	1555	100,0

En cuanto al algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna, la causalidad era clara (categoría A) en hasta 46,4% de los casos. Un 34% de las notificaciones tenían una causalidad posible (Categoría B) y un 2,6% tenían una improbable relación causa-efecto (Tabla 15).

Tabla 15: Porcentaje del algoritmo de causalidad

Algoritmo Karch-Lasagna	Nº fármacos sospechosos	%
CONDICIONAL (Cat. 0)	265	17,0
DEFINIDA (Cat. A)	67	4,3
IMPROBABLE	40	2,6
POSIBLE (Cat. B)	528	34,0
PROBABLE (Cat. A)	655	42,1
Total	1555	100,0

- Datos sobre las RAM :

De todas las notificaciones registradas, se obtuvieron un total de 1473 RAM. Según el órgano al que afectaban las más frecuentes fueron las de trastornos gastrointestinales con un 32,2%, seguidas de los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (10,9%); en tercer lugar los trastornos del metabolismo y de la nutrición (9,8%) y los trastornos del sistema nervioso (9,4). Por otro lado, los trastornos menos frecuentes fueron los procedimientos médicos y quirúrgicos (0,1%), trastornos en el aparato reproductor y de la mama y los trastornos del oído y del laberinto cada uno de ellos con un 0,3%. El resto de resultados se exponen en la tabla 17, en el Anexo I.

De las 1473 RAM registradas y clasificándolas por HLT y por PT pero analizando conjuntamente ambas categorías, se observa que la sintomatología más frecuente es la asociada a náuseas y vómitos (9,2%), seguida de la diarrea (6,2%) y el dolor abdominal (5,3%). Otras alteraciones que se debe destacar fueron los cuadros de pancreatitis (4%) las alteraciones a nivel neurológico no conocidas anteriormente (3,7%) y los de insuficiencia y deterioro renales (3,1%).

Tabla 16: Desenlace global.

	Frecuencia	%
DESCONOCIDO	267	18,1
EN RECUPERACIÓN / EN RESOLUCIÓN	115	7,8
MORTAL	14	1,0
NO RECUPERADO / NO RESUELTO	123	8,4
RECUPERADO / RESUELTO	914	62,1
RECUPERADO / RESUELTO CON SECUELAS	24	1,6
Total	1473	100,0

Del total de RAM (1473) el desenlace está recogido en la Tabla 16, en un 62,1% de los pacientes el problema fue resuelto sin secuelas, frente al 1% que fue recuperado con alguna secuela. En el 8,4% no hubo una recuperación completa y un 7,8% estaba todavía en resolución al tiempo en el que se notificó la reacción. El desenlace fue fatal para 14 pacientes, un 1% de los casos y fue imposible conocer la evolución o desenlace del 18,1% restante.

DISCUSIÓN

Durante el periodo entre 2007 y 2016 en España, se registraron un total de 809 notificaciones de reacciones adversas de las gliptinas o inhibidores de la dipeptidilpetidasa-4. El número de notificaciones es elevado, pero puede explicarse por el calibre de la patología para la que se usan y su gran prevalencia. Por contra, el poco tiempo que llevan en el mercado, hace que la cuantía de notificaciones gane significación.

El formato de notificación que se impuso fue el espontáneo con Tarjeta Amarilla, lo cual no sorprende dadas las características del fármaco, su escaso tiempo en el mercado y la patología para la cual están indicados; ya que se trata de una enfermedad de carácter crónico cuyo manejo es ambulatorio.

El número de notificaciones a partir de estudios epidemiológicos fue considerablemente bajo, lo que suscita la idea de que existen pocos estudios observacionales y/o experimentales post-comercialización de estos fármacos y que por tanto, se debería trabajar en este aspecto, dado que esta familia de fármacos supone una gran parte de las indicaciones del tratamiento en pacientes diabéticos, tratándose de una patología ya por si misma multisistémica y con grandes implicaciones a nivel de otros sistemas, por lo que resulta primordial conocer las posibles reacciones e interacciones de dichos fármacos¹⁵.

Respecto al origen de las notificaciones, la mayoría tuvieron un origen extrahospitalario, bien es verdad, que este dato suele ser constante, aún estudiando diferentes grupos de fármacos, pues se trata de fármacos tomados ambulatoriamente y no recetados en el ámbito hospitalario.

Pero independiente del tipo de fármacos, lo que hay que analizar es si hay una infra-notificación a nivel intrahospitalario. En cuanto a las causas o factores de la no notificación de las reacciones adversas se encuentran, las dudas sobre la relación causal entre el fármaco y la RAM, la carga de trabajo de los sanitarios, la baja motivación a la hora de notificar y el desconocimiento del sistema de notificación. Con estos datos se puede llegar a la conclusión de que sería de especial interés unas sesiones de farmacovigilancia y promoción de la notificación a nivel intrahospitalario¹⁶.

La inmensa mayoría de las notificaciones proceden de los médicos, otros profesionales sanitarios como farmacéuticos o el sector de enfermería, casi no contribuyeron al total de notificaciones pese a poder utilizar el sistema de “Tarjeta Amarilla” de manera autónoma, lo que deja entrever un posible desconocimiento sobre las posibilidades de notificar RAM por parte de los mismos.

Del total de notificaciones en la mayoría no fue necesaria ninguna información adicional, esto indica que en este aspecto, estamos ante un sistema de notificación, en principio, adecuado y funcional.

En cuanto al sexo de los pacientes la diferencia no fue significativa, esto nos resulta un poco llamativo ya que el número de RAM notificadas suele ser más alto en mujeres¹⁷.

En relación con la edad, la distribución fue la esperable, siendo la media y la desviación típica coherentes con el rango de edad en el que se presenta esta patología y para la que son prescritas las gliptinas.

Sí que hay una notificación donde la edad del paciente es muy inferior, para ello se revisó el caso y se trataba de un lactante cuya madre, diabética mal controlada, inició la toma de vildagliptina, en desconocimiento de su embarazo, al inicio del mismo. Debido a la diferencia tan significativa de la edad del lactante se revisan los mismos datos y se observa que con la exclusión del caso no se altera sustancialmente la media de edad.

Las indicaciones terapéuticas especificadas en las notificaciones fueron para la diabetes, incluyéndose aquellos empleados para la diabetes mellitus tipo 1 tipo 2, y tipo 3; donde se observó algunas indicaciones que están fuera de las especificadas en la ficha técnica de los fármacos¹⁸.

Se trata de antidiabéticos orales que aumentan el efecto de las incretinas, es decir son glucemia dependientes, para lo que es preciso que el páncreas funcione para lograr el efecto deseado y por ello únicamente están indicadas en diabéticos tipo 2¹⁹. El uso de fármacos en condiciones diferentes a las autorizadas es muy frecuente en algunos tratamientos. De forma global, algunos autores indican que este fenómeno ocurre hasta en el 21% de casos. Los problemas de esta prescripción son múltiples, aumentando la toxicidad y el riesgo de aparición de efectos secundarios²⁰.

Por otra parte, el número de fármacos notificados fue bastante cuantioso, debido a que las gliptinas, son fármacos que rara vez se toman en monoterapia, sino que los pacientes que las toman lo suelen hacer combinadas con otros antidiabéticos orales. Además, éstos enfermos suelen beneficiarse de otras familias farmacológicas, ya que es habitual que presenten patologías asociadas, ya sea por la edad de los pacientes como por su patología de base, que va asociada a diferentes morbilidades.

Todo ello supone un riesgo para la interacción farmacológica, siendo éste mayor cuantos más fármacos se administran conjuntamente.

Para evitar interacciones medicamentosas, será útil conocer el mecanismo de acción y farmacodinámica de cada fármaco en particular, y de esta manera, utilizar cada uno de forma individualizada según el resto de medicación o comorbilidades que presente el paciente. En cuanto a la sitagliptina la eliminación es principalmente renal (75-80 %) y el resto es metabolizado por los citocromo (CYP): CYP3A4 y CYP2C8; por lo que presenta interacción medicamentosa con algunos fármacos, entre los que se encuentran: macrólidos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) anti-retrovirales, antidepresivos, bloqueadores de canales de calcio y esteroides entre otros²¹.

Por su parte, la vildagliptina se metaboliza a través de la hidrólisis, con poca participación del CYP-450, lo cual es atractivo para uso en pacientes poli-medicados²². Como ocurre con otros antidiabéticos orales, el efecto hipoglucemiante de vildagliptina y sitagliptina puede verse reducido por determinados principios activos, incluyendo tiazidas, corticosteroides, productos para la tiroides y simpaticomiméticos.²³. Deberá informarse al paciente y debe realizarse una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. . Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiper glucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.

En el presente estudio se han hallado RAM por interacciones entre la sitagliptina y vildagliptina con diuréticos, IECA y glucocorticoides.

En cuanto a la saxagliptina, dado su metabolismo hepático, se debe tener en cuenta las interacciones farmacológicas con múltiples medicamentos que son sustrato del CYP-450 como: simvastatina, diltiazem, ketoconazol, rifampicina, entre otros²⁴. Respecto a la anterior, la linagliptina presenta la ventaja de que inhibe mínimamente la enzima CYP-3A4 del CYP-450 y por tanto no produce interacciones significativas, a excepción de la rifampicina que aumenta el metabolismo de ésta.

En este caso, no se ha detectado ninguna interacción entre linagliptina y rifampicina por lo que la indicación terapéutica, en este caso, ha sido correcta.

La secuencia temporal entre la toma de fármaco sospechosos y la RAM observada fue compatible casi para todos los casos. La retirada del fármaco en la mayoría de los casos supuso la mejoría de la RAM, pero el índice de desconocimiento sobre la consecuencia al cesar la toma del producto sospechoso fue bastante elevado. Esto se debe en gran medida a la incorrecta documentación a posteriori en la tarjeta amarilla

en el apartado de observaciones. En la casi totalidad de los casos no hubo una reexposición o no fue conocida.

En el estudio de las causas alternativas, en un gran porcentaje de los casos había suficiente información para descartar la misma, es decir, que no se encontró otra causa para la RAM. Pero la proporción en la que no hubo suficiente información para descartar una causa alternativa también fue elevado, esto nos vuelve a trasladar a que en la Tarjeta Amarilla, habría que considerar el añadir ciertos campos para detallar más aspectos por parte del notificador y así conseguir abarcar más información. Según el algoritmo de causalidad de Karch- Lasagna, en el que se reflejó que la gran mayoría de fármacos sospechosos fueron clasificados en base a una categoría A o B, es decir, son notificaciones que incluyen buenas razones y suficiente documentación para asumir una relación causal.

En cuanto a las gliptinas, la sitagliptina fue el fármaco de este grupo que mayor frecuencia de notificaciones registró seguida de la vildagliptina, linagliptina, saxagliptina y la alogliptina respectivamente. Estos datos, seguramente se deban al mayor tiempo de comercialización de la sitagliptina y al mayor consumo de la misma respecto a las otras gliptinas. De todas formas no podemos saber con certeza cuál es la causa pues no disponemos de acceso a las bases de datos de consumo de cada una de ellas.

Respecto a las RAM registradas, la mayoría fueron reacciones ya conocidas y cuyas frecuencias obtenidas son consecuentes con los datos disponibles en la literatura médica. El grupo de RAM predominante fueron los trastornos gastrointestinales, donde las entidades nosológicas más reconocidas fueron las náuseas y vómitos, la diarrea, flatulencia, distensión y el dolor abdominal.

Los trastornos de la piel (eritema, anafilaxia, angioedema) fueron los segundos en frecuencia, seguidos de los desordenes en el metabolismo, alteraciones neurológicas y musculoesqueléticas (mialgias, artralgias) . Estos datos están acorde con el perfil de seguridad detallado en su ficha donde se advierte la posibilidad de aparición de estos signos y síntomas.

Más de la mitad de las RAM fueron clasificadas como leves, de las graves la mayoría requirieron ingreso hospitalario por ocasionar enfermedad médicamente significativa y aquellas cuyo desenlace fue fatal fueron relacionadas con cuadros potencialmente más graves como hemorragias del sistema nervioso, accidentes cerebrovasculares, muerte súbita, neoplasias malignas colorrectales, pancreatitis aguda y crónica, colapso circulatorio y shock.

Entre las sospechas de reacciones adversas notificadas destacan por su especial relevancia y gravedad 20 neoplasias, dentro de las cuales las más predominantes fueron las pancreáticas malignas(13) siendo la sitagliptina el fármaco más asociado a este fenómeno²⁵.

En las advertencias de dicho fármaco constan una serie de precauciones respecto a su asociación con el desarrollo de pancreatitis aguda, hipoglucemia en combinación con otros hipoglucemiantes y reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia o angioedema; pero no notifica ninguna relación con el cáncer de páncreas.

En la ficha anuncia que no ha demostrado genotoxicidad en los ensayos preclínicos, es decir, no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana, por lo que se pensó que la hepatotoxicidad se relacionaba con la alta dosis administrada de manera crónica. De todas ellas sólo tres notificaciones de la sitagliptina constaron con un algoritmo de probable, el resto está registrado con una causalidad condicional. El resto de neoplasias se han relacionado con la administración de saxagliptina, vildagliptina y linagliptina; las cuales en sus respectivas fichas técnicas tampoco constan este posible efecto adverso²⁶.

En el presente estudio, fueron registradas un total de 56 pancreatitis asociando tanto las agudas como las crónicas²⁷. Respecto a esta patología sí que constaba en la ficha técnica que el uso de inhibidores DPP4 (sitagliptina, linagliptina y saxagliptina, en concreto) se ha asociado con un aumento del riesgo de desarrollar pancreatitis aguda, por ello los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de esta entidad y en caso de sospecharse debería ser interrumpido el tratamiento inmediatamente²⁸.

Un análisis de las notificaciones recibidas en la FDA sobre sitagliptina entre 2004 y 2009 mostró que la tasa de notificación de pancreatitis era seis veces más alta con este fármaco y la de cáncer de páncreas era tres veces más alta. Ante tal información se evidencia la necesidad de estudios a largo plazo de este tipo de fármacos, dado que la información acerca de su asociación con las pancreatitis ha sido modificada en la ficha técnica pero no ha ocurrido lo mismo respecto a las neoplasias.²⁹

En lo que concierne al aparato cardiovascular, se han registrado ocho notificaciones de insuficiencia cardíaca, cinco de los cuales tuvieron lugar en pacientes en tratamiento con sitagliptina.

Estos resultados contrastan con el Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) donde se incluyeron a 7.332 pacientes tratados con sitagliptina y 7.339 pacientes tratados con placebo; demostrándose evidencias de que las RAM cardiovasculares graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fueron similares a la de los pacientes que recibieron placebo³⁰.

El resto de las notificaciones de insuficiencia cardíaca del presente estudio fueron asociadas a linagliptina, vildagliptina y saxagliptina.

De los anteriores saxagliptina se ha relacionado en el ensayo SAVOR con un pequeño aumento de la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con placebo, y en su ficha técnica advierte sobre la precaución en pacientes con factores de riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca conocidos, tales como antecedentes de insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal moderada a grave³¹.

Por su parte, un estudio en pacientes con clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) I-III demostró que el tratamiento con vildagliptina no estaba asociado con un cambio en la función ventricular izquierda ni con un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente versus placebo.

La experiencia clínica en pacientes con clase funcional NYHA III tratados con vildagliptina es todavía limitada y los resultados no son concluyentes. No hay experiencia del uso de vildagliptina en ensayos clínicos en pacientes con clase funcional NYHA IV y, por ello, no se recomienda su uso en estos pacientes. Se debe advertir a los pacientes de los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca y que los notifiquen en caso de padecerlos.

La última nota publicada por la FDA el mes pasado (mayo 2015), indica que la saxagliptina y la alogliptina, incrementan el riesgo de fallo cardíaco, especialmente en aquellos pacientes que presentaban alteraciones cardíacas o renales previas a la toma de estos fármacos, y por ello se están añadiendo nuevas advertencias en las fichas de ambos medicamentos. En nuestro estudio sí que ha aparecido algún caso de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca asociado con la saxagliptina.³²

En cuanto a las infecciones del tracto respiratorio, cuatro de las notificadas (dos infecciones del tracto respiratorio superior, y dos nasofaringitis) se produjeron en pacientes en tratamiento con sitagliptina y consultando su ficha sí que consta que hay ciertas reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento que tienen lugar en al menos un 5 % entre las cuales está la infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis³³.

El resto tuvieron lugar en pacientes que tomaban vildagliptina (dos notificaciones) y linagliptina (3 notificaciones) que al buscar en sus fichas mencionaban dichas reacciones como muy infrecuentes.

Respecto a las cuatro hemorragias del sistema nervioso central notificadas, dos se asocian a vildagliptina y dos a sitagliptina y al revisar la ficha técnica y la bibliografía médica publicada hasta la fecha se advierten algunas alteraciones en el sistema nervioso central como temblor, cefalea y mareos, pero no se hace referencia a ningún aumento del riesgo de sangrado.

Las gliptinas en monoterapia tienen un riesgo muy reducido de producir hipoglucemias por ellas mismas, pero es conocido el aumento de su incidencia cuando se asocian a la toma de sulfonilureas o insulina, por lo que está recomendado disminuir la dosis de estos antidiabéticos cuando se añade este fármaco.

De las treinta y cinco hipoglucemias notificadas, más de la mitad se dieron en pacientes en tratamiento con sitagliptina y vildagliptina. El resto de notificaciones fueron para la linagliptina, saxagliptina y alogliptina. Esto es comprensible debido a las diferencias en la prescripción de las distintas gliptinas y no en sus diferencias farmacodinámicas intragrupo. Como ya hemos comentado la sitagliptina y la vildagliptina son las más empleadas y llevan más tiempo en el mercado³⁴.

Estamos frente a una encrucijada en la que las gliptinas por si solas no aumentan el riesgo de hipoglucemia, dado que son glicemia dependientes, y no estimulan a la célula B pancreática si no que su mecanismo de acción es a partir del efecto incretina; pero la realidad es que son fármacos que actualmente se usan en segunda o tercera línea de tratamiento y que no están indicados en monoterapia, restando importancia a la ventaja anteriormente citada³⁵.

En relación al desenlace global de las RAM estudiadas, la mayoría se solventó sin ninguna secuela por tratarse de reacciones leves y sin gran trascendencia clínica, si bien el porcentaje en el que el desenlace final fue desconocido fue considerablemente elevado. No hubo apenas datos sobre el manejo terapéutico de la RAM, hecho que de nuevo obliga a considerar la necesidad de hacer llegar de una manera más eficaz la importancia de notificar correctamente, aunque es bastante probable que dada la naturaleza leve de las mismas, sólo la retirada del fármaco sospechoso fuese suficiente para resolver la RAM.

El uso de la vildagliptina queda restringido en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, en menores de 18 años, pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA II-IV, durante el embarazo y la lactancia³⁶. Debe realizarse un test de función hepática antes de iniciarse el tratamiento con la misma y realizar un seguimiento a posterior³⁷.

Desde su autorización se ha modificado la información dirigida a los pacientes y a los profesionales sanitarios para retirar la pauta de 100 mg en dosis única diaria porque incrementa el riesgo de alteraciones hepáticas, y también se actualizó la información

sobre el riesgo de hipoglucemia, angioedema y alteraciones hepáticas³⁸. En nuestro estudio se observaron tres notificaciones de elevación de transaminasas dos de las cuales en pacientes que estaban tomando vildagliptina y una notificación de cirrosis y fibrosis hepática³⁹.

El resto de las notificaciones asociadas a la patología hepática se reparten entre la sitagliptina⁴⁰ (metástasis y esteatosis hepáticas) y la linagliptina (insuficiencia hepática, lesión hepática inducida por fármacos y lesión hepática mixta). Esto podría explicarse por su uso en pacientes con disminución de la tasa de filtrado glomerular (insuficiencia renal), usamos los fármacos que conocemos que su metabolismo es fundamentalmente hepático para no dañar más el riñón⁴¹.

El presente estudio presenta limitaciones comunes a los estudios basados en las notificaciones espontáneas de RAM. La primera de todas es debida a la infra-notificación del sistema de farmacovigilancia basado en la notificación espontánea, que puede perturbar la dimensión del problema. Asimismo, la tasa de notificación puede variar según los fármacos, los notificadores, el tipo y la gravedad de la notificación.

Los informes de descripción de cada notificación se realizan mediante una serie de términos médicos homólogos, y en la mayoría de las ocasiones no se rellena el apartado donde se puede explicar detalladamente la RAM del fármaco sospechoso, por lo que la calidad y la precisión de los informes varía entre ellos. También es escasa la información aportada respecto a los pacientes, su etnia, la toma simultánea de otros fármacos que pudieran interaccionar con los estudiados, la alimentación de ese día. Además, este estudio se ha realizado en base a la codificación y evaluación de causalidad realizada por los técnicos del SEFV-H, en la cual puede existir cierto grado de subjetividad.

Por todo lo anteriormente expuesto, el estudio puede presentar sesgos que exigirían realizar una evaluación posterior mediante otro tipo de estudios. Sin embargo, a pesar de todas las limitaciones, este tipo de análisis están, cada vez más, a la orden del día y han ganado envergadura e interés para la generación de señales en farmacovigilancia y para el estudio de seguridad de los fármacos.

CONCLUSIONES

- Los IDDP son una alternativa en la terapia oral de la diabetes mellitus tipo II por su mecanismo de acción, el cual es interesante por ser dependiente del nivel de glicemia.
- Como monofármacos no tienen mayor eficacia que la metformina, por lo que no se consideran alternativa a la misma salvo circunstancias en las que no sea recomendable el uso de ésta (por ejemplo insuficiencia renal), y en ese caso como fármaco de 2ª o 3ª línea.
- Respecto a su seguridad, produce ligeramente menos hipoglucemias que sulfonilureas, menos efectos gastrointestinales que metformina y tienen efecto neutro sobre modificaciones ponderales.
- El buen conocimiento del mecanismo de acción de cada fármaco en particular, sería beneficioso a la hora de evitar interacciones farmacológicas no deseadas.
- Hay que prestar especial atención a las interacciones farmacológicas sufridas con otros grupos como los diuréticos, IECAS y glucocorticoides, ya que son fármacos muy prescritos, y puede requerir un ajuste de dosis del antidiabético.
- La escasez de tiempo en el mercado, y a consecuencia de esto, la falta de estudios a largo plazo sobre sus efectos adversos, deja muchas incógnitas sobre sus efectos secundarios y posibles interacciones con otros fármacos.
- Se ha demostrado una alta tasa de pancreatitis asociada, mayor riesgo de neoplasias pancreáticas y alteraciones cardiovasculares relevantes, que es imposible no obviar y que requieren ser sometidas a estudio.
- La EMA y la FDA están evaluando la posible relación con cáncer de páncreas a largo plazo y las posibles afectaciones cardiovasculares además de las conocidas.
- La no presencia de diferencias en la eficacia de los distintas gliptinas, hace que sea el escenario clínico el que marque la elección del fármaco.
- Sería conveniente implantar medidas para fomentar el método de funcionamiento y la importancia a nivel de Salud Pública de la Tarjeta Amarilla.
- Mejorando el conocimiento del sistema de notificación, aumentaríamos su eficacia y esto podría repercutir en las tasas de infra-notificación detectadas.
- Podría ser beneficioso el incluir nuevos campos a las Tarjetas Amarillas más específicos como la raza, las comorbilidades del paciente, la toma de fármacos concomitante y la alimentación. Así como indagar en la importancia de la

narrativa en algunos casos para poder llegar a la información de manera más fácil y de forma más detallada.

- Los datos del estudio fueron coherentes con la bibliografía médica conocida, lo que confiere cierta validez al estudio sin olvidar las limitaciones comentadas con anterioridad del mismo.
- El uso en terapéutica de las gliptinas debería ser residual, reservado a los pacientes que necesitan triple terapia oral, recordando que cuando hay que añadir un tercer fármaco la primera opción a valorar debería ser la insulina.
- Finalmente, son fármacos fundamentalmente seguros y sus RAM más frecuentes son de carácter leve, si bien debido a su corta trayectoria de uso, debemos ser cautelosos en su administración, y en caso de pautarlos siempre dentro de sus indicaciones específicas en la ficha. Son fármacos que deben seguir sometidos a estudio, valorando tanto los beneficios como los riesgos derivados de su empleo, de manera particular en cada paciente candidato a recibir tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

[¹] Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2011;55(1):88-93.

[2] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. [Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf] [Consultado el 03-03-15]

[3] Mendis S, Davis S, Norrving B. Organizational Update: The World Health Organization Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014; One More Landmark Step in the Combat Against Stroke and Vascular Disease. *Stroke*. 2015;46(5):e121-e122.

[⁴] Qaseem A. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2012;156(3):218.

[⁵] Eliminating the problem in type 2 diabetes? Radar. December 2013 Disponible en http://www.nps.org.au/__data/assets/pdf_file/0003/238449/IFC-Eliminating-the-problem-in-type-2-diabetes.pdf

[⁶] Cho Y, Wideman R, Kieffer T. Clinical Application of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab*. 2013;28(4):262.

[⁷] Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008.

[⁸] Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino M, Chiodini P, Ceriello A et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011;13(7):594-603.

[9]Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. JAMA Intern Med 2013 Feb 25;1-6. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2720. [3-14-2013]

[10]Scirica B, Bhatt D, Braunwald E, Steg P, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine. 2013;369(14):1317-1326.

[¹¹] Rigueira García, AI. Sitagliptina/vildagliptina/saxagliptina/linagliptina (inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4) y diabetes. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital San Agustín. Octubre/2013.

[¹²]Real Decreto (RD) 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013.

[¹³] Rodríguez J. M., Aguirre C, García M, Palop R. Farmacovigilancia. [Disponible en <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap210.pdf>][Consultado el 17/03/16]

[¹⁴] Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2002. [Disponible en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFVSEFV_octubre-2008.pdf][Consultado el 19/03/2016]

[¹⁵]Nathan D. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A Consensus Statement From the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: Response to Jellinger, Lebovitz, and Davidson. Diabetes Care. 2007;30(4):e21-e22.

[¹⁶]Nogareda Moreno F, Díaz Rosselló B. Causas de infranotificación de reacciones adversas a medicamentos en la comunidad autónoma de las Islas Baleares. *Medicina Balear*, 2006;21 (2).

[¹⁷]Nicolson T, Mellor H, Roberts R. Gender differences in drug toxicity. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2010;31(3):108-114.

[¹⁸]10. Scheen A. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: A critical review of head-to-head trials. *Diabetes & Metabolism*. 2012;38(2):89-101.

[¹⁹] Ficha técnica de medicamentos. AEMPS. [Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>]

[²⁰]Uso de fármacos fuera de indicación en patología dual, necesidad clínica. Off-label Drugs use in Dual Pathology, a clinical need. Grupo de trabajo sobre fármacos de fuera de indicación.- SEPD. Marisa Dorado García. *Revista de Patología Dual* 2014; 1(3):11[Consultado 20/3/16]

[²¹] Garg K, Tripathi CD, Kumar S. Clinical Review of Sitagliptin: A DPP-4 Inhibitor. *J Assoc Physicians India* [Internet]. 2013 [cited 2015 apr 09];61(9):645–9.[Disponible en http://www.japi.org/september_2013/10_dc_clinical_review_of_sitagliptin.pdf][Consultado 5/03/16]

[²²] He H, Tran P, Yin H, Smith H, Batard Y, Wang L, et al. Absorption, metabolism, and excretion of [¹⁴C]vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2009 [cited 2015 apr 10];37(3):536–44.[Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v63n2/v63n2a11.pdf>][Consultado el 04/05/16]

[²³]He Y. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vildagliptin. *Clinical Pharmacokinetics*. 2012;51(3):147-162.

[²⁴]Ali S, Fonseca V. Saxagliptin overview: special focus on safety and adverse effects. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2013 [cited 2015 apr 10];12(1):103–9.

[²⁵] European Medicines Agency. European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type-2 diabetes. European Medicines Agency, 2013.

[²⁶] Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al.; Diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA). Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011 May 17;154(10):672-9.

[²⁷] Risk of acute pancreatitis with “gliptins”. *DTB Select.* 2012 [Internet]; 50(12):134. Disponible en: <http://dtb.bmj.com/content/50/12.toc>

[28] Madsbad S. *Lancet* 2009;373:438-39 [Disponible en: <https://www.icf.uab.es/es/pdf/informacio/bg/bg233.10e.pdf>]

[²⁹] Journal withdraws article after complaints from drug manufacturers. Hawkes N. *British Medical Journal (BMJ)* 16 de abril 2011 Volumen 342 nº 7802 página(s) 842-3.

[³⁰] McGuire D, Van de Werf F, Armstrong P, Standl E, Koglin J, Green J et al. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Cardiology.* 2016;1(2):126.

[³¹] Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus sNDAs for Onglyza (22-350/S-014) and Kombiglyze XR (200-678/S-013) Briefing Document for Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting 11 March 2015

[³²] FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptinA U.S. Food and Drug Administration (FDA) [4-5-2016] Disponible en: (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm385287.htm>)

[³³] Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 540–549.

[³⁴]Boletín informativo del centro de farmacovigilancia de Madrid. Seguridad de gliptinas. R.A.M.. 2011;18(1):1-8 [Disponible en: <https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/RAM/vol-18/Vol18n1feb2011.pdf>] [Consultado: el 16/3/2016]

[³⁵] National institute for health and clinical excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes 2009. Clinical guideline (87): 1-57. [Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>] [Consultado: 22/3/2016]

[³⁶]Kidney Disease: Improving Global Outcomes.(KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl [Internet]. 2013;3(1):1–150. [Disponible en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf] [Consultado: 22/03/2016]

[³⁷]Boletín Informativo del centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. RAM 2012;18(1): 1-21.

[³⁸]Agudelo-zapata Y, Burgos-cárdenas AJ, Díaz-martínez AJ, Pnilla-Roa AE. Inhibidores de dipeptidil dipeptidasa-IV: de la teoría a la práctica. Rev Fac Med.2015;63(2):259–270.

[³⁹]Bohórquez HE, Beltrán-Gálvis OA. Modelos de pronóstico de enfermedad hepática Child & Meld. Rev Col Gastroenterol. 2004;19(2):109–14. [Disponible en:<http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v19n2/v19n2a08.pdf>] [Consultado: 25/03/2016]

[⁴⁰] Hanefeld M, Herman GA, Wu M, Mickel C, Sanchez M, Stein PP. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2007;23(6):1329–1339. [Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559733>] [Consultado: 25/03/2016]

[⁴¹] Keller F, Hartmann B, Czock D. Time of effect duration and administration interval for sitagliptin in patients with kidney failure. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2014;39(2):77–85. [Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24353117>] [Consultado: 25/03/2016]

ANEXO I

Tabla 17. Indicaciones terapéuticas de los fármacos sospechosos de producir las RAM.

	Frecuencia	%	% válido	% Acumulado
	1038	36,0	36,0	36,0
Absceso	2	,1	,1	36,0
Accidente cerebrovascular	1	,0	,0	36,1
Adenoma prostático	4	,1	,1	36,2
Alteración metabólica	2	,1	,1	36,3
Anemia nefrogénica	1	,0	,0	36,3
Angina inestable	1	,0	,0	36,3
Ansiedad	13	,5	,5	36,8
Arritmia	2	,1	,1	36,9
Arterioesclerosis	1	,0	,0	36,9
Artralgia	1	,0	,0	36,9
Artritis	1	,0	,0	37,0
Artritis reumatoide	6	,2	,2	37,2
Asma	4	,1	,1	37,3
Bocio	1	,0	,0	37,4
Bronquitis	1	,0	,0	37,4
Bronquitis crónica	4	,1	,1	37,5
Bursitis	1	,0	,0	37,6
Cáncer de mama	1	,0	,0	37,6
Cáncer de próstata	2	,1	,1	37,7
Cáncer de próstata recurrente	2	,1	,1	37,7
Candidiasis oral	1	,0	,0	37,8
Cardiomiopatía	2	,1	,1	37,8
Cardiomiopatía isquémica	1	,0	,0	37,9
Catarro	1	,0	,0	37,9
Cervicalgia	1	,0	,0	37,9
Colesterol elevado en sangre	2	,1	,1	38,0

Colesterol en sangre	1	,0	,0	38,0
Colonoscopia	6	,2	,2	38,3
Control inadecuado de la diabetes mellitus	10	,3	,3	38,6
Déficit de vitamina D	1	,0	,0	38,6
Demencia	2	,1	,1	38,7
Depresión	10	,3	,3	39,1
Depresión respiratoria	1	,0	,0	39,1
Dermatitis	1	,0	,0	39,1
Diabetes autoinmune latente del adulto	8	,3	,3	39,4
Diabetes insípida	1	,0	,0	39,4
Diabetes mellitus	570	19,8	19,8	59,2
Diabetes mellitus tipo 1	3	,1	,1	59,3
Diabetes mellitus tipo 2	608	21,1	21,1	80,4
Diabetes mellitus tipo 2 que requiere insulina	14	,5	,5	80,8
Diabetes mellitus tipo 3	2	,1	,1	80,9
Dislipidemia	18	,6	,6	81,5
Dispepsia	5	,2	,2	81,7
Dolor	16	,6	,6	82,3
Dolor de espalda	9	,3	,3	82,6
Dolor en la zona superior del abdomen	1	,0	,0	82,6
Enfermedad de Parkinson	2	,1	,1	82,7
Enfermedad ocular diabética	4	,1	,1	82,8
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	8	,3	,3	83,1
Enfermedad venosa periférica	1	,0	,0	83,1
Estenosis espinolumber	1	,0	,0	83,2
Estreñimiento	2	,1	,1	83,2
Faringitis	1	,0	,0	83,3
Fibrilación auricular	25	,9	,9	84,1
Flatulencia	1	,0	,0	84,2

Fluctuación de la glucosa en sangre	2	,1	,1	84,2
Glaucoma	3	,1	,1	84,3
Glucosa anormal en sangre	2	,1	,1	84,4
Gota	3	,1	,1	84,5
Hepatitis C crónica	3	,1	,1	84,6
Hernia de hiato	1	,0	,0	84,7
Herpes simplex oftálmico	1	,0	,0	84,7
Hidradenitis	2	,1	,1	84,8
Hipercolesterolemia	33	1,1	1,1	85,9
Hiperglucemia	20	,7	,7	86,6
Hiperlipidemia	20	,7	,7	87,3
Hiperlipidemia tipo V	3	,1	,1	87,4
Hiperplasia benigna de próstata	8	,3	,3	87,7
Hipertensión	183	6,3	6,3	94,0
Hipertensión esencial	1	,0	,0	94,0
Hipertensión ocular	1	,0	,0	94,1
Hipertrigliceridemia	5	,2	,2	94,2
Hiperuricemia	13	,5	,5	94,7
Hipocalcemia	2	,1	,1	94,8
Hipotiroidismo	4	,1	,1	94,9
Hipovitaminosis	1	,0	,0	94,9
Incontinencia urinaria	1	,0	,0	95,0
Infarto agudo de miocardio	1	,0	,0	95,0
Infarto de miocardio	2	,1	,1	95,1
Infección del tracto urinario	1	,0	,0	95,1
Infección postprocedimiento	3	,1	,1	95,2
Inhibición de la agregación plaquetaria	1	,0	,0	95,3
Insomnio	4	,1	,1	95,4
Insuficiencia cardíaca	9	,3	,3	95,7
Insuficiencia cardíaca congestiva	10	,3	,3	96,0
Insuficiencia cardíaca crónica	2	,1	,1	96,1

Intento de suicidio	2	,1	,1	96,2
Isquemia	2	,1	,1	96,3
Isquemia de miocardio	12	,4	,4	96,7
Leucemia mielógena crónica	2	,1	,1	96,7
Mesotelioma	3	,1	,1	96,8
Náuseas	2	,1	,1	96,9
Nefropatía diabética	1	,0	,0	97,0
Neumonía	1	,0	,0	97,0
Neuralgia	1	,0	,0	97,0
Neuropatía periférica	1	,0	,0	97,1
Osteoartritis	9	,3	,3	97,4
Osteoporosis	9	,3	,3	97,7
Poliartritis	2	,1	,1	97,7
Polimialgia reumática	1	,0	,0	97,8
Producto usado para indicación desconocida	4	,1	,1	97,9
Profilaxis	22	,8	,8	98,7
Profilaxis antivírica	1	,0	,0	98,7
Profilaxis cardiovascular	1	,0	,0	98,8
Profilaxis contra la gastritis	3	,1	,1	98,9
Profilaxis contra la úlcera gastrointestinal	8	,3	,3	99,1
Profilaxis de la isquemia coronaria	1	,0	,0	99,2
Prostatomegalia	1	,0	,0	99,2
Psoriasis	1	,0	,0	99,2
Quiste sinovial	1	,0	,0	99,3
Reacción de pesar	1	,0	,0	99,3
Retinopatía diabética	5	,2	,2	99,5
Rotura tendinosa	1	,0	,0	99,5
Síndrome cardíaco hiperquinético	1	,0	,0	99,5
Síndrome de la pierna inquieta	1	,0	,0	99,6

Sustitución de la válvula aórtica	1	,0	,0	99,6
Tendinitis	1	,0	,0	99,7
Trasplante hepático	2	,1	,1	99,7
Trastorno cardíaco	2	,1	,1	99,8
Trastorno vascular diabético	2	,1	,1	99,9
Úlcera de duodeno	1	,0	,0	99,9
Usuario de prótesis valvular cardíaca	2	,1	,1	100,0
Vértigo	1	,0	,0	100,0
Total	2886	100,0	100,0	

Tabla 18. Datos de las RAM notificadas sobre el órgano afectado.

Órgano

	Frecuencia	%	% válido	%acumulado
Exploraciones complementarias	36	2,4	2,4	2,4
Infecciones e infestaciones	24	1,6	1,6	4,1
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	15	1,0	1,0	5,1
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	23	1,6	1,6	6,7
Procedimientos médicos y quirúrgicos	2	,1	,1	6,8
Trastornos cardíacos	34	2,3	2,3	9,1
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	6	,4	,4	9,5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	160	10,9	10,9	20,4

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	9	,6	,6	21,0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	4	,3	,3	21,2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	144	9,8	9,8	31,0
Trastornos del oído y del laberinto	4	,3	,3	31,3
Trastornos del sistema inmunológico	9	,6	,6	31,9
Trastornos del sistema nervioso	139	9,4	9,4	41,3
Trastornos endocrinos	2	,1	,1	41,5
Trastornos gastrointestinales	474	32,2	32,2	73,7
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	123	8,4	8,4	82,0
Trastornos hepatobiliares	29	2,0	2,0	84,0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	68	4,6	4,6	88,6
Trastornos oculares	9	,6	,6	89,2
Trastornos psiquiátricos	36	2,4	2,4	91,6
Trastornos renales y urinarios	66	4,5	4,5	96,1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	46	3,1	3,1	99,3
Trastornos vasculares	11	,7	,7	100,0
Total	1473	100,0	100,0	