



Universidad de Valladolid

Curso
2018/2019

Malabsorción inducida por fármacos.
Revisión de los casos notificados al Sistema
Español de Farmacovigilancia

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO DE NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

FACULTAD DE MEDICINA

Presentado por Francisco Javier Navajo Lozano

Tutorizado por D^a María Sainz Gil

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

Resumen

OBJETIVOS: Revisar los casos notificados al SEFV – H por problemas de malabsorción en relación con el consumo de fármacos y describir sus características.

MÉTODOS: Se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos FEDRA en el período comprendido entre 1982 hasta el 19 de marzo de 2019 de notificaciones por malabsorción derivada del uso de fármacos.

RESULTADOS: Un total de 77 notificaciones cumplieron los criterios de consulta previamente definidos. De 171 reacciones adversas reportadas, 139 tenían relación con la malabsorción (81,3%). Respecto a la gravedad de los casos reportados, 63 (81,8%) fueron catalogados como graves, incluyendo un caso mortal. En referencia a los fármacos implicados en estas, olmesartan medoxomil estaba implicado en 50 notificaciones (64,9%), hidroclorotiazida en 16 (20,8%), amlodipino en 11 (14,3%), vacuna frente a rotavirus humano en 4 (5,2%) y titanio y níquel en 3 notificaciones cada uno (3,9%). Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron malabsorción intestinal (61%), diarrea (23,4%), enteropatía tipo esprúe (15,6%) e intolerancia a la lactosa (14,3%). En los casos en los que hubo una reexposición al fármaco implicado (7,8%) se volvió a observar la reacción adversa. El resto de los casos se presentaban sin reexposición al fármaco o información insuficiente.

CONCLUSIONES: La malabsorción es una reacción adversa poco notificada, pero de carácter grave en la mayoría de los casos. Sobre los fármacos que en las notificaciones guardan relación con la malabsorción, se podría considerar al olmesartan como causante de enteropatías diversas, en concreto enteropatía tipo Esprúe. Tras haber encontrado una señal que relaciona la vacuna frente al rotavirus humano y la aparición de intolerancia a la lactosa, se deberían realizar más investigaciones para estudiar el fenómeno.

PALABRAS CLAVE: Olmesartan, malabsorción, enteropatía Esprúe, reacción adversa, farmacovigilancia.

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

INDICE

1	Introducción	1
2	Objetivos	4
3	Material y métodos	5
3.1	FEDRA. Aspectos generales.....	5
3.2	Búsqueda de los casos de malabsorción.....	5
4	Resultados	7
4.1	Evolución anual de las notificaciones de malabsorción	7
4.2	Características de los pacientes	8
4.3	Gravedad de los casos.....	9
4.4	Reacciones adversas notificadas.....	10
4.5	Fármacos implicados	13
4.6	Conocimiento previo de la asociación.....	14
4.7	Desenlace de las reacciones más notificadas.	15
4.8	Efecto de reexposición.....	16
4.9	Causas alternativas.....	17
5	Discusión	18
5.1	Resultados generales.....	18
5.2	Evolución temporal del número de casos notificados	18
5.3	Características de los sujetos	19
5.4	Gravedad de las notificaciones.....	20
5.5	Fármacos implicados	21
5.6	Referente al Rotavirus Humano.....	22

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

5.7	Referente al Titanio y Níquel.....	23
5.8	Reexposición.....	24
5.9	Causas alternativas.....	25
5.10	Limitaciones del estudio.....	25
6	Conclusiones.....	26
7	Bibliografía.....	27
8	Anexos.....	32

1 Introducción

Los problemas digestivos son causas muy frecuentes en la población actual. (1) Dentro de ellos encontramos la malabsorción, que se produce cuando la capacidad del organismo para digerir y/o absorber nutrientes se ve disminuida, provocando pérdidas de macronutrientes, minerales, vitaminas y electrolitos. Las consecuencias clínicas van a depender del tipo de nutrientes afectados y la magnitud del problema, llevando a la pérdida de peso, a la deshidratación o incluso a la atrofia de las mucosas intestinales, lo que puede suponer múltiples consecuencias sistémicas de menor o mayor gravedad.(2)(3) Entre los casos más frecuentes que podemos observar podemos destacar la enfermedad celíaca (que parte de una intolerancia al gluten con una base inmunológica), la intolerancia a la lactosa (por una deficiencia de lactasa o una alteración intestinal subyacente) y la diarrea, cuya consecuencia es una defecación de mínimo tres veces al día de heces acuosas y blandas. Suele ser de carácter agudo y de poca gravedad, aunque si se prolonga por mucho tiempo puede llevar a complicaciones más importantes. También un sobrecrecimiento bacteriano puede acarrear problemas en la absorción de nutrientes.(4)

La malabsorción puede ser global o selectiva. Se considera global cuando la mucosa intestinal se ve afectada y/o se reduce la capacidad absorptiva de la misma afectando a la mayoría de los nutrientes, mientras que en la malabsorción selectiva se impide solo la absorción de ciertos nutrientes, como la intolerancia a la lactosa o el síndrome de Imerslund-Grasbeck (malabsorción de cobalamina intestinal).(5)(6) Ambas pueden ser congénitas o adquiridas. Entre las causas, aunque poco frecuente, de malabsorción adquirida, podemos encontrar la malabsorción por fármacos. Los medicamentos son usados sobre todo para paliar o mejorar el estado de salud de los pacientes, pero en ocasiones su uso puede provocar reacciones adversas, una de ellas es la malabsorción. Recientemente se ha descubierto la asociación entre el consumo de olmesartan y un tipo de malabsorción conocido como enteropatía tipo Esprúe. Se trata de una enteropatía bastante similar a la producida en personas celíacas tras la ingestión de gluten, con atrofia de las microvellosidades intestinales y consecuencias tales como diarrea crónica importante y la malabsorción. (7)

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

El olmesartan medoxomil es un fármaco activo por vía oral usado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Es un fármaco antagonista selectivo de los receptores de la Angiotensina II (ARA-II). El sistema Renina – Angiotensina es principal en la regulación de la presión arterial, y el aumento de la Angiotensina II por la activación de este sistema desempeña un papel protagonista en la progresión y formación de procesos cardiovasculares como es la hipertensión arterial, además de muchas otras. Este medicamento impide la unión entre la Angiotensina II y sus receptores, evitando así las patologías cardiovasculares, sobre todo los efectos vasoconstrictores. Este sistema también juega un papel importante en la homeostasis hidro - salina, controlando la liberación de aldosterona y por ende la retención renal de sodio.(8)

La rama de la medicina que se encarga del estudio de la composición, propiedades y acciones terapéuticas de los fármacos es la farmacología. Dentro de ella, la Farmacovigilancia es una actividad de la salud pública encargada de identificar, evaluar y prevenir los riesgos del uso de los medicamentos una vez han sido comercializados.

Uno de los métodos principales de identificación de nuevos riesgos es la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, sobre todo para las reacciones que tienen baja incidencia o son más graves. Cuando se sospecha que un medicamento ha producido un perjuicio sobre la salud de una persona este hecho debe notificarse. Estas notificaciones pueden ser llevadas a cabo tanto por profesionales sanitarios como por ciudadanos a través de la página web <https://www.notificaRAM.es>. La notificación es, además, obligatoria para los profesionales sanitarios (9). Un comité de expertos evalúa las RAM notificadas con el fin de identificar posibles nuevos riesgos asociados al uso de los medicamentos: Estos riesgos serán debidamente evaluados para tomar las medidas oportunas que permitan evitarlos o, al menos, minimizarlos.

En España, el organismo encargado de las actividades de farmacovigilancia es el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV–H). Está formado por un centro coordinador de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y por 17 Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (CAFV). Cada CAFV recibe, evalúa e incorpora todas las notificaciones de sospechas

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

de RAM ocurridas en su ámbito geográfico a una base de datos común llamada **FEDRA** (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas). Esta base de datos contiene, por tanto, todos los casos notificados de sospechas de reacciones adversas en España. Todas las comunidades autónomas deben proporcionar la información que sea necesaria a la **AEMPS** con el fin tanto de evaluar la relación entre el riesgo y el beneficio del uso de los medicamentos como de desarrollar estudios y programas sobre la gestión y evaluación de los riesgos de estos e incorporar las medidas necesarias y oportunas al respecto. (10)

La asociación en los últimos años de olmesartan con un tipo concreto de malabsorción (enteropatía tipo esprúe) nos ha llevado a revisar las notificaciones de malabsorción asociadas al uso de fármacos enviados por profesionales sanitarios o ciudadanos y recogidos por el SEFVH.

2 Objetivos

Objetivo general

Conocer y describir las características de los casos de malabsorción asociados al consumo de fármacos notificados al SEFV-H.

Objetivos específicos

Conocer los fármacos que con más frecuencia se notifican al SEFV-H como sospechosos de causar algún síndrome de malabsorción.

Conocer qué síndromes de malabsorción se notifican con más frecuencia asociados al uso de medicamentos.

Explorar la reversibilidad de estos síndromes tras la retirada de los fármacos sospechosos.

3 Material y métodos

3.1 FEDRA. Aspectos generales

Para llevar a cabo este trabajo se ha utilizado la base de datos del SEFV-H, FEDRA. Esta base de datos fue creada en el año 1988 y contiene todos los casos acumulados desde 1982. Contiene casos de sospechas de reacciones adversas tanto de profesionales sanitarios y laboratorios farmacéuticos, para los que la notificación de RAM es obligatoria, como de ciudadanos. Incluye tanto notificaciones espontáneas de profesionales sanitarios como aquellas identificadas durante la realización de estudios observacionales.(11)

3.2 Búsqueda de los casos de malabsorción

Los datos notificados al SEFV – H se codifican según los estándares internacionales con el diccionario MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Authorities*) para que la información pueda ser compartida con las bases de datos de distintos organismos y países, de modo que pueda consultarse y estudiarse de manera conjunta. Este diccionario está basado en terminología proveniente de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido, y fue desarrollada a partir de la ICH (*International Conference on Harmonisation*) en la que se incluye la OMS. Éste es un proyecto que reúne a las autoridades reguladoras de medicamentos en Japón, EE. UU. y Europa junto con las farmacéuticas con el objetivo de discutir los aspectos técnicos y científicos en referencia al registro de productos farmacéuticos. (12)

En el momento de la realización de este trabajo esta base de datos contenía 348.628 casos. Para identificar los casos de malabsorción incluidos en FEDRA se llevó a cabo una búsqueda que incluía todos los casos desde el año 1982 hasta el 19 de marzo de 2019. Los criterios utilizados para la búsqueda de los casos de interés fueron:

- Tipo de notificación: espontánea
- RAM: Síndromes de malabsorción (HLT) (Anexo I)
- Origen de la comunicación: profesional sanitario o ciudadano

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

- Caso válido: es caso válido
- Anulada: No anuladas

Con estos criterios de búsqueda se consiguen los casos de reacciones adversas agrupadas en la clasificación Síndromes e malabsorción (HLT), notificados por profesionales sanitarios o ciudadanos notificados de forma espontánea que fuesen válidos (cumplen todos los criterios de validez del SEFV-H) y que no han sido anulados.

4 Resultados

4.1 Evolución anual de las notificaciones de malabsorción

En el periodo estudiado, FEDRA contenía 284.408 casos de sospechas de reacciones adversas enviadas por profesionales sanitarios o ciudadanos de forma espontánea. De estas, en 77 casos se había notificado una malabsorción, lo que supone un 0,027 % de los casos notificados.

En la siguiente figura se muestra la evolución del número de notificaciones por malabsorción desde el año 1996 al 2018.

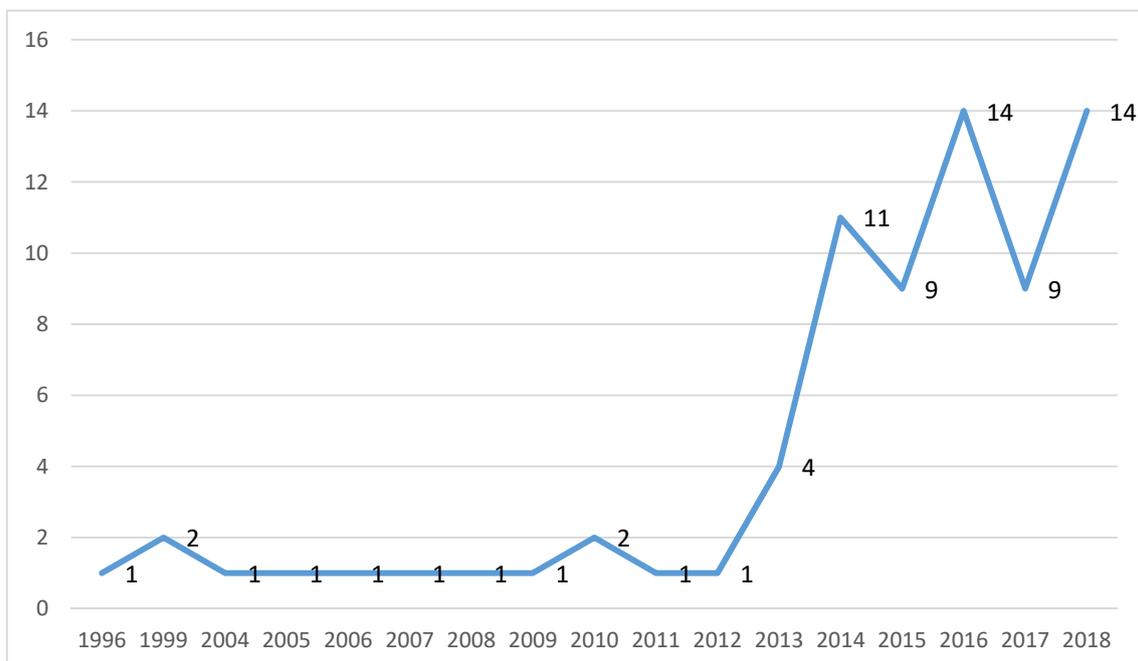


Figura 1. Evolución anual del número de notificaciones de malabsorción recogidos por el SEFVH (1996-2018)

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

4.2 Características de los pacientes

Los pacientes afectados tenían edades comprendidas entre 2 meses y 88 años (mediana = 71 años). El 76,62 % de los pacientes tenía más de 55 años. Por sexos, 36 casos eran mujeres (46,75 %) y en 39 casos los pacientes eran hombres (50,64%). El porcentaje restante corresponde a notificaciones con falta de información sobre el género/edad. En la figura 2 se observa la distribución de los casos notificados en función del sexo y la edad de los pacientes.

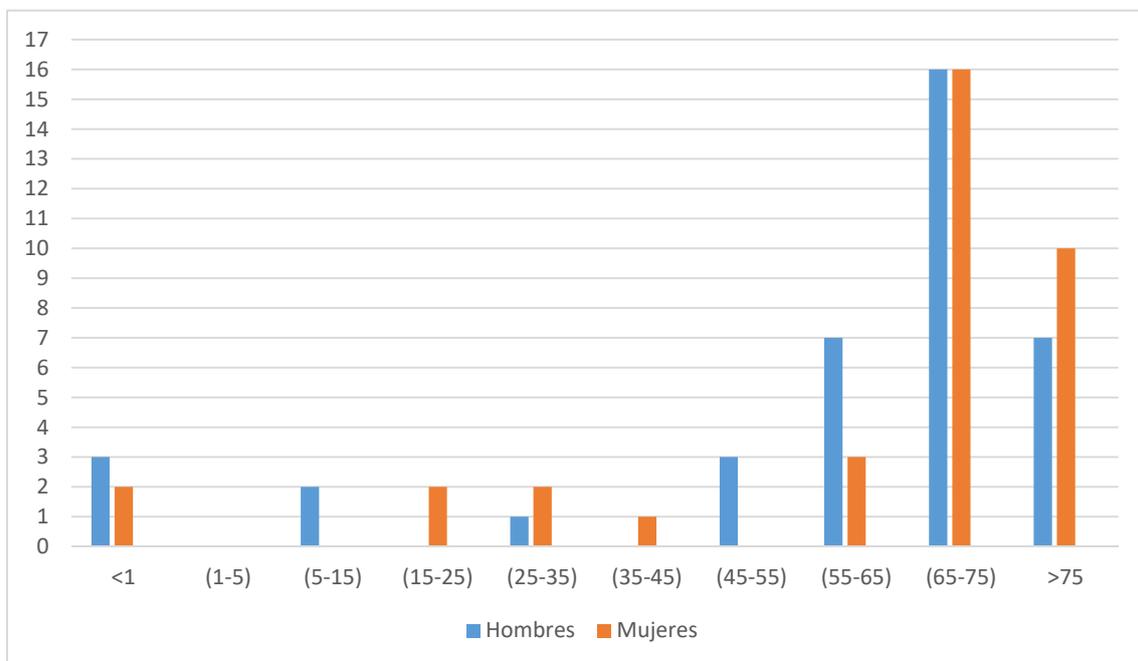


Figura 2. Distribución de las notificaciones en función del sexo y edad.

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

4.3 Gravedad de los casos

De los 77 casos notificados por malabsorción en el período estudiado, 63 casos fueron considerados graves según los criterios del SEFV-H. Dentro del catálogo de casos graves podemos encontrar: Desenlace mortal, pone en peligro la vida del paciente, precisa ingreso hospitalario o prolonga la hospitalización, ocasiona una discapacidad laboral o escolar e induce una enfermedad o síndrome significativo o relevante. Muchos de los casos tenían varias catalogaciones, por lo que se ha atribuido a cada uno la más significativa. A continuación, se representa la distribución de las notificaciones en función de su gravedad y criterio de gravedad:

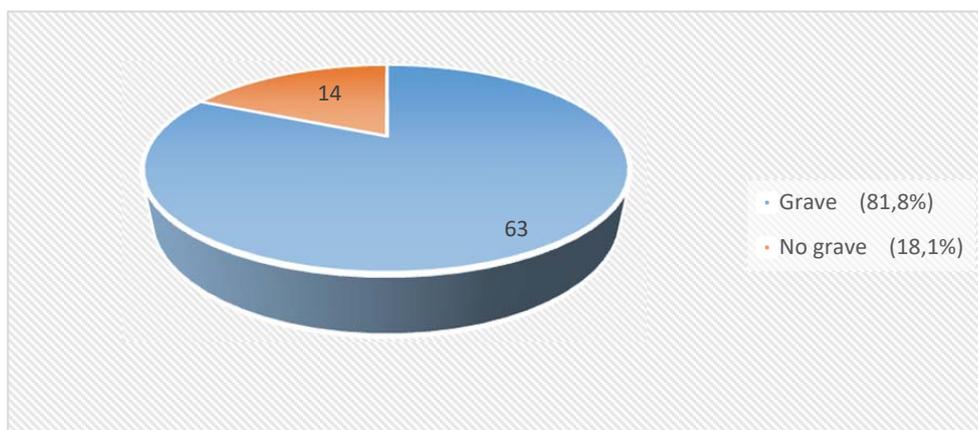


Figura 3. Distribución del número de notificaciones en función de su gravedad.

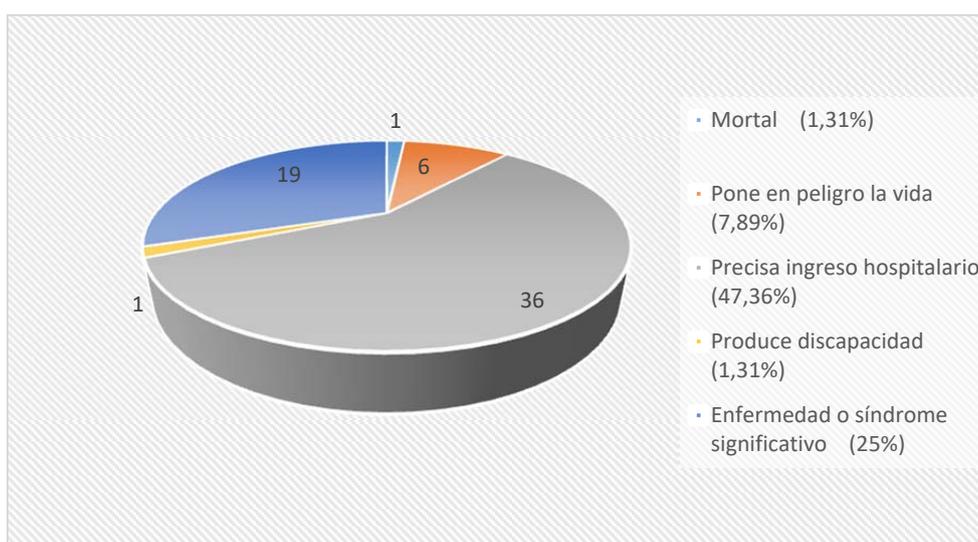


Figura 4. Distribución de notificaciones catalogadas como graves en función de su criterio de gravedad.

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

4.4 Reacciones adversas notificadas

Cada caso notificado puede contener más de una reacción adversa, por lo que los 77 casos notificados contienen un total de 171 reacciones adversas. Al no estar todas las reacciones adversas relacionadas con la malabsorción, se muestran en dos tablas. La primera muestra las reacciones que pudieran estar relacionadas con un síndrome de malabsorción, mientras que la segunda muestra las reacciones no relacionadas:

<i>Tipos de RAM</i>	<i>N.º de casos</i>	<i>% del total de casos</i>
Malabsorción intestinal	47	61,03%
Diarrea	18	23,37%
Enteropatía Esprúe	12	15,58%
Intolerancia a la lactosa	11	14,28%
Afectación del peso	10	12,98%
Afectación renal	10	12,98%
Dolor/distensión abdominal	6	7,79%
Esteatorrea	6	7,79%
Atrofia intestinal	3	3,89%
Trastorno gastrointestinal	2	2,59%
Hipocalcemia	2	2,59%
Caquexia	2	2,59%
Flatulencia	2	2,59%
Acidosis metabólica	2	2,59%
Hipocloremia	1	1,29%
Hipomagnesemia	1	1,29%
Enterocolitis	1	1,29%
Enfermedad celíaca	1	1,29%
Heces decoloradas	1	1,29%
Anemia microcítica	1	1,29%
Total RAM	139	

Tabla 1. Reacciones adversas relacionadas con malabsorción.

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

<i>Tipos de RAM</i>	<i>N.º de casos</i>	<i>% del total de casos</i>
Cefalea/migraña	3	3,89%
Trastorno menstrual	3	3,89%
Vómitos/náuseas	2	2,59%
Prurito	2	2,59%
Complicaciones asociadas a dispositivos médicos	2	2,59%
Incontinencia urinaria	2	2,59%
Hipersensibilidad	1	1,29%
Alopecia	1	1,29%
Hemorragia rectal	1	1,29%
Molestia vulvovaginal	1	1,29%
Dolores generalizados	1	1,29%
Ansiedad	1	1,29%
Infección tracto urinario	1	1,29%
Infección por Helicobacter	1	1,29%
Insomnio	1	1,29%
Inflamación	1	1,29%
Trombocitopenia	1	1,29%
Hipertrigliceridemia	1	1,29%
Bochornos	1	1,29%
Fatiga	1	1,29%
Anorexia	1	1,29%
Pirexia	1	1,29%
Crisis tónico-clónica generalizada	1	1,29%
Mialgia	1	1,29%
Total RAM	32	

Tabla 2. Reacciones adversas no relacionadas con malabsorción.

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

Se ha detectado un conjunto de RAM en relación con el uso de Níquel y Titanio, con un total de 19 reacciones adversas notificadas en 3 casos.

Estos casos, en los que como fármacos aparecen níquel y titanio son casos notificados con un dispositivo anticonceptivo (Essure®). Este producto sanitario en realidad no es un medicamento. Ha dado muchos problemas y, aunque los productos sanitarios sin medicamento no son objeto de notificación al SEFV-H, los problemas derivados de su uso han sido notificados a los sistemas de Farmacovigilancia. En nuestra serie de casos aparecen 3 casos relacionados con este producto porque entre las reacciones notificadas relacionadas con él aparece la intolerancia a la lactosa. Aparte de la intolerancia a la lactosa, varias de las reacciones adversas que se presentaban en estos casos guardaban relación con el sistema urinario y reproductor femenino.

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

4.5 Fármacos implicados

En las notificaciones estudiadas, se encontraron un total de 28 fármacos/principios activos relacionados con causas de malabsorción, siendo varios de ellos repetidos en distintas notificaciones. En la siguiente tabla se presentan los fármacos implicados en las notificaciones:

Fármaco	N.º de notificaciones	% del total de notificaciones
Olmesartan	50	64,93%
Hidroclorotiazida	16	20,78%
Amlodipino	11	14,28%
Rotavirus humano	4	5,19%
Titanio	3	3,89%
Níquel	3	3,89%
Orlistat	2	2,59%
Otros ¹	21	27,27%

Tabla 3. Fármacos implicados en las notificaciones.

¹Otros: fármacos para los que solo se ha notificado un caso (1,29%) (bencilpenicilina, prednisona, capecitabina, estreptomina, telmisartán, valproico, amoxicilina, ciproterona, metformina, clavulanato, etinilestradiol, micofenolato, cefuroxina, fluorouracilo, ursodesoxicólico, omeprazol, metilfenidato, clopidogrel, parafina, isotretinoína, losartán)

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

4.6 Conocimiento previo de la asociación.

El conocimiento previo se refiere a si el efecto adverso es conocido o no en la literatura científica de referencia, teniendo como referencia la ficha técnica del medicamento en cuestión, libros de referencia como Martindale: The extra Pharmacopoeia y Meyler's Side Effects of Drugs y/o bases de datos (Micromedex, Medline, Embase etc.)

En esta figura se muestra la distribución en porcentajes según si se conocía la asociación entre las reacciones adversas y los medicamentos relacionados:

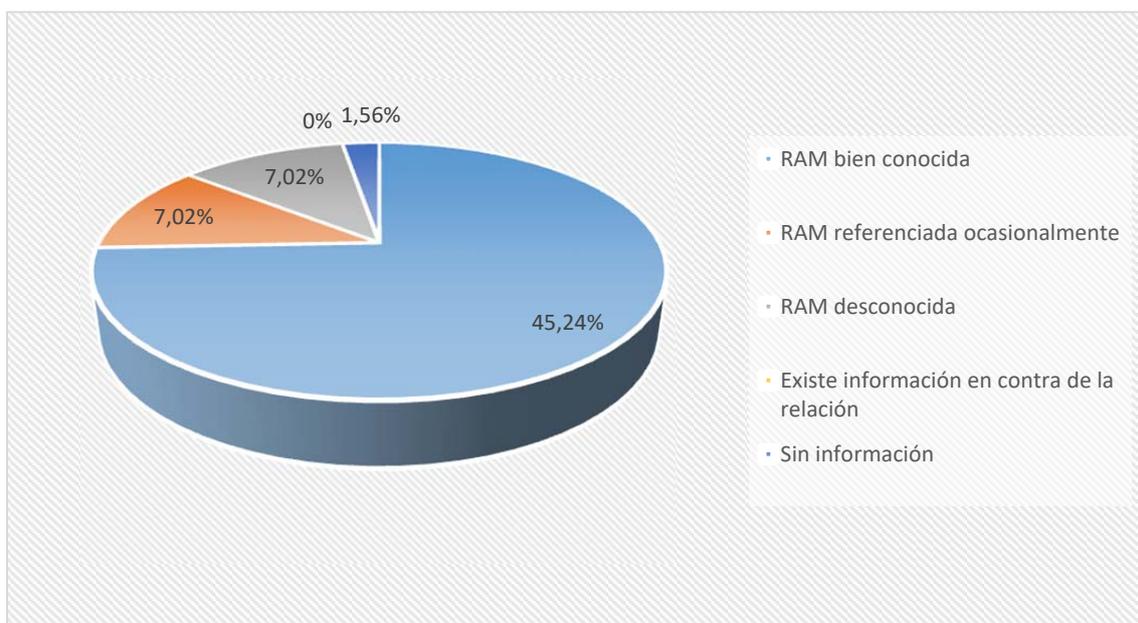


Figura 5. Distribución en porcentajes en función del conocimiento previo entre medicamento y efecto adverso.

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

4.7 Desenlace de las reacciones más notificadas.

La reacción adversa más notificada fue la malabsorción intestinal en un total de 47 casos (61,03%), seguido de la diarrea en 18 casos (23,37%). En las siguientes gráficas vemos una distribución según el desenlace ocurrido en todos los casos que han tenido estos tipos de RAM.

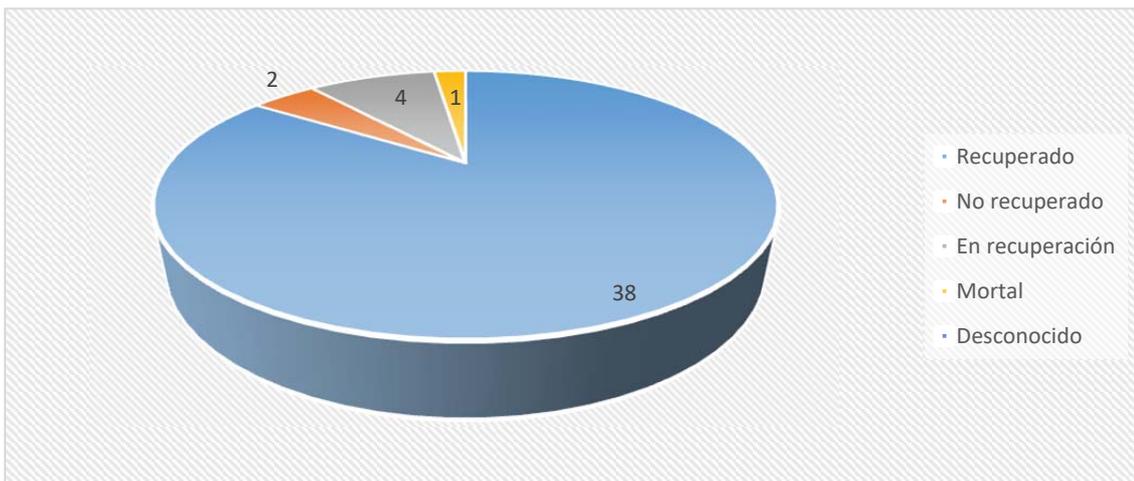


Figura 6. Desenlace de los casos en que se notificaba malabsorción intestinal.

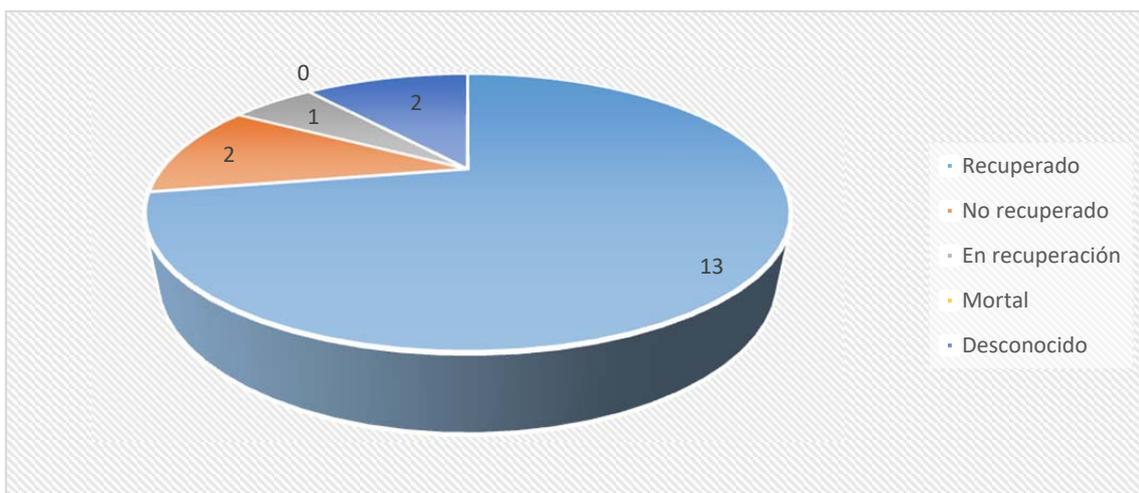


Figura 7. Desenlace de los casos en que se notificó diarrea.

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

4.8 Efecto de reexposición.

La reexposición es el efecto de la readministración del medicamento bajo sospecha a un paciente ya recuperado de la reacción adversa. Los resultados de la reexposición pueden ser los siguientes: : Positiva, la reacción adversa reaparece tras la reexposición al fármaco; negativa, la reacción adversa no reaparece tras la reexposición); no ha habido reexposición o no hay información suficiente y la reacción ha sido mortal o irreversible (por lo que, lógicamente, no puede haber reexposición).(13) También existen otras dos posibilidades que serían cuando la reexposición es Positiva para otra especialidad con el mismo principio activo o cuando ha habido una reacción previa similar con otro fármaco que comparte el mismo mecanismo de acción o existe reactividad cruzada. La información sobre la reexposición al fármaco, aunque normalmente no se tiene, da una información muy valiosa para poder establecer la relación causal entre la administración al fármaco y la aparición de la reacción adversa.

De los 77 casos solo en 7 había información acerca de la reexposición al fármaco.

En la siguiente figura se distribuyen las notificaciones según el efecto de reexposición al medicamento, en la que también se incluyen los casos en los que no hay reexposición/información:

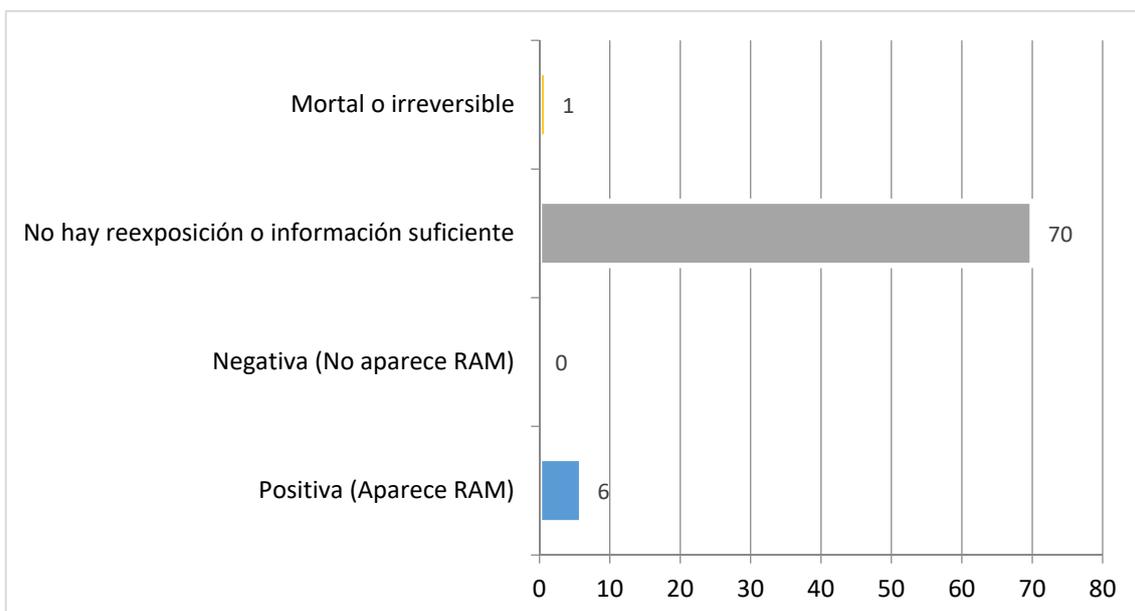


Figura 8. Distribución en función del efecto observado tras la reexposición al medicamento.

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

4.9 Causas alternativas.

Las causas alternativas son otros factores presentes en el paciente que pudieran haber causado la reacción adversa, como por ejemplo una patología previa. En función de si existen o no otras causas alternativas al fármaco que puedan explicar la aparición de la reacción adversa, esta se clasifica como: Explicación alternativa más verosímil, igual o menos verosímil, sin información para establecerla o con información suficiente para descartarla. A continuación, se presenta la distribución de las notificaciones en función de dicha clasificación:

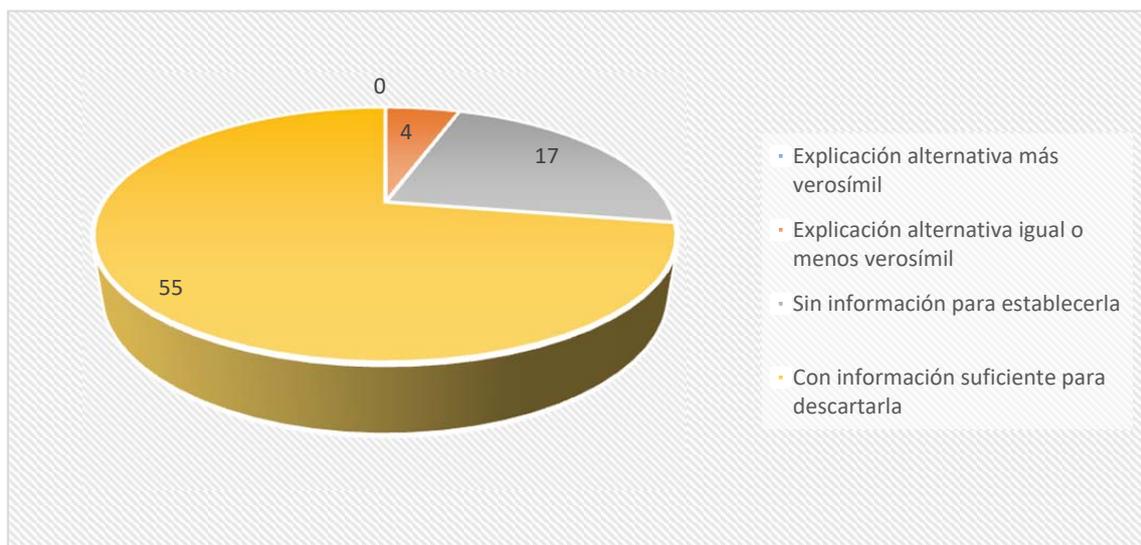


Figura 9. Distribución en función de la existencia o ausencia de causas alternativas.

Según la gráfica, no existe ningún caso notificado en el que una causa alternativa a la reacción sea más creíble que la causa principal. Las notificaciones en las que se refería que la causa alternativa era igual o menos verosímil que la principal correspondía con los fármacos capecitabina y metformina (una notificación cada uno). Dentro de este grupo también se incluía el único caso que había tenido un desenlace mortal (sin notificación de fármaco) y uno de los casos por rotavirus humano.

5 Discusión

5.1 Resultados generales

De entre la totalidad de casos reportados al Sistema Español de Farmacovigilancia en el período estudiado, solo un 0,027% correspondían a notificaciones de síndromes de malabsorción.

5.2 Evolución temporal del número de casos notificados

A lo largo de la última década se puede apreciar un aumento en el número de notificaciones de sospechas de malabsorción por fármacos al SEFV-H. Durante el período comprendido entre 1996 y 2012 las notificaciones eran muy escasas. Desde los inicios de la farmacovigilancia y la notificación espontánea en España en 1982, han ido surgiendo diversas modificaciones y mejoras de la base de datos y en el mejor conocimiento del sistema por parte de los profesionales sanitarios. En 2013, además, la AEMPS pone a disposición de profesionales sanitarios y ciudadanos una plataforma electrónica que permite notificar reacciones adversas vía internet (<https://www.notificaRAM.es>). Todo esto ha podido tener como posible consecuencia un aumento en el número de notificaciones ya que antes solo podían notificar profesionales sanitarios y laboratorios farmacéuticos. La figura 1 muestra el aumento de notificaciones desde este año en adelante, lo cual puede relacionarse con la introducción de esta plataforma de notificación.

Desde 2012, el descubrimiento y publicación por Rubio Tapia de varios casos que relacionaban el olmesartan con el síndrome de malabsorción (14), provocó con toda probabilidad el aumento en el número de notificaciones de esta asociación fármaco – reacción. Este hecho en farmacovigilancia es conocido como ‘Efecto bola de nieve’. El 3 de julio de 2013, la FDA (*Food and Drug Administration*) emitió un comunicado en el que se advertía sobre la relación entre el uso del medicamento olmesartan medoxomil con problemas intestinales como la enteropatía esprúe, año en el que se puede observar un aumento en el número de notificaciones por malabsorción

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

que va al alza con el trascurso del tiempo.(15) El estudio de Rubio Tapia fue de gran interés en el estudio ROADMAP (Randomized Olmesartán and Diabetes Microalbuminuria Prevention), en el que obtienen conclusiones que relacionan el olmesartan con un incremento de la mortalidad de origen cardiovascular.(16) Previamente no se encuentran estudios que relacionen el olmesartan con patologías intestinales.

5.3 Características de los sujetos

En cuanto al género, no se aprecian diferencias significativas entre notificaciones en hombres y mujeres (36 frente a 39 casos), por lo que, según los casos estudiados, no se puede conocer si hay una correlación entre casos de malabsorción y un género determinado. Estudios sobre epidemiología de enfermedades inflamatorias intestinales no concluyen en la predisposición de un género, aunque se observan porcentajes ligeramente más altos en hombres.(17) No se encuentran muchos estudios referentes a epidemiología de malabsorción y su distribución por género.

Sin embargo, si podemos encontrar distintas diferencias respecto a la edad, ya que encontramos un mayor número de notificaciones en personas de 55 años en adelante. Debido a que la mayor parte de las notificaciones son debidas al uso de olmesartan medoxomil (fármaco usado para el tratamiento de la hipertensión), la relación cobra sentido, ya que la hipertensión arterial se desarrolla en edades más avanzadas de la vida(18)(19) Esto puede ser ampliado al consumo de fármacos en general, pues en personas adultas y ancianas se aprecia un mayor consumo de medicamentos(20)(21), tal como podemos observar en los datos obtenidos por el Instituto de información sanitaria (2005) o en datos obtenidos del INE sobre el consumo de medicamentos por sexo y edad., destacando que los que encabezan la lista son los destinados a disminuir la presión arterial. (22)(23)

5.4 Gravedad de las notificaciones.

Sin duda hay que destacar la notificación que tuvo un desenlace fatal; sin embargo, la información proporcionada por la base de datos es incompleta. Se trataba de una mujer de 69 años que precisó ingreso hospitalario el 20 de marzo de 1999 y finalmente murió 12 días después por parada respiratoria, el 1 de abril de dicho año. Las reacciones adversas notificadas eran diarrea (la cual fue resuelta durante el período hospitalario), mala absorción y caquexia, con un desenlace mortal. Probablemente este deterioro orgánico y desnutrición acabarían finalmente con la vida de la paciente. El fármaco involucrado era una asociación de plantas medicinales vendidas por una empresa llamada TIBETAN CENTER. No se encontraron referencias sobre los productos a la venta de la empresa ni de su composición.

Podemos observar que, aunque dentro de los casos estudiados en este período la enfermedad tenga un bajo porcentaje de mortalidad (1,31% - 1 caso notificado con desenlace mortal) el porcentaje de casos graves totales es muy elevado (81,8%) teniendo como consecuencia un riesgo para la vida del paciente y la necesidad de ingreso hospitalario, lo cual se traduce en un aumento de costes y estancia de las personas en el hospital. Las estancias hospitalarias causadas en el año 2015 por enfermedades del aparato digestivo como diagnóstico principal fueron un total de 3.070.613 (5º diagnóstico más grave por detrás de enfermedades respiratorias, circulatorias, neoplasias y lesiones y envenenamientos). En los años 2016 y 2017 (últimos años de los cuales se tienen datos relacionados) la cifra de estancias hospitalarias causadas por este tipo de complicaciones fue de 3.402.364 y 3.376.823 respectivamente.(24)

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

5.5 Fármacos implicados

Los resultados obtenidos en relación con los fármacos asociados a las reacciones adversas notificadas sitúan al olmesartan en cabeza de la lista, superando con creces a los fármacos que le siguen como son la hidroclorotiazida y el amlodipino. Podemos encontrar múltiples referencias desde 2012 que asocian el uso de olmesartan con la malabsorción(25)(26), aunque también existen estudios con resultados que no relataban problemas malabsortivos (27). En las notificaciones estudiadas podemos observar que hasta pasado el año 2013, el conocimiento previo de esta relación fue catalogado como 'RAM conocida en referencias ocasionales, mientras que en los años consecutivos pasó a considerarse una 'RAM conocida'.

El amlodipino es también un medicamento antihipertensivo en cuya ficha técnica se reflejan trastornos gastrointestinales frecuentes, tales como dolor abdominal, náuseas, dispepsia, alteraciones del tránsito, etc.(28) Sin embargo, las reacciones adversas asociadas a amlodipino en los casos estudiados incluyen mala absorción y enteropatía Esprúe, apareciendo como RAM conocida, pese a no estar incluidas en la ficha técnica. En estos casos, el amlodipino se notifica junto con olmesartan, al igual que la hidroclorotiazida, lo que podría ser un factor de confusión y no se relacionara con estos principios activos sino con el olmesartan.(29) En diversos estudios con motivo de probar y comparar terapias combinadas de amlodipino, hidroclorotiazida y olmesartan para el tratamiento de la hipertensión arterial, no se observan efectos adversos relacionados con la malabsorción.(30)(31)(32)

Además, la literatura científica no referencia el consumo de amlodipino con la aparición de una malabsorción tipo Esprúe, de hecho, se recomienda como tratamiento antihipertensivo en sustitución del olmesartan para evitar las reacciones adversas de este. (33)

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

5.6 Referente al Rotavirus Humano

Dentro del listado de notificaciones por malabsorción encontramos casos en un amplio rango de edad, aunque la mayoría se concentran en edades más avanzadas. También encontramos casos por malabsorción en bebés de 2 a 6 meses, siendo 4 de los 5 casos notificados malabsorciones causadas por la vacuna frente al rotavirus humano. Este virus es el causante más común de gastroenteritis en bebés y niños pequeños, infectando el intestino delgado y destruyendo la superficie epitelial. Las consecuencias de esta infección van desde una diarrea leve a una muy severa, pudiendo provocar un desequilibrio electrolítico y deshidratación que puede llevar a la muerte. La fiebre y los vómitos también son comunes durante la enfermedad por rotavirus (34). La prevención del Rotavirus Humano mediante el uso de vacunas comenzó en 2006 con RotaTeq[®], aunque en el mismo año la EMA (*European Medicines Agency*) autorizó Rotarix[®] como vacuna. Actualmente se usan ambas y se recomienda la vacunación en todos los lactantes. (35)

Lo que llama la atención de los resultados del listado es que estos casos por la vacuna frente al rotavirus humano tenían en común como reacción adversa la intolerancia a la lactosa. La asociación entre esta reacción y esta vacuna ha sido clasificada por el SEFV – H como desconocida en el 75% de los casos (3) y conocida en referencias ocasionales en un 25% (1). El rotavirus tiene múltiples efectos sobre el intestino, en concreto afectando a los enterocitos. La actividad de las disacaridasas se ve reducida (lactasa, maltasa...) por la interrupción del transportador SGLT1 debido a una proteína tóxica (NSP4) liberada por el rotavirus. Esta deficiencia de actividad de lactasa puede ser la causante de la intolerancia a la lactosa producida por el rotavirus. (36). Toda la información brindada por la literatura científica y la notificación de los casos por intolerancia a la lactosa apuntan a que estamos ante una señal. Una "señal" en farmacovigilancia, es una información sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando esta relación estaba catalogada como desconocida o documentada incompletamente. Por lo tanto, se deberían llevar a cabo estudios que permitieran comprobar y cuantificar la posible relación entre la vacuna frente al rotavirus humano y la intolerancia a la lactosa.

5.7 Referente al Titanio y Níquel

En las notificaciones presentadas en la base de datos encontramos 3 casos en los que se referenciaba la sospecha por Titanio y Níquel a las reacciones adversas descritas. Dichas reacciones eran muy variables y con afectaciones a varios sistemas orgánicos, aunque principalmente al sistema urinario y reproductor.

El titanio y el níquel aparecen como componentes del producto anticonceptivo EssureR. Este producto sanitario era propiedad de la empresa Bayer y fue aprobado para su comercialización en 2002 en EE. UU. y 2003 en Europa. Essure es un dispositivo para la anticoncepción permanente que se coloca en la parte proximal de las trompas de Falopio por medio de una histeroscopia. Al cabo de unos meses se produce una oclusión de las trompas que impedirá el paso de los espermatozoides y la fecundación. (37)(38)

Desde que se instauró este método muchas mujeres han denunciado efectos negativos. En 2017, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) retiró del mercado este anticonceptivo debido a las reacciones adversas que se notificaban y a problemas de validez de certificados por parte de la empresa, hasta que, debido a las polémicas, Bayer decidió parar su comercialización en 2018.

A pesar de aparecer en nuestra serie de casos, no posee relevancia en nuestro estudio al no ser un medicamento como tal.

5.8 Reexposición

Dentro del criterio de reexposición al fármaco podemos observar que en la mayoría de los casos no existe reexposición alguna o la información de esta es insuficiente. Dado que después de haber usado un fármaco y experimentado una reacción adversa o se tiende a suprimir el uso de este o el profesional sanitario pertinente lo elimina o sustituye debido a los problemas causados, podemos suponer que en los casos notificados en general no hay datos sobre la reexposición al fármaco. En aquellos casos en los que se volvió a tomar el fármaco (6 casos) se experimentó de nuevo la reacción adversa, mientras que no se notificó ningún caso en el que hubiera una reexposición y la RAM no volviera a manifestarse. En los 6 casos los fármacos para los que hubo reexposición positiva fueron omeprazol (1), olmesartan(5), hidroclorotiazida(1) y amlodipino(1), y esta información nos indica que con más probabilidad si exista una asociación entre el uso del fármaco y la reacción adversa.

Desde que se empezó a observar este tipo de reacción tras el uso de olmesartan, ha pasado a ser una de las últimas opciones dentro de los ARA – II, ya que no es más eficaz que otros fármacos del mismo género. En su lugar se recomienda la utilización de Losartán como ARA – II, en caso de que no haya tolerancia a los IECA. (39)

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

5.9 Causas alternativas

Refiriéndonos al apartado de resultados sobre la existencia de causas alternativas, destacamos los casos notificados en los que la posible causa alternativa era igual o menos verosímil que la causa principal. Uno de ellos refería como fármaco causante de la malabsorción capecitabina, el cual se usa como tratamiento anticancerígeno.(40) Los posibles efectos adversos que podemos encontrar tras el uso de este medicamento son diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, reacciones cutáneas, anorexia... por lo que es probable encontrar una relación entre este medicamento y una malabsorción como resultado de su uso. Es probable que no se haya catalogado como causa totalmente verosímil debido a que el paciente tenía un cáncer, el cual podía afectar de múltiples maneras al organismo provocando una malabsorción de los nutrientes.

Respecto a la notificación por metformina, también puede producir alteraciones digestivas, como náuseas, vómitos, diarrea o dolor de estómago, ocurriendo con mayor frecuencia al inicio del tratamiento con el fármaco. (41)

5.10 Limitaciones del estudio

Usualmente, los estudios en bases de datos de farmacovigilancia tienen limitaciones similares. La principal es la infra notificación, ya que no se notifica todo lo que ocurre. También, al no ser la notificación constante ni igual para todos los medicamentos y no se tienen datos de cuánto se ha consumido un medicamento, en FEDRA no se pueden comparar fármacos entre sí ni calcular la incidencia con la que ocurren las reacciones.(42)(43)

A pesar de ello, una de las mayores utilidades de los datos de farmacovigilancia radica en la identificación de nuevos riesgos asociados a los medicamentos. En este sentido se ha identificado una posible señal o nuevo riesgo que es la intolerancia a la lactosa (en principio transitoria) asociada a la vacuna frente al rotavirus humano.

6 Conclusiones

- Los síndromes de malabsorción son una reacción adversa notificada con poca frecuencia al SEFV-H.
- Los casos de malabsorción por fármacos son en su mayoría de carácter grave.
- El fármaco con más casos de malabsorción es el olmesartan, asociado en concreto a enteropatía tipo Esprúe. Pese a combinarse en terapia con amlodipino e hidroclorotiazida, estos no tienen relación con los síndromes de malabsorción.
- La vacuna frente al rotavirus humano puede ser causante de intolerancia a la lactosa.

7 Bibliografía

1. Avramidou M, Angst F, Angst J, Aeschlimann A, Rössler W, Schnyder U. Epidemiology of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged Swiss adults: Prevalences and comorbidities in a longitudinal population cohort over 28 years. *BMC Gastroenterol*. 2018;
2. Ianiro G, Bibbò S, Montalto M, Ricci R, Gasbarrini A, Cammarota G. Systematic review: Sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2014.
3. Burbure N, Lebwohl B, Arguelles-Grande C, Green PHR, Bhagat G, Lagana S. Olmesartan-associated sprue-like enteropathy: A systematic review with emphasis on histopathology. *Hum Pathol*. 2016;
4. De Los Santos Moreno A, Romero Cores P, Navarro F, Girón González JA. Síndrome de malabsorción (II). Enfermedad celiaca. Intolerancia a la lactosa Sobrecrecimiento bacteriano. *Medicine (Baltimore)*. 2012;
5. Gräsbeck R. Imlerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006.
6. Farmacovigilancia B De, Región D, Número DM, Enteropatía OY, Esprue T, Un APDE. Boletín de FARMACOVIGILANCIA de la Región de Murcia – Número 34, año 2014 1. 2014;
7. Adike, A., Corral, J., Rybnicek, D., Sussman, D., Shah, S., & Quigley E. Olmesartan-Induced Enteropathy. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2016;12(4):230–2.
8. Ficha técnica Olmetec [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
9. Ley L. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. TEXTO CONSOLIDADO Última modificación: sin modificaciones LEGISLACIÓN CONSOLIDADA. 2013;1–25.

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/home.htm%0D>
11. Gloria Manso AH. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Oviedo U de, editor. Oviedo; 2010.
12. MedDra [Internet]. Available from: <https://www.meddra.org/>
13. Aguirre C, García M. Causality assessment in reports on adverse drug reactions. Algorithm of Spanish pharmacovigilance system. Med Clínica (English Ed. 2016;
14. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. Mayo Clin Proc. 2012;
15. FDA Drug Safety Communication. FDA approves label changes to include intestinal problems (sprue-like enteropathy) linked to blood pressure medicine Olmesartan medoxomil [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-label-changes-include-intestinal-problems-sprue>
16. Menne J, Haller H. Olmesartan and Intestinal Adverse Effects in the ROADMAP Study. Mayo Clin Proc. 2012;
17. Saro Gismera C, Riestra Menéndez S, Sánchez Fernández R, Milla Crespo A, Lacort Fernández M, Argüelles Fernández G, et al. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en cinco áreas de Asturias: España. An Med Interna. 2003;
18. Del Pinto R, Ferri C. Hypertension Management at Older Age: An Update. High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention. 2019.
19. Oca-Rodríguez A, Naranjo-Herrera Y, Medina-Gonzalez G, Hernández-Martínez B, Jorge-Molina M. Clinical-epidemiological characteristics of hipertensión related to modifiable and unmodifiable variables. Rev Soc Peru Med Interna. 2012;
20. Valderrama Gama E, Rodríguez Artalejo F, Palacios Díaz A, Gabarre Orús P, Del Molino Martín JP. Consumo de medicamentos en los ancianos: Resultados de un estudio poblacional. Rev Esp Salud Publica. 1998;

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

21. Vega Quiroga S, López Gay L, Bermejo Pareja F, de la Rosa Gil L, de Bustos Tabernero M, Sampedro López M, et al. Drugs consumption by people the over-60's in a rural area. *Atención Primaria*. 1996;
22. Guzmán Quilo C, del Castillo Saiz A, Carrasco Garrido P, Gil de Miguel A. Estudio epidemiológico del consumo de medicamentos antihipertensivos a partir de los datos obtenidos en las Encuestas Nacionales de Salud de España de los años 1993, 1995 y 1997. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2013;
23. INE. Consumo de medicamentos en las últimas 2 semanas según haya sido recetado o no por sexo y grupo de edad. Población de 15 y más años. [Internet]. Available from: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p419/a2017/p02/I0/&file=07001.px>
24. INE. Altas hospitalarias y estancias causadas según el sexo y el diagnóstico principal. [Internet]. Available from: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p414/a2016/I0/&file=01001.px&L=0>
25. Marthey L, Carbonnel F. Letter: sprue-like enteropathy associated with angiotensin II receptor blockers other than olmesartan—authors'reply. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2017.
26. Marthey L, Cadiot G, Seksik P, Poudroux P, Lacroute J, Skinazi F, et al. Olmesartan-associated enteropathy: Results of a national survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;
27. Kumbha DK, Kumar S, Reddy Y V., Trailokya A, Naik M. WIN over study: Efficacy and safety of olmesartan in Indian hypertensive patients: Results of an open label, non-comparative, multi-centric, post marketing observational study. *Indian Heart Journal*. 2014.
28. Ficha técnica de amlodipino Cinfa [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
29. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León. Olmesartán y riesgo de enteropatía grave. *Boletín la Tarjeta Amarilla*. 2017;38:1–2.

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

30. Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther.* 2008;
31. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig.* 2012;
32. Ficha técnica de hidroclorotiazida Kern Pharma [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
33. Agudo Fernández S. Reporte de caso clínico: Enteropatía sprue-like secundaria a uso de olmesartán. *Gastroenterología y Hepatología.* 2015.
34. Cortese MM, Parashar UD, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports.* 2009;
35. Ficha técnica de Rotarix [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
36. Ramig RF. Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus Infection. *J Virol.* 2004;
37. Adelman MR, Dassel MW, Sharp HT. Management of Complications Encountered With Essure Hysteroscopic Sterilization: A Systematic Review. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2014.
38. Hurskainen R, Hovi SL, Gissler M, Grahn R, Kukkonen-Harjula K, Nord-Saari M, et al. Hysteroscopic tubal sterilization: a systematic review of the Essure system. *Fertil Steril.* 2010;
39. Sanchez Serrano JL GLM. Reevaluación de olmesartan. Beneficio– riesgo. Nuevas evidencias. *Hoja Evaluación Medicam Castilla la Mancha.* 2017;18(4).
40. Ficha técnica de capecitabina Kern Pharma [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>

Malabsorción inducida por fármacos. Revisión de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

41. Ficha técnica de Metformina Amneal [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
42. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2009;
43. Hazell L, Shakir SAW, L. H. Under-reporting of adverse drug reactions: A systematic review. Drug Saf. 2006;

8 Anexos

ANEXO I. Términos preferentes (PT) incluidos en el High Level Term (HLT) Síndromes de mala absorción, según diccionario MedDRA (versión 22.0)

Síndromes de mala absorción	HLT
Acrodermatitis enteropática	PT
Acrodermatitis enteropática adquirida	PT
Anemia perniciosa	PT
Creatorrea	PT
Deficiencia de disacaridasa	PT
Deficiencia de sacarasa-isomaltasa	PT
Déficit de lactasa	PT
Enfermedad celiaca	PT
Enfermedad de Whipple	PT
Enteropatía tipo esprúe	PT
Esprúe tropical	PT
Esteatorrea	PT
Intolerancia a la fructosa	PT
Intolerancia a la galactosa	PT
Intolerancia a la lactosa	PT
Intolerancia a la sacarosa	PT
Intolerancia a los carbohidratos	PT
Linfangiectasia intestinal	PT
Linfangiectasia intestinal congénita	PT
Mala absorción	PT
Mala absorción de ácidos biliares	PT
Malabsorción de glucosa-galactosa	PT
Sensibilidad al gluten	PT
Síndrome de estasis	PT
Síndrome de Satoyoshi	PT
Síndrome del intestino corto	PT
Trastorno del metabolismo de los disacáridos	PT