



OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

MEMORIA DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

2023

INDICE

	Pág.
Resumen.....	1
Número de casos recibidos.....	1
Evolución del nº de casos recibidos de profesionales sanitarios y ciudadanos relacionados o no con vacunas Covid-19 desde enero 2018 hasta diciembre 2023.....	1
Comunicación a través del registro de Alertas en Osabide Global.....	4
Comunicación a través de Consultas no Presenciales en Osabide Global.....	5
Comité Técnico de la Red Vasca de Farmacovigilancia.....	7
Presentación del Programa de Farmacovigilancia.....	7
Boletines de Farmacovigilancia.....	7
Curso de Farmacovigilancia.....	8
Estancia formativa en la Unidad de Farmacovigilancia.....	8
Reuniones de Coordinación de Centros. Comité Técnico de Farmacovigilancia.....	9
Formación Continuada.....	12
Participación en grupos de trabajo	13

INDICE

	Pág.
Informe de Resultados.....	14
1. Señales de seguridad	14
2. Resultados del Programa de Notificación	16
2.1 Descripción de los casos reacciones adversas a medicamentos procedentes de profesionales sanitarios y ciudadanos	17
Distribución por OSI	17
Distribución por procedencia	18
Origen de los casos por tipo de notificador.....	18
Notificadores nuevos.....	20
Conocimiento previo.....	21
Distribución por grupo de edad y sexo.....	22
Distribución por gravedad y criterio de gravedad.....	22
Distribución por desenlace global.....	23
Distribución de las reacciones adversas por Órganos.....	25
Reacciones más notificadas.....	26
Medicamentos más notificados	28
Clasificación de los medicamentos según el ATC.....	29
Medicamentos sujetos a seguimiento adicional (▼).....	30
Casos Alertantes.....	30
3. Incidentes con productos sanitarios.....	33
4. Consultas telefónicas.....	35
5. Producción Científica.....	36
ANEXOS	37
ANEXO I. Descripción de los casos procedentes de la industria farmacéutica.....	38
ANEXO II. Boletines de Farmacovigilancia	43

Boletín de Farmacovigilancia nº 56.....	44
Boletín de Farmacovigilancia nº 57	57
ANEXO III. Artículos en revistas	70
<p>Gamboa L, Lafuente AS, Morera-Herreras T, Garcia M, Aguirre C, Lertxundi U. Analysis of heat stroke and heat exhaustion cases in EudraVigilance pharmacovigilance database. Eur J Clin Pharmacol. 2023;79(5):679-685. doi: 10.1007/s00228-023-03487-3 Factor de impacto JCR (2023): 3,06. Quartile: Q2</p>	
ANEXO IV. Comunicaciones a Congresos	79
<p>Martín Torrente A, García García M, Albizua Madariaga I, Torío Álvarez I. Eltrombopag y accidentes cerebrovasculares. Un estudio caso/no caso en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia. 68 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 5 al 7 de Octubre de 2023. Comunicación oral.</p>	
<p>Torio Álvarez I, García García M, Albizua Madariaga I, Tralokinumab y alopecia. ¿Una reacción adversa nueva?. 68 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 5 al 7 de Octubre de 2023. Comunicación poster</p>	
<p>Palacios-Zabalza I; Viseda-Torrellas Y; García García M, Albizua-Madariaga I. Cetoacidosis por gliflozinas: Análisis de las notificaciones registradas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia. 68 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 5 al 7 de Octubre de 2023. Comunicación poster.</p>	

UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

RESUMEN

En esta memoria se describe la actividad y resultados principales de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco durante el año 2023.

En 2023, se han recibido 1.863 casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de profesionales sanitarios (n= 1.810) y ciudadanos (n=53 casos). De los 1.863 casos, 49 son acontecimientos adversos a la vacuna contra la Covid-19.

Si se excluyen los casos notificados con vacunas Covid-19, se aprecia un aumento en el número de casos recibidos por profesionales sanitarios y ciudadanos en 2023 (n=1814 casos) en comparación con el año 2022 (n=1347 casos), lo que ha supuesto un incremento del 34,7%.

Evolución del número de casos recibidos de profesionales sanitarios y ciudadanos relacionados o no con vacunas Covid-19 desde enero 2018 hasta diciembre 2023.

Con el objetivo de analizar el impacto de la campaña de la vacunación Covid-19 en la notificación de casos de sospechas de reacciones adversas, se ha cuantificado el número de casos notificados desde 1/enero/2018 hasta 31/12/2023 por profesionales sanitarios y ciudadanos a medicamentos diferentes a vacunas Covid-19. Teniendo en cuenta que el inicio de la vacunación Covid-19 fue el 01/01/2021, se han comparado dos periodos: uno previo, desde 01/01/2018 hasta 31/12/2020 y otro desde 01/01/2021 hasta el 31/12/2023. En el primer periodo se recibieron 2.922 casos y en el segundo periodo 3.962 casos, lo que ha supuesto un incremento del 35,6% (figura 1).

Este incremento puede ser debido a varios factores. En primer lugar, la campaña llevada a cabo durante la pandemia Covid-19 para estimular la notificación de acontecimientos adversos a vacunas Covid-19, ha podido llevar a una mayor sensibilización en cuanto a la seguridad de los medicamentos. En segundo lugar, la implantación de nuevos medios para facilitar la notificación a los profesionales sanitarios. En tercer lugar, una búsqueda activa de casos de RAM por los profesionales que trabajan en la Unidad de Farmacovigilancia.

La tendencia en el número trimestral de casos de RAM relacionados o no con vacunas Covid-19 se muestra en la figura 1.

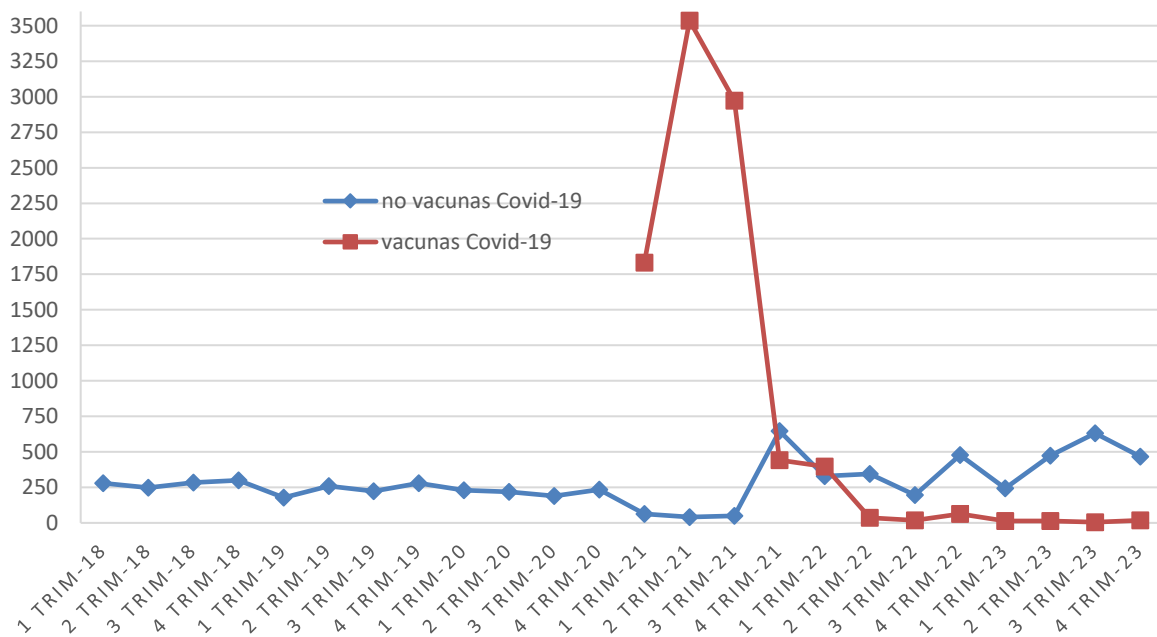


Figura 1. Evolución en el número trimestral de casos de RAM relacionados o no con vacunas Covid-19 notificados por los profesionales sanitarios y ciudadanos desde 2018 hasta 2023.

A continuación, se detallan los datos globales del año 2023:

1º Número de casos recibidos.

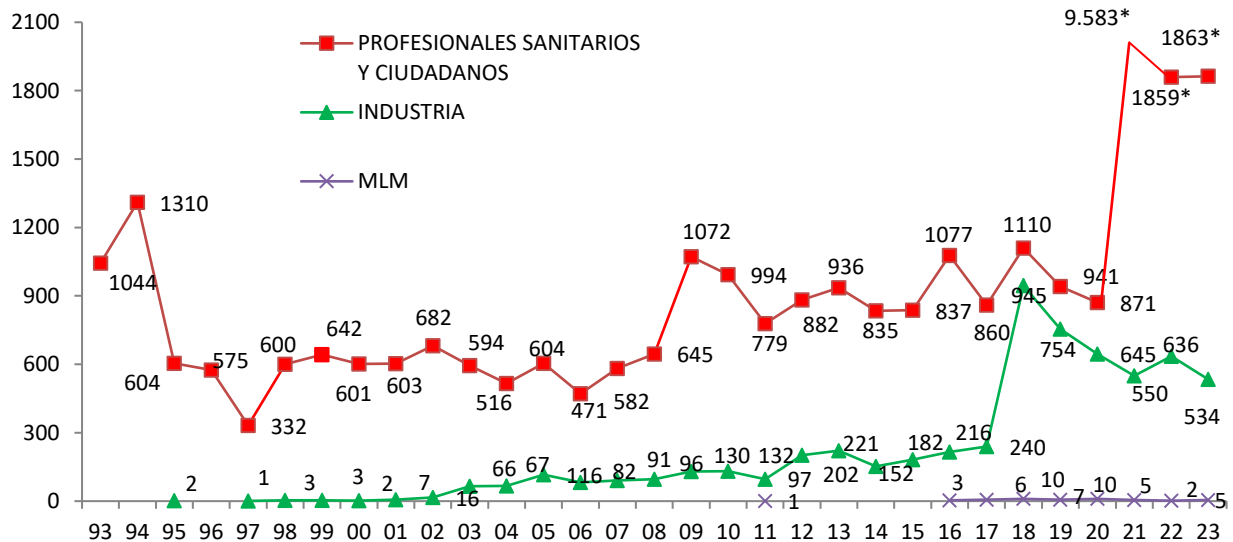
- La Unidad de Farmacovigilancia recibió **1.863 casos de profesionales sanitarios y ciudadanos**, de los cuales **49 casos fueron acontecimientos adversos a vacunas contra la Covid-19**. En años anteriores fueron: 1.859 casos (512 a vacunas contra la Covid-19) en 2022, 9.583 casos (8.782 a vacunas contra la Covid-19) en 2021, 871 en 2020, 941 en 2019, 1110 en 2018, 860 en 2017, 1077 en 2016, 837 en 2015.
- La Industria Farmacéutica cargó en la base de datos de farmacovigilancia de la EMA (EudraVigilance) 534 casos originados en la Comunidad Autónoma Vasca (CAV) (636 en 2022,

550 en 2021, 645 en 2020, 754 en 2019, 945 en 2018, 240 en 2017, 216 en 2016, 182 en 2015).

- Se recibieron 5 casos del servicio *Medical Literature Monitoring* (MLM) de la EMA, a través del cual la EMA hace un seguimiento de la literatura médica para identificar casos de sospechas de RAM (autorizados en la Unión Europea), que han sido publicados y presumiblemente no notificados a los sistemas nacionales de farmacovigilancia de los estados miembros, con el objetivo de introducir dichos casos en EudraVigilance. Es decir, el servicio MLM de la EMA identificó (en 2023) 5 casos de sospechas de reacciones adversas originados en la CAV publicados en revistas científicas.

En conjunto, en **2023**, han entrado en la base de datos FEDRA **2.384 casos** (18 casos notificados a la vez por profesionales sanitarios e industria) de sospechas de RAM procedentes de la CAV (véase figura 2).

Evolución anual del número de casos totales.



*Casos vacunas Covid-19: 8.782 casos en 2021, 512 en 2022 y 49 en 2023.

Figura 2. Evolución anual del número total de casos: profesionales sanitarios y ciudadanos, Industria Farmacéutica y MLM

Notificadores nuevos. En el año 2023 ha habido 324 nuevos notificadores, 43,7% sobre el total de notificadores (n=742). De los 324 nuevos notificadores, 265 eran médicos, 11 farmacéuticos y 48 graduados en enfermería (pág. 20), cifras superiores a las de 2022, excepto la de farmacéuticos.

Comunicación procedente de Osatek. La Dirección de Osatek centraliza las comunicaciones de reacciones adversas a medios de contraste de resonancia magnética que suceden en sus diversos centros y las comunica a la Unidad de Farmacovigilancia.

Durante el año 2023, se han recibido 23 notificaciones (15 en 2022, 36 en 2021, 27 en 2020, 34 en 2019 y 24 en el 2018).

Comunicación a través del registro de Alertas en Osabide Global. El registro de RAM en Alertas de Osabide Global, creado en diciembre de 2016, es actualmente el medio preferente de notificación de casos de sospecha de RAM a la Unidad de Farmacovigilancia.

Durante el año 2023 se han recibido por esta vía 1.802 casos de sospechas de RAM, de los cuales 154 se han considerados no válidos por las siguientes causas: se notifica un suceso que no es una RAM, no existe una secuencia temporal coherente entre la administración del fármaco y la aparición de la RAM y por ser un caso duplicado.

Comunicación a través del formulario de tarjeta amarilla en la intranet de Osakidetza. En agosto de 2008 se incorporó en la web de Osakidetza el formulario de notificación on-line, que puede ser enviado a la Unidad de Farmacovigilancia, a través del correo electrónico (farmacovigilancia@osakidetza.eus). Todo profesional de Osakidetza, que quiere notificar, puede hacerlo de forma fácil a través de la intranet. Así, se han recibido en 2023 en dicho formato 53 notificaciones. Fueron 42 en 2022, 93 en 2021, 47 en 2020, 70 en 2019, 99 en 2018, 90 en 2017, 153 en 2016.

El descenso en la utilización de esta vía, que precisa rellenar un formulario, seguramente se corresponda con el aumento en otras vías (Alertas de Osabide Global), que desde la Unidad de Farmacovigilancia se recomienda preferentemente a los profesionales.

Comunicación a través de Consultas no Presenciales en Osabide Global.

En 2021, a raíz de la vacunación máxima con vacunas contra la Covid-19, se habilitó la posibilidad de la notificación de sospechas de RAM y la realización de Consultas a través de Consultas no Presenciales desde los centros socio-sanitarios y desde la OSI Barrualde-Galdakao a la Unidad de Farmacovigilancia. En 2023, se han recibido 19 casos por esta vía.

Notifica RAM

En cumplimiento de la directiva europea en Farmacovigilancia 2010/84/UE, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con la red de Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, desarrolló la web <https://www.notificaRAM.es> (15 de enero de 2013) para la notificación directa y de forma electrónica de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Mediante este procedimiento de notificación, la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco recibió en 2023, 81 notificaciones. Estas notificaciones procedían de 49 ciudadanos y de 32 profesionales sanitarios de la Comunidad Autónoma.

Errores de medicación.

Durante 2023, en la Unidad de Farmacovigilancia no se ha recibido ningún caso de sospechas de RAM relacionado con errores de medicación-

Consultas telefónicas.

Los profesionales sanitarios realizan consultas a los técnicos de la Unidad. Conscientes de su importancia, en términos no sólo informativos sino también educativos, se dedica un importante esfuerzo en la prontitud y calidad de la respuesta, contestando por teléfono en el mismo día y elaborando una respuesta escrita para remitir. Su descripción pormenorizada se encuentra en la página 36. En el año 2023 hubo 55 consultas, fueron 43 en 2022, 99 en 2021, 55 en 2020, 63 en 2019 y 56 en 2018.

En el esquema adjunto, figura 3, puede observarse, de modo resumido, el flujo de la información de seguridad de medicamentos y los niveles de actividad, en relación con la misma, que se van realizando a lo largo de los diferentes niveles de responsabilidad.

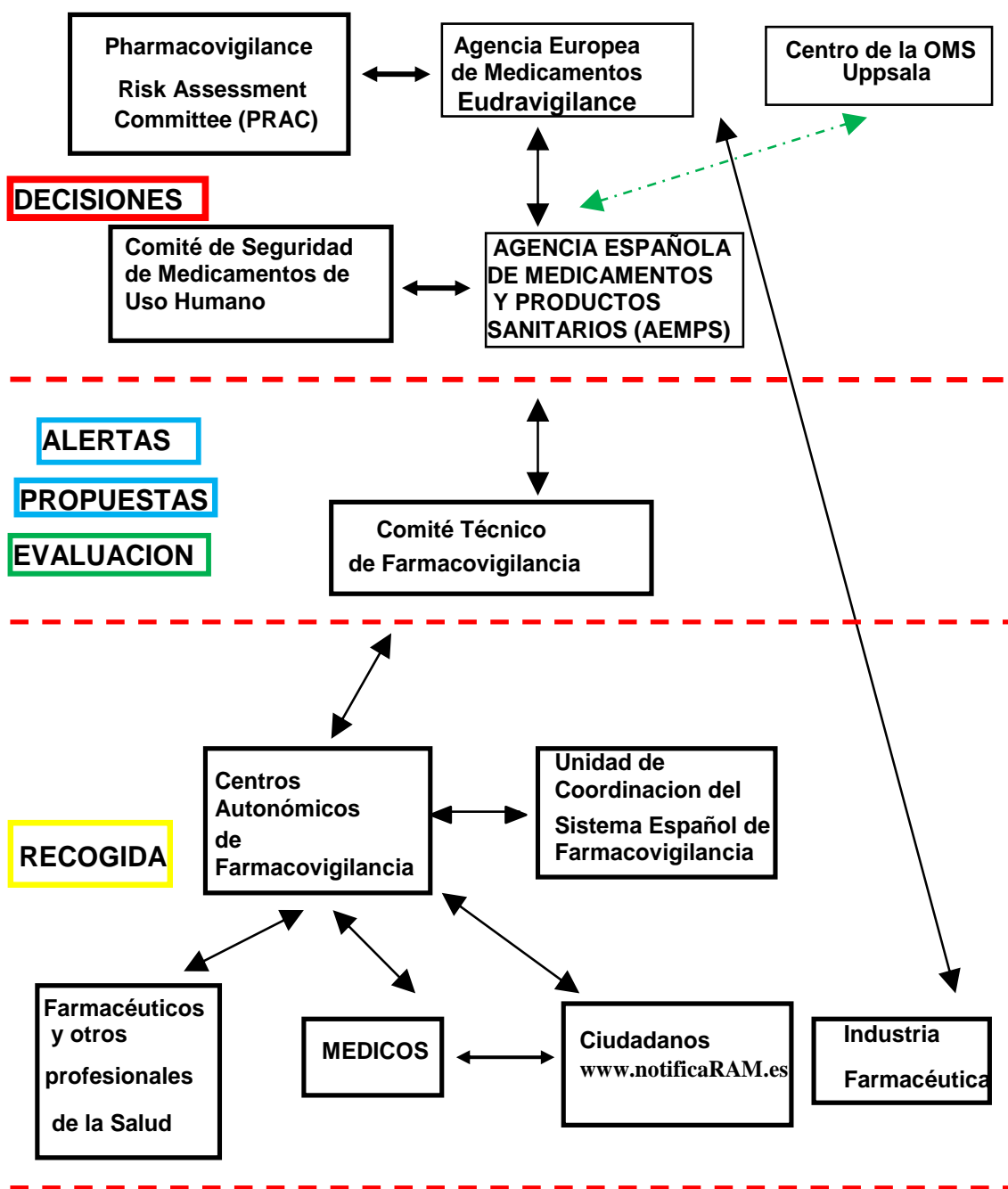


Figura 3. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad

COMITE TECNICO DE LA RED VASCA DE FARMACOVIGILANCIA

El Sistema de Farmacovigilancia de la CAV, regulado mediante el Decreto 239/2002, entre otras disposiciones, estableció la creación de un Comité Técnico de Farmacovigilancia para el asesoramiento y apoyo a la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco, responsable del Programa de Farmacovigilancia. El Comité renovó sus miembros, por nombramiento de 4/01/2010 del Consejero de Salud, siendo los actuales:

- D. Jon Iñaki Betolaza San Miguel. Director de Farmacia
- Dña. Montserrat García García. Unidad de Farmacovigilancia
- D. Iñigo Aizpurua Imaz. Dirección de Farmacia
- D. Jesús Fernández de Mendiola Espino. Médico Atención Primaria
- D. Ramón Saracho Rotaeché. Nefrólogo Hospital.

El Comité Técnico no se ha reunido durante el año 2023.

PRESENTACION DEL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA

En el 2023 se han realizado 9 sesiones formativas programadas a profesionales sanitarios, con el objetivo de impulsar la notificación de casos de sospechas de RAM.

- ✓ 14 de febrero: C.S. BASAURI-KAREAGA
- ✓ 16 de febrero: AMBULATORIO GALDAKAO
- ✓ 7 de marzo: C.S. LEKEITIO
- ✓ 8 de marzo: C.S. AMOREBIETA-ETXANO
- ✓ 9 de marzo: C.S. BERMEO
- ✓ 14 de marzo: AMBULATORIO LLODIO
- ✓ 28 de marzo: C.S. GERNIKA
- ✓ 5 de junio: SERVICIO DE PEDIATRIA HU CRUCES
- ✓ 15 de junio: HU GALDAKAO-USANSOLO (Residentes de primer año)

BOLETINES DE FARMACOVIGILANCIA

Durante el año 2023, la Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios 2 boletines, febrero (boletín nº 56) y octubre (boletín nº 57) (Anexo II).

CURSO DE FARMACOVIGILANCIA

El Curso de Farmacovigilancia *on line* es convocado por Formación Continuada desde Servicios Centrales de Osakidetza, y puede realizarse a través de la plataforma de formación Jakinsarea, desde todas las Organizaciones de Servicios Integrados de Osakidetza. El curso es continuación del curso presencial que organizó la Unidad de Farmacovigilancia durante 23 años, y comenzó a convocarse *on line* en 2015, lanzándose nuevas ediciones en 2016, 2017 (dos ediciones), 2018 (5 ediciones), no pudiéndose realizar ninguna edición en 2019, 2020, 2021 y 2022 por problemas técnicos con la plataforma Jakinsarea.

Durante el año 2023 ha sido posible ofertar una nueva edición del curso de Farmacovigilancia. Se han inscrito 77 profesionales, de ellos han superado el curso 33 (46,47%). El curso incluye una encuesta de satisfacción de aspectos cuantitativos y cualitativos. A nivel cualitativo, entre los aspectos a mejorar, se comentan que los módulos son demasiados densos y largos, excesiva información en el ámbito teórico y logístico de los sistemas de farmacovigilancia, la necesidad de un mayor número de casos clínicos y aportar las respuestas de las evaluaciones. Entre los aspectos más valorados, se comenta que el módulo de dermatología ha sido el más didáctico y útil y que es un curso muy completo de Farmacovigilancia.

ESTANCIA FORMATIVA EN LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

Desde la creación de la Unidad de Farmacovigilancia en 1989, ésta ha recibido profesionales en formación de diversa condición y origen, tanto en estancias inferiores a una semana (estudiantes de medicina pregrado, estudiantes de farmacia extranjeros, estudiantes de master de la Universidad del País Vasco) y estancias de al menos un mes, fundamentalmente de farmacéuticos residentes (FIR) en su 2º año de residencia. Esta estancia en la Unidad de Farmacovigilancia es una rotación reglada, aprobada por la Comisión de Docencia del Hospital Galdakao-Usansolo y calificada en la correspondiente Hoja de evaluación de la rotación.

Como objetivo general, la estancia en la Unidad de Farmacovigilancia ha de proporcionar al alumno el conocimiento del método de trabajo del Sistema Español de Farmacovigilancia, así como su estructura y funcionamiento, lo que le permitirá ser un agente activo en farmacovigilancia en su lugar de trabajo habitual, presente o futuro.

El año 2023, la Unidad de Farmacovigilancia recibió

- ✓ desde el 1 de enero al 31 de enero a un farmacéutico residente (FIR1), del Servicio de Farmacia del HU Galdakao-Usansolo
- ✓ desde el 6 de febrero al 12 de marzo a una farmacéutica residente (FIR2), del Servicio de Farmacia del HU Galdakao-Usansolo
- ✓ desde el 13 de marzo al 5 de abril a una farmacéutica residente (FIR1), del Servicio de Farmacia del HU Galdakao-Usansolo
- ✓ desde el 1 de julio al 31 de julio a un farmacéutico residente (FIR1), del Servicio de Farmacia del HU Galdakao-Usansolo
- ✓ desde el 4 de diciembre al 29 de diciembre a una farmacéutica residente (FIR1), del Servicio de Farmacia del HU Galdakao-Usansolo
- ✓ 3 estudiantes de farmacia que realizaban las practicas tuteladas en el Servicio de Farmacia del HU Galdakao-Usansolo (2 estudiantes), y en el Servicio de Farmacia del H Alto Deba (1 estudiante)

REUNIONES DE COORDINACION DE CENTROS. COMITE TECNICO DE FARMACOVIGILANCIA

Dentro del organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) (véase el flujograma de la página 6), de acuerdo con el artículo 22 del Real Decreto 1275/2011, que aprueba el Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), existe un Comité Técnico de Farmacovigilancia (CTSEFV-H), del que forman parte la AEMPS y las Comunidades Autónomas. En su seno tiene lugar la discusión científica de las señales generadas por el SEFV-H, y se armonizan los procedimientos necesarios para garantizar la homogeneidad en el tratamiento y evaluación de los datos recogidos en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Durante el año 2023 el CTSEFV-H ha celebrado 11 reuniones (26 enero, 23 febrero, 23 marzo, 20 abril, 25 mayo, 22 junio, 20 julio, 28 septiembre, 26 octubre, 16 noviembre y 14 diciembre), 7 de ellas mediante teleconferencia y 4 presenciales. Algunos de los temas tratados en estas reuniones fueron:

26 de enero

- Señales:
 - Dupilumab y pérdida de peso
 - Pramipexol y obstrucción intestinal
- Temas para información:
 - FEDRA 3. Actualización

23 de febrero

- Señales:
 - Error de medicación por confusión entre butilescopolamina bromuro y escopolamina hidrobromuro
 - Mepolizumab y artralgia
- Temas para información:
 - Presentación de la memoria de actividades del CTSEFV-H 2022
 - Informe público sobre sospechas de RAM o acontecimientos adversos ocurridos después de la vacunación
 - FEDRA 3. Actualización

23 de marzo

- Señales:
 - Fimosis adquirida y parafimosis por dapagliflozina
- Temas para información:
 - Actualización seguimiento vacunas frente a la COVID-19

20 de abril

- Señales:
 - Mepolizumab y herpes zoster
- Temas para información:
 - Aprobación de la G GSEFV-H 10 Procedimiento de generación de señales

- FEDRA 3. Actualización
- Actualización de grupos de trabajo
 - Grupo de trabajo de plantilla del informe de señales

25 de mayo

- Señales:
 - Hipertriosis en lactantes por exposición accidental a minoxidil
- Temas para información:
 - Abatacept e Infarto Agudo de Miocardio
 - Error de dosificación de Bisolvon antitusivo compositum
 - Hidroxicarbamida y amenorrea

22 de junio

- Señales:
 - Palbociclib y rbdomiolisis en interacción con estatinas
 - Error de dosificación de Bisolvon antitusivo compositum
- Temas para información:
 - Seguimiento de Nirsevimab
 - X Seminario de farmacovigilancia

20 de julio

- Señales:
 - Teriparatida y alopecia
 - Clorhexidina/alcohol isopropílico y riesgo de incendio
- Temas para información:
 - Omalizumab y aborto
 - Seguimiento de nirsevimab

28 de septiembre

- Señales:
 - Ozanimod y fallo hepático
- Temas para información:

- FEDRA 3. Actualización

26 de octubre

- Temas para información
 - Conclusiones del X Seminario de Farmacovigilancia
- Actualización de los grupos de trabajo
 - Grupo de trabajo para el análisis de los datos recibidos de nirsevimb

16 de noviembre

- Señales:
 - Ticagrelor e insuficiencia renal aguda
 - Fremanezumab y estreñimiento
- Temas para información:
 - FEDRA 3. Explotación

14 de diciembre

- Señales:
 - Valaciclovir y trastorno hepático
 - Acetazolamida y edema pulmonar

FORMACION CONTINUADA

El Grupo de Trabajo de Formación Estudios y Estrategias elabora anualmente un Plan de Formación del SEFV-H, que es aprobado por el Comité Técnico. Durante el año 2023 se han llevado a cabo 3 Módulos y un Seminario:

Módulo 1. Generación de señales en Farmacovigilancia.

✓ Parte Teórica. Dña. Carmen Ibáñez, Centro de Farmacovigilancia de la CCAA de Madrid, Dña. Cristina Fernández, AEMPS, Dña. Nieves Merino, Centro de Farmacovigilancia de la CCAA de Andalucía. Dña. Araceli Nuñez, AEMPS

✓ Parte Práctica: Dña. Itziar Albizua, Dña. Montserrat García, Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

Módulo 2. RAM neurológicas relevantes. Dr. David García Azorín. Neurología Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Módulo 3. Guía de codificación Farmacovigilancia versión 7. Dña. Nuria García Doladé, Técnica del Centro de Farmacovigilancia de Cataluña

X Seminario de Farmacovigilancia. Toledo

Los técnicos de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco completaron los tres módulos de Formación y asistieron al Seminario en Toledo.

PARTICIPACION EN GRUPOS DE TRABAJO

Durante el año 2023, la Unidad de Farmacovigilancia ha participado en el siguiente grupo de trabajo:

- GT- Guía de generación de señales en Farmacovigilancia
 - Ponente: Gloria Cereza. Miembros: Araceli Núñez, Montserrat García, Marcelino García, Mario González, Carmen Ibáñez, Nieves Merino, Jesús Ruiz y Nuria Sols.
 - Objetivo: Elaborar una guía que reúna el conocimiento en cuanto a la identificación de señales en el SEFV-H, a partir de la evaluación de los casos de sospechas de RAM incluidos en la base de datos FEDRA 3.
 - Resultados/Avances: A fecha 31/12/2023 se ha elaborado un primer borrador pendiente de su aprobación por el Comité Técnico del SEFV-H.

INFORME DE RESULTADOS

1- Señales presentadas por la Unidad de Farmacovigilancia en el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de la AEMPS:

➤ Acetazolamida y edema pulmonar

En noviembre de 2023, en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco se recibió un caso de sospecha de edema pulmonar no cardiogénico por acetazolamida. Se trata de un hombre de 79 años que presentó dos episodios de edema pulmonar en un periodo de mes y medio, cada episodio ocurrió después de una dosis única de acetazolamida 250 mg oral utilizada para prevenir un aumento de la presión intraocular después de una cirugía de catarata (una en cada ojo).

1er episodio. El 12/09/2023 fue intervenido por la mañana de catarata en el ojo izquierdo. Después de comer tomó un comprimido de acetazolamida 250 mg y uno de metamizol. Horas después presentó un cuadro de mareo, diarrea, hipotensión, cianosis, episodio de síncope con posterior molestia torácica. Fue ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos. Analítica al ingreso: creatinina 1,48 mg/dl, troponina T cardiaca ultrasensible 10 ng/L, leucocitos $1,65 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, lactato 2,90 mmol/L.

El TAC abdominopélvico mostró hallazgos sugestivos de edema agudo de pulmón, no pudiendo descartar proceso neumónico subyacente. No se objetivaron datos de embolismo pulmonar.

Presentó una curva de reactantes de fase aguda con procalcitonina de 71 ng/ml (13/09/2023) que fue disminuyendo hasta tener el 18/09/2023 una procalcitonina de 1,66 ng/ml. Legionella pneumophila (antígeno FIA): Negativo; Streptococcus pneumoniae (antígeno FIA): Negativo. Coronavirus-SARS-2 Antígeno: Negativo. Hemocultivos negativos, antígenos urinarios negativos, así como urocultivo.

El cuadro impresionaba de edema agudo de pulmón, sin embargo, presentaba datos analíticos de sepsis con marcada elevación de procalcitonina y sin elevación de péptido natriurético cerebral aminoterminal (NT-proBNP). La evolución fue satisfactoria siendo dado de alta el 19/09/2023. Diagnósticos: insuficiencia respiratoria aguda. Neumonía sin germen filiado.

2º episodio. El 31/10/2023 a las 9:00h fue intervenido de catarata en el ojo derecho. Posteriormente, desayunó y tomó un comprimido de acetazolamida 250 mg. Una hora y media después de la toma de la acetazolamida comenzó con opresión centro-torácica, mareo con sudoración, palidez y síncope. No presentó fiebre. Ingresó en el Servicio de Neumología. RX Tórax: índice cardiorácico normal. Infiltrados pulmonares en hemitorax derecho y lóbulo inferior izquierdo. Imagen compatible con distrés respiratorio. Analítica: procalcitonina 27,60 ng/ml, NTproBNP 170 pg/ mL, troponina T cardiaca ultrasensible 14 ng/L. Ecocardiografía transtorácica: No datos sugestivos de hipertensión pulmonar significativa. Sin cambios significativos respecto a estudio previo.

Hemocultivos negativos. Coronavirus-SARS-2 Antígeno: Negativo. Evolución clínica satisfactoria. El 06/11/2023 presentaba una procalcitonina de 0,72 ng/ml. El 07/11/2023 fue dado de alta con SatO2 basales del 97%. Diagnóstico: Edema agudo de pulmón no cardiogénico por acetazolamida. La médica notificadora consideró a la acetazolamida 250 mg oral como único desencadenante en ambos episodios.

Comentario: El edema pulmonar con acetazolamida no se describe en la ficha técnica de Edemox®. Sin embargo, en la literatura médica hay casos descritos. Además, en las bases de datos de Farmacovigilancia hay registrados casos de edema pulmonar con acetazolamida. De esta forma, en EudraVigilance (base de datos de Farmacovigilancia de la EMA) hay 33 casos registrados.

El análisis de desproporcionalidad [*Reporting odds ratio* (ROR)] en EudraVigilance mostró una señal entre la exposición a acetazolamida y edema pulmonar: ROR 3.66 (95% CI 2.57–5.22).

El 14/diciembre/2023 se presentó esta señal de seguridad en la reunión mensual del Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de la AEMPS. La decisión fue validar esta señal. El 01/02/2024 ha sido confirmada por el país ponente (Suecia) y pasa a ser evaluada por el PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

2- RESULTADOS DEL PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN

Durante el año 2023 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAV, un total de **1.863** casos sospechas de reacciones adversas a medicamentos notificadas por profesionales sanitarios y ciudadanos, de los cuales **49 casos son acontecimientos adversos a vacunas Covid-19**.

Por su parte, la industria farmacéutica cargó en EudraVigilance 534 casos originados en la CAV. Desde EudraVigilance los casos de la Industria farmacéutica fueron reenviados a la base de datos FEDRA del SEFV-H, así como 5 casos del Servicio MLM de EudraVigilance.

En total, durante el año 2023 han entrado en la base de datos FEDRA **2.384 casos** (18 casos notificados a la vez por profesionales sanitarios e industria) de sospecha de RAM, producidos en la CAV (Tabla 1).

Tabla 1. Procedencia y tipo de notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos ocurridas en la CAV en 2023.

Procedencia y Tipo	Recibidas	No válidas	Total nuevas
Casos espontáneos profesionales sanitarios/ciudadanos	2020	157	1.863
Casos a vacunas Covid-19	49	-	
MLM Servicio	5	-	5
Industria Farmacéutica	534	-	534
Total cargadas en FEDRA	-	-	2.384*

*18 casos notificados a la vez por profesionales sanitarios e industria

2.1. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS PROCEDENTES DE PROFESIONALES SANITARIOS Y CIUDADANOS

Durante el año 2023, se han recibido **1.863 casos** de sospechas de reacciones adversas a medicamentos **notificadas por profesionales sanitarios y ciudadanos**. La tasa de notificación ha sido de 84,06 x100.000 habitantes. La CAV ha sido la 7ª comunidad en tasa de notificación por 100.000 habitantes en relación con el resto de CCAA.

De los 1.863 casos, 1.114 (59,8%) casos procedían de Bizkaia, 418 (24,0 %) casos de Gipuzkoa, 301 (16,2 %) de Araba.

A continuación, se describen los casos por Organizaciones Asistenciales de Osakidetza (OSI) y por procedencia (tabla 2 y 3).

Nº DE CASOS RECIBIDOS POR ORGANIZACIONES ASISTENCIALES DE OSAKIDETZA (OSI)

Tabla 2. Nº de casos recibidos por OSI

	Totales	Graves	Desconocidos
OSI ARABA	223	59	23
OSI ARABAKO ERRIOXA	8	-	1
OSI URIBE	159	39	20
OSI EZKERRALDEA-ENKARTERRI CRUCES	244	57	24
OSI BARAKALDO SESTAO	66	16	7
OSI BARRUALDE-GALDAKAO	306	83	49
OSI BILBAO BASURTO	294	51	36
OSI DONOSTIALDEA	153	41	19
OSI GOIERRI ALTO UROLA	107	19	12
OSI ALTO DEBA	82	21	11
OSI TOLOSALDEA	38	3	5
OSI BAJO DEBA	24	2	0
OSI BIDASOA	24	9	1
HOSPITAL SANTA MARINA	-	-	-
HOSPITAL GORLIZ	-	-	-
RED DE SALUD MENTAL			
ARABA	9	6	2
BIZKAIA	12	7	1
GIPUZKOA	6	2	1

Tabla 3. Distribución de casos por procedencia

	Nº	Nº	%
CENTROS DE SALUD		1254	67,2
HOSPITALES		486	26,1
Hospital Universitario Galdakao-Usansolo	110		
Hospital Universitario Cruces	77		
Hospital Araba	74		
Hospital Universitario Basurto	59		
Hospital Universitario Donostia	44		
Hospital Universitario Alto Deba	40		
Hospital Urduliz	23		
Hospital Zumarraga	18		
Hospital Gernika-Lumo	14		
Hospital San Eloy	8		
Hospital Mendaro	4		
Hospital Bidasoa	4		
Hospital Psiquiátrico de Araba	1		
Hospital Bermeo	1		
Otros hospitales	9		
CIUDADANOS	53	53	2,8
CENTROS DE SALUD MENTAL	25	25	1,3
OSATEK	23	23	1,2
OFICINAS DE FARMACIA	8	8	0,4
EMERGENCIAS	7	7	0,4
CENTROS SOCIOSANITARIOS	2	2	0,1
Otras procedencias	7	7	0,4
TOTAL		1865*	

*2 casos notificados a la vez por ciudadanos y profesionales sanitarios

ORIGEN DE LOS CASOS POR TIPO DE NOTIFICADOR

Durante 2023 la mayoría de los casos fueron notificados por médicos de Asistencia Primaria (n=1.263; 67,7%), seguido de médicos de Asistencia Hospitalaria (n = 321; 17,2%) y farmacéuticos de Asistencia Hospitalaria (n=130; 7,0%). Se recogen en la tabla 4.

Tabla 4. Origen de los casos recibidos según el tipo de notificador desde 2020

Profesión	Número de notificaciones, n (%)			
	2020	2021	2022	2023
Médicos de Asistencia Primaria	394 (45,2)	3.112 (32,1)	1.005 (53,9)	1263 (67,7)
Médicos de Asistencia Hospitalaria	143 (16,4)*	2.112 (21,8)*	435 (23,3)*	321 (17,2)*
Farmacéuticos de oficina de farmacia	42 (4,8)	75 (0,8)	8 (0,4)	8 (0,4)
Farmacéuticos hospitalarios	233 (26,7)	145 (1,5)	102 (5,5)	130 (7,0)
Enfermería	23 (2,6)	3.568 (36,8)	179 (9,6)	86 (4,6)
Ciudadanos	31 (3,6)	411 (4,2)	128 (6,9)	53 (2,8)
Fisioterapeuta	-	55 (0,6)	-	-
Profesional sanitario no especificado	-	220 (2,3)	-	4 (0,2)
Otros	6 (0,7)	1 (0,0)	9 (0,5)	-
Total	872 (100%)**	9.699 (100%)**	1866 (100%)**	1865 (100%)**

*se incluyen las procedentes de Osatek (27 en 2020, 36 en 2021, 15 en 2022 y 23 en 2023)

** 1 TA (en 2020), 116 TA (en 2021), 7 TA (en 2022) y 2 TA (en 2023) notificadas a la vez por varios profesionales

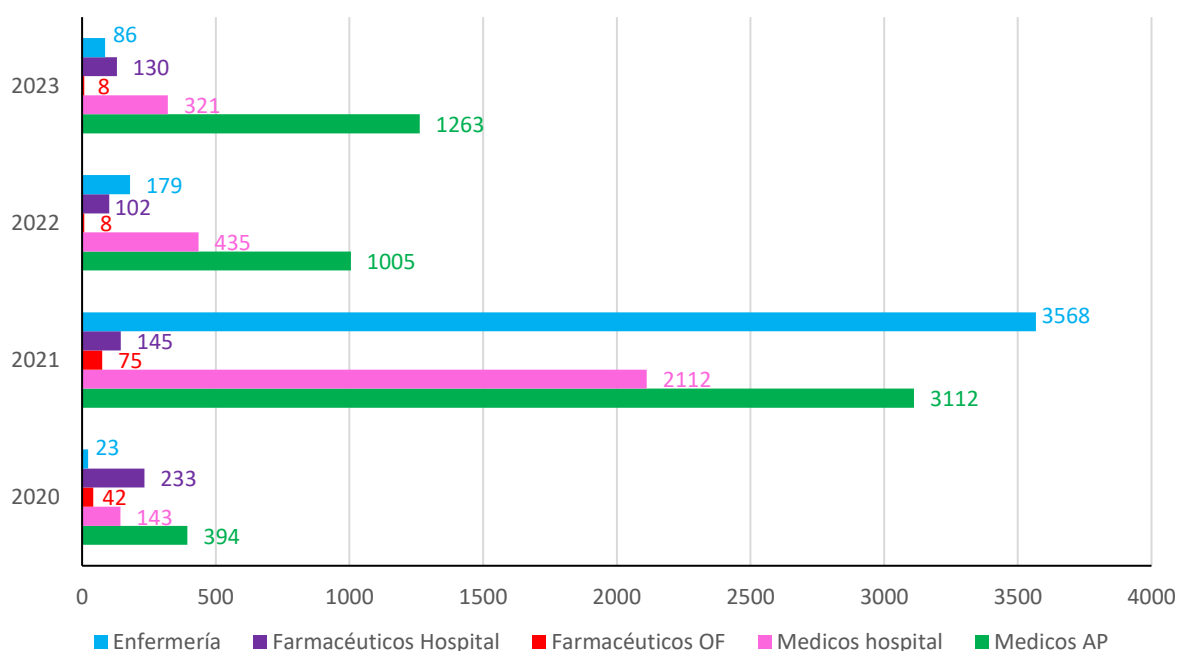


Figura 4: Nº de casos recibidos por tipo de profesional sanitario

NOTIFICADORES NUEVOS

En la tabla 5 se describe el total de notificadores y el número de los nuevos, agrupados por tipo de profesional sanitario, así como su evolución comparada durante los 5 últimos años.

Tabla 5. Nº total de notificadores y nº de los nuevos

	2019		2020		2021		2022		2023	
	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos
Médicos	304	84	252	93	877	460	577	199	642	265
Farmacéuticos	54	17	64	27	93	28	51	15	45	11
Enfermería	17	11	9	8	322	292	77	37	55	48
Total	375	112	325	128	1.292	780	705	251	742	324

En la tabla 6 se presenta el número de casos por cada notificador, pudiéndose observar que, en general, la mayoría de los notificadores envían 1-2 casos por año, siendo muy escaso el de los hipernotificadores.

Tabla 6. Nº de casos por cada notificador

Notificaciones	2019	2020	2021	2022	2023
1-2	314	283	1.016	672	613
3-5	55	51	201	98	123
>6	32	26	321	56	59

CORRESPONDENCIA.

Los remitentes de notificaciones recibieron contestación de acuse de recibo, la cual, atendió al modo de notificación. En el caso de las Consultas no-presenciales la contestación se hizo (y quedó grabada) en la historia clínica de Osabide Global del paciente en forma de Evolutivo. En los casos recibidos a través de Alertas en Osabide Global el acuse de recibo se envió por e-mail.

Por otra parte, en todos los casos (salvo imposibilidad manifiesta), los técnicos de la Unidad verificaron la información recibida, confirmaron la recogida de las medicaciones en la oficina de

farmacia, incorporando información de los antecedentes del paciente y realizaron, cuando el caso era grave, una síntesis-narración del caso, que se cargó en FEDRA. Esta actividad, singular en el SEFV-H, y cuya carga de trabajo es difícilmente valorable en los indicadores existentes, aporta un valor añadido a la calidad de las notificaciones que la CAV incorpora a Eudravigilance, ya que no se limita a codificar e introducir en la base de datos FEDRA exclusivamente la información recibida inicialmente.

CONOCIMIENTO PREVIO.

Un aspecto importante en la evaluación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, es el grado de conocimiento previo en la literatura de la asociación medicamento-reacción adversa. La existencia de un porcentaje alto de notificaciones sin descripción previa de la misma, puede ser un indicador de señales de alerta frente a nuevas reacciones, aun cuando esta presunción ha de ser corroborada posteriormente.

De los 1.863 casos evaluados, en 1.731 (92,9%) la reacción era conocida, en 230 ocasiones (12,3%) no estaba descrita en la ficha técnica y en 11 (0,6%) era poco conocida, es decir, existían comunicaciones aisladas de la misma en la literatura, en forma generalmente de casos.

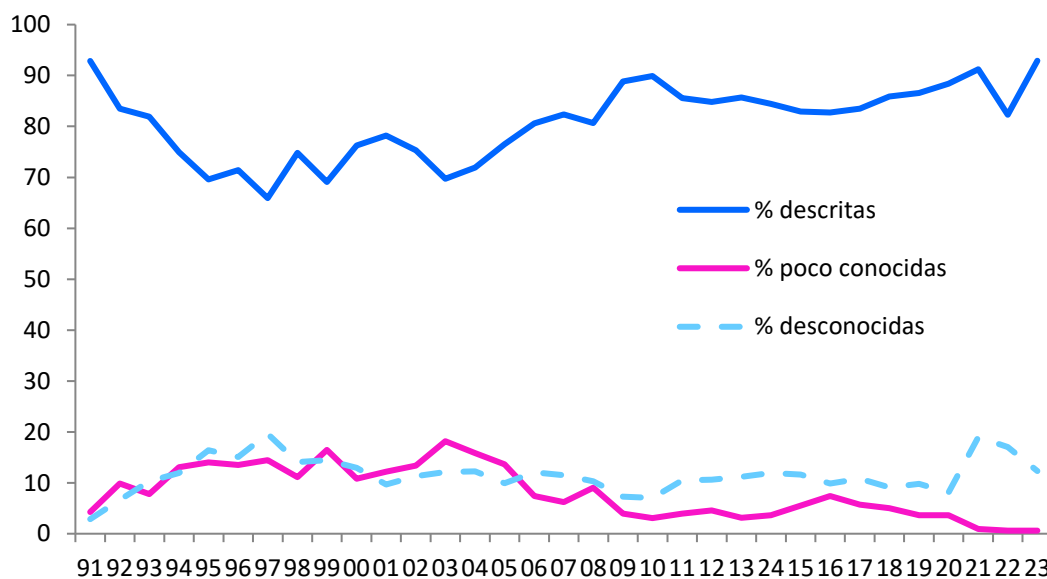


Figura 5. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en los casos notificados por profesionales sanitarios y ciudadanos. (Un caso puede tener más de una pareja medicamento-RAM).

DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD Y SEXO

De los 1863 casos, 1.168 (62,7%) eran mujeres. El grupo de edad más representativo fue el de adultos (n=966; 51,9%). En la Figura 6 se describen los casos distribuidos por grupo de edad y sexo.

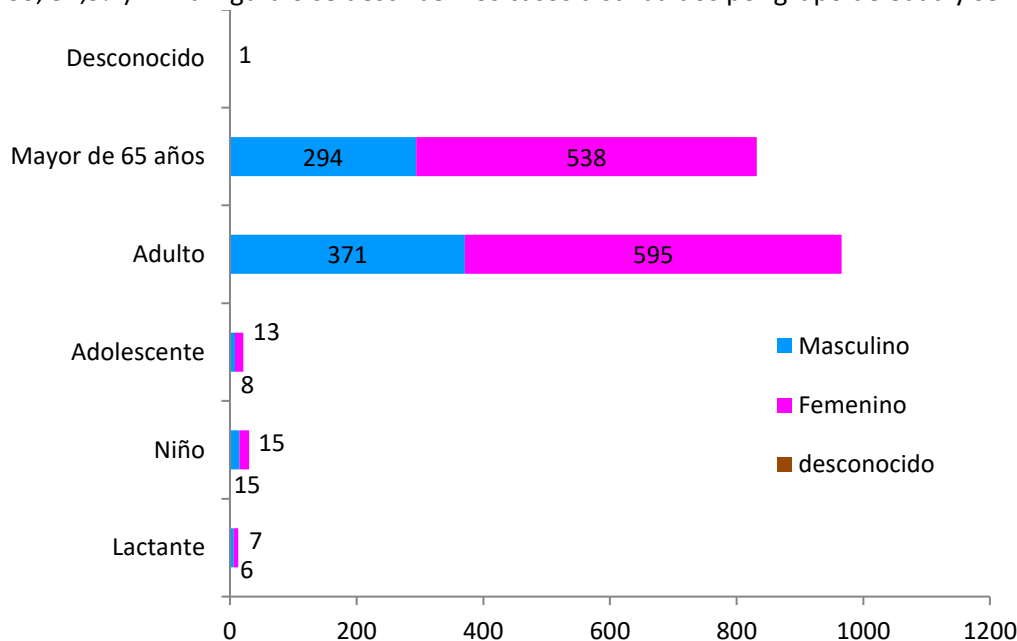


Figura 6. Distribución de los casos del año 2023 por grupo de edad y sexo

DISTRIBUCION POR GRAVEDAD Y CRITERIO DE GRAVEDAD

De acuerdo con la clasificación de gravedad de la Unión Europea las reacciones adversas se clasifican en graves* y no-graves. De los 1.863 casos, 459 (24,6%) han sido **casos graves**. La tasa de notificación de casos graves ha sido 20,71 x100.000 habitantes, cifra superior a la media estatal que es de 13,0 x100.000 habitantes.

*Es una reacción adversa grave, cualquier reacción que:

- ocasiona la muerte
- pueda poner en peligro la vida
- exija hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente
- ocasiona una discapacidad o invalidez significativa o persistente
- constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento
- cualquier otra que se considere importante desde el punto de vista médico

Según los niveles de gravedad anteriores, las notificaciones recibidas fueron:

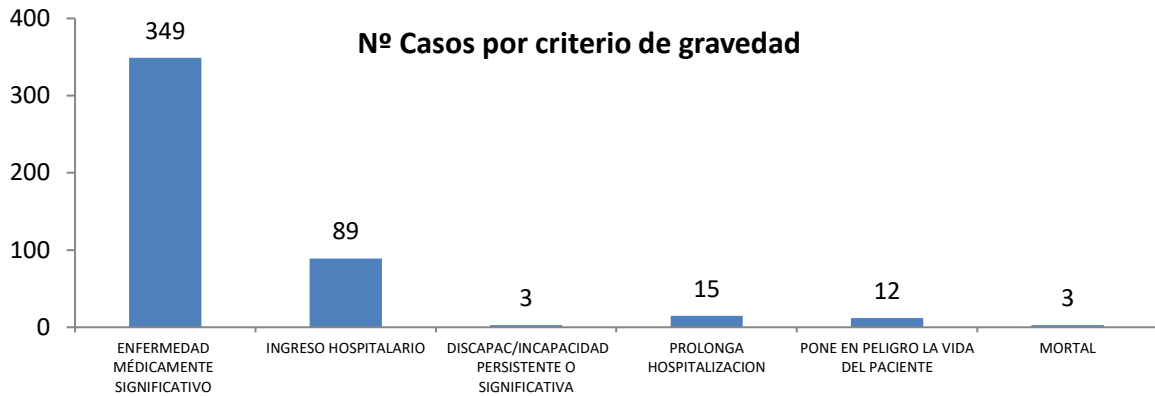


Figura 7. Distribución de los casos del año 2023 por criterio de gravedad

DISTRIBUCION POR DESENLACE GLOBAL

La mayoría de los casos se recuperaron (n=1.402; 75,3%). La descripción pormenorizada del desenlace en los 1.863 casos fue la siguiente:

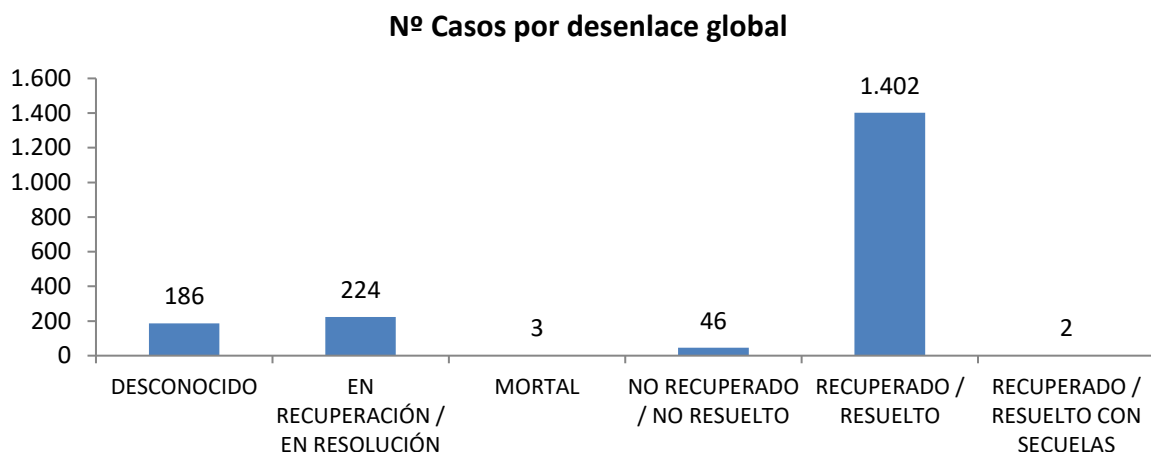


Figura 8. Distribución de los casos del año 2023 por desenlace global

En relación a los 3 casos mortales, estaban bien documentados, lo que permitió su evaluación, mediante el algoritmo oficial del Sistema Español de Farmacovigilancia (Aguirre&García, 2016),



aunque esta evaluación no prueba o refuta la causalidad o cuantifica la contribución de un medicamento al desarrollo de la reacción adversa. Los casos fueron: 1 caso atezolizumab- miocarditis inmunomediada, 1 caso vacuna contra la Covid-19 (Comirtanty®) – melanoma y 1 caso iomeprol – reacción anafiláctica. Sin embargo, en el caso del melanoma con la vacuna Covid-19, falta información para establecer una relación causal con la vacuna. Además, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), única autoridad competente en la UE para establecer una relación de causalidad, no ha señalado la existencia de una asociación entre la administración de esta vacuna y la aparición de cualquier tipo de cáncer.

DISTRIBUCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS POR ÓRGANOS

La distribución de las reacciones adversas notificadas expresadas en porcentaje, %, clasificadas de acuerdo con el órgano afectado (Diccionario Médico para Usos Regulatorios, MedDRA), se recoge en la gráfica siguiente (figura 9):

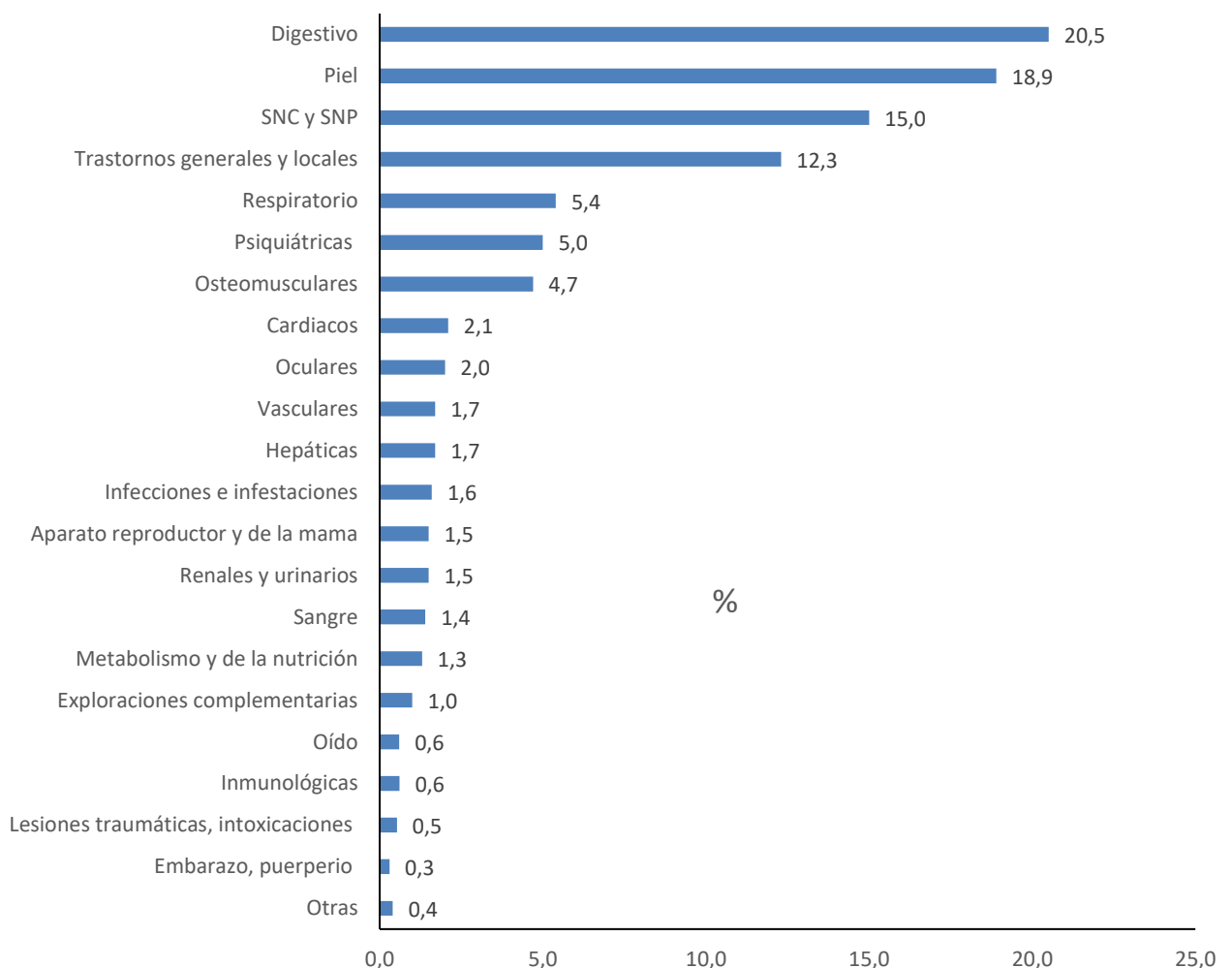


Figura 9. Distribución de las reacciones adversas del año 2023 por sistemas orgánicos, destacándose que cuatro acumulan el mayor número: digestivo, piel, sistema nervioso y trastornos generales

Los 1.863 casos describían 3.135 reacciones adversas. Nótese que un caso puede contener la descripción de varias reacciones adversas y diversos medicamentos.

REACCIONES MÁS NOTIFICADAS

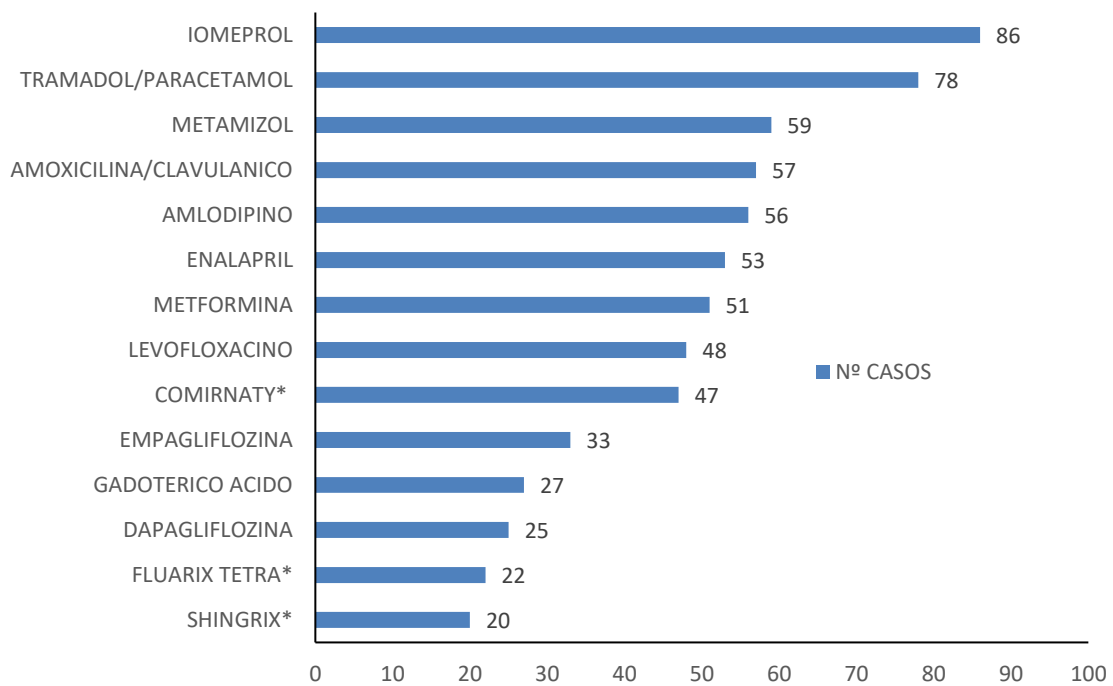
Tabla 7. Reacciones más numerosas en cada aparato o sistema

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT, MedDRA)	Frecuencia
Digestivo	Síntomas de náuseas y vómitos	252
	Diarrea (excl. infecciosa)	149
	Dolores gastrointestinales y abdominales (excl. oral y de garganta)	76
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	29
	Sequedad oral y alteración de la saliva	27
	Signos y síntomas gastrointestinales NCOC	20
	Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca	13
Piel	Prurito	144
	Erupciones, sarpullidos y exantemas	116
	Eritemas	107
	Urticarias	100
	Angioedemas	32
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	16
SNC Y SNP	Signos y síntomas neurológicos NCOC	197
	Cefaleas NCOC	69
	Alteraciones del nivel de consciencia NCOC	58
	Parestesias y disestesias	31
	Temblores (excl. congénito)	27
	Alteraciones de la coordinación y el equilibrio	13
Trastornos generales	Trastornos asténicos	84
	Edema	72
	Reacciones en la zona de vacunación	56
	Trastornos febriles	36
	Sensaciones y percepciones subjetivas	29
	Reacciones en la zona de inyección	25
Respiratorio	Tos y síntomas asociados	65
	Anormalidades de la respiración (disnea, dificultad respiratoria)	43
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto (irritación de garganta, rinorrea, estornudos)	32
	Broncoespasmo y obstrucción	7
	Trastornos nasales	5

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT, MedDRA)	Frecuencia
Psiquiátricas	Síntomas de ansiedad	46
	Confusión y desorientación	19
	Alteraciones del inicio y mantenimiento del sueño	18
	Alucinaciones (excl. relacionadas con el sueño)	18
	Alteraciones emocionales y del estado de ánimo	10
Musculo- esquelético	Dolores musculares	51
	Trastornos tendinosos	30
	Dolor y molestias musculo-esqueléticos y del tejido conectivo	16
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones (artralgias)	15
Cardiacas	Síntomas y signos cardiacos (palpitaciones)	30
	Trastornos de la frecuencia y del ritmo	19
	Insuficiencias cardiacas	5
	Arritmias ventriculares y parada cardiaca	4
Oculares	Trastornos visuales (visión borrosa, fotopsia)	19
	Infecciones, irritaciones e inflamaciones del párpado, pestañas	16
	Trastornos oculares (hinchazón periorbitaria, dolor ocular)	8
	Infecciones, inflamaciones y manifestaciones asociadas en el ojo	4
Vasculares	Trastornos vasculares hipotensivos	18
	Trastornos vasculares periféricos (rubefacción, cianosis)	14
	Trastornos hipertensivos vasculares	6
	Embolismo y trombosis periféricos	4
Hepatobiliares	Hipertransaminasemia	28
	Lesión hepatocelular y hepatitis	20
	Colestásis e ictericia	5
Infecciones e infestaciones	Infecciones por candida	17
	Infecciones del tracto respiratorio alto (rinitis)	6
	Infecciones dentales y de partes blandas de la boca (sialoadenitis, gingivitis)	6
Aparato reproductor y mama	Disfunción eréctil y trastornos de la eyaculación	9
	Signos y síntomas vulvovaginales	8
	Trastornos peneanos (excl. trastornos de la erección y de la eyaculación) (parafimosis, eritema peneano)	6

MEDICAMENTOS MAS NOTIFICADOS

Se han notificado un total de 7.258 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 1.970 como sospechosos de estar asociados con las reacciones adversas. De ellos, los principios activos más frecuentes en las notificaciones fueron los siguientes:



*Shingrix® (Vacuna frente al virus Herpes Zoster), Fluarix Tetra® (vacuna antigripal), *Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (26 casos), Comirnaty Original/ Omicron XBB.1.5 (15 casos) Comirnaty Original (6 casos).

Figura 10. Medicamentos más notificados

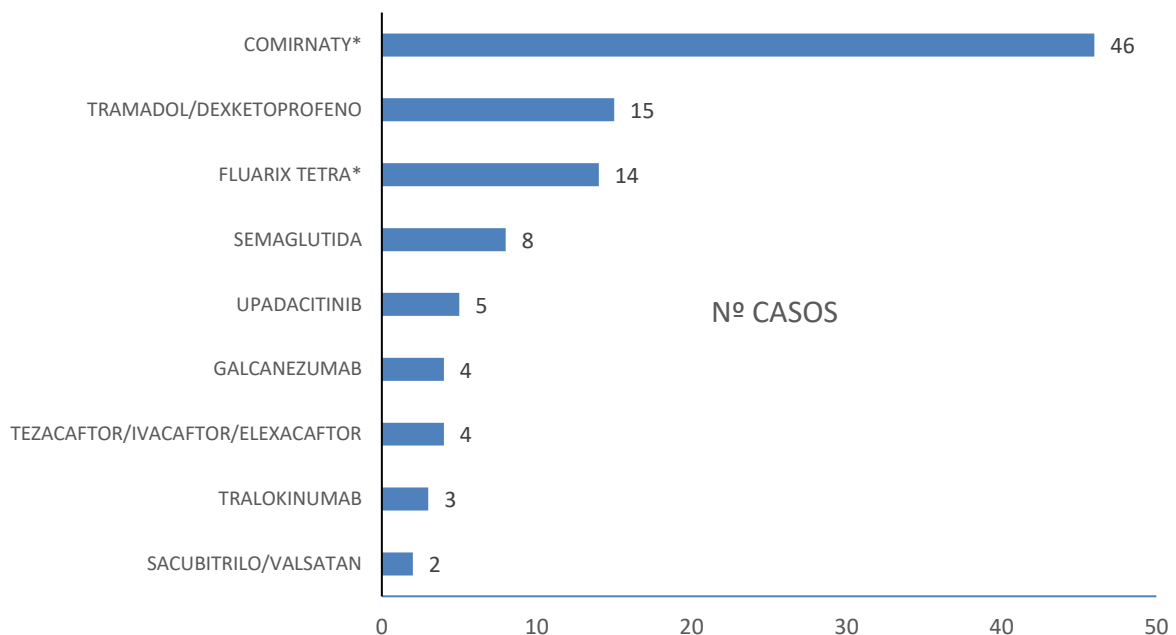
De acuerdo con la clasificación anatómica de especialidades farmacéuticas (ATC), ordenada por frecuencias, los medicamentos sospechosos fueron:

GRUPO TERAPÉUTICO		Nº	%
Sistema nervioso (N)		492	25,0
	Analgésicos (N02)	261	
	Psicofármacos (N05, N06)	177	
	Antiepilépticos (N03)	22	
	Antiparkinsonianos (N04)	5	
Antiinfecciosos y vacunas (J)		435	22,1
	Vacunas (J07)	128	
	Antibacterianos de uso sistémico (J01)	282	
Aparato Cardiovascular (C)		291	14,8
	Sistema renina-angiotensina (C09)	135	
	Hipolipemiantes (C10)	67	
Aparato digestivo (A)		171	8,7
Medios de contraste (V08)		133	6,8
Sistema músculo-esquelético (M)		104	5,3
	Antiinflamatorios y antirreumáticos (M01)	81	
Antineoplásicos e inmunomoduladores (L)		101	5,1
	Inmunosupresores (L04)	49	
	Antineoplásicos (L01)	43	
Aparato respiratorio (R)		68	3,5
Hormonas (H)		50	2,5
Aparato genitourinario (G)		47	2,4
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)		37	1,9
Dermatológicos (D)		22	1,1
Órganos de los sentidos (S)		8	0,4
Antiprotozoos, antihelmínticos (P)		5	0,3
Otros		6	0,3
TOTAL		1970	100,0

MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL (▼)

En 117 casos (6,3%) había medicamentos sujetos a seguimiento adicional. De los cuales 49 corresponde a casos con vacunas contra la Covid-19. Los medicamentos sometidos a seguimiento adicional son aquellos que contienen nuevos principios activos autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011, medicamentos biológicos autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011, medicamentos que se han autorizado de forma condicional o bajo circunstancias excepcionales y aquéllos para los que se requieren estudios adicionales sobre su seguridad.

Los medicamentos más frecuentes, excluyendo las vacunas contra la Covid-19, fueron:



*Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (26 casos), Comirnaty Original/ Omicron XBB.1.5 (15 casos) Comirnaty Original (6 casos), Fluarix Tetra® (vacuna antigripal),

Figura 11. Nº de casos de medicamentos sujetos a seguimiento adicional

CASOS ALERTANTES

Se consideran casos alertantes aquellos que cumplen alguna de las siguientes características:

- Caso GRAVE y en el algoritmo de causalidad de al menos uno de los fármacos sospechosos (1) o sospechoso por interacción (3) haya un conocimiento previo “RAM

desconocida” (3) y causa alternativa “Explicación alternativa igual o menos verosímil” (2), “No hay información para establecerla” (3) o “Hay información suficiente para descartarla” (4).

- Fármacos con triángulo negro que sean sospechosos (1) o sospechosos por interacción (3) y que en el algoritmo de causalidad el conocimiento previo sea “RAM conocida en referencias ocasionales” (2) o “RAM desconocida” (3).

De los 1.863 casos evaluados, 75 (4,0 %) casos fueron considerados casos alertantes.

CONTRIBUCION DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

En 2023 la Unidad de Farmacovigilancia contribuyó al Sistema Español de Farmacovigilancia con el 7,71% de los casos notificados por los profesionales sanitarios y ciudadanos.

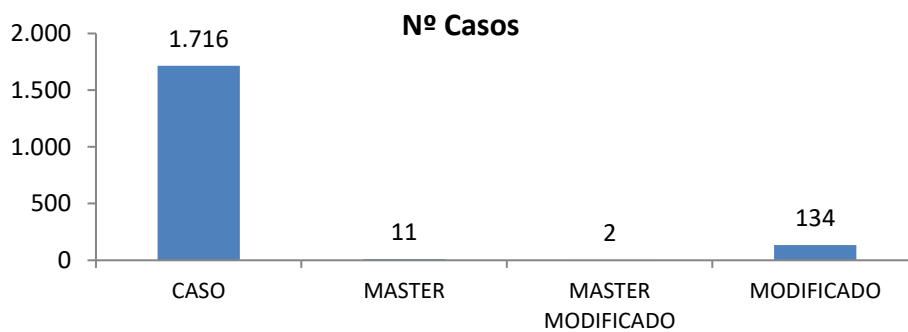
NUMERO DE SEGUIMIENTO DE CADA CASO

De los 1.863 casos evaluados, 1.793 (96,2%) no precisaron seguimiento, 64 casos necesitaron 1 seguimiento, 4 casos 2 seguimientos y 2 casos 3 seguimientos.

Para interpretar adecuadamente este dato conviene señalar que la política de la Unidad de Farmacovigilancia (salvo excepciones) es la de cargar cada caso cuando se dispone de toda la información, evitando las sucesivas incorporaciones de información (seguimiento), lo que explicaría el alto % de casos que no precisaron ningún seguimiento.

DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE CUALIFICACIÓN DE LOS CASOS

De los 1.863 casos recibidos en 2023, 1.716 son casos iniciales sin modificar, 134 son casos modificados, 11 son casos máster y 2 son casos máster modificado.



Caso: son casos en los que no ha sido necesario modificar ningún campo una vez cargados en FEDRA; Master: cuando se unifican 2 casos duplicados en uno sólo, proceso manual. Master modificado: cuando se modifica un Master. Modificado: casos modificados

Figura 13. Distribución por tipo de cualificación del caso

MAPEO DE FÁRMACOS

La carga automática de casos a FEDRA procedentes de EudraVigilance es un proceso que permite gestionar el gran volumen de casos de forma eficiente. Para que sea posible, es necesario mapear la descripción del fármaco con el catálogo de medicamentos de la AEMPS. Este trabajo es colaborativo entre los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia. En 2023 la Unidad de Farmacovigilancia ha mapeado 64 fármacos.

3. INCIDENTES CON PRODUCTOS SANITARIOS

La Unidad de Farmacovigilancia de la CAV está designada por la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco como punto de contacto para la recepción de incidentes con productos sanitarios, producidos en la Comunidad Autónoma. En razón de dicha designación, la Unidad recibe incidentes, que debe transmitir a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), División de Productos Sanitarios.

En 2019 la División de Productos Sanitarios de la AEMPS cambió el Formulario (Word) de notificación que deben rellenar los notificadores (uno por cada afectado) por un Formulario en red. Desde entonces la labor de la Unidad de Farmacovigilancia consiste en:

- 1.- Cuando un notificador comunica, generalmente por teléfono o e-mail, que tiene conocimiento de un incidente, desde la Unidad se le explica el procedimiento y se le reconduce hacia la web de la AEMPS para que él haga la notificación.
- 2.- Una vez recibida en la AEMPS la notificación de un incidente, desde ella, se realiza un aviso por e-mail a la Unidad de Farmacovigilancia de los incidentes que corresponden a nuestra Comunidad Autónoma, para que se entre en la comunicación y se proceda a su validación.

Durante 2023 la Unidad de Farmacovigilancia recibió **22** incidentes con productos sanitarios. De ellos 7 se refirieron a lentes intraoculares y el resto a varios productos como: ácido hialurónico (5), aceite de silicona para cirugía vitro-retiniana, perfluorocarbono líquido, cánula de neuroestimulación, etc. De todas las notificaciones, 3 fueron rechazadas por la AEMPS.

Todos los incidentes se detallan en la Tabla 8.

Tabla 8. Incidentes con productos sanitarios notificados a la Unidad de Farmacovigilancia de la CAV en 2023.

FECHA	NOTIFICADOR	TIPO PRODUCTO	NOMBRE COMERCIAL	OBSERVACIONES
11/01/2023	OSI BILBAO BASURTO	LENTE INTRAOCULAR	EYECCEEONE CRYSTAL PRELOADED	
11/01/2023	OSI BILBAO BASURTO	LENTE INTRAOCULAR	EYECCEEONE CRYSTAL PRELOADED	
11/01/2023	OSI BILBAO BASURTO	LENTE INTRAOCULAR	EYECCEEONE CRYSTAL PRELOADED	
11/01/2023	OSI BILBAO BASURTO	LENTE INTRAOCULAR	EYECCEEONE CRYSTAL PRELOADED	
16/01/2023	OSI BILBAO BASURTO	LENTE INTRAOCULAR	EYECCEEONE CRYSTAL PRELOADED	
06/02/2023	OSI BILBAO BASURTO	LENTE INTRAOCULAR	EYECCEEONE CRYSTAL PRELOADED	
23/03/2023	CENTRO MEDICO INTEGRAL DR. ENRIQUE FRDEZ	ACIDO HIALURONICO	RETYLANE 20 MGR ML (1 ML)	
24/03/2023	RAHEL LASER KLINIKA SLP	ESPIRÓMETRO DE ALCOHOLIMETRIA	DRAGER ALCOTEST 7410 ALCOQUANT 6020 +	
11/04/2023	CENTRO MEDICO INTEGRAL DR. ENRIQUE FRDEZ	ACIDO HIALURONICO	REDENSITY 2	
03/04/2023	HOSPITAL SANTIAGO VITORIA	ACEITE DE SILICONA PARA CIRUGIA VITREO-RETINIANA	OXANE 5700	
03/04/2023	HOSPITAL SANTIAGO DE VITORIA	PERFLUOROCARBONO LIQUIDO	EFTIAR OCTANE 5 Y 7 ML	
15/06/2023	CS INDAUTXU	PRODUCTO PARA MOLUSCOS CONTAGIOSOS	MOLUSINKID	
22/06/2023	CENTRO MEDICO INTEGRAL DR. ENRIQUE FRDEZ	ACIDO HIALURONICO	JUVEDERM 4 1 ml.	
06/07/2023	OSI BARAKALDO SESTAO	GRAPADORA PIEL DESECHABLE	GRAPADORA PIEL DESECHABLE	
06/07/2023	OSI BARAKALDO-SESTAO	CANULA DE NEUROESTIMULACION	STIMUPLEX ULTIMUPLEX ULTRA 360	
02/08/2023	CLINICA BAVIERA	LENTE INTRAOCULAR	MPLUS	Lente opacificada pendiente de recambio
11/08/2023	CENTRO MEDICO INTEGRAL DR ENRIQUE FERNANDEZ	ACIDO HIALURONICO	RETYLANE DEFYNE	
02/10/2023	MN Holistic Clinics	ACIDO HIALURONICO	RETYLANE	
26/10/2023	HU CRUCES	BOMBA ELASTOMERICA ACCUFUSER	ACCUFUSER	
21/11/2023	DOMICILIO USUARIO	BOSONBIOTECH RAPID SARS-COV-2 ANTIG	BOSON BIOTECNOLOGÍA RAPID SARS-COVID2 ANTI	EL REACTIVO ESTABA SECO. RECHAZADA POR NO CONSIDERARSE UN INCIDENTE
21/11/2023	DOMICILIO USUARIO	BOSONBIOTECH RAPID SARS-COV-2 ANTIG	BOSON BIOTECNOLOGÍA RAPID SARS-COVID2 ANTI	DUPLICADA. RECHAZADA
21/11/2023	DOMICILIO USUARIO	BOSONBIOTECH RAPIDSARS-COV- 2ANTIG	BOSON BIOTECNOLOGÍA RAPID SARS-COVID2 ANTI	DUPLICADA. RECHAZADA

4. CONSULTAS TELEFÓNICAS

Tal y como se señalaba en la introducción de esta Memoria, una de las actividades de la Unidad consiste en la atención de consultas realizadas, frecuentemente a través del teléfono o mediante e-mail. Durante el año 2023 se han realizado 55 consultas a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla siguiente se recoge el nº de consultas a lo largo de los últimos 10 años:

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Consultas	62	61	66	71	56	63	55	99	43	55

En cuanto al tipo de profesional que realizó la consulta fueron:

Farmacéuticos	25	45,45
Médicos	25	45,45
Otros profesionales sanitarios	5	9,10

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	42	76,36
Farmacoterapia	6	10,91
Otros	7	12,73

La procedencia de las consultas telefónicas fue la siguiente:

Bizkaia	5	9,09
Araba	30	54,55
Gipuzkoa	20	36,36

Estas consultas recibieron contestación en el día por vía telefónica; además, la respuesta se complementó posteriormente con el envío de información escrita, debidamente referenciada.

5.- Producción científica

Artículos en revistas. Anexo III

Gamboa L, Lafuente AS, Morera-Herreras T, **García M**, Aguirre C, Lertxundi U. Analysis of heat stroke and heat exhaustion cases in EudraVigilance pharmacovigilance database. Eur J Clin Pharmacol. 2023;79(5):679-685. doi: 10.1007/s00228-023-03487-3 Factor de impacto JCR (2023): 3,06. Quartile: Q2

Comunicaciones a Congresos. Anexo IV

Martín Torrente A, **García García M**, **Albizua Madariaga I**, Torío Álvarez I. Eltrombopag y accidentes cerebrovasculares. Un estudio caso/no caso en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia. 68 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 5 al 7 de Octubre de 2023. Comunicación oral.

Torio Álvarez I, **García García M**, **Albizua Madariaga I**, Tralokinumab y alopecia. ¿Una reacción adversa nueva?. 68 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 5 al 7 de Octubre de 2023. Comunicación póster.

Palacios-Zabalza I; Viseda-Torrellas Y; **García García M**, **Albizua-Madariaga I**. Cetoacidosis por gliflozinas: Análisis de las notificaciones registradas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia. 68 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 5 al 7 de Octubre de 2023. Comunicación póster.



OSASUN SAILA

Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD

Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

ANEXOS



ANEXO I

Descripción de los casos procedentes de la industria farmacêutica

DESCRIPCION DE LOS CASOS DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Durante el año 2023, la Industria farmacéutica cargó en EudraVigilance 534 casos procedentes del País Vasco y 5 casos de MLM. De los 539, 304 son casos espontáneos y 235 son casos procedentes de estudios (Figura 13).

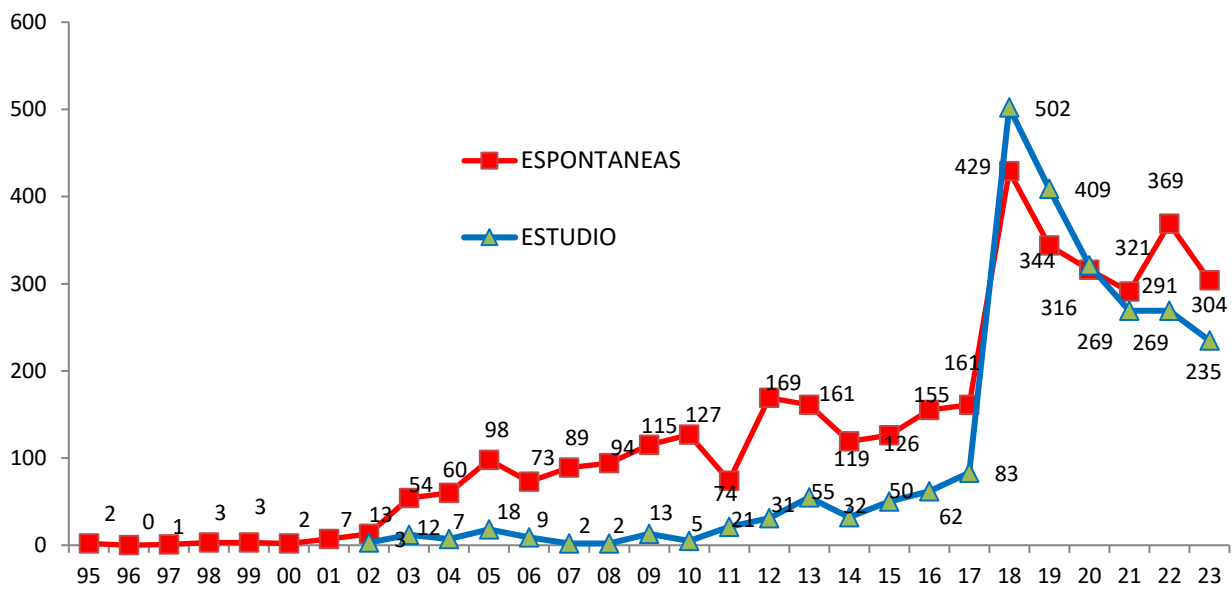


Figura 13. Evolución del número de casos (espontáneos y de estudios) recibidos de la industria farmacéutica en la base de datos FEDRA por año

Número de seguimientos

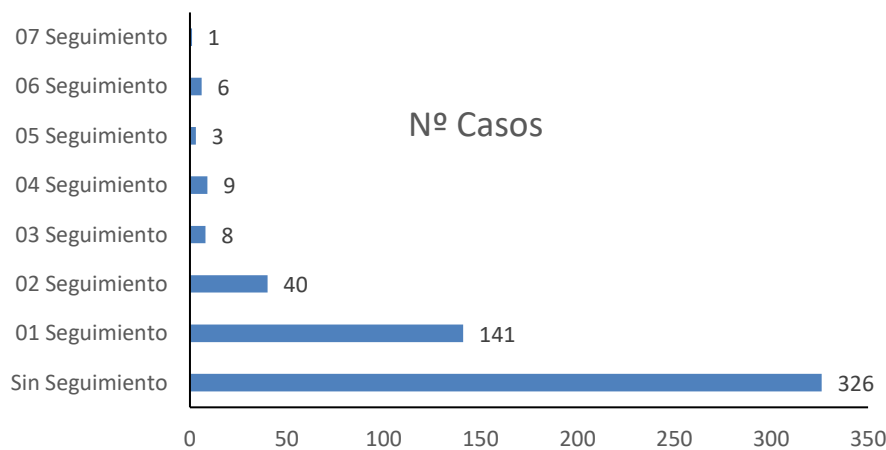


Figura 14. Número de casos de la industria farmacéutica por número de seguimientos

➤ **Tipo de notificador**

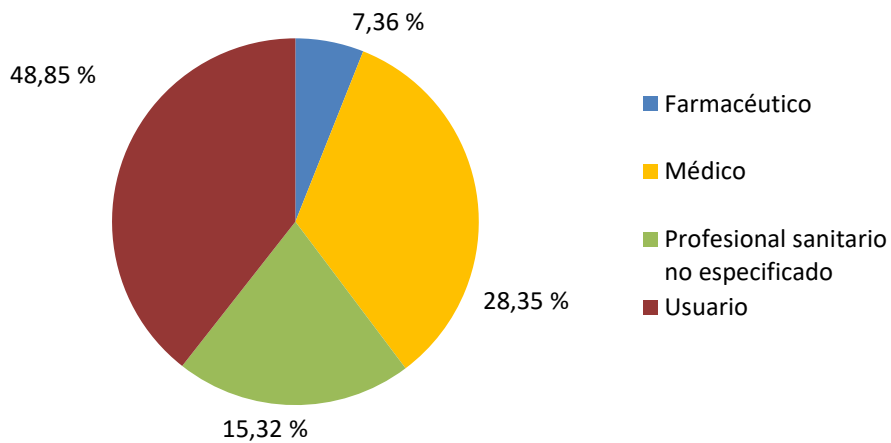


Figura 15. Porcentaje de casos por Tipo de notificador

➤ **Distribución por tipo de cualificación de los casos**

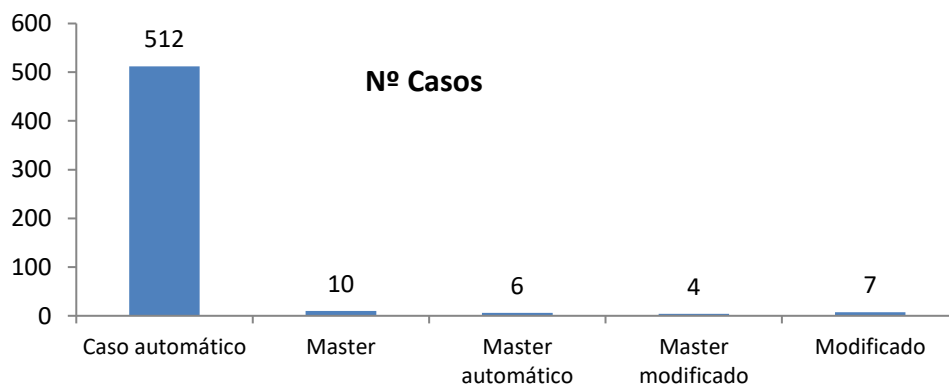


Figura 16. Distribución de los casos por tipo de cualificación

➤ **Distribución por grupo de edad y sexo**

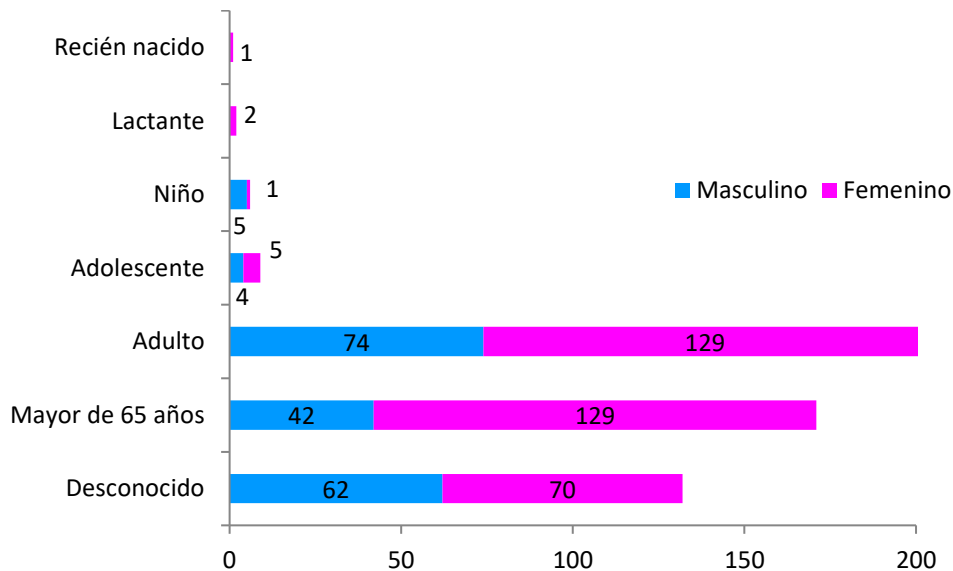


Figura 17. Distribución de los casos por grupo de edad y sexo

➤ **Casos por gravedad y criterio de gravedad**

De los 539 casos, 161 (29,87%) fueron graves y 378 (70,13%) no graves.

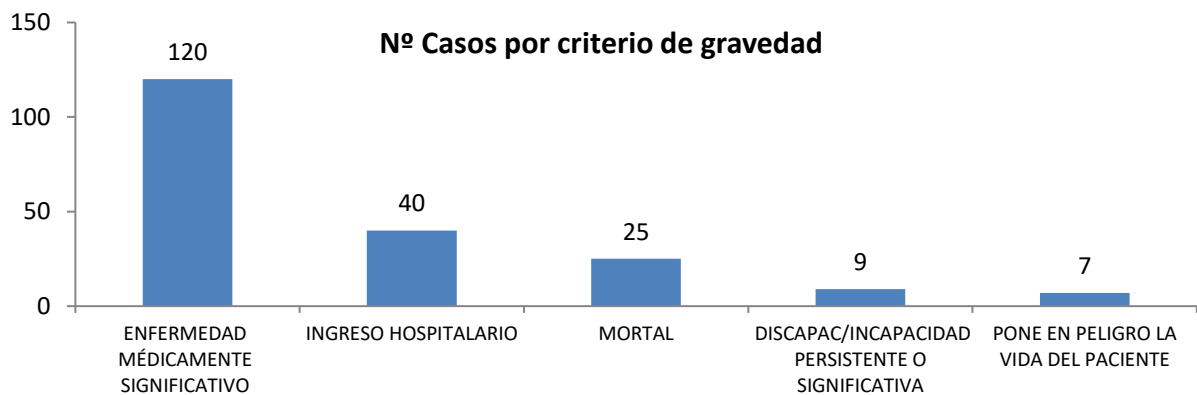


Figura 18. Número de casos por criterio de gravedad

➤ **Casos por desenlace global**

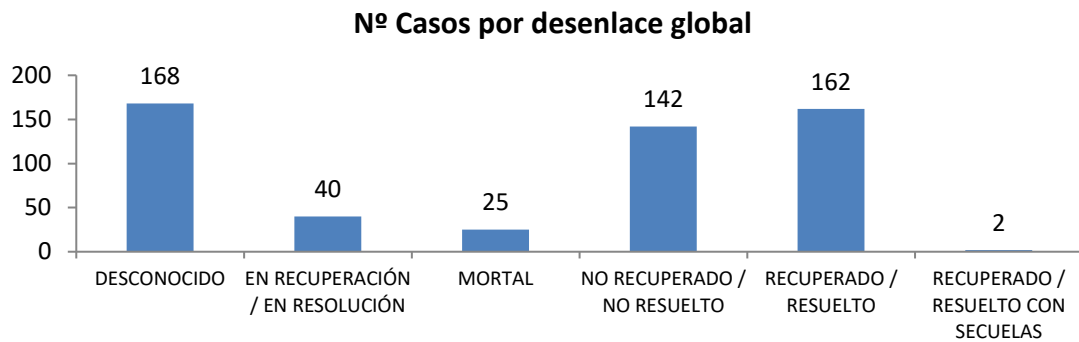


Figura 19. Distribución de los casos por desenlace global

➤ **Distribución por clasificación Órgano o Sistema de las RAM**

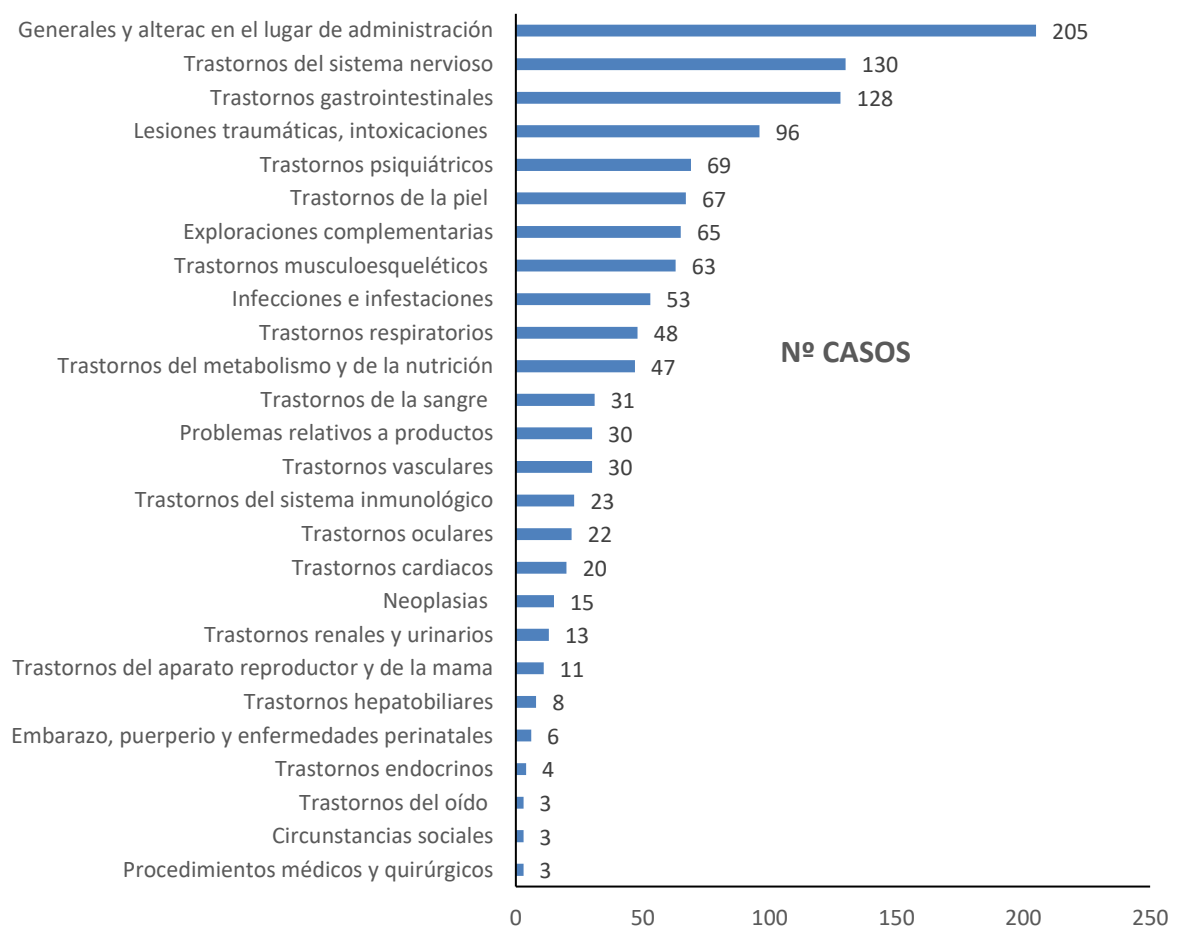


Figura 20. Distribución de las RAM de los casos de la industria Farmacéutica por Órgano

ANEXO II
Boletines de Farmacovigilancia

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 56

BOLETÍN

Número cincuenta y seis. Febrero 2023. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. RETOS Y OPORTUNIDADES DE LA FARMACOVIGILANCIA

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- FARMACOVIGILANCIA EN PEDIATRÍA: DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS RECIBIDOS EN LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
- CASCADA TERAPÉUTICA Y REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

3. ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

RETOS Y OPORTUNIDADES DE LA FARMACOVIGILANCIA

La Covid-19 ha exigido una coordinación entre los distintos sistemas de vigilancia de nuestro sistema de salud poniendo a prueba el modelo de salud pública. La necesidad de respuesta rápida ha exigido desarrollar nuevas herramientas para la recogida y transmisión de los datos que han supuesto la mejora en los sistemas de vigilancia. En este período, la farmacovigilancia ha permitido establecer la seguridad de las vacunas frente a la Covid-19, ofreciendo confianza para su uso generalizado. Sin embargo, esto ha supuesto un reto para los sistemas de farmacovigilancia que se basan fundamentalmente en la notificación espontánea.

Actualmente la vigilancia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) se clasifica en tres tipos de métodos: notificación espontánea, vigilancia directa y métodos informatizados. La notificación espontánea procedente de los profesionales sanitarios proporciona información tanto sobre la exposición al fármaco sospechoso como sobre la historia

médica de los pacientes, mejorando la calidad de los casos. Los métodos de vigilancia directa (seguimiento de fármacos, métodos centinela...) y los informatizados (vigilancia de los datos de las redes sociales mediante el uso de modelos estadísticos, generación de alertas en tiempo real, aprendizaje automático...) son métodos emergentes que una vez consolidados permitirán complementar la notificación espontánea.

Se prevé que el número de RAM seguirá aumentando junto con el envejecimiento de la población y el consiguiente uso de medicamentos. Además, se estima que tan solo se detectan el 5-10% de las RAM, por lo que la farmacovigilancia debe reforzarse valiéndose de nuevas herramientas que complementen los sistemas ya establecidos. La combinación de distintas fuentes de datos, la interoperabilidad con otros sistemas de vigilancia y el rigor metodológico son los retos inmediatos que van a configurar la farmacovigilancia de ahora en adelante.

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

FARMACOVIGILANCIA EN PEDIATRÍA: DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS RECIBIDOS EN LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

En la Unidad de Farmacovigilancia, desde el 1 de enero de 1991 hasta el 20 de septiembre de 2022, se han recibido 33.594 casos espontáneos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), de éstos 1.590 (4,7%) casos son en niños y adolescentes con edad y sexo conocidos. De los 1.590 casos, 797 (50,1%) eran de sexo masculino. El grupo de edad más representativo fue entre 2 y 11 años, tanto en niños como en niñas (tabla 1). El 31,9% (n=507) de los casos eran graves. La mayoría de los casos se recuperaron (n=1.139; 71,6%). De los 1.590 casos, 747 (47%) correspondieron a vacunas.

Tabla 1. Características generales de los casos.

	Total	Masculino	Femenino
Número (%)	1590 (100)	797 (50,1)	793 (49,9)
Grupos de edad			
0-27 días (%)	21 (1,3)	6 (0,8)	15 (1,9)
28 días-23 meses (%)	414 (26,0)	208 (26,1)	206 (26,0)
2-11 años(%)	685 (43,1)	364 (45,7)	321 (40,5)
12-17 años(%)	470 (29,6)	219 (27,5)	251 (31,7)
Fármacos			
Clasificación ATC			
A	64 (3,9)	37 (4,5)	27 (3,3)
B	23 (1,4)	16 (1,9)	7 (0,8)
C	18 (1,1)	11 (1,3)	7 (0,8)
D	45 (2,7)	26 (3,1)	19 (2,3)
G	10 (0,6)	3 (0,4)	7 (0,8)
H	45 (2,7)	24 (2,9)	21 (2,5)
J	999 (60,3)	481 (58,0)	518 (62,6)
L	44 (2,7)	22 (2,7)	22 (2,7)
M	48 (2,9)	23 (2,8)	25 (3,0)
N	142 (8,6)	77 (9,3)	65 (7,9)
P	6 (0,4)	2 (0,2)	4 (0,5)
R	138 (8,3)	70 (8,4)	68 (8,2)
S	29 (1,8)	16 (1,9)	13 (1,6)
V	46 (2,8)	21 (2,5)	25 (3,0)

Clasificación ATC: A: Tracto alimentario y metabolismo; B: Sangre; C: Cardiovascular; D: Dermatológicos; G: Genito-urinario y hormonas sexuales; H: Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas; J: antiinfecciosos para uso sistémico; L: antineoplásicos e inmunomoduladores; M: Sistema musculoesquelético; N: Sistema nervioso; P: Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes; R: Respiratorio; S: Órganos de los sentidos; V: Varios. Nota: un caso puede contener más de un grupo ATC.

Los grupos ATC más frecuentemente implicados fueron: antiinfecciosos para uso sistémico (J), seguido por el sistema nervioso (N), el sistema respiratorio (R) y trastorno alimentario y metabolismo (A), sin diferencias importantes entre niños y niñas (tabla 1). De los 999 casos con fármacos antiinfecciosos (J), 747 (74,8%) correspondieron vacunas (82 casos con las vacunas frente a la COVID-19).

Los fármacos sospechosos más frecuentemente notificados, excluyendo vacunas, fueron: amoxicilina (73 casos), amoxicilina/ácido clavulánico (62 casos), ibuprofeno (30 casos), paracetamol (28 casos), metilfenidato (21 casos), azitromicina (18 casos), montelukast (17 casos), budesonida (12 casos), ácido valproico (11 casos).

El perfil de las reacciones adversas varía dependiendo si el análisis incluye vacunas o no.

Con vacunas, los trastornos generales fueron los más frecuentemente notificados (n= 924; 28,8%), seguido de los trastornos de la piel (n= 487; 15,2%), trastornos del sistema nervioso (n= 400;12,4%) y trastornos gastrointestinales (n= 302; 9,4%) Las reacciones adversas más numerosas fueron: reacciones en la zona de inyección (n = 543, 17%), erupciones y exantemas (n = 181; 15,6%), trastornos febriles (n = 147; 14,6%), náuseas y vómitos (n = 110; 3,4%).

Sin vacunas, los trastornos de la piel fueron los más notificados (n= 334; 20,6%), seguidos de los trastornos gastrointestinales (n= 222; 13,7%). Las erupciones y exantemas (n= 126; 7,8%) fueron las reacciones adversas más frecuentes seguidas de náuseas y vómitos (n = 69; 4,3%), urticaria (n = 63; 3,9%) y síntomas de ansiedad (n = 56; 3,5%) (figura 1).

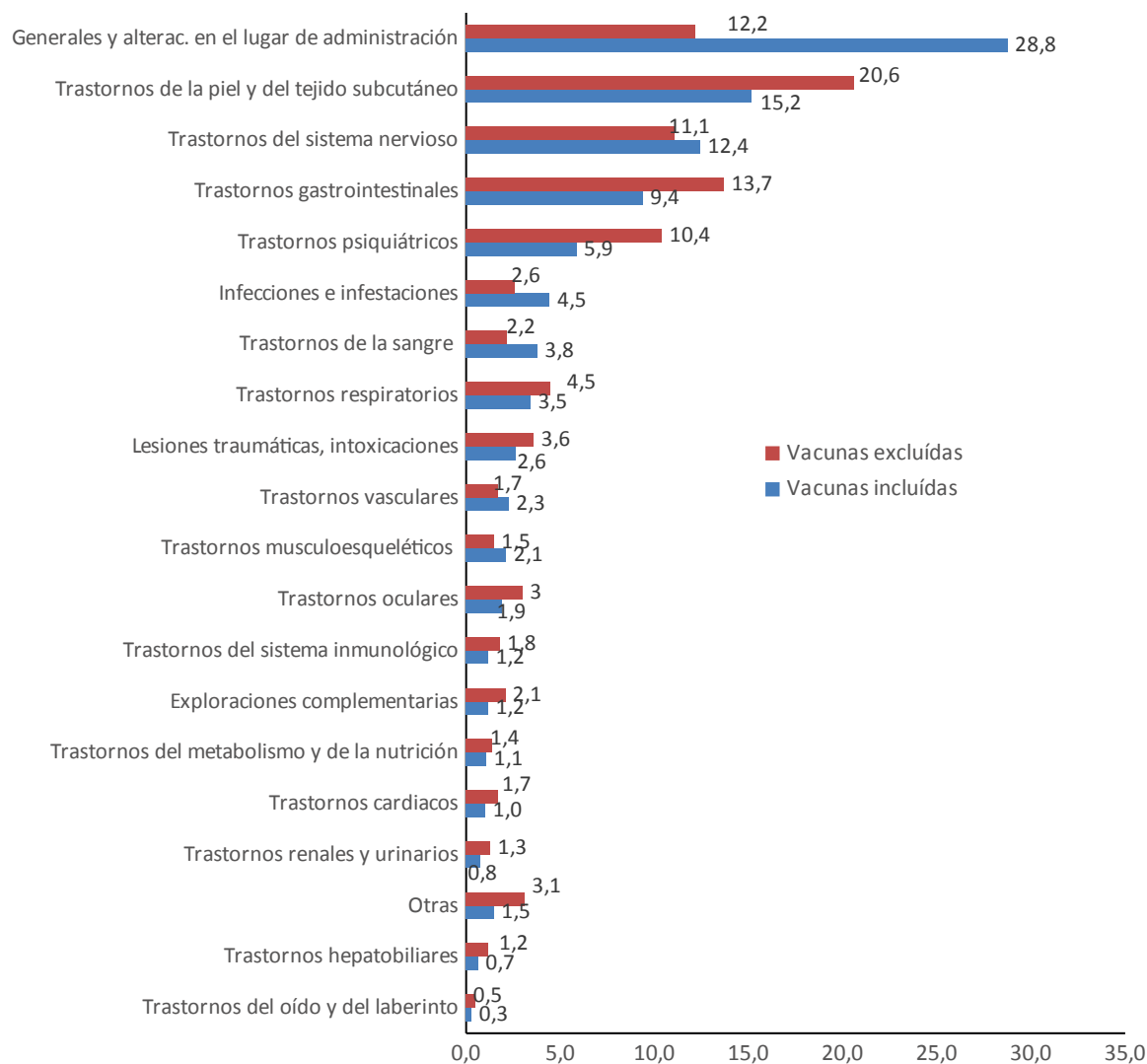


Figura 1. Distribución de las reacciones adversas (%) pediátricas por Órganos/Sistemas del Diccionario Médico para Actividades Regulatoras (MedDRA).

COMENTARIO: Los niños están especialmente expuestos a sufrir una RAM debido a su inmadurez metabólica y fisiológica. Además, muchos medicamentos utilizados en niños no se han evaluado previamente en ensayos clínicos pediátricos, lo que hace que muchos de ellos sean utilizados fuera de indicación.

Durante el periodo analizado, la proporción de casos de RAM en pediatría recibidos en la Unidad de Farmacovigilancia fue del 4,7%. Esta cifra es inferior a la encontrada en estudios realizados en las bases de datos de farmacovigilancia Italiana (6,8%) [1], VigiBase (7,7%) [2] y en EudraVigilance (11,2%) [3].

Coincidiendo con estudios publicados previamente [4,5], la mayor proporción de casos recibidos en la Unidad de Farmacovigilancia correspondieron al grupo de edad entre 2 años y 11 años. En cuanto a la gravedad de los casos, incluyendo vacunas, el 31,9% de los casos recibidos fueron graves y sin vacunas, el 33,2%. En una revisión sistemática de estudios de RAM en niños utilizando bases de datos de farmacovigilancia, el porcentaje de casos graves osciló entre el 2% al 68% [6].

Los antiinfecciosos sistémicos y vacunas fueron los grupos ATC más frecuentemente notificados asociados con reacciones adversas. Entre los antibióticos más notificados se encuentran amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico y azitromicina. Este resultado coincide con los hallazgos de otros estudios [5,6]. Esto refleja el uso generalizado de antiinfecciosos y vacunas en niños. Sin embargo, muchos antiinfecciosos, se prescriben de manera inapropiada [7], por lo que una prescripción adecuada podría reducir las reacciones adversas.

Además, también destacan los analgésicos, principalmente el ibuprofeno y el paracetamol. Por otra parte, después de antiinfecciosos, vacunas y analgésicos, el metilfenidato fue el fármaco más notificado. En estudios que analizaban bases de datos de farmacovigilancia en pediatría, el metilfenidato y fármacos para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad ocupaban del 1 al 5 puesto entre los fármacos más notificados [8]. Sin embargo, en 2009, las agencias reguladoras emitieron notas informativas advirtiendo de trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares con metilfenidato, lo que podría haber estimulado la notificación de RAM con este fármaco [9].

En línea con estudios previos [5,10], las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron las relacionadas con trastornos generales, piel, y sistema nervioso. Sin embargo, excluyendo las vacunas, las reacciones en la piel fueron las más frecuentes, además destacan los síntomas de ansiedad.

En conclusión, los datos analizados confirman que hay una importante infranotificación de RAM en pediatría en la CAV. Las vacunas son el grupo farmacológico predominante. Dadas las características de la población pediátrica, es recomendable que se notifiquen todos los casos de sospechas de RAM en niños.

- (1) Ferrajolo C, Capuano A, Trifiro G, et al. Pediatric drug safety surveillance in Italian pharmacovigilance network: an overview of adverse drug reactions in the years 2001–2012. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:9–20.
- (2) Star K, Norén GN, Nordin K, et al. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using VigiBase. *Drug Saf.* 2011; 1;34:415-28. doi: 10.2165/11587540-000000000-00000.
- (3) Blake KV, Zaccaria C, Domergue F, et al. Comparison between paediatric and adult suspected adverse drug reactions reported to the European medicines agency: implications for pharmacovigilance. *Paediatr Drugs.* 2014;16:309-19. doi: 10.1007/s40272-014-0076-2.
- (4) Leporini C, De Sarro C, Palleria C, et al. Pediatric Drug Safety Surveillance: A 10-Year Analysis of Adverse Drug Reaction Reporting Data in Calabria, Southern Italy. *Drug Saf.* 2022;45:1381-1402. doi: 10.1007/s40264-022-01232-w.
- (5) Aldea A, García Sánchez-Colomer M, et al. Paediatric adverse drug reactions reported to the Spanish Pharmacovigilance System from 2004 to 2009. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:1329-38. doi: 10.1007/s00228-012-1255-0.
- (6) Cliff-Eribo KO, Sammons H, Choonara I. Systematic review of paediatric studies of adverse drug reactions from pharmacovigilance databases. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:1321-8. doi: 10.1080/14740338.2016.1221921.
- (7) Ríos Laorden J, Marcilla Vázquez C, Lloret Callejo A, et al. Utilización de antibióticos en la población menor de 14 años. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2022;24:137-47.
- (8) Dubrall D, Leitzen S, Toni I, et al. Descriptive analysis of adverse drug reaction reports in children and adolescents from Germany: frequently reported reactions and suspected drugs. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2021;22:56. doi: 10.1186/s40360-021-00520-y.
- (9) Nota informativa. Metilfenidato: actualización de las condiciones de uso https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/docs/NI_2009-01_metilfenidato.pdf
- (10) Aagaard L, Weber CB, Hansen EH. Adverse Drug Reactions in the Paediatric Population in Denmark. *Drug Safety.* 2010; 33:327–39. <https://doi.org/10.2165/11319100-000000000-00000>

CASCADA TERAPÉUTICA Y REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Una cascada terapéutica ocurre cuando se utiliza un fármaco para tratar o prevenir las reacciones adversas (RAM) producidos por otro. Consiste en una malinterpretación de una nueva condición médica (originada por un medicamento), lo que lleva a utilizar un nuevo medicamento para tratar los síntomas de nueva aparición (1). En ocasiones, este segundo medicamento puede causar otra RAM, lo que puede ocasionar la adición de un tercer tratamiento y sucesivos (2).

En ocasiones, se realiza una cascada terapéutica de manera voluntaria cuando se prevé que un medicamento provocará una reacción adversa que queremos evitar o tratar (3), o cuando el medicamento utilizado no es sustituible por otro con un perfil de seguridad diferente.

DESCRIPCIÓN DE UN CASO: Mujer de 80 años, con antecedentes de hipertensión, osteoporosis, osteoartritis y degeneración macular. Tratamiento habitual: hidroclorotiazida 25mg/día, enalapril 10mg/día, alendronato 75mg/semanal y calcio 600mg/12h. La paciente acude a su médico por tos seca no productiva, por lo que el médico le prescribe un jarabe de codeína. Tras dos días, la paciente vuelve a consultar, comunicando que la tos ha aumentado y que presenta letargo desde que comenzó con el jarabe de codeína. Con los síntomas descritos, sospechando de una posible neumonía, el médico añade al tratamiento levofloxacino. Al cabo de tres días, la paciente acude a las urgencias de un hospital, presentado una clínica de diarrea, delirio y tos seca (Figura 1). Las pruebas determinan una infección

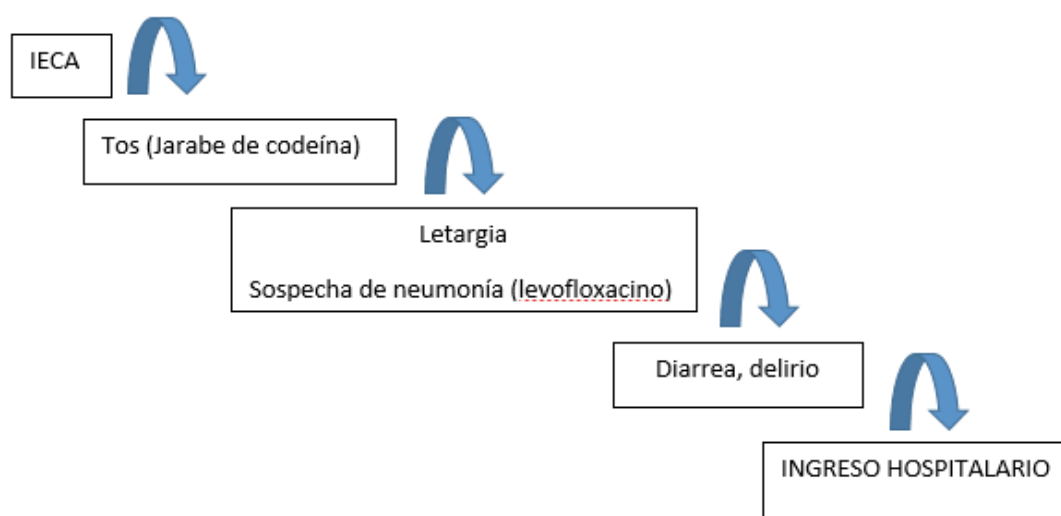


Figura 1. Ejemplo de cascada terapéutica

por *Clostridium difficile*, que se trata con metronidazol 500mg/día vía oral. Además, se retira el enalapril (sospechoso de provocar la tos) y la codeína (sospechosa de provocar el letargo). Tras la suspensión de estos tratamientos, la paciente se recuperó (4).

COMENTARIO: Una reciente revisión sistemática de 101 estudios analizó las posibles cascadas terapéuticas en una amplia variedad de fármacos (1). En 78 estudios (77%) informaron de una posible cascada terapéutica. Las cascadas más frecuentes fueron antagonista de calcio-edemas-diurético (n=5); amiodarona-hipotiroidismo-levotiroxina (n=5); corticoides inhalados-candidiasis-antifúngicos (n=4); antipsicóticos-temblor-antiparkinsonianos (n=4) e inhibidores de la

acetilcolinesterasa-incontinencia urinaria-fármacos para la incontinencia urinaria (n=4). (tabla 1).

Los principales factores de riesgo de las cascadas terapéuticas son la polifarmacia y la edad avanzada (2,3,5). En 2018, la proporción de personas de edad avanzada con polifarmacia en País Vasco era del 35 al 50% (dependiendo del área) con un promedio de 8 medicaciones por paciente (6).

Las posibles reacciones adversas de los fármacos ya prescritos deben considerarse parte del diagnóstico diferencial del nuevo síntoma, principalmente en aquellos pacientes que inician una nueva medicación en el último año (1).

Tabla 1: Cascadas terapéuticas más frecuentes. Adaptada de Doherty AS et al (1).

MEDICACIÓN INICIAL	SOSPECHA RAM	SEGUNDA MEDICACIÓN
Antagonistas del calcio	Edema	Diuréticos
Amiodarona, carbamazepina, valproato	Hipotiroidismo	Levotiroxina
Corticoides inhalados	Candidiasis oral	Antifúngicos tópicos
Antipsicóticos, metoclopramida, litio	Síntomas extrapiramidales	Anti-Parkinsonianos
Inhibidores de la ACE, estatinas	Incontinencia urinaria	Fármacos para la incontinencia urinaria
Inhibidores de la ACE	Tos	Antitusivos
AINE	Trastornos gastrointestinales	IBP*
Ranitidina, brinzolamida, latanoprost	Insuficiencia cardíaca	Furosemida
Inhibidores SGLT2, ISRS	Infecciones	Antifúngicos
Anticoagulantes orales, estatinas	Depresión	Antidepresivos
Diuréticos	Hipopotasemia	Potasio
Estatinas	Infecciones dérmicas	Antibióticos
Benzodiacepinas	Demencia	Fármacos contra la demencia

IBP: inhibidores de la bomba de protones; ACE: acetilcolinesterasa; SGLT2: cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

(1) Doherty AS, Shahid F, Moriarty F, Boland F, Clyne B, Dreischulte T et al. Prescribing cascades in community-dwelling adults: A systematic review. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2022. 10(5):e01008. DOI: 10.1002/prp2.1008.

(2) Nunnari P, ceccarelli G, Ladiana N, Notaro P. Prescribing cascades and medications most frequently involved in pain therapy: a review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021; 25: 1034-41. DOI: 10.26355/eurrev_202101_24673.

(3) Llop R, Rodríguez D. Cascada terapéutica: prevención, identificación y adecuación del tratamiento. *Bulletí d'informació terapéutica (BIT)*. Vol 32, num 1, 2021.

(4) Pei-Tsung L, Argento VS, Skudlarska BA. Prescribing cascade in an 80-year-old Japanese immigrant. *Geriatrics Gerontology International*. 2009; 9: 402-4. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2009.00554.x.

(5) Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. *Lancet*. 2017;389(10081):1778-1780. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31188-1.

(6) Blanco MJ, Gerediaga E, Maroto MC, Martín I, Sáenz A, Sánchez I. Plan de atención a las personas mayores (PAM). *Osakidetza. Eusko Jaurlaritz - Gobierno Vasco*. 2018.

ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

Señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos.

La lista completa se puede consultar en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Codeína, ibuprofeno – Acidosis tubular renal e hipocalcemia	Se han notificado hipocalcemia grave y acidosis tubular renal debido al uso prolongado de ibuprofeno en dosis superiores a las recomendadas. Este riesgo aumenta con el uso de codeína/ibuprofeno, ya que los pacientes pueden volverse dependientes al componente codeína. Los signos y síntomas que se presentaron fueron disminución del nivel de consciencia y debilidad generalizada.
Vacuna antineumocócica polisacárida (23 serotipos) – Inflamación extensa en la extremidad vacuna	Se ha notificado inflamación extensa en la extremidad vacunada en un plazo de tiempo corto desde la administración de la vacuna. Se ha incluido en la ficha técnica con frecuencia rara (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas).
Alemtuzumab – Vitíligo	Se ha notificado como poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Vitíligo.
Durvalumab – Mielitis transversa	Dado el mecanismo de acción del durvalumab, pueden ocurrir las siguientes reacciones inmunomediadas en pacientes tratados en monoterapia: miastenia grave, mielitis transversa, miositis, polimiositis, meningitis, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia inmune, cistitis no infecciosa y pancreatitis.

REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Los enlaces a los vídeos explicativos (euskera, castellano) del procedimiento de registro y notificación de RAM en Osabide Global son:

[Medikamentuek ustez eragindako kontrako erreakziok Osabide Globalen bidez jakinaraztea](#)

[Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos desde Osabide Global](#)

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**
Teléfono: 94 400 7070 • Fax: 94 400 7103
Email: farmacovigilancia@osakidetza.eus



Osakidetza

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia

B U L E T I N A

Berrogeita hamaseigarren zenbakia. 2023ko otsaila. Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintetako Unitatea

AURKIBIDEA

1. FARMAKOZAINKETAREN ERRONKAK ETA AUKERAK

2. SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

- PEDIATRIAKO FARMAKOZAINKETA: FARMAKOZAINKETAKO UNITATEAN BILDUTAKO KASUEN DESKRIBAPENA
- KATE TERAPEUTIKOA ETA SENDAGAIEK ERAGINDAKO ONDORIO KALTEGARRIAK (SEOK)

3. FITXA TEKNIKOAK EGUNERATZEA, SEGURTASUN-ARRAZOIAK DIRELA ETA. FARMAKOZAINKETAKO ARRISKUEN EBALUAZIORAKO EUROPAKO BATZORDEAREN (FAEEB) GOMENDIOAK

FARMAKOZAINKETAREN ERRONKAK ETA AUKERAK

COVID-19ak gure osasun-sistemako zaintza-sistemak elkarrekin koordinatzera behartu ditu, osasun publikoaren ereduak erantzuteko gaitasuna ote duen egiaztatuz. Berehala erantzun beharrak, datuak bildu eta transmititzeko tresna berriak garatzea ekarri du, eta honen ondorioz zaintza-sistemak hobetu egin dira. Aldi honetan, farmakozaintetako Covid-19ari aurre egiteko txertoen segurtasuna finkatzea ahalbidetu du, eta txertoen erabilera hedatzeko konfidantza eskeini du. Hala ere erronka izan da, batez ere bat-bateko jakinarazpenean oinarritzen diren farmakozaintetako sistemetarako.

Gaur egun, sendagaiek eragindako ondorio kaltegarrien (SEOK) zaintza sailkatzeko, hiru metodo daude: bat-bateko jakinarazpena, zaintza zuzena eta metodo informatizatuak. Osasun arloko profesionalak egindako bat-bateko jakinarazpenean farmako susmagarriarekiko esposizioari buruz eta pazienteen historia medikoari buruz informazio gehigarria jasotzen da, kasuen kalitatea hobetuz. Zaintza zuzeneko me-

todoak (farmakoen jarraipena, metodo jagoleak...) eta metodo informatizatuak (sare sozialetako datuak zaintzea eredu estatistikoak erabilia, denbora errealean alertak sortzea, ikaskuntza automatikoa...) goraka ari diren metodoak dira eta, behin finkatuta, bat-bateko jakinarazpenaren osagarri izan daitezke.

Biztanleria zahartu ahala sendagaien erabilerak gora egingo du, eta honen ondorioz SEOK kopurua areagotu egingo dela aurreikusten da. Gainera, SEOKen % 5-10 baino ez dela antzematen kalkulatu da, eta, horrenbestez, farmakozainteta indartu egin beharko da, jada ezarritako dauden sistemak osatzen dituzten tresna berriak erabiliz. Zenbait datu-iturriren erabilera konbinatzea, beste zaintza-sistema batzuekin elkarrengarritasunean aritzea, eta zorrotasun metodologikoa dira berehalako erronkak, horiek osatuko baitute farmakozainteta hementik aurrera.

SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

PEDIATRIAKO FARMAKOZAINKETA: FARMAKOZAINKETAKO UNITATEAN BILDUTAKO KASUEN DESKRIBAPENA

Farmakozainketako Unitatean, 1991tik 2022ko irailaren 20ra, sendagaiek eragindako ondorio kaltegarrien (SEOK) susmoa zuten 33.594 bat-bateko kasu jaso dira; horietatik 1.590 kasu (% 4,7) adin eta sexu ezaguneko haur eta nerabeak izan dira. 1.590 kasuetatik 797 (% 50,1) gizonezkoak izan dira. Adin-talde adierazgarriena 2 eta 11 urte artekoa izan da, bai mutikoen artean, bai neskatilen artean (1. taula). Kasuen % 31,9 (n = 507) larriak izan dira. Kasu gehienak sendatu egin dira (n = 1.139; % 71,6). 1.590 kasuetatik 747 (% 47) txertoengatik izan dira.

1. taula. Kasuen ezaugarri orokorrak.

	Guztira	Gizonezkoak	Emakumezkoak
Kopurua (%)	1590 (100)	797 (50,1)	793 (49,9)
Adin-taldeak			
0-27 egun (%)	21 (1,3)	6 (0,8)	15 (1,9)
28 egun - 23 hilabete (%)	414 (26,0)	208 (26,1)	206 (26,0)
2-11 urte (%)	685 (43,1)	364 (45,7)	321 (40,5)
12-17 urte (%)	470 (29,6)	219 (27,5)	251 (31,7)
Farmakoak			
ATC sailkapena			
A	64 (3,9)	37 (4,5)	27 (3,3)
B	23 (1,4)	16 (1,9)	7 (0,8)
C	18 (1,1)	11 (1,3)	7 (0,8)
D	45 (2,7)	26 (3,1)	19 (2,3)
G	10 (0,6)	3 (0,4)	7 (0,8)
H	45 (2,7)	24 (2,9)	21 (2,5)
J	999 (60,3)	481 (58,0)	518 (62,6)
L	44 (2,7)	22 (2,7)	22 (2,7)
M	48 (2,9)	23 (2,8)	25 (3,0)
N	142 (8,6)	77 (9,3)	65 (7,9)
P	6 (0,4)	2 (0,2)	4 (0,5)
R	138 (8,3)	70 (8,4)	68 (8,2)
S	29 (1,8)	16 (1,9)	13 (1,6)
V	46 (2,8)	21 (2,5)	25 (3,0)

ATC sailkapena: A: elikadura-bidea eta metabolismoa; B: odola; C: kardiobaskularra; D: dermatologikoak; G: genitourinarioa eta sexu-hormonak; H: prestakin hormonal sistemikoak, sexu-hormonak eta intsulinak izan ezik; J: erabilera sistemikorako antiinfekziosoak; L: antineoplasikoak eta immunomodulatzaileak; M: sistema muskuloesketikoa; N: nerbio-sistema; P: parasitoen aurkako produktuak, intsektizidak eta uxagarriak; R: arnas sistema; S: zentzumen-organoak; V: Beste zenbait. Oharra: kasu batek ATC talde bat baino gehiago izan ditzake.

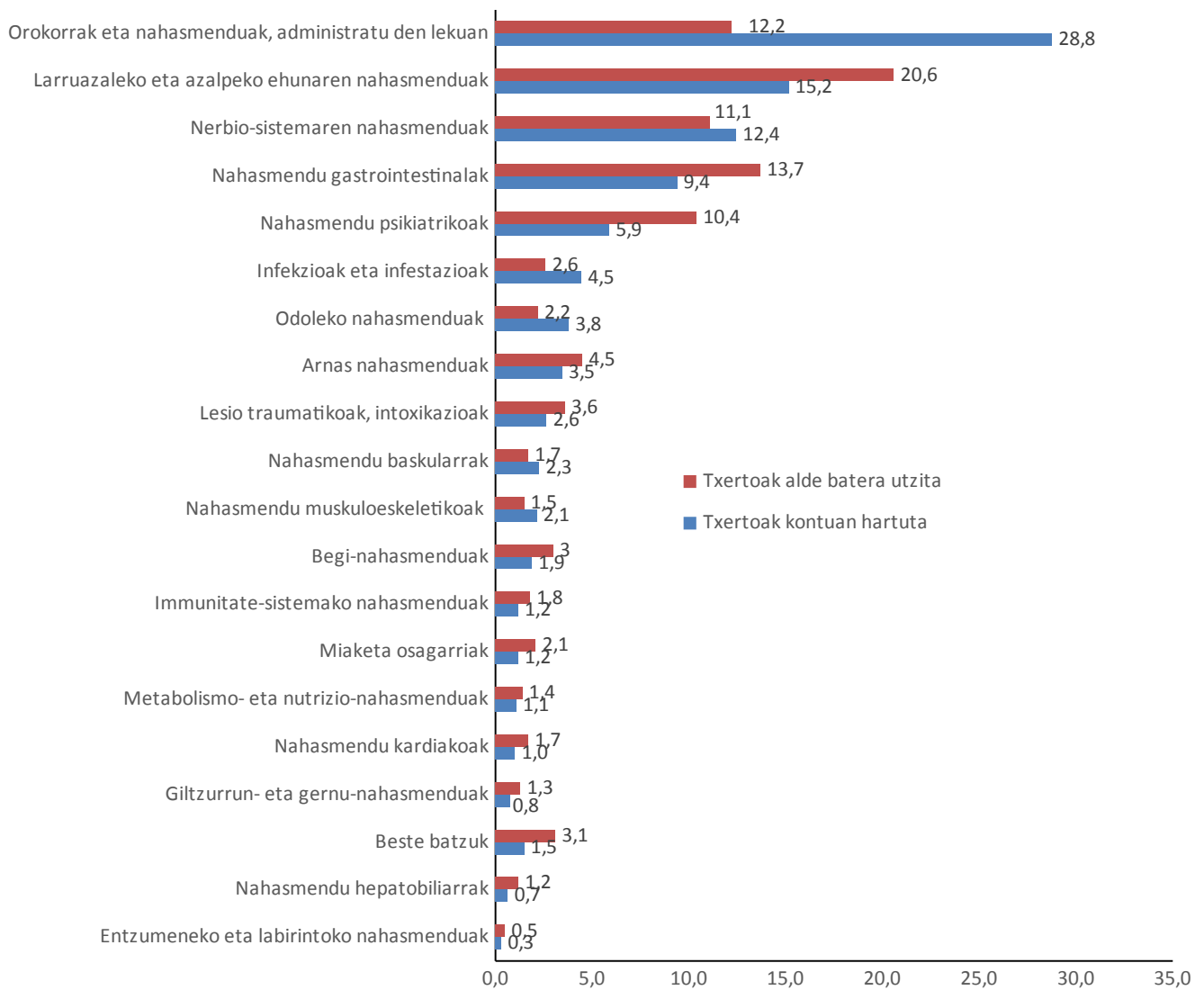
Hauek dira gehien agertu diren ATC taldeak: erabilera sistemikorako antiinfekziosoak (J), nerbio-sistema (N), arnas sistema (R) eta elikadura-nahasmendua eta metabolismoa (A), neskatila eta mutikoen artean alde handirik ez dagoela (1. taula). Farmako antiinfekziosoen (J) bidezko 999 kasuetatik 747 (% 74,8) txertoengatik izan ziren (82 kasu, COVID-19aren aurkako txertoengatik).

Txertoak alde batera utzita, hauek izan dira gehien jakinarazi diren farmako susmagarriak: amoxicilina (73 kasu), amoxicilina / azido klabulanikoa (62 kasu), ibuprofenoa (30 kasu), parasetamola (28 kasu), metilfenidatoa (21 kasu), azitromizina (18 kasu), montelukast-a (17 kasu), budesonida (12 kasu), azido balproikoa (11 kasu).

Ondorio kaltegarrien profila aldatu egiten da analisisan txertoak sartu diren edo ez kontuan hartuta.

Txertoen kasuan, nahasmendu orokorrak izan dira gehien jakinarazi direnak (n = 924; % 28,8); ondoren, larruazaleko nahasmenduak (n = 487; % 15,2), nerbio-sistemako nahasmenduak (n = 400; % 12,4) eta nahasmendu gastrointestinalak (n = 302; % 9,4). Hauek izan dira ondorio kaltegarri ohikoenak: injekzioa jarri den eremuko erreazioak (n = 543, % 17), erupzioak eta exantemak (n = 181, % 15,6), sukar-nahasmenduak (n = 147, % 14,6) eta goragaleak eta gorakoak (n = 110, % 3,4).

Txertorik jarri ez den kasutan, larruazaleko nahasmenduak izan dira gehien jakinarazi direnak (n = 334; % 20,6), eta, ondoren, nahasmendu gastrointestinalak (n = 222; % 13,7). Erupzioak eta exantemak (n = 126; % 7,8) izan dira ondorio kaltegarri ohikoenak, eta, atzetik, goragaleak eta gorakoak (n = 69; % 4,3), urtikaria (n = 63; % 3,9) eta antsietate-sintomak (n = 56; % 3,5) (1. irudia).



1. irudia. Ondorio kaltegarri pediatrikoen banaketa (%), Araugintza Jarduketetarako Hiztegi Medikoko (MedDRA) organoen/sistemen arabera.

IRUZKINA: Haurrek SEOK bat jasateko arrisku berezia dute, ez direlako heldutasun metaboliko eta fisiologikora iritsi. Gainera, haurrei ematen zaien sendagai asko ez dira alde zurretik saiakuntza kliniko pediatrikoen bidez ebaluatu, eta ondorioz, horietako asko “off label” erabiltzen dira.

Aztertutako aldian, Farmakozainketako Unitatean jasotako pediatriko SEOK kasuen proportzioa % 4,7 izan zen. Kopuru hori Italiako farmakozainketaren (% 6,8) [1], VigiBaseren (% 7,7) [2] eta EudraVigilanceren (% 11,2) [3] datu-baseetan egindako azterlanetan aurkitutakoa baino txikiagoa da.

Aurrez argitaratutako azterlanekin bat eginez[4,5], Farmakozainketako Unitatean jasotako kasuen proportziorik handiena 2 urtetik 11 urtera bitarteko adin-taldekoen artean izan da. Kasuen larritasunari dagokionez, txertoak kontuan hartuta, kasuen % 31,9 izan dira larriak, eta, txertoak kontuan izan gabe, kasuen % 33,2. Farmakozainketako datu-baseak erabiliz egindako haurrei buruzko SEOK azterlanen berrikuspen sistematiko batean, kasu larrien ehunekoa % 2tik % 68ra bitartekoa izan zen [6].

Ondorio kaltegarriekin erlazionatuta, antiinfekzioso sistemikoak eta txertoak izan dira gehien jakinarazi diren ATC taldeak. Amoxicilina, amoxicilina/azido klabulanikoa eta azitromizina izan dira gehien jakinarazi diren antibiotikoak. Eraitza hori bat dator beste azterlan batzuetan izandako aurkikuntzekin [5,6]. Horrek erakusten du haurretan antiinfekzioso eta txertoak modu orokortuan erabiltzen direla. Hala ere, antiinfekzioso asko modu desegokian errezetatzen dira [7], beraz, behar bezala errezeta-tzeak ondorio kaltegarriak murriztu ditzake.

Horietaz gain, analgesikoak ere nabarmentzen dira; batez ere, ibuprofenoa eta parasetamola. Antiinfekzioso, txerto eta analgesikoen ondoren, metilfenidatoa da gehien jakinarazitako farmakoa. Pediatriko farmakozainketako datu-baseak aztertu zituzten azterlanetan, metilfenidatoak eta arreta-defizitaren eta hiperaktibitatearen nahasmendua tratatzeko farmakoek 1etik 5era bitarteko lekua betetzen zuten gehien jakinarazitako farmakoen artean [8]. Hala ere, 2009an agentzia arautzaileek informazio-oharrak argitaratu zituzten metilfenidatoak nahasmendu kardiobaskular eta zerebrobaskularrak eragiten zituela adierazteko, eta baliteke horrek farmako horri buruzko SEOK jakinarazpenetan eragin izana [9].

Aurretiko azterlanen ildotik [5,10], gehien jakinarazitako ondorio kaltegarriak nahasmendu orokorrekin, larruzalarekin eta nerbio-sistemarekin erlazionatutakoak izan dira. Hala ere, txertoak alde batera utzita, larruzaleko erreakzioak izan dira ohikoenak, eta horietaz gain, antsietate-sintomak dira nabarmentzekoak.

Laburbilduz, aztertutako datuek EAEn pediatriaren alorreko SEOK gutxi jakinarazten direla berresten dute. Txertoak dira talde farmakologiko ohikoena. Pediatriako biztanleriaren ezaugarriak aintzat hartuta, haurretan gertatutako SEOK kasu guztiak jakinaraztea gomendatzen da.

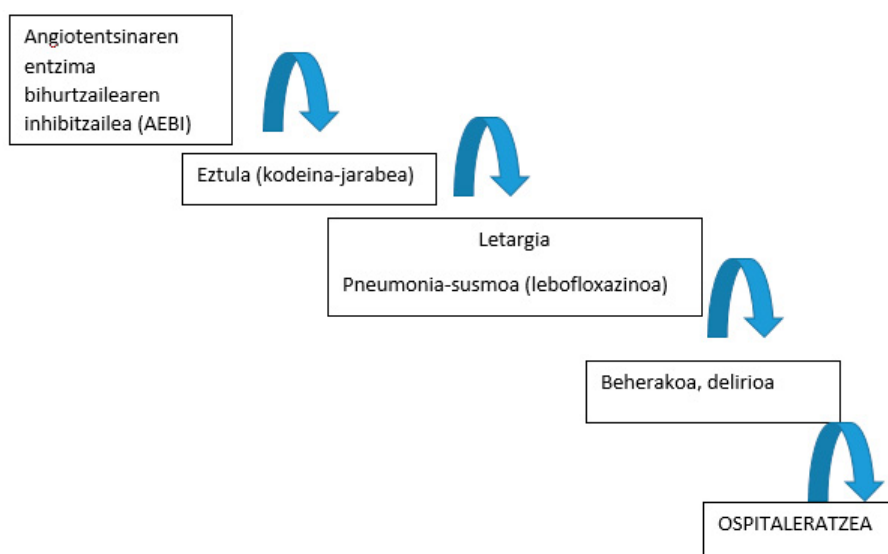
- (1) Ferrajolo C, Capuano A, Trifiro G, et al. Pediatric drug safety surveillance in Italian pharmacovigilance network: an overview of adverse drug reactions in the years 2001–2012. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13:9-20.
- (2) Star K, Norén GN, Nordin K, et al. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using VigiBase. *Drug Saf.* 2011; 1;34:415-28. doi: 10.2165/11587540-000000000-00000.
- (3) Blake KV, Zaccaria C, Domergue F, et al. Comparison between paediatric and adult suspected adverse drug reactions reported to the European medicines agency: implications for pharmacovigilance. *Paediatr Drugs.* 2014;16:309-19. doi: 10.1007/s40272-014-0076-2.
- (4) Leporini C, De Sarro C, Palleria C, et al. Pediatric Drug Safety Surveillance: A 10-Year Analysis of Adverse Drug Reaction Reporting Data in Calabria, Southern Italy. *Drug Saf.* 2022;45:1381-1402. doi: 10.1007/s40264-022-01232-w.
- (5) Aldea A, García Sánchez-Colomer M, et al. Paediatric adverse drug reactions reported to the Spanish Pharmacovigilance System from 2004 to 2009. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:1329-38. doi: 10.1007/s00228-012-1255-0.
- (6) Cliff-Eribo KO, Sammons H, Choonara I. Systematic review of paediatric studies of adverse drug reactions from pharmacovigilance databases. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:1321-8. doi: 10.1080/14740338.2016.1221921.
- (7) Ríos Laorden J, Marcilla Vázquez C, Lloret Callejo A, et al. Utilización de antibióticos en la población menor de 14 años. *Pediatr Aten Primaria aldizkaria* 2022;24:137-47.
- (8) Dubrall D, Leitzen S, Toni I, et al. Descriptive analysis of adverse drug reaction reports in children and adolescents from Germany: frequently reported reactions and suspected drugs. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2021;22:56. doi: 10.1186/s40360-021-00520-y.
- (9) Informazio-oharra: Metilfenidatoa: erabilera-baldintzen eguneraketa https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/docs/NI_2009-01_metilfenidato.pdf
- (10) Aagaard L, Weber CB, Hansen EH. Adverse Drug Reactions in the Paediatric Population in Denmark. *Drug Safety.* 2010; 33:327–39. <https://doi.org/10.2165/11319100-000000000-00000>

KATE TERAPEUTIKOA ETA SENDAGAIEK ERAGINDAKO ONDORIO KALTEGARRIAK

Farmako bat beste batek eragindako ondorio kaltegarriak tratatzeko edo prebenitzeko erabiltzen denean gertatzen da kate terapeutikoa. Egoera mediko berri baten interpretazio okerra da (sendagai batek eragindakoa), zeinak berekin baitakar agertu berri diren sintomak tratatzeko beste sendagai bat erabiltzea (1). Batzuetan, bigarren medikamentu horrek beste SEOK bat sor dezake, eta horrek hirugarren tratamendu bat eta segidako beste zenbait gehitzea eragin dezake (2).

Batzuetan, nahita abiarazten da kate terapeutikoa, sendagai batek saihestu edo tratatu nahi den ondorio kaltegarri bat eragingo duela aurreikusten delako (3), edo erabilitako sendagaia segurtasun-profil desberdina duen beste batekin ordezkatu ezin denean.

KASU BATEN AZALPENA: 80 urteko emakumea; hipertentsioa, osteoporosia, osteoartritis eta makulako endekapena ditu. Ohiko tratamendua: hidroklorotiazida 25 mg/egun, enalapril 10 mg/egun, alendronatoa 75 mg/aste eta kalcioa 600 mg/12 h. Pazienteak medikuarenera jo zuen ez tul lehor ez-produktiboa zuelako eta medikuak kodeina-jarabe bat errezetatu zion. Handik bi egunetara, pazienteak berriz ere kontsultara jo zuen, kodeina-jarabearekin hasi zenetik ez tula areagotu egin zitzaiola eta letargia zuela adieraziz. Sintoma horiekin, pneumonia bat zuelakoan, medikuak lebofloxazinoa gehitu zion tratamenduari. Handik hiru egunetara, pazienteak ospitale bateko larrialdietara jo zuen behe-rakoa, delirioa eta ez tul lehorra zuelako (1. irudia). Probek *Clostridium difficile*k eragindako infekzio bat zuela erakutsi



1. irudia. kate terapeutikoaren adibidea

zuten, eta tratamendu hau jarri zioten: ahotik hartzeko me-
tronidazola 500 mg/egun. Horretaz gain, enalapril (eztula
eragin ziolakoan) eta kodeina (letargia eragin ziolakoan)
kendu zizkieten. Tratamendu horiek eten ostean, pazientea
sendatu egin zen (4).

IRUZKINA: Duela gutxi egindako 101 azterlanen berri-
sistematikoen batek farmako askorekin gerta daitezkeen
kate terapeutikoak aztertu zituen (1). 78 azterlanetan (% 77)
kate terapeutiko bat izan zitekeela adierazi zen. Hauek izan
ziren gehien agertutako kateak: kaltzioaren antagonistak-
edemak-diuretikoak (n = 5); amiodarona-hipotiroidismoa-le-
botiroxina (n = 5); inhalatutako kortikoideak-kandidiasiak-an-
tifungikoak (n = 4); antipsikotikoak-dardara-parkinson kon-

trakoak (n = 4) eta azetilkolinesterasa inhibitzaileak-gernu-
inkontinentzia-gernu inkontinentziaren kontrako farmakoak
(n = 4). (1. taula).

Polifarmazia eta urte asko izatea dira kate terapeutikoen
arriku-faktore nagusiak. (2,3,5). 2018an, polifarmaziadun
adineko pertsonen proportzioa % 35etik % 50era bitartekoa
zen EAEn (eremuaren arabera); batez beste, paziente bakoit-
zkeko 8 botikarekin (6).

Errezetatutako farmakoek eragindako ondorio kaltegarriak
sintoma berriaren diagnostiko diferentzialaren parte direla
ulertu behar da, batez ere azken urtean beste medikazio bati
ekin dioten pazienteen kasuan (1).

1. taula. Kate terapeutiko ohikoenak. Doherty AS et al-etik egokitua (1).

HASIERAKO MEDIKAZIOA	SEOK SUSMOA	BIGARREN MEDIKAZIOA
Kaltzioaren antagonistak	Edema	Diuretikoak
Amiodarona, karbamazepina, balproatoa	Hipotiroidismoa	Lebotiroxina
Inhalatutako kortikoideak	Ahoko kandidiasia	Antifungiko topikoak
Antipsikotikoak, metoklopramida, litioa	Sintoma estrapiramidalak	Parkinsonaren aurkakoak
ACEren inhibitzaileak, estatinak	Gernu-inkontinentzia	Gernu-inkontinentziari aurre egiteko farmakoak
ACEren inhibitzaileak	Eztula	Eztul-kontrakoak
AIEE	Nahasmendu gastrointestinalak	PPI*
Ranitidina, brinzolamida, latanoprost	Bihotz-gutxiegitasuna	Furosemida
SGLT2ren inhibitzaileak, SBIS	Infekzioak	Antifungikoak
Ahotik hartzeko antikoagulatzaileak, estatinak	Depresioa	Antidepressiboak
Diuretikoak	Hipopotasemia	Potasioa
Estatinak	Infekzio dermikoak	Antibiotikoak
Benzodiazepinak	Dementzia	Dementziaren aurkako farmakoak

PPI: protoi ponparen-inhibitzaileak, ACE: azetilkolinesterasa; SGLT2: 2 motako sodio-glukosa kogarraiatzailea; SBIS: serotoninaren birkaptazioaren inhi-
bitzaile selektiboak

(1) Doherty AS, Shahid F, Moriarty F, Boland F, Clyne B, Dreischulte T et al. Prescribing cascades in community-dwelling adults: A systematic review. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2022. 10(5):e01008. DOI: 10.1002/prp2.1008.

(2) Nunnari P, ceccarelli G, Ladiana N, Notaro P. Prescribing cascades and medications most frequently involved in pain therapy: a review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021; 25: 1034-41. DOI: 10.26355/eurrev_202101_24673.

(3) Llop R, Rodríguez D. Cascada terapéutica: prevención, identificación y adecuación del tratamiento. *Bulletí d'informació terapéutica (BIT)*. Vol 32, num 1, 2021.

(4) Pei-Tsung L, Argento VS, Skudlarska BA. Prescribing cascade in an 80-year-old Japanese immigrant. *Geriatrics Gerontology International*. 2009; 9: 402-4. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2009.00554.x.

(5) Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. *Lancet*. 2017;389(10081):1778-1780. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31188-1.

(6) Blanco MJ, Gerediaga E, Maroto MC, Martín I, Sáenz A, Sánchez I. Adinekoen Arreta Plana (AAP). Osakidetza. Eusko Jaurlaritz. 2018.

FITXA TEKNIKOAK EGUNERATZEA, SEGURTASUN-ARRAZOIAK DIRELA-ETA. FARMAKOZAINKETAKO ARRISKUEN EBALUAZIORAKO EUROPAKO BATZORDEAREN (FAEEB) GOMENDIOAK

Segurtasun-seinaleak aintzat hartuta, sendagai jakin batzuen fitxa teknikoak eguneratu dira, hala gomendatuta Medikamentuen Europako Agentziaren FAEEBk (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*).

Hemen kontsulta daiteke zerrenda osoa:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Kodeina, ibuprofenoa – Giltzurruneko azidosi tubularra eta hipokaltzemia	Hipokaltzemia larria eta giltzurruneko azidosi tubularra jakinarazi dira, ibuprofenoa luzaroan hartzeagatik gomendatutakoa baino dosi handiagoan. Arrisku hori areagotu egiten da kodeina eta ibuprofenoa erabiltzen badira, pazienteak kodeina-osagaiaren mendeko bihur baitaitezke. Seinale eta sintoma hauek agertu dira: konorte-maila gutxitzea eta ahultasun orokorra.
Txerto antipneumokoziko polisakaridoa (23 serotipo) – Inflamazio handia txertoa jarri den gorputz-adarrean	Txertoa jarri den gorputz-adarrean inflamazio handia izan dela jakinarazi da txertoa jarri eta denbora gutxira. Oso maiztasun txikia adierazita sartu da fitxa teknikoan (1.000 pertsonatik bati eragin diezaioke).
Alemtuzumaba – Bitiligoa	Maiztasun txikia duela jakinarazi da (100 pertsonatik bati eragin diezaioke).
Durbalumaba – Zeharkako mielitisa	Durbalumabaren ekintza-mekanismoa kontuan hartuta, erreakzio immunomediato hauek izan ditzakete monoterapiari tratatutako pazienteek: miastenia larria, zeharkako mielitisa, miositisa, polimiositisa, meningitisa, entzefalitisa, Guillain-Barré-ren sindromea, tronbozopenia immunea, zistitis ez-infekziosoa eta pankreatitisa.

SEOK ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBAL-EN

Hauek dira SEOKak erregistratu eta jakinarazteko prozeduraren azalpen-bideoetarako Osabide Globalen estekak (bideoak euskaraz eta gaztelaniaz):

[Medikamentuek ustez eragindako kontrako erreakzioak Osabide Globalen bidez jakinaraztea](#)

[Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos desde Osabide Global](#)

Kontsultak egin edo txartelak eskatu nahi badituzu edo denborarik ez baduzu horiek betetzeko, telefonoz edo posta elektronikoz jakinaraz diezaiokezu **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA**ri.
 Telefonoa: 94 400 7070 • Faxa: 94 400 7103
Helbide elektronikoa: farmacovigilancia@osakidetza.eus



Osakidetza

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 57



Sumario

¿Las mujeres sufren reacciones adversas a medicamentos con mayor frecuencia que los hombres?

Notas sobre medicamentos

- Pioderma gangrenoso asociado a Sorafenib: una reacción adversa desconocida.
- Hipertrichosis generalizada en lactantes debido a la exposición a Minoxidil tópico.
- Nirsevimab: inmunización frente a virus respiratorio sincitial.

Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad. Recomendaciones del PRAC

¿Las mujeres sufren reacciones adversas a medicamentos con mayor frecuencia que los hombres?

DE acuerdo con la literatura científica, en EEUU y Europa, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son causa de hasta el 17% de los ingresos hospitalarios (1), con un importante coste económico. Por tanto, es importante conocer los diferentes factores que pueden influir en la aparición de las RAM lo que permitirá disminuirlas y optimizar los tratamientos.

Diversos estudios han sugerido que, en el caso de algunos fármacos, ser mujer es un factor de riesgo para desarrollar una RAM. Una revisión sistemática (28 estudios) y un meta-análisis (7 estudios) sobre fármacos anticonvulsivantes y RAM, con un total de 223.209 pacientes, encontró que las mujeres eran más propensas a desarrollar RAM cutáneas que los hombres (OR 1,76; IC95% 1,55–1,99). Las mayores diferencias se observaron en los pacientes tratados con lamotrigina (OR 2,17; IC95% 1,53 - 3,08) y carbamazepina (OR 1,63; IC95% 1,02 - 2,60) (2). Por otra parte, un estudio que analizó las RAM relacionadas con el tratamiento oncológico en 23.296 pacientes incluidos en 202 ensayos clínicos entre 1980 y 2019, excluyendo ensayos sobre tumores específicos por sexo (como el de mama o próstata), mostró que las mujeres

tenían un 34% más de riesgo de RAM graves que los hombres (OR = 1,34; IC95% 1,27-1,42). Esta diferencia fue aún más marcada entre los pacientes que recibían inmunoterapia, ya que las mujeres tuvieron un 49% más de riesgo de RAM graves que los hombres (OR = 1,49; IC95 % 1,24 - 1,78) (3).

Es conocido que un factor de riesgo para Torsade de Pointes asociado a fármacos es ser mujer (4). Además, un meta-análisis mostró que el uso prolongado de tiazolidinedionas duplicaba el riesgo de fracturas entre las mujeres con diabetes tipo 2 (OR 2,23; IC 5% 1,65-3,01), pero no entre los hombres (OR 1,00; IC95% 0,73-1,39) (5)

Estudios llevados a cabo en bases de datos de farmacovigilancia, también muestran diferencias en la notificación de RAM por sexo. De esta forma, un estudio que evaluó las RAM notificadas a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el Centro de Farmacovigilancia de País Bajos, Lared, encontró que 16 RAM diferentes se notificaban más frecuentemente en mujeres que en hombres. Entre ellas, las que tuvieron mayor fuerza de asociación fueron: alopecia, purpura, au-

mento de peso, artralgia, visión borrosa, palpitaciones y boca seca (6).

En 2013, 20 años después de su comercialización, la FDA emitió una nota recomendando reducir la dosis de zolpidem en mujeres debido a que presentaban más alteraciones que los hombres en la capacidad de atención y concentración a la mañana siguiente de haberlo consumido, incluyendo efectos sobre la atención en la conducción de vehículos (7). Este no es un caso aislado, 8 de cada 10 medicamentos retirados del mercado estadounidense entre 1997 y 2000 tenían mayor riesgo para las mujeres (8).

Un estudio identificó que, para 25 fármacos, las diferencias observadas en la respuesta terapéutica o el perfil de seguridad entre hombres y mujeres podrían explicarse por un cambio superior al 50% en al menos un parámetro farmacocinético (concentración plasmática máxima [Cmax], área bajo la curva [AUC] o aclaramiento [CL]). La tendencia observada fue que las mujeres presentaban una mayor exposición a los fármacos que los hombres (caracterizada por un mayor AUC, Cmax, menor CL) (9).

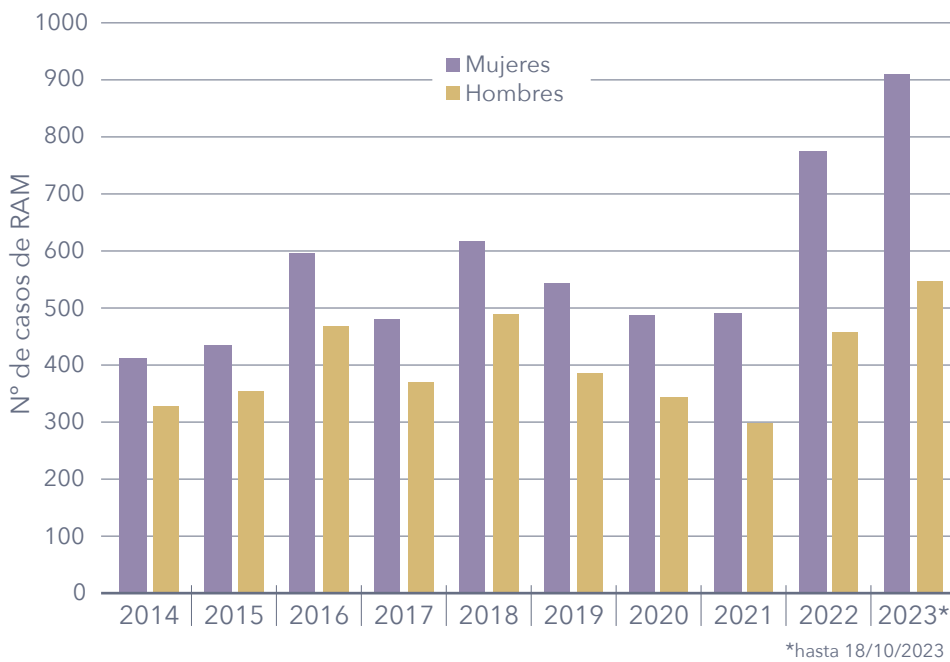


Figura 1. Evolución del número de casos de RAM en hombres y mujeres recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco en los últimos 10 años.

Además, algunas diferencias entre hombres y mujeres también pueden estar relacionadas con factores sociales y de estilo de vida (ej. tabaquismo y abuso de sustancias), el acceso a la atención médica y enfermedades con epidemiología sesgada por sexo (ej. gota, osteoporosis). Otros factores que pueden influir son: la adherencia al tratamiento, el uso de fármacos específicos por sexo (ej. contraceptivos orales, terapia hormonal), o el número de fármacos que toman los pacientes (las mujeres tienen mayor predisposición a la polifarmacia, lo que aumenta el riesgo de RAM debido a interacciones medicamentosas) (8).

En la Unidad de Farmacovigilancia de la CAV, en los 10 últimos años, se han recibido 9.775 casos de sospechas de RAM (sexo conocido y excluyendo los casos de vacunas Covid-19), de los cuales 5.743 (58,8%) casos eran mujeres (figura 1). Este resultado coincide con otros estudios llevados a cabo en bases de datos de farmacovigilancia. Un estudio en VigiBase®, base de datos de farmacovigilancia de la OMS, cuyo objetivo fue evaluar las diferencias entre las notificaciones de RAM entre hombres y mujeres, encontró que, de 15.069.370 casos de RAM, 9.056.566 (60,1%) casos eran mujeres. Además, los casos graves y mortales eran más frecuentes entre los hombres (10). Esto podría deberse a que las mujeres acceden más a los servicios de atención médica y, por lo tanto, las RAM se abordarían antes de llegar a ser graves.

En conclusión, todos estos datos parecen indicar que las mujeres sufren RAM con mayor frecuencia que los hombres. Sin embargo, se necesitan más estudios para considerar el ajuste por sexo en la prescripción de fármacos con el fin de prevenir/minimizar las RAM.

Bibliografía:

1. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf.* 2015;38(5):437-53. doi: 10.1007/s40264-015-0281-0.
2. Alfares I, Javaid MS, Chen Z, Anderson A, Antonic-Baker A, Kwan P. Sex Differences in the Risk of Cutaneous Adverse Drug Reactions Induced by Antiseizure Medications: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs.* 2021;35(2):161-176. doi: 10.1007/s40263-021-00794-0.
3. Unger JM, Vaidya R, Albain KS, LeBlanc M, et al. Sex Differences in Risk of Severe Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy, Targeted Therapy, or Chemotherapy in Cancer Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2022;40:1474-1486. doi: 10.1200/JCO.21.02377.
4. Drici MD, Clément N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Saf.* 2001;24(8):575-85. doi: 10.2165/00002018-200124080-00023.

5. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180(1):32-9. doi: 10.1503/cmaj.080486.
6. Ekhart C, van Hunsel F, Scholl J, de Vries S, van Puijenbroek E. Sex Differences in Reported Adverse Drug Reactions of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Drug Saf.* 2018;41(7):677-683. doi: 10.1007/s40264-018-0646-2.
7. FDA Drug Safety Communication: Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist)
8. Lacroix C, Maurier A, Largeau B, Destere A, Thillard EM, Drici M, Micallef J, Jonville-Bera AP. Sex differences in adverse drug reactions: Are women more impacted? *Therapie.* 2023;78(2):175-188. doi: 10.1016/j.therap.2022.10.002.
9. Oi Yan Chan J, Moullet M, Williamson B, Arends RH, Pilla Reddy V. Harnessing Clinical Trial and Real-World Data Towards an Understanding of Sex Effects on Drug Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy. *Front Pharmacol.* 2022;13:874606. doi: 10.3389/fphar.2022.874606.
10. Watson S, Caster O, Rochon PA, den Ruijter H. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine.* 2019;17:100188. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.10.001

Notas sobre medicamentos

Pioderma gangrenoso asociado a Sorafenib: una reacción adversa desconocida.

EN la Unidad de Farmacovigilancia, se ha recibido un caso de pioderma gangrenoso asociado a sorafenib en un paciente con hepatocarcinoma avanzado.

Caso

Se trata de un hombre de 64 años. Antecedentes personales: hipertensión, cirrosis de origen enólico. En noviembre de 2017, es diagnosticado de hepatocarcinoma multicéntrico irresecable y tratado con 3 quimioembolizaciones hasta 2020. En julio de 2020, progresó a los tratamientos locales y el 29/07/2020 inició tratamiento con sorafenib 400mg/12h. Tratamiento habitual: furosemida 40mg/24h, espironolactona 100 mg/24h, lorazepam 1mg/24h.

En noviembre de 2020, fue derivado a dermatología por presentar una lesión costrosa y ulcerada en mejilla derecha y otra similar en región infraumbilical que se trataron con doxiciclina oral y ácido fusídico tópico. Inicialmente, presentó mejoría de las lesiones, pero en julio y noviembre de 2021 sufrió un rebrote de las mismas con cultivo positivo para *morganella morganii* y posterior *streptococcus anginosus*, tratadas con antibióticos. En agosto de 2022, se apreció que la lesión infraumbilical ulcerada había ido creciendo progresivamente hasta alcanzar 18x11 cm, con una zona central más atrófica y un borde sobreelevado rosado y costroso (Imagen 1). Los cultivos fueron negativos. Con la sospecha clínica de pioderma gangrenoso se realizó una biopsia cutánea que no mostró datos de malignidad. Se inició tratamiento con prednisona 30mg/día.

Teniendo en cuenta la ausencia de otras posibles causas de ulceración cutánea como infecciones, vasculitis o neoplasia y la correlación entre la aparición de las úlceras y el inicio del tratamiento con sorafenib, se sospechó de una posible relación

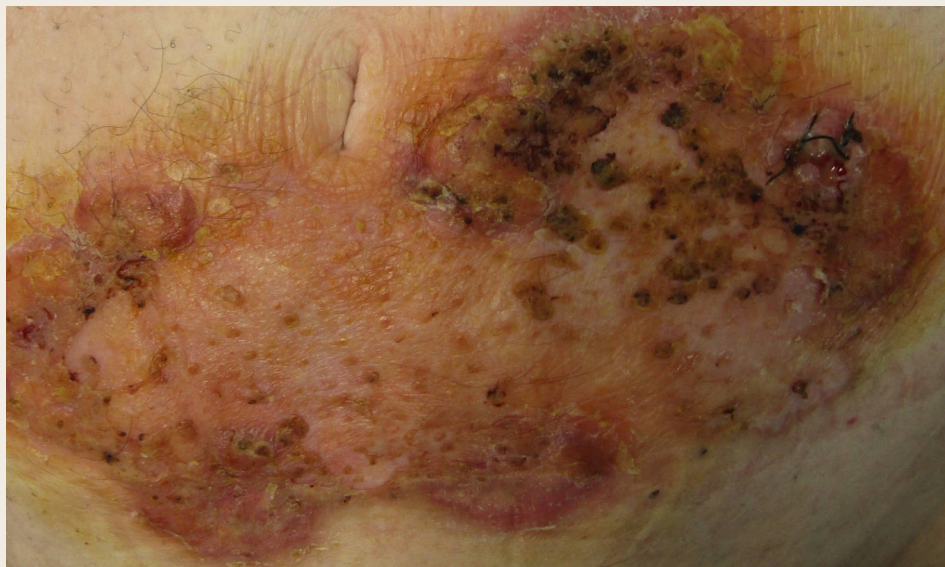


Imagen 1. Lesión infraumbilical ulcerada.

causal con este fármaco por lo que el 03/08/2023 se suspendió. Además, en un TAC realizado en julio de 2022 se objetivó progresión del hepatocarcinoma.

El 23/08/2022 se apreció mejoría de las lesiones lo que permitió una pauta descendente de la prednisona. El 31/01/2023 únicamente presentaba una cicatriz residual sin signos de actividad por lo que fue dado de alta por dermatología.

Comentario

El pioderma gangrenoso (PG) es una enfermedad inflamatoria de la piel poco frecuente que se incluye dentro de las dermatosis neutrofílicas. La presentación más frecuente son pápulas o pústulas que progresan rápidamente a úlceras cutáneas dolorosas con bordes eritemato-violáceos (1). Hasta el momento, no existen criterios diagnósticos clínicos o patológicos validados y establecidos para diagnosticar el PG. Por lo tanto, el diagnóstico se basa en la historia clínica, la presentación clínica, la exclusión de otras posibles causas y los hallazgos histopatológicos (2).

En casi la mitad de los casos, el PG se asocia con una enfermedad subyacente, siendo las más frecuentes la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, síndrome mielodisplásico o neoplasias hematológicas (3). Además, también se han descrito casos de PG asociado con algunos fármacos, tales como propiltiouracilo, factor estimulante de colonias de granuloci-

tos, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores del TNF- α (4).

El sorafenib es un inhibidor multiquinasa con propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas. Está indicado para el carcinoma hepatocelular, de células renales y tumor diferenciado de tiroides. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen: diarrea, fatiga, alopecia e infección. Entre las reacciones graves destacan infarto/isquemia de miocardio, perforación gastrointestinal, hepatitis, hemorragia y crisis hipertensiva/hipertensión. Hasta el 80% de los pacientes tratados con inhibidores multiquinasa tienen reacciones adversas cutáneas, siendo la más frecuente la reacción cutánea mano-pie (5).

El PG asociado a sorafenib no se ha descrito en la literatura científica. Sin embargo, hay casos de PG para otros inhibidores de la tirosina quinasa. Una revisión sistemática de casos publicados encontró 15 casos (8 casos asociados con sunitinib, 2 con imatinib, 2 con ibrutinib, 1 con gefitinib, 1 con pazopanib y otro con dabrafenib y trametinib). La media de edad fue de 65,7 años (rango: 47-80) y el 75% eran hombres. El tiempo medio desde el inicio del fármaco hasta la aparición del PG fue de 5,6 meses (rango: 6 días a 18 meses). En 14 casos se suspendió el fármaco y en un caso se redujo la dosis. Todos los pacientes se recuperaron después de un tiempo medio de 3,1 meses (6). En el caso que se describe, el PG apareció a los 4 meses de inicio

del sorafenib y el paciente se recuperó a los 5 meses de suspenderlo.

El mecanismo de la asociación de PG e inhibidores de la tirosina quinasa es desconocido. En el caso del sunitinib, se ha propuesto que la inhibición simultánea de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y del receptor del factor de células madre (c-KIT), en pacientes predispuestos, puede comprometer la supervivencia de las células endoteliales y la posterior reparación capilar, dando como resultado la formación de placas necróticas con infiltración neutrofílica. La supresión de las señales anti-apoptosis lleva a la apoptosis de los queratinocitos basales. El sunitinib promueve la liberación de citoquinas, el reclutamiento de leucocitos y la permeabilidad vascular. Todo esto facilita la migración de los neutrófilos desde la sangre a los tejidos; lo que puede contribuir al desarrollo del PG (6).

Por otra parte, en la base de datos de farmacovigilancia de la EMA (EudraVigilance) hay registrados tres casos de sorafenib y PG. En dos pacientes el cuadro mejoró con la retirada del fármaco (uno llegó a resolverse por completo). La latencia hasta la aparición del PG fue de 2 y 4 meses en dos casos y en el tercer caso se desconoce.

Hasta la fecha, no se ha publicado ningún caso de PG con sorafenib y el mayor número de casos publicados de PG asociados con los inhibidores de la tirosina quinasa son con sunitinib. Dado que el espectro de inhibición de ambos fármacos se superpone para las siguientes moléculas diana: VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , c-KIT y receptor de la tirosina quinasa 3 tipo Fms (FLT3) (7), llama la atención que no se conozcan más casos con sorafenib.

En conclusión, PG es una reacción adversa conocida y reversible para sunitinib, fármaco que comparte mecanismo de acción con el sorafenib por lo que, aunque de momento no se ha establecido una relación causal entre PG y sorafenib, los profesionales sanitarios deben tener en cuenta esta posible asociación.

Bibliografía

1. Maronese CA, Pimentel MA, Li MM, Genovese G, Ortega-Loayza AG, Marzano AV. Pyoderma Gangrenosum: An Updated Literature Review on Established and Emerging Pharmacological Treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(5):615-634. doi: 10.1007/s40257-022-00699-8
2. George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(3):224-228. doi: 10.7861/clinmedicine.19-3-224
3. Sevimli Dikicier B. Pyoderma Gangrenosum Associated with Sunitinib: A Case Report. *Adv Skin Wound Care*. 2019;32(9):427-429. doi: 10.1097/01.ASW.0000577128.03996.95
4. Wu, BC, Patel, ED, y Ortega-Loayza, AG. Pioderma gangrenoso inducida por fármacos: un modelo para comprender la patogénesis del pioderma gangrenoso. *Br J Dermatol*. (2017) 177:72-83. doi: 10.1111/bjd.15193
5. Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol* 2009; 161:1045-1051
6. Khoshnam-Rad N, Gheymati A, Jahangard-Rafsanjani Z. Tyrosine kinase inhibitors-associated pyoderma gangrenosum, a systematic review of published case reports. *Anticancer Drugs*. 2022 Jan 1;33(1):e1-e8. doi: 10.1097/CAD.0000000000001140.
7. Fichas técnicas de Nexavar® (sorafenib) y Sutent® (sunitinib) accesible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Hipertrichosis generalizada en lactantes debido a la exposición a Minoxidil tópico.

LA Unidad de Farmacovigilancia ha tenido conocimiento de un caso de hipertrichosis generalizada grave en un lactante después del contacto accidental con minoxidilo tópico, utilizado por su padre como tratamiento para la calvicie.

Caso

Se trata de un lactante de 4 meses que fue remitido al Servicio de Pediatría de un hos-

pital por un aumento progresivo del vello corporal (muslos, piernas, espalda) desde hacía 2 meses. No recibía ningún tratamiento. Posteriormente, fue derivado a un segundo hospital para descartar un tumor productor de hormonas. Tenía buena salud, peso normal y genitales externos normales. Las pruebas de laboratorio (incluidos los niveles hormonales), ecografía abdominopélvica, ecografía testicular y la resonancia magnética abdominal fueron normales. La familia no recibía ningún medicamento, excepto su padre, que había estado usando minoxidil 5% tópico durante 2 meses (dos veces al día) y finasterida oral diaria para tratar su alopecia de patrón masculino.

El lactante fue controlado durante 1 año en consultas de endocrinología pediátrica. Después de que el padre suspendiera el tratamiento con minoxidil, se observó una mejora progresiva de la hipertrichosis hasta

su completa resolución. En la última consulta a los 16 meses de edad, su examen físico era normal.

Comentario

El minoxidil cuando se administra vía oral es un potente vasodilatador utilizado para tratar la hipertensión refractaria grave. En dermatología, es aplicado tópicamente para tratar la alopecia androgénica. Las reacciones adversas más frecuentes de su uso tópico son de naturaleza dermatológica (prurito, dermatitis, sequedad, irritación cutánea, eccema). También se ha descrito hipertrichosis en áreas cercanas a la aplicación (principalmente en la cara) e incluso a distancia, que podría ser debida a la absorción sistémica del minoxidil combinada con una hipersensibilidad folicular al fármaco (1). Esta hipertrichosis parece ser dosis-dependiente, ya que es más frecuen-

te cuando se utilizan concentraciones al 5% o mayores.

Los niños tienen una piel más permeable que los adultos y, por tanto, tienen mayor capacidad de absorber fármacos administrados vía tópica, debido principalmente a que su estrato corneo es más delgado y a que tienen mayor proporción de superficie/peso corporal.

Una búsqueda bibliográfica ha encontrado 7 casos similares al descrito. 4 casos eran niñas. Ningún caso presentaba enfermedades endocrinológicas y no recibían tratamiento farmacológico. La hipertrichosis generalizada aparecía entre 1 y 6 meses después de que el padre hubiera iniciado tratamiento con minoxidil tópico para su calvicie y desaparecía tras 4 -6 meses de la suspensión (tabla 1). En 6 casos, la concentración del minoxidil era al 5% y en un caso al 7%.

La hipertrichosis podría haberse desarrollado por el contacto piel con piel con el padre o mediante fómites. Por este motivo, dado el uso generalizado del minoxidil tópico, ante una hipertrichosis generalizada de nueva aparición en un recién nacido es importante realizar una adecuada anamnesis preguntando por la posible exposición a fármacos.

Tabla 1. Casos publicados de hipertrichosis generalizada en lactantes debido al contacto con minoxidil tópico.

Autor, año	Sexo/Edad (meses)	Latencia* (meses)	Localización de la hipertrichosis	Tiempo hasta la resolución (meses)
Farsani TT, 2014	F/9	2**	Cara, extremidades, tronco	4
Rica Echevarría I, 2020	F/9	2	Piernas, brazos, cara, espalda	6
Rica Echevarría I, 2020	F/7	4	Extremidades, cara, espalda	5
Macias Reyes MJ, 2022	F/3	1	Brazos, piernas y cara	5
Muñoz Cruzado R, 2022	D/7	meses	En raíz de miembros	meses
Berrade Zubiri S, 2022	M/7	1	Espalda, piernas y muslos	-
Maltoni G, 2023	M/12	6	Cara, extremidades, tronco	6

D: desconocido.

* Tiempo desde el inicio del minoxidil tópico por el padre hasta la aparición de la hipertrichosis en el lactante.

** El abuelo se aplicaba el minoxidil.

Bibliografía

- Peluso AM, Misciali C, Vincenzi C, Tosti A. Diffuse hypertrichosis during treatment with 5% topical minoxidil. Br J Dermatol. 1997;136(1):118-20
- Farsani TT, Kane MJ, Kane KS. Piggyback-acquired hypertrichosis. Pediatr Dermatol. 2014;31(4):520-2. doi: 10.1111/pde.12329
- Rica Echevarría I, García Del Monte J, Delgado Rubio A, Arcangeli F, Lotti T. Severe hypertrichosis in infants due to transdermic exposure to 5% and 7% topical minoxidil. Dermatol Ther. 2020;33(6):e14230. doi: 10.1111/dth.14230
- Macias MJ, Lust NM, Quintana A. Generalized hypertrichosis in a newborn due to topical contact with minoxidil. Piel. Formación Continuada en Dermatología 2022;37(10):e58-59
- Muñoz-Cruzado A, Ramos A, Extraviz A, et al. Hipertrichosis en el lactante. Poster 68 congreso AEP. Palma de Mallorca. Junio 2022
- Berrade Zubiri S, Elcano L, González N, et al. Lenzetto® y Minoxidil®: dos fármacos de uso tópico en adultos que pueden provocar efectos adversos en niños. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13(Suppl 2). 275-76
- Maltoni G, Cedirian S, Scozzarella A, et al. A child with generalized hypertrichosis due to secondary topical minoxidil exposure. Pediatr Dermatol. 2023;40(4):753-754. doi: 10.1111/pde.15329

Nirsevimab: inmunización frente a virus respiratorio sincitial.

RECIENTEMENTE se ha autorizado un anticuerpo monoclonal humanizado, nirsevimab, frente a virus respiratorio sincitial (VRS) que neutraliza, tanto al VRS-A como al VRS-B. Presenta un buen perfil de eficacia y seguridad.

De acuerdo con la ficha técnica del nirsevimab, en los ensayos clínicos controlados, la reacción adversa más frecuente fue la erupción (0,7%) que se produjo en los 14 días posteriores a la dosis. La mayoría de los casos fueron de intensidad leve a moderada. Además, se notificaron pirexia y reacciones en el lugar de la inyección en una tasa de 0,5% y 0,3% dentro de los 7 días posteriores a la dosis, respectivamente.

Sin embargo, debido a que su seguridad a largo plazo es desconocida, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), va a llevar a cabo un seguimiento estrecho del fármaco con el

fin de identificar y evaluar rápidamente las posibles reacciones adversas asociadas a nirsevimab que se pudieran producir en la fase post-autorización. Por este motivo, se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a este medicamento a la Unidad de Farmacovigilancia de Euskadi.

Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad: recomendaciones del PRAC


S EÑALES de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de la Agencia Europea de Medicamentos. La lista completa se puede consultar en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Estatinas - Miastenia grave	Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes. La estatina debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.
Acetazolamida- Derrame/desprendimiento coroideo	Se han notificado casos de derrame/desprendimiento coroideo después del uso de acetazolamida. Los síntomas incluyen la aparición aguda de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y se producen en las horas siguientes al inicio del tratamiento con acetazolamida.
Olaparib -Daño hepatocelular y hepatitis	Se han notificado casos de hepatotoxicidad en pacientes tratados con olaparib. Si aparecen síntomas o signos clínicos que sugieran hepatotoxicidad, se debe realizar una evaluación clínica inmediata del paciente y una medición de las pruebas de la función hepática


Registro de alertas de RAM en Osabide Global

Los enlaces a los videos explicativos (euskera, castellano) del procedimiento de registro y notificación de RAM en Osabide Global son:



Medikamentuek ustez eragindako kontrako erreakziok Osabide Globalen bidez jakinaraztea

[https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK/Formaci%C3%B3n/Medikamentuek ustez eragindako kontrako erreakziok Osabide Globalen bidez jakinaraztea.mp4](https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK/Formaci%C3%B3n/Medikamentuek%20ustez%20eragindako%20kontrako%20erreakzioak%20Osabide%20Globalen%20bidez%20jakinaraztea.mp4)



Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos desde Osabide Global

[https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK/Formaci%C3%B3n/Notificaci%C3%B3n de sospechas de las reacciones adversas a medicamentos a trav%C3%A9s de Osabide Global.mp4](https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK/Formaci%C3%B3n/Notificaci%C3%B3n%20de%20sospechas%20de%20las%20reacciones%20adversas%20a%20medicamentos%20a%20trav%C3%A9s%20de%20Osabide%20Global.mp4)

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la

Unidad de Farmacovigilancia



94 400 7070



94 400 7103



farmacovigilancia@osakidetza.eus

Comité Editorial:

Jon Iñaki Betolaza
Iñigo Aizpurua,
Montserrat Garcia
Itziar Albizua
Ramón Saracho
Jesús Fernández de Mendiola
Pilar Manrique

Depósito Legal BI-2154-07



EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de farmacia



Aurkibidea

Emakumeek sarriago izaten al dituzte sendagaiek eragindako ondorio kaltegarriak gizonek baino?

Medikamentuei buruzko oharra

- Sorafenibari lotutako poiderma gangrenaduna: ondorio kaltegarri ezezaguna.
- Bularreko haurren hipertrikosi orokorra, minoxidil topikoaren eraginpean egotearen ondoriozkoa.
- Nirsevimaba: arnas birus sintzitalaren aurkako immunizazioa.

Fitxa teknikoak eguneratzea, segurtasun-arrazoiak direla eta. Farmakozainketako arriskuen ebaluaziorako europako batzordearen (FAEEB) gomendioak.

Emakumeek sarriago izaten al dituzte sendagaiek eragindako ondorio kaltegarriak gizonek baino?

LITERATURA zientifikoaren arabera, AEBn eta Europan sendagaiek eragindako ondorio kaltegarriak (SEOK) ospitaleratzeen % 17a ere eragiten dituzte (1), eta horrek kostu ekonomikoa handia du. Beraz, garrantzitsua da jakitea zerk eragiten dituen SEOKak, horrek aukera emango baitu erreakzio horiek gutxitzeko eta tratamenduak optimizatzeko.

Zenbait ikerketak iradokitakoaren arabera, farmako batzuen kasuan, emakume izatea arrisku-faktorea da SEOKak jasateko. Konbultsioen aurkako farmakoei eta SEOKei buruzko azterketa sistematiko bat (28 azterlan) eta metanalisi bat (7 azterlan) egin ziren 223.209 pazientekin, eta hor ikusi zuten emakumeek joera handiagoa zutela gizonek baino larrazaleko SEOKak izateko (OR 1,76; % 95eko KT 1,55-1,99). Alderik handienak lamotriginarekin (OR 2,17; % 95eko KT 1,53-3,08) eta karbamazepinarekin (OR 1,63; % 95eko KT 1,02-2,60) tratatutako pazienteetan ikusi ziren (2). Beste azterlan batean, tratamendu onkologikoarekin lotutako SEOKak aztertu ziren 202 saiakuntza klinikotan sartutako 23.296 pazientetan 1980 eta 2019 bitartean, sexuaren arabera tumore espezifikoei buruzko saiakuntzak (bularreko eta prostatak tumoreei buruzko saiakuntzak, adibidez)

alde batera utzita, eta azterlan horrek erakutsi zuen emakumeek % 34ko arrisku handiagoa zutela gizonek baino SEOK larriak izateko (OR = 1,34; % 95eko KT 1,27-1,42). Alde hori are nabarmenagoa izan zen immunoterapia jasotzen zuten pazienteen artean; izan ere, emakumeek % 49ko arrisku handiagoa izan zuten gizonek baino SEOK larriak izateko (OR = 1,49; % 95eko KT 1,24-1,78) (3).

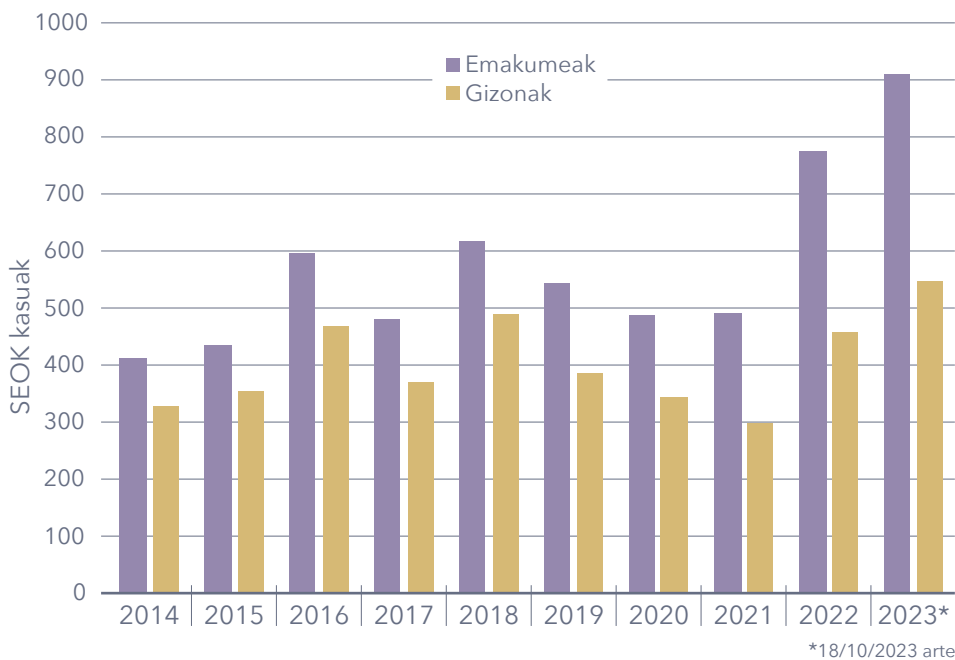
Ezaguna da emakume izatea farmakoei lotutako Torsade de Pointes garatzeko arrisku-faktore bat dela (4). Gainera, metanalisi batek erakutsi zuen tiazolidinedionak luzaroan erabiltzeak haustura-arriskua bikoiztu egiten zuela 2 motako diabetesa zuten emakumeen artean (OR 2,23; % 5eko KT 1,65-3,01), baina ez gizonen artean (OR 1,00; % 95eko KT 0,73-1,39) (5).

Farmakozainketako datu-baseetan egindako azterlanek ere erakusten dute aldeak daudela SEOKen jakinarazpenetan sexuaren arabera. Adibidez, Herbehereetako Lared farmakozainketa-zentroan egindako azterlan batek serotoninaren birkaptazioaren inhibitzaile selektiboak (SBIS) jakinarazitako SEOKak ebaluatu zituen eta, haren arabera, jakinarazitako hamasei SEOK ezberdin ohikoagoak izan ziren emakumeetan,

gizonetan baino. Zehazki, hauetan ikusi ziren lotura estuenak: alopezia; purpura; pisua handitzea; artralgia; ikusmen lausoa; palpazioak, eta aho lehorra (6).

2013an, zolpidem merkaturatu zutenetik hogeit urtera, FDAk ohar bat bidali zuen emakumeentzako dosia jaitea gomendatuz, hura kontsumitu eta hurrengo goizean adi egoteko eta kontzentratzeko gaitasunean gizonek baino nahasmendu gehiago baitzituzten, ibilgailuak gidatzeko arretaren gaineko ondorioak barne (7). Hura ez da kasu bakarra: 1997tik 2000ra bitartean Estatu Batuetako merkaturatik erretiratutako hamar sendagaitik zortzik arrisku handiagoa zuten emakumeentzat (8).

Azterlan batek identifikatu zuen 25 farmakotan, gizonen eta emakumeen arteko erantzun terapeutikoan edo segurtasun-profilean atzemandako aldeak gutxienez parametro farmakozinetiko batean egindako % 50etik gorako aldaketak azal ditzakeela (parametroa: kontzentrazio plasmatikoa maximoa [C_{max}], kurbaren azpiko azalera [AUC] edo argitzea [CL]). Ikusitako joeraren arabera, emakumeek farmakoekiko esposizio handiagoa zuten gizonek baino (AUC handiagoa, C_{max} handiagoa eta CL txikiagoa) (9).



1.Figura. EAEko Farmakozainketako Unitatean jasotako gizonen eta emakumeen SEOK-en bilakaera azken 10 urteetan

Gainera, gizonen eta emakumeen arteko desberdintasun batzuk faktore sozialekin eta bizi-estiloarekin (adibidez, tabakismoa eta substantzien abusua), arreta medikoaren eskuragarritasunarekin eta sexuak baldintzatutako epidemiologia duten gaixotasunekin ere (adibidez, hezueria, osteoporosia) lotuta egon daitezke. Eragina izan dezaketen beste faktore batzuk: tratamenduarekiko atxikidura; sexuaren arabera farmako espezifikoak erabiltzea (adibidez, ahotiko antisorgailuak eta hormona bidezko terapia), eta pazienteek hartzen dituzten farmakoen kopurua (emakumeek polifarmaziarako joera handiagoa dute, eta horrek sendagaien interakzioen ondoriozko SEOKen arriskua areagotzen du) (8).

EAEko Farmakozainketako Unitatean, azken hamar urteetan, SEOK susmoen 19.781 kasu jaso dira (Covid-19 aren aurkako txertoak eta sexua ezezaguna zuten kasuak baztertuta), eta horietatik 13.111 (% 66) emakumeenak dira. Hala ere, SEOKlarrien proportzioa handiagoa izan da gizonetan (% 35,7 gizonetan eta % 22,1 emakumeetan). Eraitza hori bat dator farmakozainketako datu-baseetan egindako beste azterlan batzuekin. VigiBase® OMERen farmakozainketako datu-basean azterlan bat egin zen SEOKen jakinarazpenetan gizonen eta emakumeen artean zeuden aldeak ebaluatzeko. Bada, azterlan haren arabera, SEOKen 15.069.370 kasutik 9.056.566 (% 60,1) emakumeenak ziren. Gainera, kasu larriak

eta hilgarriak ohikoagoak ziren gizonen artean (10). Horren arrazoia izan liteke emakumeek gehiago jotzen dutela arreta medikoko zerbitzuetara eta, beraz, larriak izan aurretik helduko litzaiekeela SEOKei.

Laburbilduz, datu horiek guztiek adierazten dute emakumeek maizago dituztela SEOKak gizonek baino. Hala ere, azterketa gehiago behar dira SEOKak prebenitzeko edo minimizatzen helburuarekin farmakoen preskripzioan sexuaren araberako doikuntza kontuan hartzeko.

Bibliografia:

1. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf.* 2015;38(5):437-53. doi: 10.1007/s40264-015-0281-0.
2. Alfares I, Javaid MS, Chen Z, Anderson A, Antonic-Baker A, Kwan P. Sex Differences in the Risk of Cutaneous Adverse Drug Reactions Induced by Antiseizure Medications: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs.* 2021;35(2):161-176. doi: 10.1007/s40263-021-00794-0.
3. Unger JM, Vaidya R, Albain KS, LeBlanc M, et al. Sex Differences in Risk of Severe Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy, Targeted Therapy, or Chemotherapy in Cancer Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2022;40:1474-1486. doi: 10.1200/JCO.21.02377.

4. Drici MD, Clément N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Saf.* 2001;24(8):575-85. doi: 10.2165/00002018-200124080-000023.
5. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180(1):32-9. doi: 10.1503/cmaj.080486.
6. Ekhart C, van Hunsel F, Scholl J, de Vries S, van Puijenbroek E. Sex Differences in Reported Adverse Drug Reactions of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Drug Saf.* 2018;41(7):677-683. doi: 10.1007/s40264-018-0646-2.
7. FDA Drug Safety Communication: Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist)
8. Lacroix C, Maurier A, Largeau B, Destere A, Thillard EM, Drici M, Micallef J, Jonville-Bera AP. Sex differences in adverse drug reactions: Are women more impacted? *Therapie.* 2023;78(2):175-188. doi: 10.1016/j.therap.2022.10.002.
9. Oi Yan Chan J, Moullet M, Williamson B, Arends RH, Pilla Reddy V. Harnessing Clinical Trial and Real-World Data Towards an Understanding of Sex Effects on Drug Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy. *Front Pharmacol.* 2022;13:874606. doi: 10.3389/fphar.2022.874606.
10. Watson S, Caster O, Rochon PA, den Ruijter H. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine.* 2019;17:100188. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.10.001

Medikamentuei buruzko oharrak

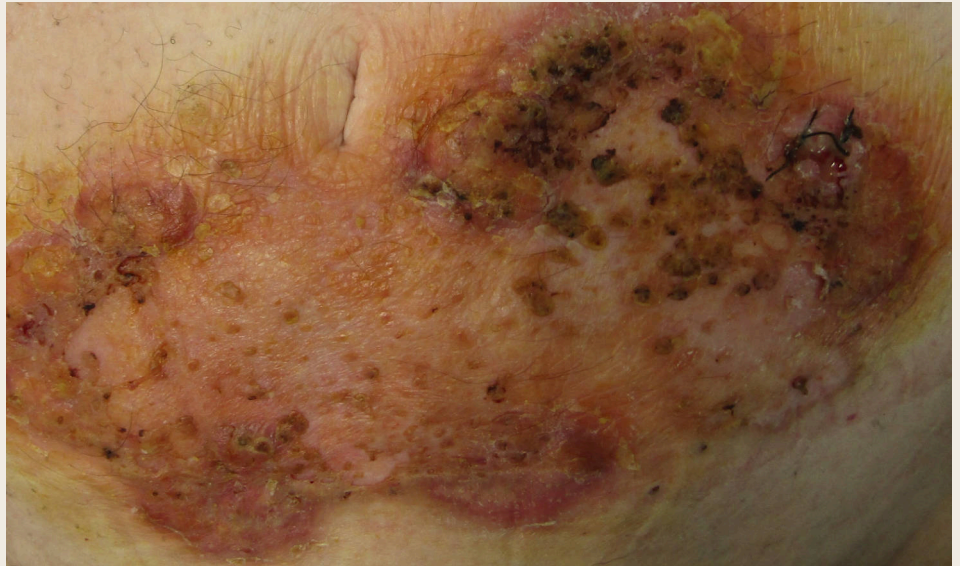
Sorafenibari lotutako pioderma gangrenaduna: ondorio kaltegarri ezezaguna.

FARMAKOZAINKETAKO Unitatean, sorafenibari lotutako pioderma gangrenadunaren kasu bat jaso da, hepatokartzinoma aurreratua duen paziente bati dagokiona.

Kasua

64 urteko gizonezko baten kasua da. Pazientearen aurrekariak: hipertentsioa, jatorri enolikoko zirrosia. 2017ko azaroan, hepatokartzinoma multizentriko operaezina diagnostikatu zioten, eta 2020ra arte hiru kimioenbolizazioarekin tratatu zuten. 2020ko uztailean, tratamendu lokalak hartzen hasi zen, eta, 2020ko uztailearen 29an, sorafeniba hartzeko tratamendua hasi zuen (sorafenib 400 mg/12 ordu). Ohiko tratamendua: furosemida 40 mg/24 ordu, espirolaktona 100 mg/24 ordu, lorazepam 1 mg/24 ordu.

2020ko azaroan, Dermatologiako Zerbitzura bideratu zuten, lesio zarakartsu eta ultzeradun bat zuelako eskuineko masailean, eta antzeko beste bat zilbor azpiko aldean. Lesio horiek ahotiko doxiziklinarekin eta azido fusidiko topikoarekin tratatu zizkieten. Hasiera batean lesioak hobetu egin ziren baina 2021eko uztailean eta azaroan berriz agertu zitzaizkion, kultiboa egin zitzaion eta positibo eman zuen *morganella morganii* bakterioan, eta gero *streptococcus anginosus* bakterioan eta antibiotikoekin tratatu ziren. 2022ko abuztuan, ikusi zen zilbor azpiko lesio ultzeraduna pixkanaka haziz joan zela, 18x11 cm izateraino, erdialdean zona atrofikoago bat zuela, eta ertza, berriz, goratua, gorria eta zarakartsua (1. irudia). Kultiboak negatiboak izan ziren. Pioderma gangrenaduna zelako uste klinikoarekin, larruazaleko biopsia bat egin zitzaion, baina ez zuen gaizotasun zantzurik erakutsi. Prednisonarekin tratatzen hasi zen: 30 mg eguneko.



1. Irudia. Zilbor azpiko lesio ultzeraduna.

Azaleko ultzerarako beste kausa posibleren ezean, hala nola infekzioak, baskulitisa edo neoplasia, ultzerak agertzearen eta sorafenib-tratamendua hastearen artean korrelazioa zegoela kontuan hartuta, farmako horrek lesioak eragin zituela izan zen susmoa, eta, beraz, 2023ko abuztuaren 3an tratamendua eten egin zen. Gainera, 2022ko uztailean egindako OTA batean, hepatokartzinomaren progresioa objektibatu zen.

2022ko abuztuaren 23an, lesioak hobetu zirela ikusi zen, eta horrek aukera eman zuen prednisona gutxituz joateko. 2023ko urtarrilaren 31n, hondar-orbain bat baino ez zuen, aktibitate-zantzurik gabea, eta, beraz, alta eman zioten Dermatologiako Zerbitzuan.

Iruzkina

Pioderma gangrenaduna (PG) larruazalaren gaixotasun inflamatorio bat da, ezohikoa, dermatosi neutrofilikoen barruan sartzen dena. Gehienetan, papulak edo pustulak agertzen dira hasieran, azkar batean azaleko ultzera mingarriak bihurtzen direnak, eta ultzera horiek ertz eritemato-biolazeoak dituzte (1). Oraingoan, ez dago PGa diagnostikatzeko irizpide kliniko edo patologikorik balioztaturik edo ezarririk. Beraz, diagnostikoa egiteko, historia klinikoa, aurkezpen klinikoa, beste kausa posible batzuen bazterketa eta aurkikuntza histopatologikoak hartzen dira oinarritzat (2).

Kasuen ia erdietan, PGa tartean dagoen gaixotasun batekin lotzen da, eta gaixotasun ohikoenak hesteetako gaixotasun

inflamatorioa, artritis erreumatoidea, sindrome mielodisplasiakoa eta neoplasia hematologikoak dira (3). Gainera, farmako batzuekin lotutako PG kasuak ere izan dira, hala nola propiltiouraziloarekin, granulozitokolonien estimulazio-faktorearekin, tirosina kinasaren inhibitzaileekin eta TNF- α -ren inhibitzaileekin lotutakoak (4).

Sorafeniba inhibitzaile multikinasa bat da, propietate antiproliferatiboak eta antiangiogenikoak dituena. Kartzinoma hepatozelularerako, giltzurrun-zelulen kartzinomarako eta tiroideko tumore diferentziaturako gomendatzen da. Hauek dira ondorio kaltegarri ohikoenak: beherakoa, nekea, alopezia eta infekzioa. Erreakzio larrien artean, hauek nabarmentzen dira: miokardioko infartu edo iskemia, urdail-hesteetako zulaketa, hepatitis, odoljariora eta krisi hipertentsiboa edo hipertentsioa. Inhibitzaile multikinasekin tratatutako pazienteen % 80k larruazaleko ondorio kaltegarriak dituzte, eta ohikoena eskuoinen larruazaleko erreakzioa da (5).

Sorafenibari lotutako PGa ez da aipatzen literatura zientifikoan. Hala ere, badira tirosina kinasaren beste inhibitzaile batzuei lotutako PG kasuak. Argitaratutako kasuen berrikusketa sistematiko batean, hamabost kasu atzeman ziren (zortzi kasu sunitinibarekin lotuak, bi imatinibarekin, bi ibrutinibarekin, bat gefitinibarekin, bat pazopanibarekin eta beste bat dabrafenib eta trametinibarekin). Batez besteko adina 65,7 urte izan zen (47-80 urteko tartearan

barruan), eta % 75 gizonak ziren. Farmakoa hartzen hasi zenetik PGa agertu arteko batez besteko denbora 5,6 hilekoa izan zen (6 egunen eta 18 hilen tartean) Hamalau kasutan utzi egin zitzaion farmakoa hartzeari, eta kasu batean dosia murriztu zen. Paziente guztiak batez beste 3,1 hil igaro ondoren etorri ziren beren onera (6). Hemen azaldu den kasuan, sorafeniba hartzen hasi eta lau hilera agertu zen PGa, eta hura hartzeari utzi eta bost hilera osatu zen pazienteak.

Ez da ezaguna PGa eta tirosina kinasaren inhibitzaileak nola elkartzen diren. Sunitinibaren kasuan, proposatu da plaketetik eratorritako hazkunde-faktorearen hartzaileak (PDGFR), hazkunde endotelial baskularraren faktorearen hartzaileak (VEGFR) eta zelula amen faktorearen hartzailea (c-KIT), aldi berean inhibitzaileak kolokan jar ditzakeela gaixotzeko joera duten pazienteengan zelula endotelialen bizia eta ondorengo konponketa kapilarra, eta, horren ondorioz, infiltrazio neutrofilikoa duten plaka nekrotikoak sor daitezkeela. Apoptosiaren aurkako seinaleak kentzeak keratinozito basalen apoptosia eragiten du. Sunitinibak zitokinak askatzea, leukozitoak errekrutatzea eta iragazkortasun baskularra sustatzen ditu. Horrek guztiak neutrofiloak odoletik ehunetara aldatzea errazten du, eta horrek PGa garatzen lagun dezake (6).

Bestalde, EMAren farmakozainketako datu-basean (EudraVigilance) sorafenibaren eta

PGaren hiru kasu daude erregistratuta. Bi pazientek hobera egin zuten farmakoa kenduta (bat guztiz sendatu zen). GPA bi hilera agertu zen kasu batean, eta lau hilera beste batean, eta hirugarren kasuan ezezaguna da.

Orain arte, ez da sorafeniba duen PG kasurik argitaratu, eta argitaratutako tirosina kinasaren inhibitzaileekin lotutako PG kasu gehienak sunitinibarekin dira. Bi farmakoen inhibitzio-espektra itu-molekula hauetarako gainjartzen da: VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , c-KIT eta 3 Fms motako tirosina kinasaren hartzailea (FLT3) (7); beraz, harrigarria da kasu gehiagoren berri ez izatea sorafenibarekin.

Laburbilduz, oraingoz PGaren eta sorafenibaren artean kausazko erlaziorik ezarri ez bada ere, osasun-langileek kontuan hartu behar dute ustezko lotura hori. Izan ere, PGa sunitinibaren kontrako erreakzio ezaguna da, senda daitekeena, eta sunitinib eta sorafenib farmakoen ekintza-mekanismoa bat bera da.

Bibliografia

1. Maronese CA, Pimentel MA, Li MM, Genovese G, Ortega-Loayza AG, Marzano AV. Pyoderma Gangrenosum: An Updated Literature Review on Established and Emerging Pharmacological Treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(5):615-634. doi: 10.1007/s40257-022-00699-8

- George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(3):224-228. doi: 10.7861/clinmedicine.19-3-224
- Sevimli Dikicier B. Pyoderma Gangrenosum Associated with Sunitinib: A Case Report. *Adv Skin Wound Care*. 2019;32(9):427-429. doi: 10.1097/01.ASW.0000577128.03996.95
- Wu, BC, Patel, ED, y Ortega-Loayza, AG. Pioderma gangrenoso inducida por fármacos: un modelo para comprender la patogénesis del pioderma gangrenoso. *Br J Dermatol*. (2017) 177:72-83. doi: 10.1111/bjd.15193
- Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol* 2009; 161:1045-1051
- Khoshnam-Rad N, Gheymati A, Jahangard-Rafsanjani Z. Tyrosine kinase inhibitors-associated pyoderma gangrenosum, a systematic review of published case reports. *Anticancer Drugs*. 2022 Jan 1;33(1):e1-e8. doi: 10.1097/CAD.0000000000001140.
- Fichas técnicas de Nexavar® (sorafenib) y Sutent® (sunitinib) accesible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Bularreko haurren hipertrikosi orokorra, minoxidil topikoaren eraginpean egotearen ondoriozkoa.

FARMAKOZAINKETAKO Unitateak jakin du bularreko haur batek hipertrikosi orokor larria izan duela istripuz haren aitak ez burusoiltzeko erabiltzen zuen minoxidilo topikoaren eraginpean egon ondoren.

Kasua

4 hilabeteko bularreko haur bat da, eta ospitale bateko Pediatria Zerbitzura bidali

zuten, bi hilabetetik gorputzean (izterretan, zangoetan, bizkarrean) gero eta ile gehiago ateratzen ari zitzaiolako. Ez zuen inolako tratamendurik hartzen. Ondoren, beste ospitale batera eraman zuten, hormonak sortzen zituen tumore bat ote zuen baztertzeko. Osasuntsu zegoen, pisu normala zuen, eta kanpoko genitalak ere normalak ziren. Laborategiko probak (hormona-mailak barne), ekografia abdominopelbikoa, barrabilen ekografia eta erresonantzia magnetiko abdominala normal ateratu ziren. Familian ez zuen inork sendagairik hartzen, aitak izan ezik: aita gizonen alopezia tratatzeko % 5eko minoxidil topikoa erabiltzen aritu zen bi hilabetez (egunean bi aldiz) eta baita ahotik hartzeko finasterida ere egunero.

Bularreko haurra, urtebetez, endokrinologia pediatrikoko kontsultetara eraman zuten jarraipena egiteko. Aitak

minoxidil bidezko tratamendua eten ondoren, hipertrikosia pixkanaka hobetu zela ikusi zen erabat sendatu arte. Azken kontsultan, 16 hilabete zituela, azterketa fisikoa normala izan zen.

Iruzkina

Minoxidila, ahotik hartzen denean, hodi-zabaltzaile indartsua da, hipertentsio errefraktario larria tratatzeko erabiltzen dena. Dermatologian, zuzenean azalean aplikatuta erabiltzen da, alopezia androgenikoa tratatzeko. Erabilera topikoaren ondorioz kalte ohikoak dermatologikoak dira (azkura, dermatitisa, lehortasuna, azalaren narritadura, ekzema). Hipertrikosia deskribatu da minoxidil aplikatzen den tokitik hurbil dauden aldeetan (batez ere, aurpegian), eta baita urrutiago daudenetan ere, eta litekeena da minoxidilaren absortzio

sistemikoaren eta farmakoarekiko hipersentikortasun folikularraren konbinazioaren ondorio izatea hori (1). Badirudi hipertrikosi hori dosiaren araberakoa dela, sarriago agertzen baita % 5eko kontzentrazioak edo handiagoak erabiltzen direnean.

Haurrek larruzal iragazkorragoa dute helduek baino, eta, beraz, gaitasun handiagoa dute bide topikotik emandako farmakoak xurgatzeko, geruza korneoa meheagoa dutelako eta gorputzaren gainazalaren/pisuaren proportzio handiagoa dutelako batez ere.

Bibliografian bilaketa eginda, azal dutakoaren antzeko zazpi kasu aurkitu dira. Lau kasu neskenak ziren. Ez zuten gaixotasun endokrinologikorik, eta ez zuten tratamendu farmakologikorik hartzen kasu bakar batean ere ez. Hipertrikosi orokorra aitak alopeziaren kontra minoxidil topikoaren bidezko tratamendua hasi eta 1-6 hilera agertzen zen, eta tratamendua eten eta 4-6 hilera desagertzen zen (1. taula). Sei kasutan, minoxidilaren kontzentrazioa % 5ekoa zen, eta, kasu batean, % 7koa.

Hipertrikosia aitaren larruzala ukitzeagatik ager zitekeen, edo fomiteen bidez. Horregatik, jaioberri batean berriro hipertrikosi orokorra agertuz gero, garrantzitsua da anamnesi egoki bat egitea eta farmakoekiko esposizioaz galdetzea, minoxidil topikoaren erabilera oso hedatuta bait dago.

1. taula. Argitaratu diren hipertrikosi orokorraren kasuak, minoxidil topikoaren eraginpean egoteagatik bularreko haurretan izandakoak.

Autorea, urtea	Sexua/Adina (hila-beteak)	Latentzia* (hila-beteak)	Hipertrikosiaren kokapena	Sendatu arteko denbora (hila-beteak)
Farsani TT, 2014	F/9	2**	Aurpegia, gorputz-adarrak, enborra	4
Rica Echevarría I, 2020	F/9	2	Zangoak, besoak, aurpegia, bizkarra	6
Rica Echevarría I, 2020	F/7	4	Gorputz-adarrak, aurpegia, bizkarra	5
Macias Reyes MJ, 2022	F/3	1	Besoak, zangoak eta aurpegia	5
Muñoz Cruzado R, 2022	D/7	zenbait hilabete	Gorputz-adarren erroetan	zenbait hilabete
Berrade Zubiri S, 2022	M/7	1	Bizkarra, zangoak eta izterrak	-
Maltoni G, 2023	M/12	6	Aurpegia, gorputz-adarrak, enborra	6

D: ezezaguna.

* Aita minoxidil topikoa hartzen hasten denetik bularreko haurretan hipertrikosia agertu arteko denbora.

** Aitonak hartzen zuen minoxidila.

Bibliografia

- Peluso AM, Misciali C, Vincenzi C, Tosti A. Diffuse hypertrichosis during treatment with 5% topical minoxidil. *Br J Dermatol.* 1997;136(1):118-20
- Farsani TT, Kane MJ, Kane KS. Piggyback-acquired hypertrichosis. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(4):520-2. doi: 10.1111/pde.12329
- Rica Echevarría I, García Del Monte J, Delgado Rubio A, Arcangeli F, Lotti T. Severe hypertrichosis in infants due to transdermic exposure to 5% and 7% topical minoxidil. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14230. doi: 10.1111/dth.14230
- Macias MJ, Lust NM, Quintana A. Generalized hypertrichosis in a newborn due to topical contact with minoxidil. *Piel. Formación Continuada en Dermatología* 2022;37(10):e58-59
- Muñoz-Cruzado A, Ramos A, Extraviz A, et al. Hipertrichosis en el lactante. Poster 68 congreso AEP. Palma de Mallorca. Junio 2022
- Berrade Zubiri S, Elcano L, González N, et al. Lenzetto® y Minoxidil®: dos fármacos de uso tópico en adultos que pueden provocar efectos adversos en niños. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2022; 13(Suppl 2). 275-76
- Maltoni G, Cedirian S, Scozzarella A, et al. A child with generalized hypertrichosis due to secondary topical minoxidil exposure. *Pediatr Dermatol.* 2023;40(4):753-754. doi: 10.1111/pde.15329

Nirsevimaba: arnas birus sintzialaren aurkako immunizazioa.

DUELA gutxi, antigorputz monoklonal humanizatu bat baimendu da (nirsevimaba) ABS arnas birus sintzialaren aurka egiteko, ABS-A eta ABS-B neutralizatzen dituena. Eraginkortasun- eta segurtasun-profil ona du.

Nirsevimabaren fitxa teknikoaren arabera, saiakuntza kliniko kontrolatuetan, ondorio kaltegarri ohikoena erupzioa izan zen (% 0,7), eta dosia hartu ondorengo hamalau egunetan gertatu zen. Kasu gehienak intentsitate arinetik moderatura bitartekoak izan ziren. Dosiaren ondorengo zazpi egunetan, gainera, pirexia-kasuak jakinarazi ziren, eta injekzioa hartutako lekuan izandako erreakzioak ere bai; % 0,5eko eta % 0,3ko tasak izan ziren, hurrenez hurren.

Hala ere, oraindik jakiteko dagoenez ea luzera begira segurua den, AEMPS Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziak

zorrotz kontrolatuko du nirsevimab farmakoa, baimena eman ondorengo fasean harekin lotuta izaten diren ondorio kaltegarriak berehala identifikatu eta ebaluatzeko. Hori dela eta, gogorazi behar da garrantzitsua dela sendagai horrek erangindako ondorio kaltegarrien susmo guztiak Euskadiko Farmakozainteko Unitateari jakinaraztea.

Fitxa teknikoak eguneratzea, segurtasun-arrazoiak direla eta: FAEEB gomendioak



SEGURTASUN-seinaleak aintzat hartuta, medikamentu jakin batzuen fitxa teknikoak eguneratu dira, hala gomendatuta Medikamentuen Europako Agentziaren FAEEBk (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Hemen kontsulta daiteke zerrenda osoa:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Estatinak - Miastenia larria	Kasu gutxi batzuetan jakinarazi da estatinek miastenia larria edo begietako miastenia eragiten dutela edo lehendik zegoena larriagotzen dutela. Sintomak okerrera egiten badute, utzi egin behar zaio estatina hartzeari. Estatina berdina edo beste bat eman eta gero (edo berriro ematen hasi eta gero) berriro gaixotutako kasuak ere jakinarazi dira.
Azetazolamida - Koroide-isuria/-askatzea	Azetazolamida erabili ondoren koroideak isuri/askatu direlako kasuak jakinarazi dira. Sintomen artean, ikusmen-zolitasuna nabarmen gutxitzea edo begietako mina izatea daude, eta azetazolamidarekin tratamendua hasi eta hurrengo orduetan izaten dira.
Olapariba - Kalte hepatozelularra eta hepatitisa	Olaparibarekin tratatutako pazienteen hepatotoxikotasun-kasuak jakinarazi dira. Hepatotoxikotasunaren ustezko sintomak edo seinale klinikoak agertzen badira, pazientearen ebaluazio klinikoa egin behar da berehala, eta gibebeko funtzioaren probak neurtu.



SEOK-en alerten erregistroa Osabide Global-en

Hauek dira Osabide Globalen SEOKak erregistratzeko eta jakinarazteko prozedura (euskaraz eta espainieraz) azaltzen duten bideoetarako estekak:

Medikamentuek ustez eragindako kontrako erreakziok Osabide Globalen bidez jakinaraztea

[https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK Formaci%C3%B3n/Medikamentuek ustez eragindako kontrako erreakziok Osabide Globalen bidez jakinaraztea.mp4](https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%C3%B3n/Medikamentuek%20ustez%20eragindako%20kontrako%20erreakziok%20Osabide%20Globalen%20bidez%20jakinaraztea.mp4)

Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos desde Osabide Global

[https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK Formaci%C3%B3n/Notificaci%C3%B3n de sospechas de las reacciones adversas a medicamentos a trav%C3%A9s de Osabide Global.mp4](https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%C3%B3n/Notificaci%C3%B3n%20de%20sospechas%20de%20reacciones%20adversas%20a%20medicamentos%20a%20trav%C3%A9s%20de%20Osabide%20Global.mp4)

Kontsultak egin edo txartelak eskatu nahi badituzu edo denborarik ez baduzu txartelak betetzeko, telefonoz edo posta elektronikoz jakinaraz diezaiokezu

Farmakozainketako Uniteari



94 400 7070



94 400 7103



farmacovigilancia@osakidetza.eus

Argitalpen Batzordea:

Jon Iñaki Betolaza
Iñigo Aizpurua,
Montserrat Garcia
Itziar Albizua
Ramón Saracho
Jesús Fernández de Mendiola
Pilar Manrique

Lege-gordailua BI-2154-07



EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de farmacia

ANEXO III
Artículos en revistas

Gamboa L, Lafuente AS, Morera-Herreras T, Garcia M, Aguirre C, Lertxundi U. Analysis of heat stroke and heat exhaustion cases in EudraVigilance pharmacovigilance database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(5):679-685. doi: 10.1007/s00228-023-03487-3



Analysis of heat stroke and heat exhaustion cases in EudraVigilance pharmacovigilance database

Lorea Gamboa¹ · Arantza Sáez Lafuente² · Teresa Morera-Herreras^{1,3} · Montserrat Garcia⁴ · Carmelo Aguirre^{1,4} · Unax Lertxundi⁵

Received: 14 December 2022 / Accepted: 26 March 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023

Abstract

Background The frequency and intensity of heat waves have increased and will keep increasing. This meteorological phenomenon, which is considered one of the most dangerous, can affect the entire population, but certain populations are at greater risk. Concretely, elderly people are more prompt to suffer from chronic diseases and therefore to be on medication that can interact with the different temperature-regulating systems of the body. So far, there are no published studies that have analyzed pharmacovigilance databases to characterize the association between specific pharmaceuticals and heat-related adverse reactions.

Objective Therefore, in this study, we aimed to investigate the reported cases of heat exhaustion or heat stroke, associated with any drug notified to the European pharmacovigilance database (EudraVigilance).

Method The Basque Country Pharmacovigilance Unit selected spontaneous reports recorded in EudraVigilance from January 1, 1995, to January 10, 2022. “Heat Stroke” and “Heat Exhaustion” preferred terms were selected. Non-cases, used as controls, were all the other adverse drug reaction reports recorded in EudraVigilance for the same time period.

Results In total, 469 cases were obtained. Mean age: 49.74 ± 8 years, 62.5% were male, and the majority (94.7%) were considered serious by EU criteria. Fifty-one active substances fulfilled the criteria to generate a signal of disproportionate reporting.

Conclusions The majority of implicated drugs belong to therapeutic groups that are already mentioned in different heat-illness prevention plans. But we also show that drugs aimed to treat multiple sclerosis and several cytokines were also associated with heat-related adverse effects.

Keywords Climate change · Heat waves · Pharmacovigilance · Pharmaceuticals · Thermoregulation

Introduction

The Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC) has informed that due to global warming, the frequency and intensity of heat wave occurrences have increased and would keep increasing [1]. This meteorological phenomenon is expected to provoke 30,000 deaths by 2030 and 50,000–110,000 by 2080 [1], and is thus considered by the World Health Organization (WHO) as one of the most dangerous. The adverse effects provoked by global warming serve as a good example of the interconnectedness and interdependence between both environmental and human health, i.e., One Health [2].

Thermoregulation is a fundamental function of the human body and is regulated by the hypothalamus, whose main objective is to maintain a constant temperature in the main organs and the brain, serving an essential function in homeostasis. When homeostasis is disrupted by extreme heat conditions,

✉ Unax Lertxundi
Unax.lertxundi@osakidetza.net

¹ Department of Pharmacology, School of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain

² Bioaraba Health Research Institute, Vitoria-Gasteiz, Spain

³ Neurodegenerative Diseases Group, BioCruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Bizkaia, Spain

⁴ Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Galdakao-Usansolo Hospital, Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao, Spain

⁵ Bioaraba Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Araba Mental Health Network, Araba Psychiatric Hospital, Pharmacy Service, c/Alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz, Alava, Spain

pathological conditions can develop. Peripheral thermoregulatory activity is mainly regulated by cholinergic input to sweat glands, noradrenergic vasoconstriction, and vasodilatation. Therefore, the human thermoregulatory system regulates heat stress through three main mechanisms: by reducing metabolic activity, vasodilatation, and by increasing sweating [3, 4].

Excessive temperatures can affect the entire population, but the most vulnerable groups are the elderly, the chronically ill, institutionalized or hospitalized patients, children under 4 years of age, and people who are homeless or living in inadequate housing conditions [1, 5]. The elderly suffer from a reduced capacity to sense and perceive heat, and therefore their ability to protect themselves from the heat is impaired, as their perception of thirst, especially when suffering from a neurodegenerative disease. Moreover, the thermolysis capacity in this population is reduced. Many sweat glands are fibrosed and the capacity for capillary vasodilation is decreased [6].

Elderly people are more prompt to suffer from these chronic diseases and therefore to be on medication that can interact with the different temperature-regulating systems of the body [7], such as antipsychotics and serotonergic drugs, or anticholinergic drugs. This issue might contribute to increased health risks during heat waves. Even though a specific drug treatment by itself is not usually considered as the main triggering factor of heat conditions, it can contribute to the worsening of heat-induced pathological status, such as heat exhaustion and heat stroke. A case–control study carried out in Arizona showed that drugs impairing thermoregulation were frequently encountered in patients admitted for heatstroke [8]. Based on their mechanism of action, some drugs should be considered as a risk factor in vulnerable individuals, considering they can exacerbate heat exhaustion and heat stroke [9–11]. Moreover, according to the United Nations (United Nations 2019), by 2050, 1 in 6 people in the world will be over the age of 65, in comparison to 1 in 11 in 2019 [12].

As far as we know, there are no published studies that have analyzed pharmacovigilance databases to characterize the association between specific pharmaceuticals and heat-related adverse reactions. Therefore, in this study, we aimed to examine the reported cases of exhaustion-dehydration syndrome (heat exhaustion), or heat stroke associated with any drug notified to the European pharmacovigilance database (EudraVigilance). The data would allow us to better improve plans and processes to facilitate the adaptation to high temperatures and to reduce the adverse effects on health in the future [13, 14].

Material and methods

The Basque Country Pharmacovigilance Unit selected spontaneous reports of heat-related adverse effects recorded in EudraVigilance from January 1, 1995 up to January 10,

2022. EudraVigilance is the European pharmacovigilance database that records suspected adverse reactions to pharmaceuticals that are authorized in the European Economic Area. It receives data from case reports filed by national drug regulatory agencies (which include cases spontaneously reported by different healthcare professionals) and pharmaceutical companies. For that purpose, “Heat Stroke” and “Heat Exhaustion” preferred terms were selected (MedDRA, version 23.0). Non-cases, used as controls, were all the other adverse drug reaction reports recorded in EudraVigilance for the same time period.

Cases were COVID-19 vaccines or solar filters (such as octisalate, zinc oxide, octinoxate, avobenzone, homosalate, octocrylene, oxybenzone) were reported as suspicious/interacting drugs were excluded from the analysis.

A detailed analysis of the cases was performed to detect duplicate cases and to analyze the different variables associated with the cases. Drugs were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) system.

Gender (male, female, non-specific) shown as percentage of females and age were obtained for each active ingredient. The outcome of each adverse reaction (fatal, non-recovered, non-specified, recovered, recovered with sequelae, recovering) was also analyzed (% of severe cases from the total cases of each active ingredient) to evaluate the seriousness of each adverse reaction according to criteria of the European Union (EU). Specifically, the EU codification directive (directive 2001/83/EEC) defines a serious reaction as an adverse reaction that results in death, is life-threatening, requires hospitalization or prolongation of hospitalization, results in disability or persistent or significant disability, or is a congenital anomaly. Moreover, the date of notification was also analyzed to evaluate the number of cases reported during the summer. For that purpose, astronomical seasons were considered (21/06 to 20/09 for countries in the Northern Hemisphere and from 21/12 to 20/03 in countries from the Southern Hemisphere).

A case/non-case analysis was performed to assess the intensity of association between exposure to any drug, “Heat Stroke” and “Heat Exhaustion” yielding the reporting odds ratio (ROR) with its 95% confidence interval (CI) as a measure of disproportionality between a drug and heat-related adverse drug reactions. Non-cases were the rest of the cases reported in EudraVigilance, whereas exposure was explained as exposure to any drug, “Heat Stroke” and “Heat Exhaustion” among cases and non-cases.

As per European Medicines Agency (EMA) recommendations, a signal of disproportionate reporting is identified when the following conditions are met: the lower bound of the 95% CI of the ROR is > 1 , the number of individual cases is ≥ 3 . Litigation cases are excluded [15].

Results

First, 813 “Heat Stroke” and “Heat Exhaustion” adverse reaction reports were retrieved up until January 10, 2022, after querying the EudraVigilance database. When applying the exclusion criteria, 469 cases were obtained. The total number of adverse cases during the study period in EudraVigilance was 9,389,052.

The mean age was 49.74 ± 8.83 years (in 37 cases, the age was unknown), 293 (62.47%) of those cases were related to male patients, 444 (94.67%) cases (in 8 cases the severity was not specified) were considered serious by EU criteria, and in 180 (38.38%) cases (in 8 cases the season was unknown), the adverse reaction happened during the summer.

In total, there were 51 active substances that fulfilled the criteria to generate a signal of disproportionate reporting. The highest number of cases reported per ATC was for nervous system drugs with 60.55%, followed by antineoplastic and immunomodulating agents (12.37%), cardiovascular system drugs (7.46%), muscle-skeletal and respiratory system drugs (4.48%), genitourinary system and sex hormones-systemic hormonal preparations (3.84%), and alimentary tract and metabolism drugs (2.99%).

Regarding nervous system drugs, the antiepileptic topiramate had the most reported cases ($n=46$), followed by the antipsychotics olanzapine ($n=27$) and clozapine ($n=21$). The highest ROR signal was for naltrexone 81.45 (95% CI 36.35–182.35), followed by oxybutynin with 51.58 (95% CI 26.68–99.7) and trihexyphenidyl 39.86 (95% CI 16.52–96.16). Individual data for each substance and ATC group can be consulted in Table 1.

The ROR for each individual drug can also be consulted in the following forest plot (Fig. 1).

In Fig. 2, the differences between male and female cases between the ATC group are detailed. Female cases were more frequent for all drug classes except for musculoskeletal (M) and nervous system (N) drugs, where male cases clearly exceeded female cases.

Discussion

As far as we are concerned, this is the first study that has analyzed heat-related drug adverse effects in a pharmacovigilance database. We found a total of 51 different drugs that fulfilled the safety criteria set by the EMA to generate a signal of disproportionate reporting, most of which pertain to groups that are already mentioned in different public heat-illness prevention plans like diuretics, antihypertensives, and especially drugs acting on the central nervous system [12, 14]. The most frequent reported drug was topiramate, which has already been related to oligohidrosis

and hyperthermia, especially (but not only) in younger children [16]. Cholinergic receptor blockade seems to be an important mechanism to induce heat-related adverse effects because of its association with confusion and reduced sweating. Indeed, many reported drugs possess antimuscarinic activity. For example, clozapine and olanzapine, with strong anticholinergic effects, were the most frequently implicated among antipsychotics. The same can be said about antidepressants, with venlafaxine, paroxetine, amitriptyline, and clomipramine being the most frequently implicated. Thus, clinicians should pay special attention to the total anticholinergic burden of a patient rather than focusing on the effect of individual drugs [17].

One of the most interesting results is that many drugs aimed to treat multiple sclerosis (glatiramer, interferon beta-1A, dimethyl fumarate, natalizumab, teriflunomide) fulfill the criteria to generate a signal of disproportionate reporting. Symptoms of the disease vary widely between patients, but a high proportion (60–80%) suffer from temperature sensitivity, i.e., experience a worsening of their symptoms when exposed to heat [18, 19]. Understanding whether specific drugs contribute to this worsening in hot conditions should be a matter of further research.

Another interesting finding is that interferon beta-1A and peginterferon alfa-2B also fulfilled the criteria to generate a signal of disproportionate reporting. Although both are cytokines that interact with the central thermoregulatory system [20], these are not mentioned in current heat-related prevention plans.

The difference between female and male cases is intriguing. Most of the studies support the hypothesis that women are more susceptible during extreme heat days compared to men, due to their biological differences [21]. However, in this study, we show that around two-thirds of the total analyzed reported cases (62.47%) occurred in males. However, when ATC groups are individually analyzed, the proportion of female patients changes. Female occurrences are higher than males in the entire group except in the cases of the muscle-skeletal system and nervous system, where male cases are more frequent than female. The biggest difference is in the nervous system, where only 19% of the cases were in fact female. Additional studies are needed in order to learn more about the physiological differences between males and females and the effects these differences cause when exposed to high temperatures.

On another note, from all the reported cases, 38.38% of cases were reported during the summer. This is in line with what was shown in one study, in which older patients with chronic conditions showed an increased risk for heat-related hospitalization due to the use of heat-sensitizing medications throughout the summer months, even in the absence of heat waves [22]. Of course, summer period is only approximately 25% of the year. Therefore, as it seems logical, cases were reported more

Table 1 Drugs that meet the criteria for generating a signal of disproportionate reporting with total number of adverse reactions reported in EudraVigilance and general characteristics of cases grouped by ATC

ATC	Active substance	N° of reports (<i>n</i>)	ROR (95% CI)	Age (years) mean ± SD (NS)	Sex (F%) (NS)	Serious (%) (NS)	Cases in summer (%) (NS)		
A—Alimentary tract and metabolism	A02 Drugs for acid-related disorders	Esomeprazole	7	3.37 (1.6–7.09)	51 ± 9.3	57.14	100	57.14	
	A08 Anti-obesity preparations, excl. diet products	Orlistat	3	6.8 (2.19–21.14)	50.3 ± 7.4	100	100	33.33	
	A10 Drugs used in diabetes	Canagliflozin	4	6.42 (2.4–17.16)	41.3 ± 18.6 (1)	50	100	75	
C—Cardiovascular system	C03 Diuretics	Hydrochlorothiazide	6	2.46 (1.1–5.5)	52.4 ± 15.1 (1)	50	100	33.33	
	C07 Beta blocking agents	Propranolol	3	4.08 (1.31–12.68)	46 ± 13.1	66.67	100	100 (1)	
	C09 Agents acting on the renin-angiotensin system	Ramipril	10	7.54 (4.04–14.09)	78.4 ± 17.8	60	90	0	
		Losartan	5	3.76 (1.56–9.05)	67.4 ± 23.3	60	100	0	
C10 Lipid-modifying agents	Rosuvastatin	11	5 (2.76–9.06)	54.1 ± 11.1 (1)	63.64	100	63.64		
G—Genitourinary system and sex hormones	G04 Urologicals	Oxybutynin	9	51.58 (26.68–99.7)	68.1 ± 13.3 (2)	55.56 (1)	100 (1)	33.33	
		Solifenacin	9	23.56 (12.2–45.52)	66.1 ± 9.6 (2)	55.56 (2)	100	55.56	
H—Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins	H03 Thyroid therapy	Levothyroxine	18	3.2 (2.01–5.11)	53.1 ± 13.2 (1)	77.78	100	27.78	
L—Antineoplastic and immunomodulating agents	L01 Antineoplastic agents	Ruxolitinib	4	2.73 (1.02–7.3)	762.5 ± 7.8	75	100	25	
	L03 Immunostimulants	Interferon beta-1A	19	5.45 (3.46–8.6)	47.9 ± 13.1	63.16	100	52.63	
		Glatiramer	6	3.14 (1.41–7.01)	37.3 ± 8.1	66.67	100	50	
		Peginterferon Alfa-2B	3	3.11 (1–9.66)	51 ± 13.7	33.33	100	33.33	
	L04 Immunosuppressants	Natalizumab	12	5.12 (2.89–9.05)	44.4 ± 11.5 (1)	75	100	58.33	
		Dimethyl fumarate	7	3.38 (1.6–7.11)	37.5 ± 11.9 (1)	85.71	100	57.14	
Teriflunomide		7	6.53 (3.1–13.75)	52.4 ± 13.1	57.14	100	28.6		
M—Muscle-skeletal system	M01 Anti-inflammatory and antirheumatic products	Rofecoxib	21	14.32 (9.28–22.09)	56.3 ± 13.2 (1)	76.19	100	19	
N—Nervous system	N03 Anti-epileptics	Topiramate	46	31.62 (23.47–42.59)	35.6 ± 14.9 (2)	17.39 (3)	97.83	19.6	
		Pregabalin	14	1.79 (1.05–3.03)	57.6 ± 18.4 (1)	35.71	100	28.6	
		Gabapentin	12	5.61 (3.17–9.92)	51.9 ± 17.4 (3)	0 (3)	100 (1)	41.7	
		Valproic acid	9	2.45 (1.27–4.73)	46.5 ± 18.9 (19)	33.33 (1)	100	55.6	
		Clonazepam	6	3.87 (1.73–8.65)	41 ± 23.9 (1)	33.33 (1)	83.33	16.7	
		Trihexyphenidyl	5	39.86 (16.52–96.16)	51.6 ± 6.4	0	100	0	
	N04 Anti-Parkinson drugs	Benzatropine	3	35.38 (11.37–110.13)	33 ± 4.2 (1)	0	100	0	
		Olanzapine	27	8.23 (5.61–12.08)	49.3 ± 16.3 (1)	11.11	100	33.3	
	N05 Psycholeptics	Clozapine	21	3.01 (1.95–4.65)	44.6 ± 11.8	14.29	100	61.9	
		Risperidone	19	5.1 (3.24–8.04)	49.6 ± 14.4 (2)	26.32	94.74	52.6	
		Lithium	15	12.35 (7.41–20.6)	44.8 ± 13.4 (1)	20 (1)	100 (3)	50 (3)	
		Aripiprazole	13	5.02 (2.9–8.68)	33.6 ± 7.5 (1)	7.69	100	61.5	
		Haloperidol	7	5.7 (2.71–12)	55.6 ± 8.8 (2)	14.29 (1)	100	66.7 (1)	
		Ziprasidone	6	9.15 (4.1–20.44)	33.8 ± 12.6	33.33	80 (1)	50	
		Zuclophenthixol	6	21.03 (9.41–46.99)	36.7 ± 9.3	0	100	20 (1)	
		Chlorpromazine	5	16.98 (7.04–40.93)	57.5 ± 13.2 (1)	0 (1)	100	60	
		Levomopromazine	4	13.74 (5.14–36.71)	68.7 ± 2.5	0	100	0	
		Alprazolam	5	2.53 (1.05–6.1)	51.5 ± 27.2 (2)	40	80	20	
		N06 Antidepressants	Sertraline	20	6.99 (4.48–10.9)	53.7 ± 16.1 (4)	35 (1)	100 (2)	50
			Venlafaxine	11	3.9 (2.15–7.07)	42.7 ± 12.1	18.18	90.91	36.4
			Paroxetine	8	4.18 (2.08–8.38)	53.2 ± 20.4 (3)	25 (1)	100	37.5
			Trazodone	5	6.21 (2.58–14.95)	58 ± 14	20	80	20
	Amitriptyline		4	2.83 (1.06–7.55)	52.2 ± 18.4	25	75	25	
	Clomipramine		4	8.95 (3.35–23.91)	28.7 ± 7.8	0	100	33.3 (1)	
	N07 Other nervous system	Mianserin	3	12.4 (3.99–38.54)	77.3 ± 5.8	100	100	0 (1)	
		Naltrexone	6	81.45 (36.38–182.35)	57.2 ± 6.9	0	100	33.3	

Table 1 (continued)

ATC	Active substance	N° of reports (<i>n</i>)	ROR (95% CI)	Age (years) mean ± SD (NS)	Sex (F%) (NS)	Serious (%) (NS)	Cases in summer (%) (NS)
R—Respiratory system	R01 Nasal preparations	Pseudoephedrine	4 14.56 (5.45–38.92)	30 ± 13.7	25	100	25
	R03 Drugs for obstructive airway diseases	Fluticasone-salmeterol	6 3.27 (1.46–7.3)	62 ± 8.5	50 (1)	100	50
	R07 Other respiratory system products	Ivacaftor	6 12.21 (5.47–27.27)	31 ± 11.7	50	100	66.7
		Tezacaftor-ivacaftor	5 12.27 (5.09–29.57)	30.2 ± 12.9	60	100	60

frequently in the hottest period of the year. Again, to draw firm conclusions, a more in-depth analysis is necessary.

The vast majority of the reported cases (94.67%) were considered serious by the EU criteria. This study was useful to confirm how adverse effects of heat exhaustion and heat stroke are severe conditions in which in most cases patients require hospitalization.

Our work, like all of these types of pharmacovigilance studies, suffers from important limitations that need to be addressed: they are helpful to generate signals of disproportionate reporting but may not be as appropriate to compare risks. In concrete, ROR does not quantify the risk and, crucially, does not demonstrate causality. Another key bias is related to the use of spontaneous notification systems, the

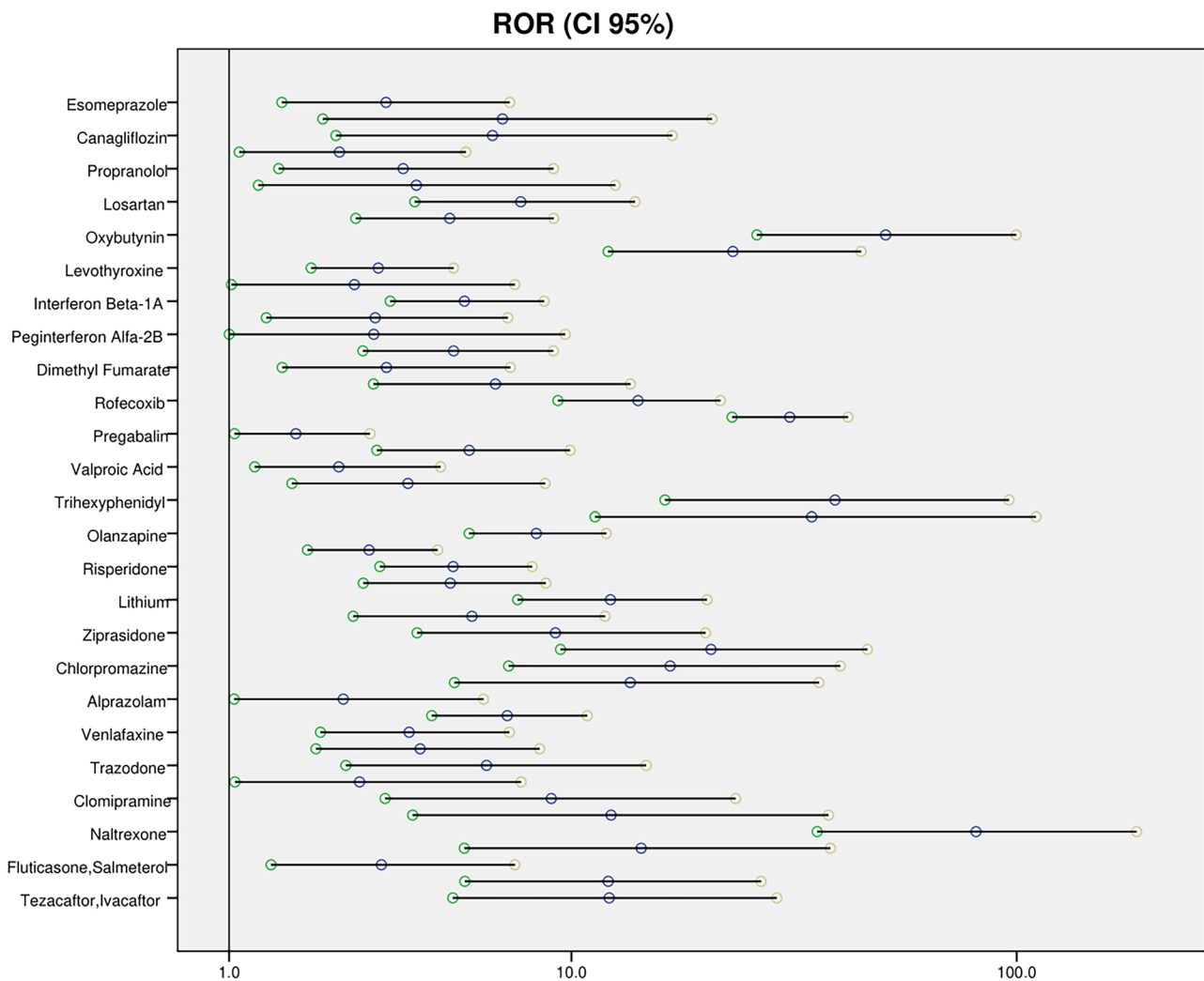


Fig. 1 Forest plot of the ROR for each individual drug

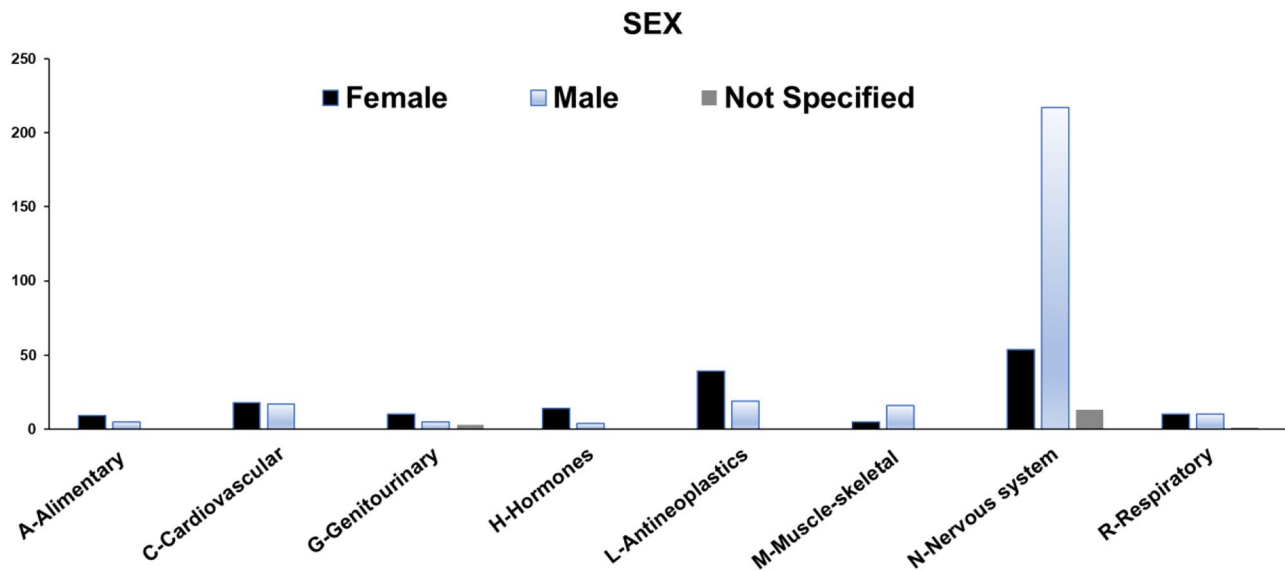


Fig. 2 The differences between male and female cases between the ATC group

principal obstacle being under-reporting [23]. Disproportionality signals could happen due to a correct increment in the adverse effects or due to an increase in reports that are not related to the specific reaction. Heat stroke might be a more severe reaction that could not easily been passed along, but heat exhaustion on the other hand might be harder to diagnose and the analysis was carried out as a whole. Secondly, an important bias in case–non-case studies is the selection of the control group in the presence of indication biases. Thirdly, the quality and amount of the information of each case vary widely in EudraVigilance. Fourthly, since the number of events for some drugs is very small, uncertainty is high, as shown by large confidence intervals. In definitive, it is important to remark that disproportionality analysis should only be considered as exploratory, and it cannot generate any definite conclusions without further well-designed studies. Nevertheless, we believe our results might help to develop updated plans to mitigate the impact of future heat waves.

Conclusion

In conclusion, we show that 51 different drugs are associated with “Heat Stroke” and “Heat Exhaustion” in EudraVigilance. Most of them pertain to therapeutic groups that are already mentioned in different heat-illness prevention plans like diuretics, antihypertensives, and especially drugs acting on the central nervous system. But, for the first time, we also show that drugs aimed to treat multiple sclerosis and several cytokines were also associated with heat-related adverse effects.

Author contribution Lorea Gamboa: writing original draft. Arantza Saéz Lafuente: investigation, writing—review and editing. Teresa Morera-Herreras: investigation, writing—review and editing. Montserrat Garcia: investigation, writing—review and editing. Carmelo Aguirre: investigation, writing—review and editing. Unax Lertxundi: funding, investigation, writing—review and editing.

Funding This study was funded by the Araba Mental Health Network (Resolution 104/2020).

Data availability Data are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethical approval The Clinical Research Ethics Committee of the Basque Country approved this study (EPA2020002).

Consent to participate No informed consent was deemed necessary by the ethics committee.

Competing interests The authors declare no competing interests.

References

1. IPCC (2022) Climate Change 2022: impacts, adaptation, and vulnerability. Contribution of Working Group II to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change [H.-O. Pörtner, D.C. Roberts, M. Tignor, E.S. Poloczanska, K. Mintenbeck, A. Alegría, M. Craig, S. Langsdorf, S. Löschke, V. Möller, A. Okem, B. Rama (eds.)]. Cambridge University Press. In Press
2. Amuasi JH, Lucas T, Horton R, Winkler AS (2020) Reconnecting for our future: the Lancet One Health Commission. *Lancet* 395(10235):1469–1471. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31027-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31027-8)
3. Romanovsky AA (2018) Thermoregulation Part I: From basic neuroscience to clinical neurology. Elsevier

4. Romanovsky AA (2018) Thermoregulation Part II: From basic neuroscience to clinical neurology. Elsevier
5. Watts N, Amann M, Arnell N et al (2019) The 2019 report of The Lancet Countdown on health and climate change: ensuring that the health of a child born today is not defined by a changing climate. *Lancet* 394(10211):1836–1878
6. Ministerio de Sanidad y Consumo. Protocolo actuaciones sanitarias ante una ola de calor. Available at: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/planAltasTemp/2021/docs/PROTOCOLO_ACTUACIONES_SERVICIOS_SANITARIOS_ANTE_UNA_OLA_DE_CALOR.pdf. Accessed 22 Nov 2022
7. Hajat S, Kosatky T (2010) Heat-related mortality: a review and exploration of heterogeneity. *J Epidemiol Community Health* 64(9):753–760. <https://doi.org/10.1136/jech.2009.087999>
8. Levine M, LoVecchio F, Ruha AM, Chu G, Roque P (2012) Influence of drug use on morbidity and mortality in heatstroke. *J Med Toxicol* 8(3):252–257. <https://doi.org/10.1007/s13181-012-0222-6>
9. Westaway K, Frank O, Husband A, McClure A, Shute R, Edwards S, Curtis J, Rowett D (2015) Medicines can affect thermoregulation and accentuate the risk of dehydration and heat-related illness during hot weather. *J Clin Pharm Ther* 40(4):363–367. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12294>
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS (2015) Información sobre el buen uso de los medicamentos en caso de ola de calor. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2015/docs/NI-MUH_18-2015-ola-calor.pdf
11. Department of Health (2021) Extreme heat - information for clinicians. Victoria, Australia. Available at <https://www.health.vic.gov.au/environmental-health/extreme-heat-information-for-clinicians#heatwaves-and-medicines>. Accessed 28 Nov 2022
12. United Nations (2019) World Population Ageing. Available at: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>. Accessed 28 Nov 2022
13. Follos F, Linares C, López-Bueno JA, Navas MA, Culqui D, Vellón JM, Luna MY, Sánchez-Martínez G, Díaz J (2021) Evolution of the minimum mortality temperature (1983–2018): is Spain adapting to heat? *Sci Total Environ* 784:147233. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147233>
14. Ministerio de Sanidad (2020) Plan Nacional De Actuaciones Preventivas De Los Efectos Del Exceso De Temperaturas Sobre La Salud. https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/planAltasTemp/2020/docs/Plan_Calor_2020.pdf
15. European Medicines Agency. Guideline on the use of statistical signal detection methods in the eudravigilance data analysis system 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011437.pdf. Accessed 28 Nov 2022
16. Borron SW, Woolard R, Watts S (2013) Fatal heat stroke associated with topiramate therapy. *Am J Emerg Med* 31(12):1720.e5–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.07.013>
17. Salahudeen MS, Hilmer SN, Nishtala PS (2015) Comparison of anticholinergic risk scales and associations with adverse health outcomes in older people. *J Am Geriatr Soc* 63(1):85–90. <https://doi.org/10.1111/jgs.13206>
18. Christogianni A, Bibb R, Davis SL, Jay O, Barnett M, Evangelou N, Filingeri D (2018) Temperature sensitivity in multiple sclerosis: an overview of its impact on sensory and cognitive symptoms. *Temperature (Austin)* 5(3):208–223. <https://doi.org/10.1080/23328940.2018.1475831>
19. Chacko G, Patel S, Galor A, Kumar N (2021) Heat exposure and multiple sclerosis—a regional and temporal analysis. *Int J Environ Res Public Health* 18(11):5962. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115962>
20. Lu KC, Wang JY, Lin SH, Chu P, Lin YF (2004) Role of circulating cytokines and chemokines in exertional heatstroke. *Crit Care Med* 32(2):399–403. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000108884.74110.D9>
21. van Steen Y, Ntarladima AM, Grobbee R, Karssenberg D, Vaartjes I (2019) Sex differences in mortality after heat waves: are elderly women at higher risk? *Int Arch Occup Environ Health* 92(1):37–48. <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1360-1>
22. Layton JB, Li W, Yuan J, Gilman JP, Horton DB, Setoguchi S (2020) Heatwaves, medications, and heat-related hospitalization in older Medicare beneficiaries with chronic conditions. *PLoS One* 15(12):e0243665. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243665>
23. Montastruc JL, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M (2011) Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Brit J Clin Pharmacol* 72(6):905

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

ANEXO IV
Comunicaciones a Congresos

Martín Torrente A, García García M, Albizua Madariaga I, Torío Álvarez I.
Eltrombopag y accidentes cerebrovasculares. Un estudio caso/no caso en la base de
datos del Sistema Español de Farmacovigilancia. 68 Congreso Nacional de la Sociedad
Española de Farmacia Hospitalaria. 5 al 7 de Octubre de 2023. Comunicación oral.

OBJETIVOS

El sistema de salud es responsable de entre el 4,5 y el 10% de la totalidad de emisiones de gases efecto invernadero (GEI). El uso de gases anestésicos como sevoflurano, desflurano, isoflurano y óxido nitroso tienen efecto sobre la capa de ozono y sobre el calentamiento global.

El objetivo es calcular el impacto ambiental del consumo de gases anestésicos sevoflurano y desflurano en un hospital de nivel terciario.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y retrospectivo en 2019-2022. Los datos del consumo anual de envases de sevoflurano y desflurano se obtuvieron del aplicativo informático de gestión del Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Las presentaciones consideradas fueron SEVOFLURANO 100% líquido para inhalación del vapor frasco 250 ml y DESFLURANO 100% líquido para inhalación de vapor frasco 240 mL.

Se utilizó un valor de concentración mínima alveolar (CAM) del 2% para el sevoflurano y del 6% para el desflurano y una condición estándar de flujo de 2 litros/min para los dos gases. No se consideró el factor de grado de metabolismo u otro tipo de degradación en el organismo.

Se utilizó la relación: 1 hora de sevoflurano al 2% con flujo 2L/min se equivale a 7 kg de CO₂ y 1 hora de desflurano al 6% con flujo de 2 l/min se equivale a 187 kg de CO₂. Estas proporciones están basadas en los valores del GWP100 Global Warming Potential que compara la energía absorbida por 1 tonelada de un gas de efecto invernadero en relación a la absorbida por tonelada de CO₂ a lo largo de un periodo de 100 años, que en el caso de sevoflurano se estima en 130 y para desflurano de 2.540.

El cálculo de las emisiones de GEI se han calculado en toneladas equivalentes de dióxido de carbono (tn CO₂ eq.).

RESULTADOS

El número de envases utilizados en el periodo de estudio 2019/2020/2021/2022 fue para el SEVOFLURANO 100% solución 250 mL: 965/705/856/994 y para DESFLURANO 100% frasco 240 mL de 2.214/1.683/1.759/1.368.

Las tn CO₂ eq de sevoflurano en los años 2019/2020/2021/2022 fueron 4,05/3,2/3,6/4,17 y en el caso de desflurano 715,4/543,8/568,4/442,4 respectivamente para el mismo periodo.

CONCLUSIONES

Los gases anestésicos tienen impacto en la producción de GEI. En nuestro hospital se observa una mayor impacto ambiental por el consumo de desflurano, si bien la tendencia es de reducción de su consumo en el periodo estudiado. El consumo de sevoflurano se ha mantenido similar.

Estos datos muestran el impacto ambiental derivado del uso de ciertos medicamentos y nos deben impulsar al desarrollo de estrategias a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, junto con los equipos multidisciplinares, para la reducción de los GEI.

Bibliografía :

Sulbaek Andersen MP, Nielsen OJ, Wallington TJ, Karpichev B, Sander SP. Medical intelligence article: assessing the impact on global climate from general anesthetic gases. *Anesth Analg.* 2012 May;114(5):1081-5.

Martinez Ruiz A, Maroño Boedo MJ, Guereca Gala A, Escontrela Rodríguez BA, Bergese SD. Emisiones ZERO. Una responsabilidad compartida . Proyecto captura de gases y reciclado en el hospital universitario de Cruces. *Rev Esp Salud Publica* 2023; 97: 9 de enero 2023.

CLASIFICACIÓN: SEGURIDAD

CLASIFICACIÓN: SEGURIDAD

9. ELTROMBOPAG Y ACCIDENTES CEREBROVASCULARES. UN ESTUDIO CASO/NO CASO EN LA BASE DE DATOS DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

AUTORES

MARTIN TORRENTE, A; GARCIA GARCIA, M; ALBIZUA MADARIAGA, I; TORÍO ÁLVAREZ, L
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO. BARRIO LABEAGA, S/N. GALDAKAO. VIZCAYA

OBJETIVOS

El eltrombopag es un agonista del receptor de la trombopoyetina (R-TPO). Entre sus indicaciones se encuentra la púrpura trombocitopenia idiopática. Una de las reacciones adversas más preocupante es el tromboembolismo, documentado como trombosis arterial y venosa, pero la información sobre su seguridad en los accidentes cerebrovasculares en la práctica clínica es más limitada. El objetivo de este estudio es analizar si existe una desproporción en el número de casos notificados de accidentes cerebrovasculares con eltrombopag en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA); así como describir las características de los casos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron todos los casos espontáneos de accidentes cerebrovasculares con eltrombopag desde el 11/03/2010 hasta el 15/02/2023. En FEDRA, las sospechas de reacciones adversas se codifican de acuerdo con el diccionario MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Para cada caso individual, se recogieron características clínicas y demográficas, comorbilidades, tratamiento farmacológico (fecha de inicio, duración, e indicación) e información de la reacción adversa (gravedad, fecha de inicio, y desenlace).

Se llevó a cabo un análisis caso / no caso para evaluar la asociación entre la exposición a eltrombopag y accidentes cerebrovasculares, calculando el reporting odds ratio (ROR) como medida de desproporcionalidad. Para ello, los casos se seleccionaron utilizando la Standardised MedDRA Queries (SMQ) "Trastornos vasculares del sistema nervioso". Los no



casos, utilizados como controles, fueron todos los casos de reacciones adversas distintos a la reacción adversa estudiada durante el mismo periodo. La exposición se definió como la exposición a eltrombopag en el momento de la aparición de la reacción adversa, fuera o no sospechoso de causar la reacción adversa.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se notificaron 68 casos de acontecimientos tromboembólicos con eltrombopag y de estos 20 (29,4%) casos fueron accidentes cerebrovasculares. Los 20 casos incluyeron las siguientes reacciones adversas: hemorragia cerebral (6 casos), ictus isquémico (4), trombosis del seno venoso cerebral (3), trombosis venosa cerebral (3), accidente isquémico transitorio (3), accidente cerebrovascular sin especificar (1). De los 20 casos, 8 fueron mujeres, 5 hombres y 7 desconocidos. La media de edad fue 52 años \pm 24,9 (8-84) (mediana 66,5). En 10 casos había información sobre comorbilidades, 5 de ellos tenían un factor de riesgo de trombosis. La mediana de la latencia fue 31,5 días (en 10 casos la latencia era desconocida). En 19 casos el eltrombopag fue el único fármaco sospechoso. En cuanto al desenlace: mortales (7), en recuperación (6), recuperados (2), recuperado con secuelas (1) y desconocidos (4). De los 7 casos mortales, 6 fueron por hemorragia cerebral; todos fueron pacientes ancianos y 5 casos tenían el recuento en el número de plaquetas por debajo del límite de referencia.

El ROR fue 9,7 (IC95% 6,2-15,4); es decir, los accidentes cerebrovasculares se notifican más frecuentemente con eltrombopag que con el resto de fármacos de la base de datos FEDRA.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio encontró una alta desproporción para los accidentes cerebrovasculares en pacientes tratados con eltrombopag. Sin embargo, son necesarios estudios observacionales para confirmar estos resultados.

CLASIFICACIÓN: SEGURIDAD

35. ESTUDIO DE ADHERENCIA A LAS RECOMENDACIONES SOBRE LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS EN PERFUSIÓN VENOSA CONTINUA POR VÍA CENTRAL

AUTORES

DOMÉNECH MORAL, L

H. UNIVERSITARI GENERAL DE LA VALL D'HEBRON. PASSEIG VALL D'HEBRON 119-129 BARCELONA. BARCELONA

OBJETIVOS

La incompatibilidad entre dos fármacos ocurre cuando se dan reacciones físicas y/o químicas que pueden afectar a la seguridad y/o efectividad de la terapia.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la adherencia a las recomendaciones de administración de mezclas de fármacos por perfusión venosa continua, consensuadas por los Servicios de Farmacia y Medicina Intensiva, así como reconocer los motivos en caso de incumplimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo transversal realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital terciario. Se diseñó un formulario Google Forms y se aplicó a las enfermeras responsables de cada paciente dentro del propio box. Para cada paciente se registraron: Número de vías centrales y periféricas; tipo de vía central, longitud del catéter y número de luces; fármacos administrados por cada vía y luz.

Se comprobó la compatibilidad entre fármacos mediante la tabla de compatibilidades diseñada por el Servicio de Farmacia disponible en la Unidad. Se estimó la adherencia a las recomendaciones mediante análisis de datos en Excel.

RESULTADOS

Se obtuvieron datos de 119 pacientes. En 28 (24%) se requirió la administración de fármacos en Y; en 7 (6%) de ellos por más de una de las luces. Se cuantificaron 35 combinaciones de fármacos, 14 de ellas diferentes. Seis (42,8%) de las combinaciones seguían las recomendaciones dadas por el Servicio de Farmacia, siete no: 2 (14%) por incompatibilidad y 5 (35%) por falta de estudios que avalen su uso en Y. En 1 caso (7%) la información sobre la compatibilidad no estaba recogida en la tabla. En 8 (22%) casos las combinaciones podrían haberse evitado cambiando un fármaco a una vía libre o modificando su configuración.

CONCLUSIONES

El incumplimiento de las recomendaciones podría llegar a comprometer la salud del paciente.

Entre las acciones a realizar para mejorarlo se incluyen la difusión y formación al personal sobre los recursos disponibles en la Unidad (tabla de compatibilidades) y su correcta interpretación.

CLASIFICACIÓN: SEGURIDAD

54. ESTUDIO EPERCAS. ELABORACIÓN DE UN LISTADO DE ESTRATEGIAS PARA PREVENIR ERRORES DE MEDICACIÓN EN RESIDENCIAS Y CENTROS ASISTENCIALES SOCIOSANITARIOS

AUTORES

LASO LUCAS, E; FERRO URIGUEN, A; SAN JUAN MUÑOZ, AE; OLLO TEJERO, B; BERISTAIN ARAMENDI, I; DORADOR PÉREZ, A; SALEGI ANSA, M; BEOBIDE TELLERIA, I

HOSPITAL RICARDO BIRMINGHAM (FUNDACIÓN MATIA). CAMINO DE LOS PINOS, 35 DONOSTIA-SAN SEBASTIÁN. GUIPÚZCOA



Torío Álvarez I, García García M, Albizua Madariaga I, Tralokinumab y alopecia. ¿Una reacción adversa nueva?. 68 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 5 al 7 de Octubre de 2023. Comunicación poster.

- Wang, Hui-fang. «NLRP12-Associated Systemic Autoinflammatory Diseases in Children». *Pediatric Rheumatology*, vol. 20, n.o 1, febrero de 2022, p. 9. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00669-8>.
- Los Síndromes Autoinflamatorios – Asociación Española de Fiebre Mediterránea Familiar y Síndromes Autoinflamatorios. <https://fmf.org.es/sindromes-autoinflamatorios/>. Accedido 11 de abril de 2023.
- Orphanet. <http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/index.php?lng=ES>. Accedido 11 de abril de 2023.

27. TRALOKINUMAB Y ALOPECIA. ¿UNA REACCIÓN ADVERSA NUEVA?

AUTORES

TORÍO ÁLVAREZ, L; GARCÍA GARCÍA, M; ALBIZUA MADARIAGA, I; MARTÍN TORRENTE, A

INTRODUCCIÓN

Tralokinumab es un anticuerpo monoclonal, completamente humanizado, que se emplea para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada-grave en adultos, cuando no se tolera o hay refractariedad al tratamiento convencional con ciclosporina (1). Este anticuerpo es de tipo IgG4, y se une específicamente a la IL-13, inhibiendo su interacción con los receptores IL-13R α 1/IL-4R α (2). De este modo, bloquea gran parte de la respuesta inmunitaria de tipo Th2, involucrada en las enfermedades inflamatorias como la dermatitis atópica (2,3). El fármaco presenta un buen perfil de seguridad, y las reacciones adversas más frecuentes son la infección respiratoria de vías altas, reacciones en el punto de inyección y conjuntivitis (1,2).

Por otra parte, la alopecia tiene una alta prevalencia en la población, y las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas y de etiología variada. Atendiendo a esta casuística, la alopecia se clasifica en 3 grupos (4):

- Cicatricial: debida a trastornos inflamatorios que destruyen el bulbo piloso y conducen a la pérdida irreversible de pelo.
- No cicatricial: los signos de inflamación son leves o están ausentes, y no se destruye el bulbo piloso. Se diferencian por su localización: focal (por ej. Alopecia areata), en patrón (por ej. alopecia androgénica) y difusa (por ej. Efluvio telógeno). Algunas enfermedades que afectan directamente al cuero cabelludo, como la psoriasis o la dermatitis atópica, pueden causar este tipo de alopecia.
- Estructural (adquirida o heredada).

Existen otros factores que pueden precipitar la pérdida de cabello, como el estrés, la alimentación, desajustes hormonales o determinados fármacos. En concreto, la alopecia areata y el efluvio telógeno se han notificado como efectos adversos de algunos medicamentos, como por ejemplo captopril, atorvastatina, ácido valproico o cimetidina (4,5).

La alopecia es un efecto adverso desconocido para tralokinumab, no descrito en los ensayos clínicos pivotaes y no recogido en ficha técnica. Este trastorno afecta considerablemente a la calidad de vida de los pacientes, tanto a nivel físico como psicosocial. Cuando esta causada por un fármaco, se considera un efecto adverso grave que puede requerir la interrupción del tratamiento. A continuación, se describe un caso de alopecia en un paciente tratado con tralokinumab.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de una mujer de 26 años, alérgica a frutos secos (nuez, castaña) y frutas (manzana, melocotón). Antecedentes personales: asma bronquial intermitente leve y rinitis alérgica por sensibilización a ácaros y gato. Dermatitis atópica de larga evolución, en seguimiento desde al menos 2013. En verano del 2022 presentó empeoramiento de la atopía y urticaria por lo que toma antihistamínicos orales de forma continuada. En septiembre/2022 presentó un brote urticarial grave, con prurito intenso, y desde el 27/10/2022 está en tratamiento farmacológico con ciclosporina 150 mg c/24h vía oral, y metilprednisolona tópicamente y cetirizina oral 10 mg si precisa. El 21/11/2022 fue derivada por su médico de Atención Primaria al servicio de Alergología de su hospital de referencia, por presentar urticaria aguda y empeoramiento de su dermatitis atópica. En la exploración se objetivaron lesiones que afectaban a más del 50% de la superficie corporal (escala BSA), de tipo papular y exudativo, con eritema generalizado, liquenificación y descamación (escala EASI 44, IGA 4). Asimismo, la paciente tenía prurito muy intenso que afectaba a su calidad de vida y le provocaba insomnio (escala DLQI 30, POEM 22). Por todo ello, el 25/11/2022 se decidió iniciar tratamiento con tralokinumab 600 mg (dosis de carga), seguido de 300 mg c/15 días vía subcutánea y seguir con ciclosporina hasta ver resultados. Un mes después las lesiones cutáneas habían remitido casi en su totalidad y la calidad de vida de la paciente había mejorado sustancialmente, aunque refería irritación ocular y prurito en la 1ª semana tras la administración de tralokinumab. Se decidió suspender ciclosporina y continuar con el tratamiento subcutáneo. El 08/02/2023, dos meses después, la paciente comentó caída llamativa del pelo, con mechones arrancados con el cepillo, motivo por el que se cambió tralokinumab por dupilumab. El 17/03/2023 la caída del cabello había remitido por completo. En la actualidad no se objetivan apenas lesiones en la piel, con mejoría de todas las escalas de medición de gravedad.

DISCUSIÓN Y APORTACIÓN FARMACÉUTICA

DISCUSIÓN

Describimos el primer caso de alopecia con tralokinumab en un paciente con dermatitis atópica grave. Una búsqueda en PubMed, con los descriptores “tralokinumab and alopecia” no ha encontrado ningún caso. Hasta el 28/03/2023, en la base de datos de farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (EudraVigilance) hay 189 casos espontáneos de sospechas de reacciones adversas para tralokinumab, y de estos 16 casos son alopecia (15 casos alopecia y 1 caso alopecia areata). De los 16 casos, la media de edad de los pacientes fue de 38,5 años (rango 20-67), siendo 4 mujeres, 6 hombres y 6 de sexo desconocido. La mediana del tiempo de latencia fue de 86 días (rango 42-363), en 10 casos la latencia se desconocía. Dos casos fueron graves. En 6 pacientes se suspendió el tratamiento, en 5 se mantuvo (4 con las mismas



dosis), y en 5 se desconoce que acción se llevo a cabo. En cuanto al desenlace: recuperado (1 caso), en recuperación (1 caso), no recuperado (6 casos), desconocido (8). En los dos casos con evolución favorable se había retirado el fármaco previamente. En los 16 casos el único fármaco sospechoso fue tralokinumab.

La dermatitis atópica es una enfermedad Th2 mediada, mientras que la alopecia areata tiene mayor componente Th1, aunque suele presentar una regulación al alza de la vía Th2 (IL-4/IL-13), IL-23 y Th9/IL-9 (3,4,6). Debido a este mecanismo inmunológico compartido, la dermatitis atópica se ha asociado frecuentemente a alopecia areata. En nuestro caso, al mes de iniciar tralokinumab, la dermatitis atópica había remitido prácticamente en su totalidad, además la recuperación de la alopecia se produjo con la retirada del fármaco por lo que no parece estar relacionada con la enfermedad.

El mecanismo de acción por el que el tralokinumab se podría asociar con la alopecia es desconocido. Sin embargo, se han descrito casos de alopecia areata con dupilumab (3). El dupilumab es un anticuerpo monoclonal que se une a los receptores tipo I de la IL-13 (IL-4R α / γ C) y los receptores tipo II (IL-4R α /IL-13R α) de las IL-4 y IL-13, respectivamente (7). Se ha propuesto como mecanismo por el que el dupilumab causa alopecia areata, la participación de mediadores del sistema inmunitario Th1, combinados con la regulación a la baja de las vías Th2, lo que podría amplificar la vía Th1 y promover el desarrollo de la alopecia areata (8). De este modo, se podría justificar la alopecia con el tralokinumab por compartir parcialmente mecanismo de acción con el dupilumab. Sin embargo, en nuestro caso no se considero alopecia areata, por lo que sugerimos que se trata de una alopecia inducida por tralokinumab que presenta un fenotipo distinto a la verdadera alopecia areata.

En conclusión, en nuestro paciente, la secuencia temporal entre la administración del tralokinumab y la aparición de la alopecia (2 meses) y la remisión de la caída del cabello tras su retirada apoyan la relación de causalidad, por lo que los profesionales sanitarios deben ser conscientes de esta posible nueva asociación.

APORTACIÓN FARMACÉUTICA

El Servicio de Alergología notificó el caso de tralokinumab y alopecia a la Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma y solicitó información sobre el conocimiento de esta posible asociación.

El farmacéutico residente de farmacia hospitalaria que estaba rotando en la Unidad de Farmacovigilancia revisó la historia clínica del paciente junto con su historial farmacoterapéutico con el objetivo de identificar patologías o tratamientos distintos al tralokinumab que podrían causar alopecia. En la revisión no se encontró ninguna causa alternativa, por lo que se corroboró la sospecha del médico notificador.

Al comprobar que se trataba de una reacción adversa desconocida para el tralokinumab, ya que no se encontraba descrita en ficha técnica, Micromedex y UpToDate, se realizó una búsqueda en bases de datos de farmacovigilancia (FEDRA y EudraVigilance). En FEDRA (base de datos de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia) había notificado un caso. En EudraVigilance (base de datos de farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos) había registrados 16 casos.

Tras el análisis de los datos registrados, se llevo a cabo la evaluación de causalidad del caso teniendo en cuenta la secuencia temporal, conocimiento de la reacción adversa, efecto de la retirada, re-exposición y la existencia de causas alternativas. Con toda la información recogida el farmacéutico elaboró una respuesta al médico notificador junto con la evaluación del caso.

Posteriormente, el médico, después de recibir la información, se puso en contacto con la Unidad de Farmacovigilancia para comunicar que iba a exponer el caso en sesión clínica con su equipo para advertirles de esta posible asociación.

La Unidad de Farmacovigilancia actualmente hace seguimiento de esta posible señal de seguridad con el fin de, si aparecen nuevos casos que la avalen, ponerla en conocimiento de las Agencias Reguladoras.

BIBLIOGRAFÍA

- Informe de Posicionamiento Terapéutico 23/2022. Tralokinumab (AdtralzaR) en dermatitis atópica. AEMPS. 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-tralokinumab-adtralzaen-dermatitis-atopica/> [Consultado: 14 de abril de 2023].
- European Medicines Agency. EPAR tralokinumab. European Public Assessment Report AdtralzaR (tralokinumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adtralza-h-c-5255-0000-epar-assessment-report_en.pdf [Consultado: 14 de abril de 2023].
- Beaziz J, Bouaziz JD, Jachiet M, Fite C, Lons-Danic D. Dupilumab-induced psoriasis and alopecia areata: Case report and review of the literature. *Ann Dermatol Venereol*. 2021;148(3):198-201. DOI: 10.1016/j.annder.2021.02.003.
- Shapiro J, Hordinsky M. Evaluation and diagnosis of hair loss. UpToDate 2023. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-hair-loss?search=evaluation%20and%20diagnosis%20of%20hair%20loss&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 [Consultado: 14 de abril de 2023].
- Litt JZ, Schragenheim E. (2003). *Litt's Pocketbook of Drug Eruptions and Interactions* (3rd ed.). CRC Press. DOI <https://doi.org/10.3109/9780203480304>.
- Suarez-Farinas M, Ungar B, Noda S, Shroff A, Mansouri Y, Fuentes-Duculan J. Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17/TH22 skewing. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1277-87. DOI:10.1016/j.jaci.2015.06.032.
- Ficha Técnica de DupixentR 300. CIMA. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html [Consultado: 14 de abril de 2023].
- Mitchell K, Levitt J. Alopecia areata after dupilumab for atopic dermatitis. *JAAD Case Rep*. 2018;4(2):143-144. DOI: 10.1016/j.jacr.2017.11.020.



Palacios-Zabalza I; Viseda-Torrellas Y; García García M, Albizua-Madariaga I. Cetoacidosis por gliflozinas: Análisis de las notificaciones registradas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia. 68 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 5 al 7 de Octubre de 2023. Comunicación poster.

CONCLUSIONES

Tres cuartas partes de los pacientes presentan al menos un factor de riesgo cardiovascular, no obstante no hubo casos de EAC. En más de una décima parte de los casos se encontraron neoplasias malignas o EAei. La mayoría de las retiradas del tratamiento fueron producidas como consecuencia de la alerta de seguridad.

CLASIFICACIÓN: SEGURIDAD

194. HERRAMIENTAS ELECTRÓNICAS PARA LA CONCILIACIÓN DE LA MEDICACIÓN CRÓNICA DIRIGIDAS A PROFESIONALES SANITARIOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA.

AUTORES

CIUDAD-GUTIÉRREZ, P; LORA-ESCOBAR, SJ; GUIADO-GIL, AB; FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ, M; ALFARO-LARA, ER
HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO. AV. MANUEL SIUROT, S/N SEVILLA. SEVILLA

OBJETIVOS

Identificar las herramientas electrónicas (móvil o web) disponibles para la conciliación de la medicación crónica por los profesionales sanitarios, y analizar sus principales características, satisfacción de los usuarios e impacto clínico en la seguridad del paciente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en cuatro bases de datos: PubMed, EMBASE, Cochrane Library y Scopus hasta Diciembre de 2022, usando los siguientes términos MESH: "reconciliation discrepancies", "medication reconciliation", "information technology", "medical record", "user computer interface" y "electronic health record". Se seleccionaron aquellos estudios, sin restricciones de idioma, que incluyeron una descripción de la herramienta electrónica empleada en cualquier tipo de población, y en cualquier punto asistencial (ingreso, alta o pacientes externos). Se recogieron las siguientes variables: diseño del estudio, número de herramientas identificadas y sus principales características (comparación de la lista de medicación, agrupación de fármacos, uso de código de colores y generación de informes de conciliación), así como las opiniones de los usuarios sobre su usabilidad, satisfacción, adherencia y sugerencias, y resultados en salud (errores de medicación, visitas a urgencias, efectos adversos y reingresos hospitalarios).

RESULTADOS

Se identificaron un total de 1227 artículos, de los cuales sólo 12 cumplieron los criterios de inclusión. Ocho de ellos eran proyectos de mejora de calidad, 3 ensayos clínicos y 1 estudio observacional. Se detectaron un total de 12 herramientas web (The PAML Builder, MedRec view, Aplicon, The Partners Postdischarge MedRec tool, Electronic pathway for MedRec, Electronical enabled discharge reconciliation tool, MedRec user interface, Twinlist, RightRx Project, MedRec web, the Ambulatory electronic health record evaluation, MedTrue) y ninguna aplicación móvil. Dentro de las características más frecuentes, 6 herramientas mostraban y comparaban las listas de medicación domiciliar y medicación prescrita en el hospital, 3 agrupaban los medicamentos en grupos farmacoterapéuticos, en 2 se utilizaban códigos de colores y sólo 1 generaba informes de conciliación. Los usuarios evaluaron positivamente la mayoría de las herramientas en términos de usabilidad, adherencia y satisfacción. Principalmente, los usuarios destacaron la incorporación de un lenguaje comprensible. La integración de las herramientas dentro de los sistemas de prescripción electrónica fue la sugerencia más frecuentemente repetida por los profesionales sanitarios. El impacto clínico de las herramientas en términos de reducción de eventos adversos, discrepancias de medicamentos y errores de medicación resultó ser estadísticamente significativo en 4 herramientas (Electronic enabled discharge tool, RightRx Project, MedRec web, MedTrue) donde se comparó la conciliación con la herramienta electrónica respecto a la conciliación estándar. Sin embargo, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de las visitas a urgencias o reingresos hospitalarios, aunque sólo una herramienta evaluó esta variable (RightRx Project).

CONCLUSIONES

Existe un número considerable de herramientas electrónicas para la conciliación de la medicación crónica dirigidas a profesionales sanitarios, aunque destaca la ausencia de aplicaciones móviles para este fin. La satisfacción de los profesionales con estas herramientas es alta y su uso parece estar ligado a una mejora en resultados en salud en términos de reducción de eventos adversos, discrepancias de medicamentos y errores de medicación.

CLASIFICACIÓN: SEGURIDAD

219. CETOACIDOSIS POR GLIFLOZINAS: ANÁLISIS DE LAS NOTIFICACIONES REGISTRADAS EN LA BASE DE DATOS DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

AUTORES

PALACIOS-ZABALZA, I; VISEDA-TORRELLAS, Y; GARCÍA, M; ALBIZUA-MADARIAGA, I
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO. BARRIO LABEAGA, S/N. GALDAKAO. VIZCAYA

OBJETIVOS

Analizar las notificaciones relacionadas con cetoacidosis en el grupo de las gliflozinas en la Base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) desde su comercialización hasta 31/01//2023. Las gliflozinas son un grupo de medicamentos que han demostrado su beneficio cardiovascular y renal, pero, no están exentas de producir efectos adversos. Desde su comercialización, se han publicado cinco alertas de seguridad de la FDA, dos de ellas ratificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La primera alerta en España se emitió en junio del 2015, donde se describían casos graves de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.



MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron todos los casos espontáneos de cetoacidosis asociados con gliflozinas hasta 31/01/2023. Los casos se seleccionaron utilizando los siguientes PTs (Preferred Term, MedDRA, versión 25.1): Cetoacidosis, Cetoacidosis diabética, Cetoacidosis diabética euglucémica. Se recogieron las siguientes variables asociadas a los casos: sexo, edad, gravedad, desenlace y origen del notificado, entre otros. Además, se revisaron los casos notificados antes y después de la alerta de seguridad de la AEMPS de 2015.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se han notificado 2.191 casos de sospechas de RAM con gliflozinas. De ellos, 227 casos (10,36%) corresponden a los criterios de búsqueda: Cetoacidosis (56), Cetoacidosis diabética (132), Cetoacidosis diabética euglucémica (39). De estas notificaciones, los fármacos son empagliflozina 45,81%; dapagliflozina 37,44%; canagliflozina 16,74% y ninguna para ertugliflozina. En los 227 casos, el 45,90% son hombres, 52,86% mujeres y 1,32% desconocido. La media de edad es de 54,33 años (en 40 pacientes es desconocida). De los casos sospechosos, 226 se corresponden a notificaciones graves (99,55%), y uno a una notificación no grave (0,45%). Del total de pacientes, el desenlace es de 148 (65,20%) recuperados; 14 (6,16%) no recuperados (de los cuales 8 (3,52%) son casos con desenlace mortal); 27 (11,90%) en recuperación en el momento de la notificación y 38 (16,74%) desconocido. De 227 pacientes, 162 (71,36%) pacientes requirieron ingreso hospitalario. Previo a la alerta emitida por la AEMPS en 2015, solo se notificó un único caso, siendo todos los demás registros posteriores a la publicación. De los 241 notificadores (en alguna reacción adversa hay más de un notificador), en 114 (50,22%) el notificador ha sido intrahospitalario, 28 (12,33%) extrahospitalario y 99 (43,61%) desconocido. En 175 (77,1%) las gliflozinas se retiraron, en 7 (3,08%) no hay modificación de dosis y en 45 (19,82%) el resultado es desconocido.

CONCLUSIONES

Una décima parte de los casos notificados del grupo de las gliflozinas son cetoacidosis. Todos los casos, excepto uno, son posteriores a la publicación de la alerta. La gliflozina que más se ha relacionado con este efecto adverso es la empagliflozina. Es importante recalcar que en la mitad de las notificaciones el notificador ha sido intrahospitalario, pudiendo ser un efecto adverso que ha motivado el ingreso o que se ha dado durante el mismo. Por ello, es importante advertir a los pacientes en tratamiento con gliflozinas, de situaciones que predisponen a cetoacidosis y educarles en la identificación de los síntomas.

CLASIFICACIÓN: SEGURIDAD

231. ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE BROLUCIZUMAB EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

AUTORES

RODRÍGUEZ JORGE, M; LÓPEZ MANCHA, MT; SÁNCHEZ DEL MORAL, R; FLORIDO FRANCISCO, M
COMPLEJO HOSPITALARIO DE ESPECIALIDADES JUAN RAMÓN JIMENEZ. RONDA NORTE, S/N HUELVA. HUELVA

OBJETIVOS

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad crónica ocular caracterizada por alteraciones degenerativas progresivas en la retina central, donde se localiza la mácula, zona de mayor agudeza visual. Junto a las medidas de prevención primaria, en la actualidad, el estándar de tratamiento para la DMAE neovascular son los fármacos anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) administrados por vía intravítrea. En España, existen tres medicamentos con este mecanismo de acción autorizados para esta indicación: ranibizumab, aflibercept y la reciente incorporación de brolucizumab.

El objetivo del estudio consiste en describir el uso y grado de cumplimiento de los criterios de financiación de brolucizumab en el tratamiento de la DMAE neovascular, en un hospital general de especialidades.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, en el que se incluyeron todos los pacientes que habían recibido tratamiento con brolucizumab desde la introducción del fármaco en la guía farmacoterapéutica del hospital (julio de 2022) hasta la actualidad.

Las variables recogidas fueron: sexo, edad, patología ocular, tratamientos intravítreos previos, posología y duración de tratamiento, ojo intervenido, motivo de suspensión, así como la persistencia a este (número de meses de utilización de la medicación).

La evolución de la persistencia del tratamiento con brolucizumab se obtuvo mediante las curvas de Kaplan-Meier a través del programa IBM-SPSS Statistics 26.

Fuentes de datos: Athos Prisma e historia digital Diraya.

RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes, siendo el 65% mujeres. La media de edad fue de $75,2 \pm 8,3$ años. El 82,5% de los pacientes presentaban un diagnóstico de DMAE, sólo el 2,5% padecía edema macular diabético (autorizándose como pendiente de financiación).

Respecto a los tratamientos intravítreos previos: el 52,5% de los pacientes recibieron aflibercept y ranibizumab, el 30% ranibizumab y el 17,5% exclusivamente aflibercept.

En cuanto al tratamiento con brolucizumab:

- El intervalo medio de tiempo entre las administraciones fue el siguiente: el 82,5% de los pacientes cada 28 días, el 10% cada 56 días, el 5% cada 84 días, y el 2,5% cada 42 días.
- El 47,5% de los pacientes fueron tratados en el ojo derecho, el 47,5% en el ojo izquierdo, y sólo el 5% de los pacientes en ambos ojos.