

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).

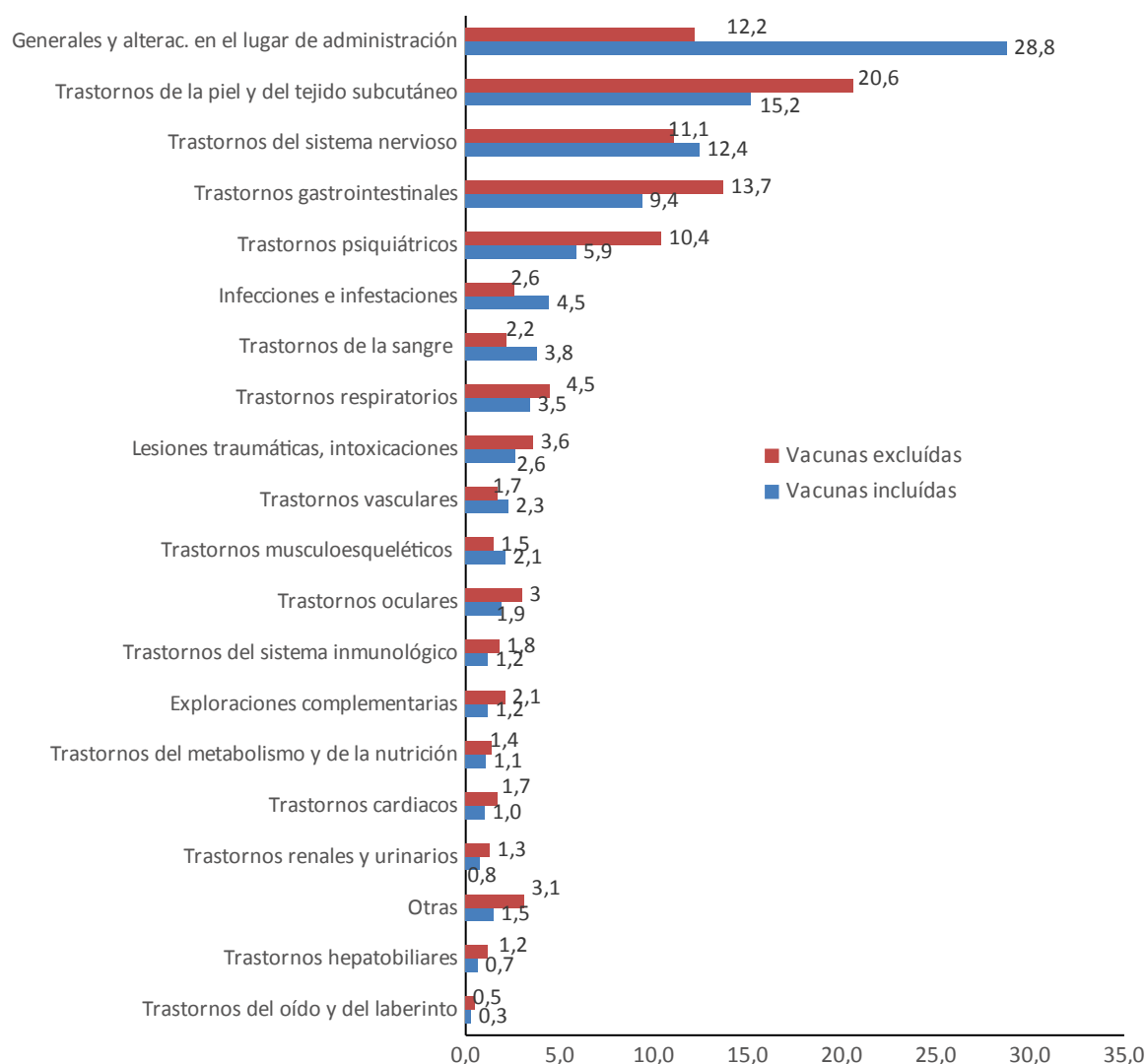


Figura 1. Distribución de las reacciones adversas (%) pediátricas por Órganos/Sistemas del Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (MedDRA).

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

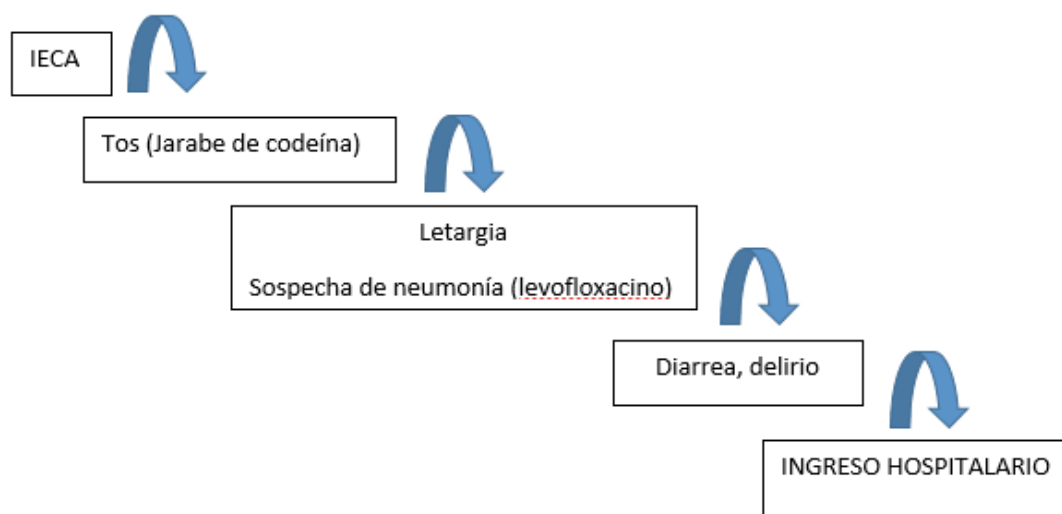


Figura 1. Ejemplo de cascada terapéutica

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. Bolletí d'informació terapèutica (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 Jaurilaritza - 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