



**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

2020



## INDICE

	<b>Pág.</b>
Introducción .....	1
Tasa de notificación de casos graves de profesionales sanitarios y ciudadanos .....	4
Tasa de notificación de cada Organización Asistencial de Osakidetza .....	5
Coste de funcionamiento de la Unidad de Farmacovigilancia .....	10
Comité Técnico de la Red Vasca de Farmacovigilancia.....	11
Boletines de Farmacovigilancia .....	11
Reuniones de Coordinación de Centros. Comité Técnico de Farmacovigilancia .....	12
Formación continuada .....	15
Curso de Farmacovigilancia .....	15
Estancia formativa en la Unidad de Farmacovigilancia .....	16
Notifica RAM .....	17
Otras actividades .....	17

## INDICE

	<b>Pág.</b>
Informe de Resultados .....	18
<b>1. Resultados del Programa de Notificación.....</b>	<b>18</b>
<b>1. 1 Casos de profesionales sanitarios y ciudadanos</b>	<b>19</b>
Distribución por territorios.....	19
Distribución por procedencia.....	19
Origen de los casos.....	20
Conocimiento previo.....	22
Distribución por grupo de edad y sexo.....	23
Distribución por desenlace global.....	24
Distribución por gravedad y criterio de gravedad.....	25
Distribución de reacciones por Órganos.....	26
Reacciones más notificadas.....	27
Medicamentos notificados.....	29
Medicamentos sujetos a seguimiento adicional (▼).....	31
Casos Alertantes.....	31
Número de seguimientos de cada caso .....	32
Contribución de la Unidad de Farmacovigilancia al SEFV-H..	32
<b>2. Incidentes con productos sanitarios.....</b>	<b>34</b>
<b>3. Consultas telefónicas.....</b>	<b>36</b>
<b>4. Producción Científica.....</b>	<b>37</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>39</b>
<b>ANEXO I. Boletines de Farmacovigilancia .....</b>	<b>41</b>
Boletín de Tarjeta Amarilla nº 49 .....	43
Boletín de Tarjeta Amarilla nº 50 .....	53



Boletín de Tarjeta Amarilla nº 51.....	67
<b>ANEXO II.</b> Artículos en revistas .....	81

**García M**, Arteche-Martinez U, Lertxundi U, **Aguirre C**. SGLT2 Inhibitors and bladder cancer: Analysis of cases reported in the European Pharmacovigilance database. *J Clin Pharmacol* 2021; 61(2):187-192. doi: 10.1002/jcph.1722. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32827151.

Mallah N, Zapata-Cachafeiro M, **Aguirre C**, Ibarra-García E, Palacios-Zabalza I, et al. Influence of Polymorphisms Involved in Platelet Activation and Inflammatory Response on Aspirin-Related Upper Gastrointestinal Bleeding: A Case-Control Study. *Front Pharmacol* 2020;11:1072. doi: 10.3389/fphar.2020.00860.

## UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

### INTRODUCCION

Se describe en esta memoria la actividad y resultados principales de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco (UFVPV) durante el año 2020.

La primera Memoria de la Unidad de Farmacovigilancia se hizo en 1991, y el modelo elegido fue descriptivo de las notificaciones recibidas en la Unidad. Por tanto, desde entonces las memorias anuales han descrito las notificaciones recibidas en la UFVPV tanto desde los profesionales sanitarios como desde la industria farmacéutica. Sin embargo, desde noviembre de 2017, los centros del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), y lógicamente también la UFVPV, dejaron de recibir las notificaciones de la Industria Farmacéutica, las cuales, por decisión de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), entran directamente en la base de datos europea de farmacovigilancia (EudraVigilance). Por ello, dado que es impropio decir que las notificaciones de la industria se han recibido en la UFVPV, desde la Memoria de 2018 se optó por continuar con el modelo de descripción **en detalle** de las notificaciones recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia procedentes de los profesionales y de los ciudadanos, que son las únicas sobre las que la Unidad tiene capacidad de interacción y considerar por separado las notificaciones originadas en el territorio de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV), que han sido cargadas directamente en EudraVigilance por la Industria Farmacéutica, sobre las que la Unidad no tiene capacidad de interacción, aunque sí han podido, en muchos casos, generar trabajo, sobre todo de unificación de duplicados. En consecuencia, esta Memoria describe únicamente los casos de sospecha de reacción adversa a medicamentos que han enviado a la UFVPV los profesionales sanitarios y ciudadanos de la Comunidad Autónoma Vasca.

Entre los datos globales del año 2020 se señalan:

Número de notificaciones (por fecha de alta):

- La Unidad de Farmacovigilancia recibió **871** casos de profesionales sanitarios y ciudadanos (941 en 2019, 1110 en 2018, 860 en 2017, 1077 en 2016, 837 en 2015).

- La Industria Farmacéutica cargó en EudraVigilance 645 casos (754 en 2019, 945 en 2018, 240 en 2017, 216 en 2016, 182 en 2015).
- Se recibieron 10 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 reacciones adversas a medicamentos (autorizados en la Unión Europea), que han sido publicados y presumiblemente no notificados a los sistemas nacionales de farmacovigilancia de los estados miembro, con el objetivo de introducir dichos casos en EudraVigilance. Es decir, el servicio MLM de la EMA identificó (en 2020) 10 casos de sospecha de reacción adversa originados en la CAPV publicados en revistas científicas.

En conjunto, en **2020**, EudraVigilance ha contabilizado 1.526 casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos procedentes de la CAPV (véase figura 1).

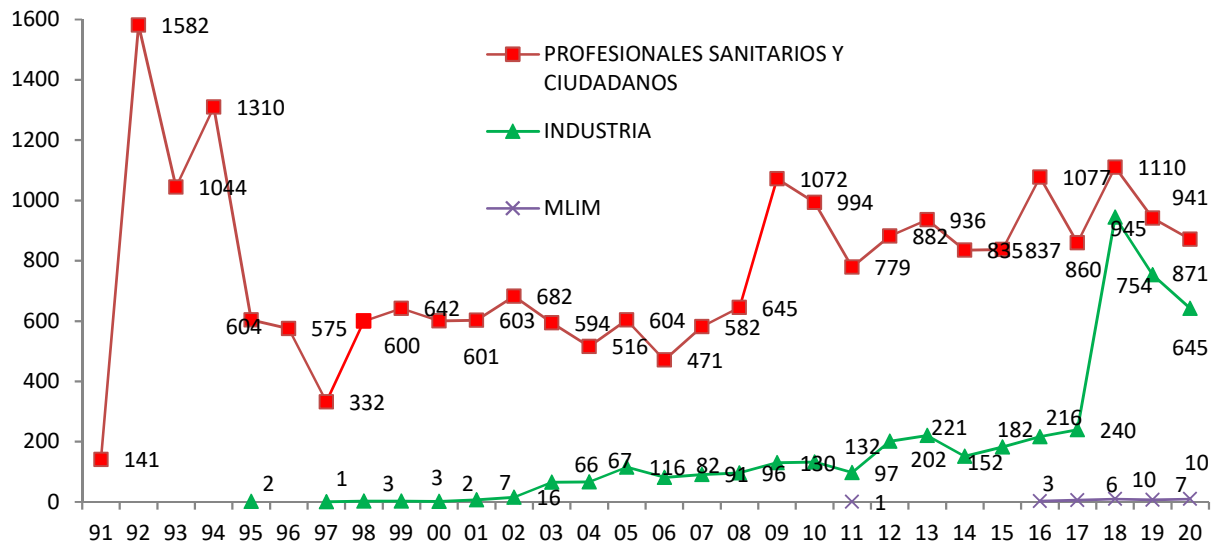


Figura 1. Evolución del número total de casos: profesionales sanitarios y ciudadanos, Industria y MLM por año.

Por otra parte, los profesionales pueden comunicar casos espontáneos o casos recogidos a través de estudios específicos de seguridad. En el año 2020 se recibieron en la Unidad de Farmacovigilancia 833 casos espontáneos y 38 casos de estudios (11 en 2019, 3 en 2018, 9 en 2017, 10 en 2016) (Fig.2).

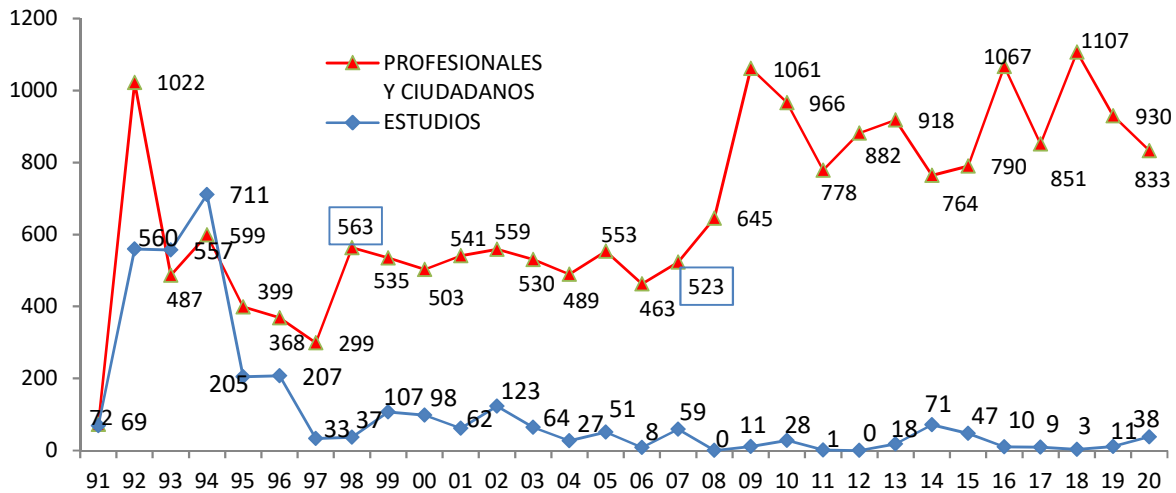


Figura 2. Evolución del número de casos (espontáneos y de estudios) recibidos de los profesionales sanitarios y ciudadanos por año.

Como se aprecia en la gráfica el año 2020 se produjo una notoria disminución, respecto a 2019 casi 100 notificaciones menos, lo cual traduce el impacto del Covid-19. Con los hospitales y la asistencia primaria enfocados en la asistencia a la pandemia, los ciudadanos tenían menos oportunidades de referir sus problemas con los medicamentos a sus médicos u otros profesionales sanitarios, y éstos a su vez, dispusieron de menos tiempo para comunicarlos. Además, los médicos del ámbito hospitalario, volcados en la asistencia tampoco dispusieron de tiempo suficiente para comunicar las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos utilizados en el tratamiento de la pandemia.

## 1º Tasa de notificación de casos espontáneos graves de profesionales sanitarios y ciudadanos

A continuación, se describe la tasa de notificación de casos espontáneos GRAVES (x 100.000 habitantes) de profesionales sanitarios y ciudadanos en la Red de Centros del Sistema español de Farmacovigilancia (SEFV-H).

**Tasa de notificación de casos GRAVES (x100.000 hab) de profesionales sanitarios y ciudadanos**

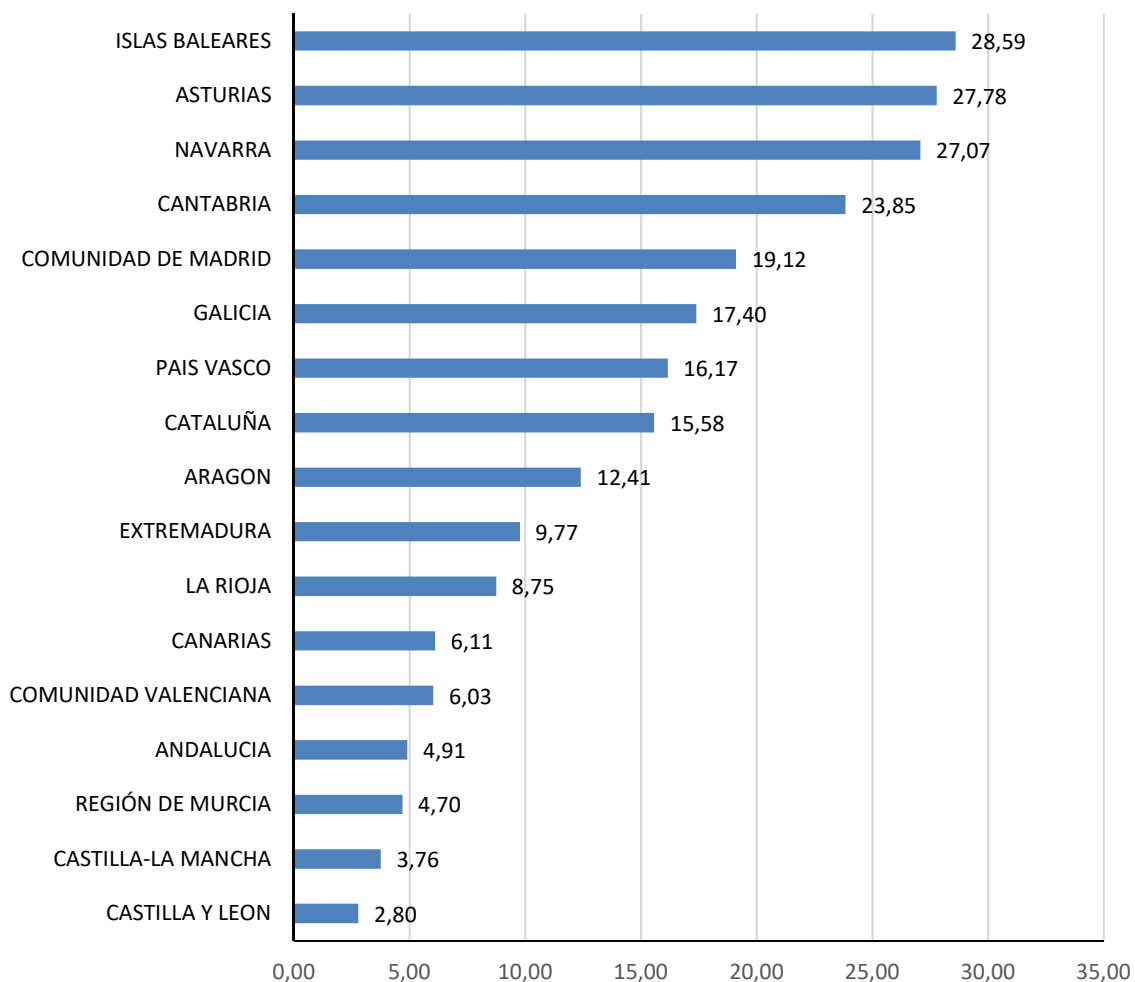


Figura 3. Tasa de notificación de casos espontáneos graves (x 100.000 habitantes) de profesionales sanitarios y ciudadanos.



**2º Notificadores nuevos.** En el año 2020 ha habido 128 nuevos notificadores, 93 médicos, 27 farmacéuticos y 8 Graduados en Enfermería (pág. 21), cifras ligeramente superiores a las de 2019.

**3º Tasas de notificación de las Organizaciones Asistenciales de Osakidetza (OSI)** (Comunicación de reacciones adversas **graves** y/o **desconocidas**).

Dada la diferencia de tamaño de plantilla existente en cada OSI, con los datos de plantilla del grupo A1, proporcionados por la Organización Central, se han calculado las cifras de notificación, corregidas por mil médicos y año, correspondientes a cada OSI. Estos datos se han enviado **trimestralmente** a las Inspecciones de Farmacia de cada Dirección Territorial de Salud, para que éstas los transmitieran a las Direcciones de las Organizaciones de Servicios de Osakidetza y otros hospitales (Tabla 1).

Tabla 1. Tasas de notificación de reacciones adversas graves o desconocidas (01/01/2020 - 31/12/2020) de cada Organización Sanitaria de Osakidetza

	Graves		Desconocidas	
	nº	nº x mil facultativos	nº	nº x mil facultativos
OSI ARABA	14	14,7	6	6,3
OSI ARABAKO ERRIOXA	1	58,8	0	0
OSI URIBE	21	57,2	5	13,6
OSI EZKERRALDEA-ENKARTERRI CRUCES	29	27,6	13	12,4
OSI BARAKALDO SESTAO	9	37,7	6	25,1
OSI BARRUALDE-GALDAKAO	129	176,7	6	8,2
OSI BILBAO BASURTO	37	37,7	19	19,3
OSI ALTO DEBA	39	242,2	5	31,1
OSI BAJO DEBA	2	9,5	0	0
OSI BIDASOA	2	11,0	1	5,5
OSI GOIERRI ALTO UROLA	6	25,1	3	12,6
OSI DONOSTIALDEA	22	19,7	9	8,1
OSI TOLOSALDEA	2	32,3	2	32,3
HOSPITAL SANTA MARINA	1	21,7	0	0
HOSPITAL GORLIZ	0	0	0	0

Los datos correspondientes a la Asistencia Psiquiátrica (Centros de Salud Mental y Hospitales Psiquiátricos), de cada una de las redes de Salud Mental, fueron los siguientes (Tabla 2):

Tabla 2. Tasas de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (periodo 01/01/2020 - 31/12/2020) en las redes de Salud Mental

RED DE SALUD MENTAL	Graves		Desconocidas	
	nº	nº x mil facultativos	nº	nº x mil facultativos
<b>ARABA</b>	3	52,6	1	17,5
<b>BIZKAIA</b>	8	37,2	3	14,0
<b>GIPUZKOA</b>	2	24,4	1	12,2

**4º 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 2020 se han recibido 27 notificaciones (34 en 2019, 24 en el 2018, 26 en 2017, 34 en 2016, 0 en 2015, 33 en 2014, 43 en 2013, 32 en 2012 y 24 en 2011).

**5º Comunicación a través de Osabide Primaria y mediante el registro de Alertas en Osabide Global.** Desde el 15 de abril de 2009 la Unidad de Farmacovigilancia recibía semanalmente los episodios de reacciones adversas a medicamentos registrados en Osabide Primaria. El médico, al atender a un paciente en consulta podía abrir un episodio de acontecimiento adverso a medicamento en la historia clínica electrónica, con lo cual ya estaba notificando, y evitaba reescribir en un formulario (tarjeta amarilla) dichos datos. Desde mediados de noviembre de 2019 Atención Primaria genera los episodios de consulta a través de Osabide Global, por lo que desde entonces los médicos de Primaria que quieren notificar una sospecha de reacción adversa a un medicamento pasaron a notificar desde las Alertas de Osabide Global.

Esta posibilidad de registrar RAM en Alertas de Osabide Global, que se creó en diciembre de 2016, inicialmente para Hospitales y posteriormente, como se ha señalado anteriormente, también para Primaria, es, a nuestro modo de ver, un importante avance en facilitar la notificación de los profesionales de Osakidetza, utilizando la propia aplicación de trabajo (H<sup>a</sup> Clínica en Osabide Global), sin que sea necesario utilizar formularios externos, sino únicamente marcar la casilla del medicamento que se considera relacionado con el episodio, y describir sucintamente lo sucedido. Además, este registro queda incorporado a la H<sup>a</sup> Clínica como una alerta-antecedente. El procedimiento es perfectible, y se han propuesto a la Subdirección de Calidad e Información de Osakidetza, responsable de las actualizaciones de Osabide Global, algunas modificaciones al respecto.

Tras la recepción del caso, los profesionales de la Unidad de Farmacovigilancia consultan el resto de información que pueda ser necesaria. Como con toda notificación recibida, tras su registro se contesta por e-mail al notificador.

Durante el año 2020 se han recogido e incorporado al Sistema Español de Farmacovigilancia **706** casos (página 18), constituyendo en la actualidad uno de los pilares de la notificación a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

#### **6º 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](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus)). Desde entonces, todo profesional de Osakidetza, que quiere notificar, puede hacerlo de forma fácil a través de la intranet. Así, se han recibido en 2020 en dicho formato **47** notificaciones (Tabla 5, página 18). Fueron 70 en 2019, 99 en 2018, 90 en 2017, 153 en 2016, 182 en 2015, 170 en 2014, 255 en 2013, 208 en 2012 y 2011, habiendo sido 184 notificaciones en 2010.

El descenso en la utilización de esta vía, que necesita rellenar un formulario, seguramente se corresponda con el aumento en otras vías (Alertas de Osabide Global), que son las que desde la Unidad de Farmacovigilancia se recomienda preferentemente a los profesionales, tanto cuando preguntan, como en los Boletines de Farmacovigilancia.

**7º Consultas telefónicas.** Los profesionales sanitarios realizan un destacable número de 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 2020 hubo 55 consultas; fueron 63 en 2019, 56 en 2018, 71 en 2017, 66 en el 2016, 61 en 2015, 62 en 2014, 89 consultas en 2013, 71 en 2012, Teniendo en cuenta la comparación anual desde 2012, se observa una cierta estabilización.

### **8º Cumplimiento de los plazos de carga del RD 577/2013 y Directiva 2010/84/UE**

Desde el 9 de noviembre de 2017, la carga en FEDRA (base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia) es simultánea con su envío diario a Eudravigilance, por lo que el plazo de 10 días se ha ampliado a 15 días, que es el tiempo establecido por la Directiva 2010/84/UE.

Durante el año 2020, **todas** las notificaciones **graves** (359, página 25), procedentes de profesionales o ciudadanos, recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia, se han cargado en FEDRA en el plazo de 15 días.

Igualmente, todas las notificaciones leves (512, página 25) se cargaron en el plazo de 90 días, de acuerdo con la Directiva Comunitaria.

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.

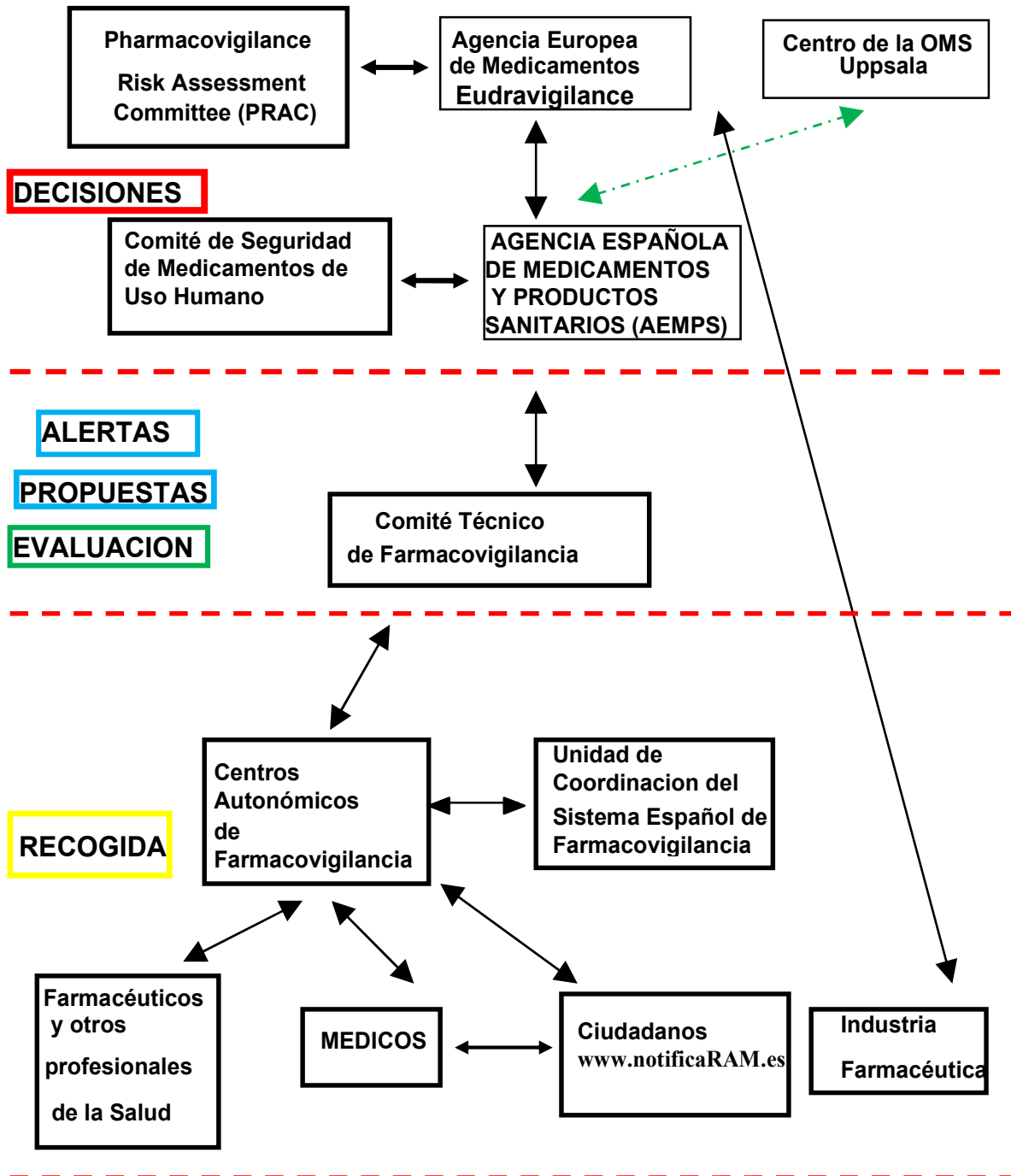


Figura 3. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad

## **COSTE DE FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**

### **Costes de personal**

El personal de la Unidad de Farmacovigilancia lo componen dos personas en jornada laboral completa, 1 médico farmacólogo clínico (plantilla) y una farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria (plantilla), ambos con categoría de FEA, además de una secretaria (compartida, **30%**, con el Comité Ético de Investigación de la OSI Barrualde-Galdakao) con categoría de auxiliar administrativa. Las retribuciones correspondientes a los mismos han sido:

187.660,86 €

### **Costes directos**

Consumo otros aprovisionamientos: (Material de oficina, material informático inventariable, edición de boletines etc.)	1.230,30 €
Servicios exteriores: (Viajes, comunicaciones, reuniones etc.)	670,34 €

### **Costes indirectos y/o estructurales**

Utilización otros servicios del hospital: (Edificio, limpieza, lencería, mantenimiento, estructura, etc.).	39.199,10 €
--	-------------

**TOTAL COSTES 2020** **227.653,59 €**

## COMITE TECNICO DE LA RED VASCA DE FARMACOVIGILANCIA

El Sistema de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco, 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
- D. Carmelo Aguirre Gómez. Unidad de Farmacovigilancia
- 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.
- Dña Pilar Manrique Martínez. Dermatóloga Hospital.

El Comité Técnico no se ha reunido durante el año 2020.

## BOLETINES DE TARJETA AMARILLA

Durante el año 2020, la Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios 3 boletines, abril (boletín nº 49), mayo (boletín nº 50) y diciembre (boletín nº 51) (**Anexo I**).

## REUNIONES DE COORDINACION DE CENTROS. COMITE TECNICO

Dentro del organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) (véase el flujograma de la página 9), 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 2019 el CTSEFV-H ha celebrado 12 reuniones (24 enero, 20 febrero, 17 marzo, 30 marzo, 20 abril, 20 mayo, 16 junio, 17 julio, 17 septiembre, 14 octubre, 12 noviembre y 17 diciembre), 4 de ellas presenciales y 7 mediante teleconferencia. Algunos de los temas tratados en estas reuniones fueron:

### 24 de enero

- Temas para información:
  - FEDRA 3. Actualización

### 20 de febrero

- Temas para información:
  - Revisión de la GSEFV-H 010 Procedimiento de generación de señales
  - Memoria de actividades del CTSEFV-H 2019
  - Modificaciones de la legislación sobre estudios posautorización de medicamentos

### 17 de marzo

- Temas para información
  - Escopolamina butilbromuro y error de medicación
  - COVID-19. Coordinación del SEFV-H



### 30 de marzo

- Temas para información
  - Seguimiento de los tratamientos para COVID-19
  - Seguimiento de la nueva formulación de Eutirox®

### 20 de abril

- Temas para información:
  - FEDRA 3. Actualización
  - Actualización de los casos notificados tras la puesta en el mercado de la nueva formulación de Eutirox®

### 20 de mayo

- Señales
  - Hidroxicloroquina y psicosis, trastornos psicóticos y suicidio.
- Temas para información
  - Anexo (SEFV-H) 009 Revisión de casos alertantes y mortales con tratamientos para COVID-19

### 18 de junio

- Temas para información
  - Guía de codificación, versión 5
  - *MedSafety Week 2020*
  - GSEFV-H 012 Revisión de casos notificados con tratamientos utilizados en COVID-19 y Anexo (SEFVH)-010 Seguimiento COVID-19: Fármacos y RAM

### 16 de julio

- Temas para información:
  - Vigilancia de vacunas para COVID-19
  - Campaña para el fomento de la notificación de sospechas de reacciones adversas con tratamientos utilizados para COVID-19
  - Pasarelas

### 17 de septiembre

- Señales
  - Teriparatida y mieloma
- Temas para información:
  - Módulo III: Guía de codificación, versión 4

### 14 de octubre

- Temas para información
  - Auditoría CAFV 2019. Resultado
  - GSEFV-H 012 Revisión de casos notificados con tratamientos utilizados en COVID-19 y Anexo (SEFVH)-010 Seguimiento COVID-19: Fármacos y RAM
  - Campaña para el fomento de la notificación
  - Grupo de trabajo de vigilancia de vacunas para COVID-19. Composición y objetivos

### 12 de noviembre

- Señales:
  - Octreotida e insuficiencia pancreática exocrina
- Actualización de los grupos de trabajo:
  - Grupo de Trabajo de Formación, Estudios y Estrategias: Presentación del borrador de Plan de Formación 2020

### 17 de diciembre

- Temas para información
  - Vigilancia de la seguridad de vacunas frente a la COVID-19
- Actualización de los grupos de trabajo:
  - GT Vigilancia de vacunas para COVID-19: Plan de actividades del SEFV-H para la vigilancia de vacunas para la COVID-19

## 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 2020 se han llevado a cabo dos módulos y un Seminario:

- Módulo 1. Actualización del módulo de explotación FEDRA 3:
- Módulo.2 Farmacovigilancia en mujeres embarazadas y lactantes. Con 3 sesiones:
  - o Revisión guía europea: Dra. Consuelo Mejías (AEMPS)
  - o Teratogenia por medicamentos. Dra. Cristina Aguilera. Hospital Vall d'Hebron.
  - o Riesgo por medicamentos en embarazo. Dr. Emilio Sanz. Universidad de la Laguna.

## 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 *on line*, continuación del curso presencial que organizó la Unidad de Farmacovigilancia durante 23 años, comenzó a convocarse en 2015, lanzándose nuevas ediciones en 2016, 2017 (dos ediciones), 2018 (5 ediciones), no pudiéndose realizar ninguna edición en 2019 por problemas técnicos con la plataforma Jakinsarea.

Durante el año 2020 se lanzaron dos ediciones, una en euskera y otra en castellano. Se inscribieron un total de 114 personas y superaron la actividad 52 personas (45,6%).

## **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 farmacología de la Universidad del País Vasco) y estancias de al menos un mes, fundamentalmente de farmacéuticos residentes (FIR) en su 2º año de residencia y de MIR de salud pública. 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 2020, la Unidad de Farmacovigilancia recibió desde el 6 de enero al 2 de febrero a una farmacéutica residente (FIR2), del servicio de farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo y desde el 1 de junio al 26 de junio a otra residente (FIR2) también del servicio de farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo.

## 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 2020, **80** notificaciones (Tabla 5, página 18). Estas notificaciones procedían de 31 ciudadanos y 49 profesionales sanitarios de la Comunidad Autónoma.

## OTRAS ACTIVIDADES

La Unidad de Farmacovigilancia colabora todos los años en la docencia pregrado de los estudiantes de la Facultad de Farmacia de la Euskal Herriko Unibertsitatea/Universidad del País Vasco, durante su período de prácticas tuteladas en el Servicio de Farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo.

El año 2020 como consecuencia de la pandemia Covid-19 se suspendieron las prácticas tuteladas y por tanto también la estancia de estudiantes en la Unidad de Farmacovigilancia.

No obstante, la Unidad de Farmacovigilancia recibió desde el 4 de marzo al 3 de agosto a una estudiante de último curso de la Universidad “*La Sapienza*” de Roma (Italia), la cual mediante una beca del programa de intercambio interuniversitario Erasmus con la Universidad del País Vasco, realizó su trabajo de fin de grado (*tesi di laurea*). Su trabajo, titulado “*Medicines and teratogenic risks in multiple sclerosis*”, fue presentado en enero de 2021.

## INFORME DE RESULTADOS

### 1- Resultados del Programa de Notificación

Durante el año 2020 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV, un total de **871** casos de sospechas de reacciones adversas de **profesionales sanitarios y ciudadanos**, (833 casos espontáneos + 38 casos procedentes de **estudios de profesionales** sanitarios).

Por su parte, la **industria farmacéutica** cargó en EudraVigilance **645** (321 casos espontáneos + 324 casos procedentes de estudios) originados en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Desde EudraVigilance los casos de la Industria farmacéutica fueron reenviados a la base de datos FEDRA del SEFV-H, así como **10** casos del Servicio **MLM** de EudraVigilance.

**En total**, durante el año 2020 han entrado en la base de datos FEDRA **1.523 casos** de sospecha de reacciones adversas a medicamentos, producidos en la Comunidad Autónoma del País Vasco (Tabla 5).

Tabla 5. Procedencia y tipo de notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos ocurridas en la Comunidad Autónoma del País Vasco en 2020.

Procedencia y Tipo	Recibidas	Total nuevas
Casos espontáneos profesionales sanitarios/ciudadanos	833	833
Osabide Primaria y Alertas Osabide Global	706	
Casos <i>on line</i> intranet Osakidetza	47	
NotificaRAM	80	
Otros tipos de notificación (tarjetas amarillas, etc.)		
Estudios profesionales sanitarios		38
MLM Servicio		10
Industria Farmacéutica		645
<b>Total cargadas en FEDRA</b>	-	<b>1.526</b>

A continuación, se describen **en detalle** los casos procedentes de profesionales sanitarios y ciudadanos (871 casos=833+38).

## 1.1. CASOS DE PROFESIONALES SANITARIOS Y CIUDADANOS

### DISTRIBUCION POR TERRITORIOS

ARABA	69
BIZKAIA	591
GIPUZKOA	211
<b>Total</b>	<b>871</b>

### DISTRIBUCION POR PROCEDENCIA

	Nº	Nº	%
<b>CENTROS DE SALUD</b>		395	45,3%
<b>HOSPITALES</b>			41,6%
Hospital Universitario Galdakao-Usansolo	152		
Servicio de Farmacia	125		
Hospital Universitario Basurto	60		
Hospital Alto Deba	38		
Hospital Universitario Donostia	24		
Hospital Universitario Cruces	24		
Hospital Universitario Araba	18		
Hospital Urduliz	17*		
Hospital Zumarraga	8		
Hospital San Eloy	5		
Hospital Gernika-Lumo	5		
Hospital Psiquiátrico de Araba	3		
Hospital Zamudio	2		
Hospital Mendaro	1		
Hospital Leza	1		
Hospital Santa Marina	1		
Hospital Bidasoa	1		
Otros hospitales	3		
<b>OFICINAS DE FARMACIA</b>		42	4,8%
<b>OSATEK</b>		27*	3,1%
<b>CENTROS DE SALUD MENTAL</b>		7	0,8%
<b>CIUDADANOS (notificaRAM)</b>		31	3,6%
<b>RESIDENCIA SOCIO SANITARIA</b>		1	0,1%
<b>Otras procedencias</b>		6	0,7%
<b>TOTAL</b>		<b>872*</b>	<b>100,0%</b>

\*1 tarjeta notificada a la vez por distintos Centros

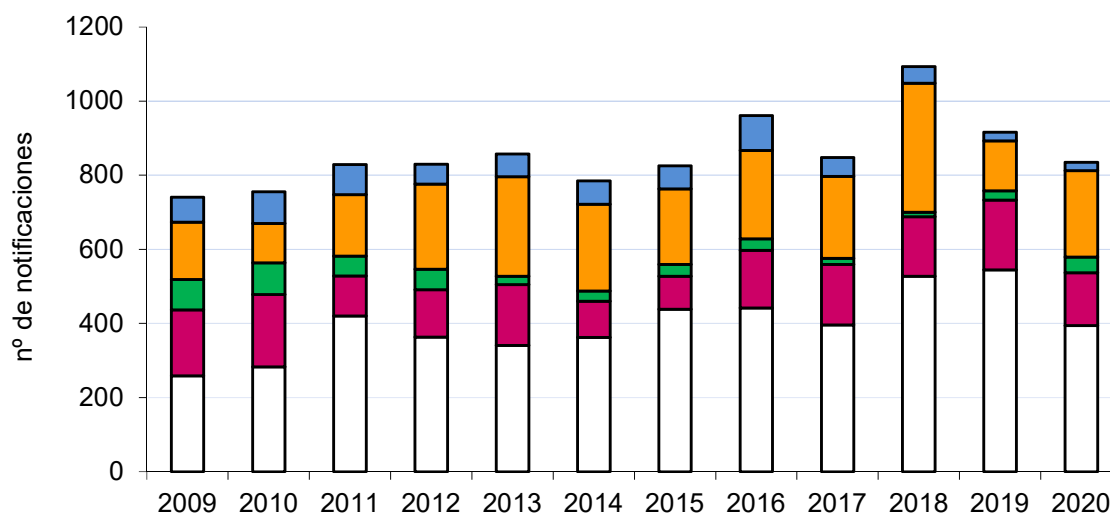
## ORIGEN DE LOS CASOS RECIBIDOS DESDE 2017

Profesión	Número de notificaciones n (%)			
	2017	2018	2019	2020
Médicos de Asistencia Primaria	396 (45,6)	527 (47,2)	545 (57,9)	394 (45,2)
Médicos Especialistas	163 (18,8)*	161 (14,4)*	188 (20,0)*	143 (16,4)*
Farmacéuticos de oficina de farmacia	17 (2,0)	12 (1,1)	25 (2,7)	42 (4,8)
Farmacéuticos hospitalarios	221 (25,5)**	348 (31,2)**	135 (14,3)**	233 (26,7)**
Enfermería	51 (5,9)	45(4,0)	23 (2,4)	23 (2,6)
Ciudadano (notificaRAM)	20 (2,3)	20 (1,8)	26 (2,8)	31 (3,6)
Otros		3 (0,3)	-	6 (0,7)
<b>Total</b>	<b>868 (100%***)</b>	<b>1116 (100%***)</b>	<b>942 (100%***)</b>	<b>872 (100%***)</b>

\*se incluyen las procedentes de Osatek (26 en 2017, 24 en 2018, 34 en 2019 y 27 en 2020)

\*\*incluyen las procedentes del Servicio de Farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo (144 en 2017, 230 en 2018, 91 en 2019 y 125 en 2020)

\*\*\*5 TA (en 2017), 6 TA (en 2018), 1 TA (en 2019) y 1 TA (en 2020), notificadas a la vez por varios profesionales



Medicos AP
  Medicos hospital
  Farmacéuticos OF
  Farmacéuticos Hospital
  Enfermería



## Notificadores

En la tabla siguiente se describen 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.

	2016		2017		2018		2019		2020	
	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos
Médicos	326	94	320	113	336	110	304	84	252	93
Farmacéuticos	69	22	61	7	59	11	54	17	64	27
Enfermería	15	5	13	9	13	4	17	11	9	8
Total	408	121	394	129	406	125	375	112	325	128

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

Notificaciones	2016	2017	2018	2019	2020
1-2	356	317	331	314	
3-5	55	58	64	55	
>6	23	20	35	32	

## Correspondencia

Todos los remitentes de notificaciones recibieron contestación de acuse de recibo, en su mayoría por e-mail. Además, en la mayoría de 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 CAPV incorpora a Eudravigilance, ya que no se limita a codificar e introducir en la base de datos FEDRA exclusivamente la información recibida inicialmente.

Además, acompañando al acuse de recibo se envió información adicional a los notificadores en **72 casos (8,3 % de las notificaciones)**, bien mediante **informes**, en los que se ampliaban datos respecto a las mismas, que son muy valorados por los notificadores, o mediante párrafos adicionales añadidos en los e-mail. Todo lo anterior, si bien supone una sobrecarga de trabajo para los técnicos, se prioriza por su manifiesta utilidad para los notificadores.

## 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-efecto adverso. 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 871 casos evaluados, en 794 (88,4%) la reacción era conocida, en 73 ocasiones (8,1%) no estaba descrita en la ficha técnica y en 31 (3,5%) era poco conocida, es decir, existían comunicaciones aisladas de la misma en la literatura, en forma generalmente de casos. En la figura 4 se observa la evolución de este indicador a lo largo de los años.

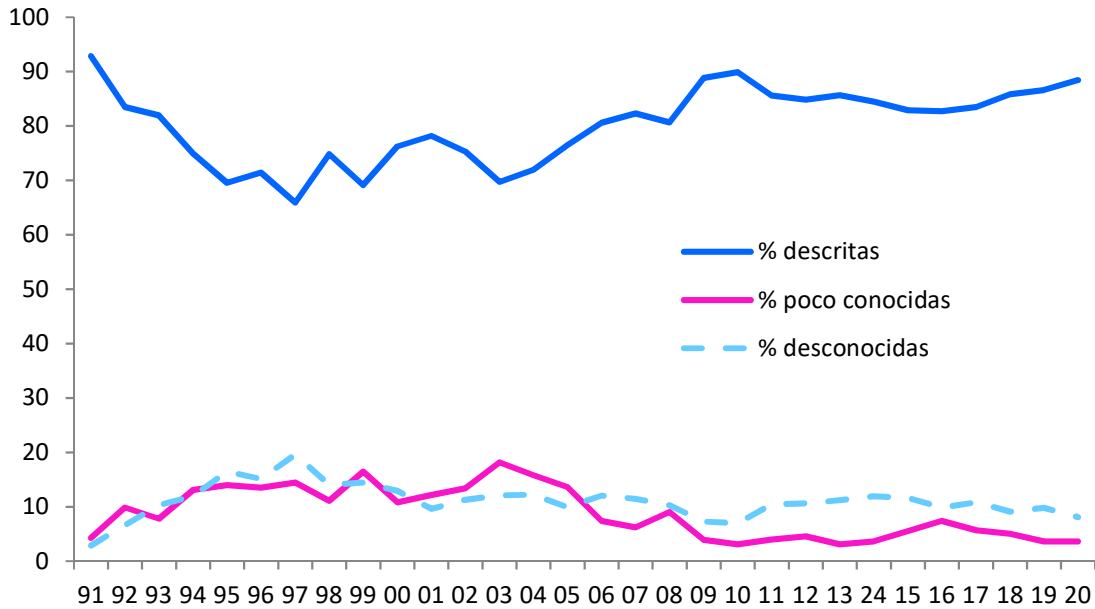


Figura 4. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en los casos notificados por profesionales sanitarios y ciudadanos.

### DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD Y SEXO

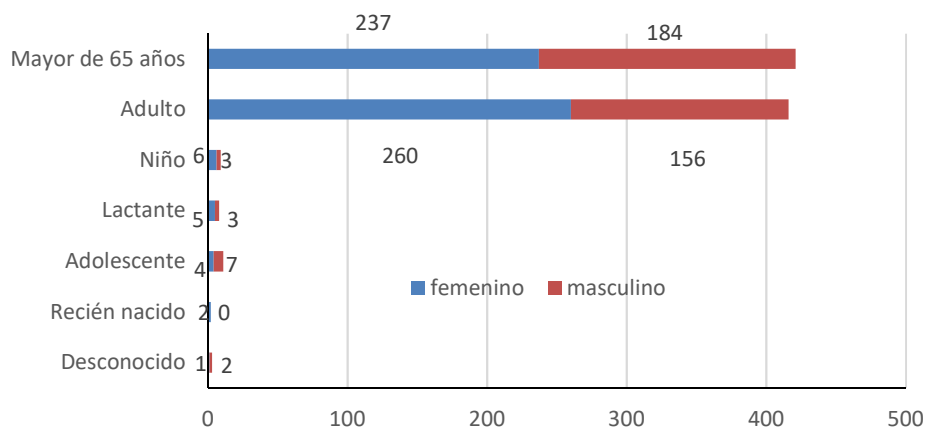
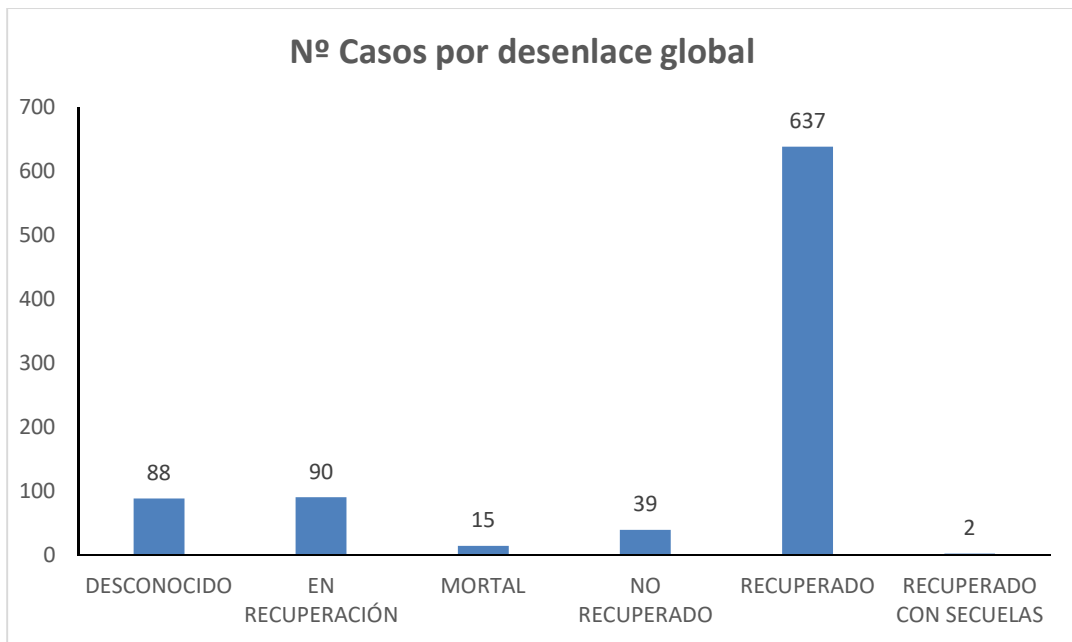


Figura 5. Distribución de las notificaciones del año 2020 por grupo de edad y sexo

## DISTRIBUCION POR DESENLACE GLOBAL

La descripción pormenorizada del desenlace en los 871 pacientes fue la siguiente:



En relación a los 15 casos mortales, están bien documentados, lo que permite 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: acenocumarol – hemorragia cerebral (4 casos), apixaban – hemorragia cerebral (2 casos), dabigatran – hematoma cerebeloso, nivolumab – necrosis epidérmica toxica, pregabalina – encefalopatía hepática, niraparib – síndrome mielodisplásico, leuprorelina – parada cardiorrespiratoria, propofol – administración de producto erróneo y 3 casos con pembrolizumab: crisis miastenia grave+miocarditis, fallo respiratorio e hiperprogresión del tumor (este último caso no guarda relación con la toxicidad asociada al tratamiento con pembrolizumab).

## DISTRIBUCION POR GRAVEDAD Y CRITERIO DE GRAVEDAD

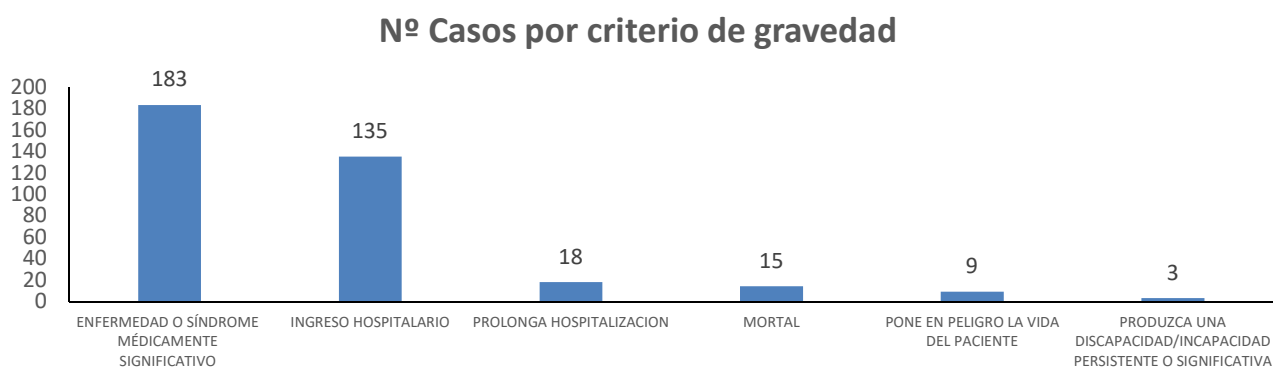
De acuerdo con la clasificación de gravedad de la Unión Europea las reacciones adversas se clasifican en graves\* y no-graves:

Grave	359	41,2%
No-grave	512	58,8%

\*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:



## DISTRIBUCIÓN DE REACCIONES 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:

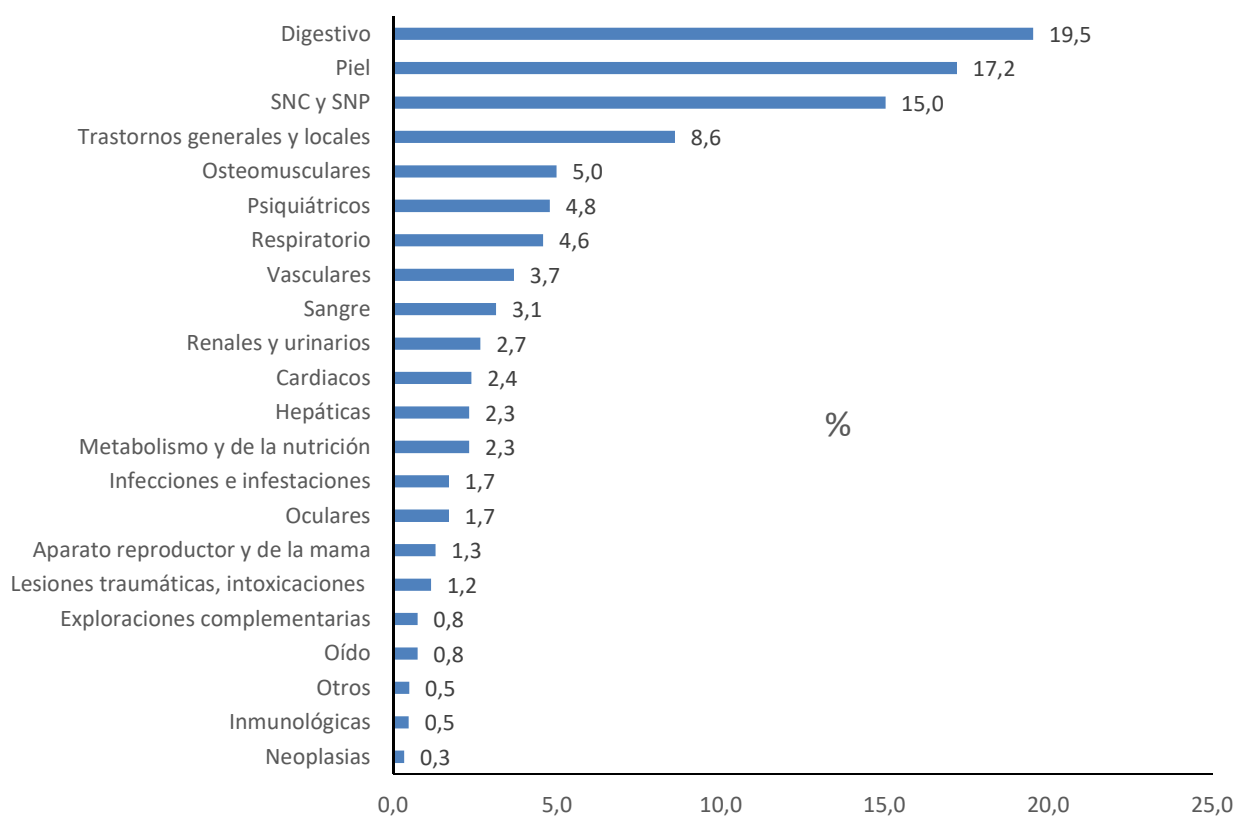


Figura 6. Distribución de las reacciones adversas del año 2020 por sistemas orgánicos, destacándose que cuatro acumulan el mayor número: digestivo, piel, SNC y SNP, y generales

Las 871 notificaciones describían 1.464 reacciones adversas. Nótese que una notificación puede contener la descripción de varias reacciones adversas y diversos medicamentos.

## REACCIONES MÁS NOTIFICADAS

Las reacciones más numerosas en cada aparato o sistema han sido:

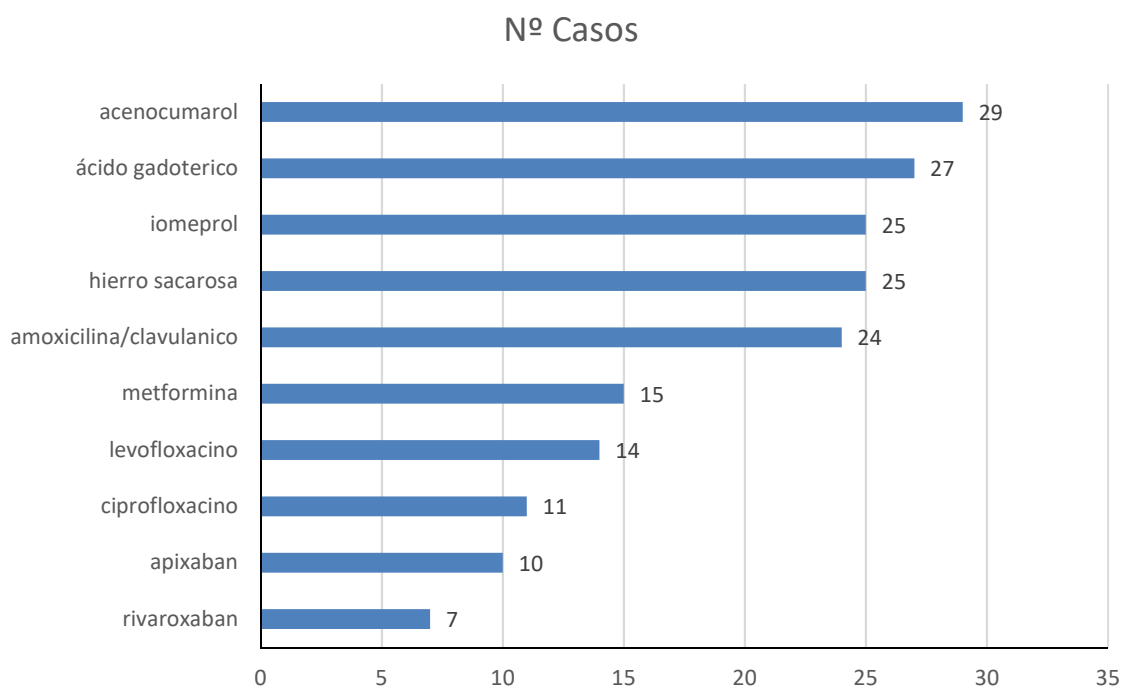
<b>Aparato</b>	<b>Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT, MedDRA)</b>	<b>Frecuencia</b>
Digestivo	Náuseas y vómitos	102
	Diarrea (excl. infecciosa)	59
	Dolores gastrointestinales y abdominales	32
	Hemorragias gastrointestinales de localización inespecífica	16
	Síntomas y signos gastrointestinales	12
	Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca	7
Piel	Prurito	68
	Erupciones, sarpullido y exantemas	43
	Urticarias	45
	Eritema	29
	Angioedema	10
SNC Y SNP	Signos y síntomas neurológicos (mareo, presincope)	72
	Cefaleas	36
	Alteraciones del nivel de conciencia	17
	Parestesias y disestesias	18
	Temblor (excluido congénito)	16
	Hemorragias del SNC y accidentes cerebrovasculares	12
Trastornos generales y locales	Trastornos asténicos	38
	Sensaciones y percepciones subjetivas (Sensación de calor, escalofríos)	20
	Edema	18
	Dolor y molestias	12
	Reacciones en la zona de inyección	8
	Trastornos febriles	5
Psiquiátricas	Síntomas de ansiedad	12
	Confusión y desorientación	11
	Alucinaciones (excluidas las relacionadas con el sueño)	6
	Alteraciones del inicio y mantenimiento del sueño	6
Respiratorio	Anormalidades de la respiración (disnea, depresión respiratoria)	15
	Tos y síntomas asociados	21
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	13
	Trastornos nasales	3
	Síntomas y signos del tracto respiratorio bajo	3
Musculo-esqueléticos	Dolores musculares	17
	Artralgia	14
	Trastornos tendinosos	12
	Dolor y molestias musculo-esqueléticas y del tejido conectivo	9
	Espasmos musculares	7

<b>Aparato</b>	<b>Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT)</b>	<b>Frecuencia</b>
Renales y urinarios	Síntomas vesicales y uretrales (retención urinaria, incontinencia urinaria, disuria)	14
	Insuficiencia y deterioro renales	13
	Anormalidades de la orina (hematuria, hiperoxaluria, cromaturia)	7
	Síntomas y signos del tracto urinario (poliuria, nicturia)	2
Infecciones e infestaciones	Infecciones abdominales y gastrointestinales	2
	Infecciones por Cándida	4
	Infecciones por virus del herpes	2
	Infecciones del tracto urinario	4
Cardiovascular	Trastornos de la frecuencia y ritmo (taquicardia, bradicardia)	16
	Síntomas y signos cardiacos NCOC (palpitaciones)	8
	Arritmias ventriculares y parada cardiaca	2
	Miocarditis/pericardiditis no infecciosas	3
Nutrición y metabolismo	Hiponatremia	9
	Hiperpotasemia	7
	Trastornos del metabolismo del calcio	3
	Hiperuricemia/gota	2
Oculares	Edema palpebral	10
	Trastornos oculares (edema periorbitario, dolor ocular)	4
	Visión borrosa/diplopía	7
Sangre	Neutropenias	12
	Anemias	12
	Leucopenias	5
	Trombocitopenias	13
Trastornos hepatobiliares	Hipertransaminasemia	17
	Colestasis e ictericia	9
	Hepatitis	6



## MEDICAMENTOS NOTIFICADOS

Se han notificado un total de 3.927 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 925 como sospechosos de estar asociados con las reacciones adversas. De ellos, los principios activos más frecuentes en las notificaciones fueron los siguientes:

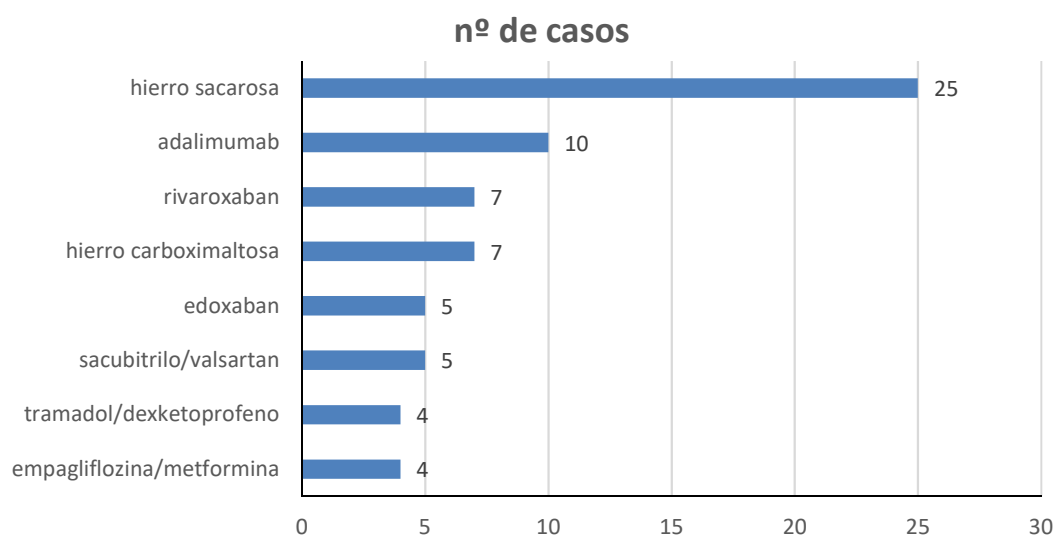


De acuerdo con la clasificación anatómica de especialidades farmacéuticas (ATC), ordenada por frecuencias, los medicamentos sospechosos fueron:

<b>GRUPO TERAPEUTICO</b>	<b>n°</b>	<b>%</b>
Nervioso (N)	176	19,03
Psicofármacos (N05, N06, N07)	85	
Antiepilépticos (N03)	22	
Analgésicos y antimigrañosos (N02)	62	
Antiparkinsonianos (N04)	1	
Anestésicos (N01)	6	
Antiinfecciosos y vacunas (J)	156	16,86
Vacunas (J07)	28	
Antineoplásicos (L)	87	9,41
Inmunosupresores (L04)	32	
Aparato Cardiovascular (C)	117	12,65
Hipolipemiantes (C10)	21	
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	110	11,89
Aparato digestivo (A)	81	8,76
Agentes diagnósticos (V08)	60	6,49
Aparato genitourinario (G)	21	2,27
Antiinflamatorios y antirreumáticos (M)	50	5,41
Aparato respiratorio (R)	31	3,35
Hormonas (H)	14	1,51
Dermatológicos (D)	10	1,08
Organos de los sentidos (S)	4	0,43
Antiprotozoos, antipalúdicos (P)	4	0,43
Otros	4	0,43
<b>Total</b>	<b>925</b>	<b>100</b>

## MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL (▼)

En 95 casos (10,9%) había medicamentos sujetos a seguimiento adicional. 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, los medicamentos biológicos autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011, los 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 más frecuentes fueron:



## 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 3) haya un conocimiento previo 3 (RAM desconocida) y causa alternativa 2, 3 o 4].
- Fármacos con triángulo negro que tengan sospecha 1 o 3 y que en el algoritmo de causalidad tengan conocimiento previo 2 o 3 (poco o nada conocido).

De los 871 casos evaluados, 34 (3,90%) casos fueron considerados casos alertantes.

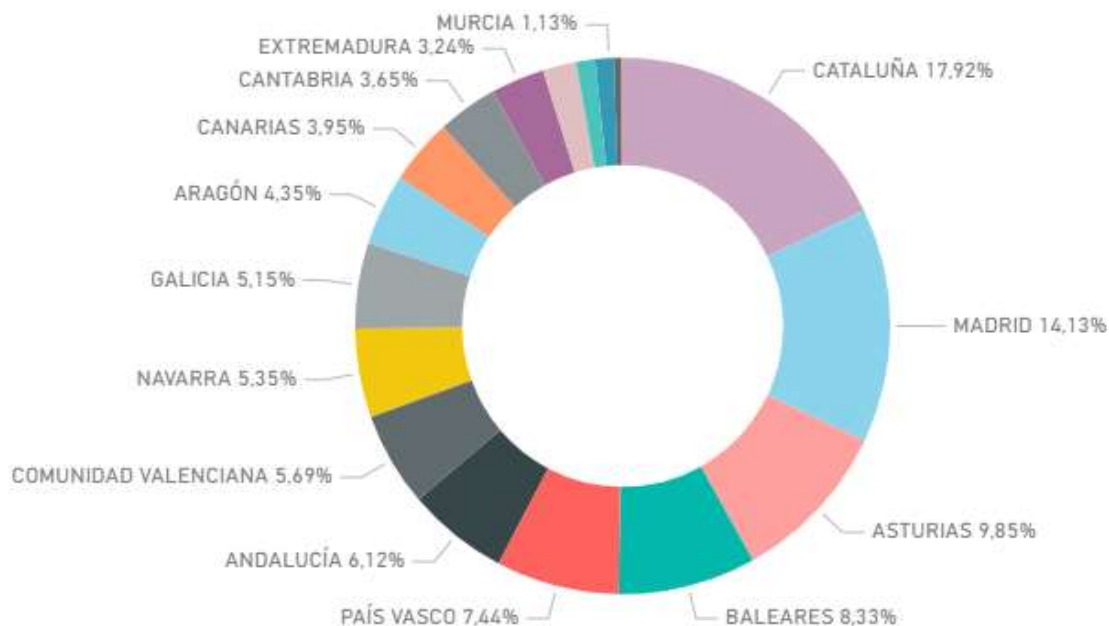
## NUMERO DE SEGUIMIENTOS DE CADA CASO

De los 871 casos evaluados, 624 (71,6%) no precisaron seguimiento, 244 casos necesitaron 1 seguimiento, 2 casos 2 seguimientos y 1 caso 4 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.

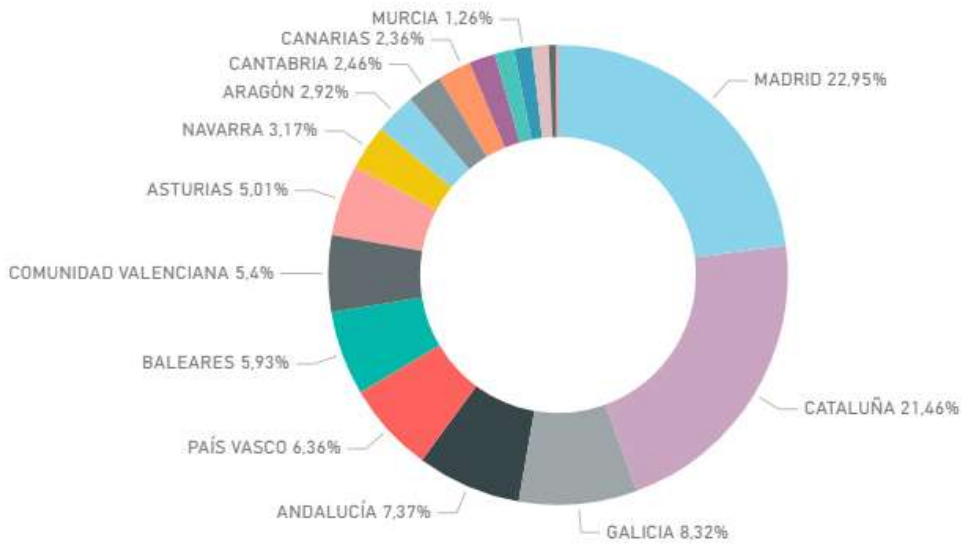
## CONTRIBUCION DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA AL SEFV-H

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco contribuyó al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) en 2020 con el 7,44% de los casos de profesionales sanitarios.





En relación con los casos graves, la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco contribuyó al SEFV-H con el 6,36%.



## 4. INCIDENTES CON PRODUCTOS SANITARIOS

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco 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 la CAPV, para que se entre en la comunicación y se proceda a su validación
3. En algunos casos, en que el incidente se recibe mediante otro tipo de procedimiento o formulario (Alertas en Osabide por ejemplo), desde la Unidad de Farmacovigilancia se asume el rol de notificador y se transfiere la información al formulario en la web de la AEMPS.

Durante 2020 la Unidad de Farmacovigilancia recibió 8 incidentes con productos sanitarios. De ellos 3 se refirieron a Oculentis® (lente intraocular), 1 incidente con un sensor de monitorización de glucosa y 1 incidente con dializador Evodial®. Los otros 3 incidentes fueron rechazados por la AEMPS, 2 por no tratarse de productos sanitarios y uno de ellos por no cumplir criterios de notificación.

Todos los incidentes se detallan en la Tabla 6.

CENTRO	TIPO PRODUCTO	NOMBRE COMERCIAL	FECHA
HGU	EVERNOA DIAGNOSTIVO ASMA		20/02/2020
CLÍNICA BAVIERA	LENTE INTRAOCULAR	OCULENTIS, LENTIS MPLUS	11/03/2020
CLÍNICA BAVIERA	LENTE INTRAOCULAR	OCULENTIS, LENTIS MPLUS	04/06/2020
HU CRUCES	DIETA ENTERAL	ISOSOURCE JUNIOR VAINILLA	17/06/2020
CAPRABO	MASCARILLA DE PROTECCIÓN	MASCARILLA MOxAd-Tech	03/08/2020
	SENSOR MONITORIZACION GLUCOSA	FREESTYLE LBRE 2	21/09/2020
CLINICA BAVIERA SAN SEBASTIAN	LENTE INTRAOCULAR	OCULENTIS MPLUS (LENTIS LS 313 mF30)	17/11/2020
H.SANTIAGO (HU ARABA)	DIALIZADOR	EVODIAL	18/11/2020

Tabla 6. Incidentes con productos sanitarios notificados a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco en 2020

## 5. 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 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:

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Consultas	95	119	71	89	62	61	66	71	56	63	55

En cuanto al tipo de profesional que realizó la consulta:

Farmacéuticos	31	56%
Médicos	18	33%
Otros profesionales sanitarios	6	11%

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	43	78%
Farmacoterapia	3	6%
Otros	9	16%

La procedencia de las consultas telefónicas fue la siguiente:

Bizkaia	26	47%
Araba	10	18%
Gipuzkoa	19	35%
Otros	0	0%

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





## 6.- Producción científica

### Artículos en revistas. Anexo II

**García M**, Arteche-Martinez U, Lertxundi U, **Aguirre C**. SGLT2 Inhibitors and bladder cancer: Analysis of cases reported in the European Pharmacovigilance database. *J Clin Pharmacol* 2021; 61(2):187-192. doi: 10.1002/jcph.1722. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32827151.

Mallah N, Zapata-Cachafeiro M, **Aguirre C**, Ibarra-García E, Palacios-Zabalza I, et al. Influence of Polymorphisms Involved in Platelet Activation and Inflammatory Response on Aspirin-Related Upper Gastrointestinal Bleeding: A Case-Control Study. *Front Pharmacol* 2020;11:1072. doi: 10.3389/fphar.2020.00860.



# ANEXOS

ANEXO I  
Boletines de Farmacovigilancia

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 49

# BULETINA

Berrogeita bederatzigarren zenbakia. 2020ko apirila. EAEko Farmakozainketako Unitatea

## AURKIBIDEA

### 1. AURKAKO ERREAKZIOEN SUSMOEN JAKINARAZPENA ETA INDUSTRIA

### 2. SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

- GONADOTROPINEN ASKAPENERAKO HORMONAREN ANALOGOAK (GnRH) ETA GERTAERA KARDIOBASKULARREN ARRISKUA
- KLOZAPINA ETA IDORRERIA KONPLIKAZIO LARRIEKIN

### 3. FITXA TEKNIKOAK EGUNERATZEA SEGURTASUN-ARRAZOIAK DIRELA ETA. PRAC-EN GOMENDIOAK

## AURKAKO ERREAKZIOEN SUSMOEN JAKINARAZPENA ETA INDUSTRIA

Profesional sanitario batek sendagai bati buruzko informazioa nahi badu, egon litekeen aurkako erreakzioa (AE) berresteko edo eraginkortasunik eza azaltzeko, besteak beste, ohikoa izaten da sendagaia merkaturatzen duen industriaren ordezkariarengana jotzea. Profesional askok ez dakite, ordea, ekintza horrek hasiera ematen diola, eta ezin da gelditu, dena delako kasuaren berri jaso eta Eudravigilance erakundeari jakinarazteko prozesuari; izan ere, industriak zorrozki betetzen du sendagaiekin zerikusia duen gertaera oro jakinarazteko legezko betebeharrak. Beste alde batetik, profesionalak ez dakiten beste gauza bat da dena delako industriak AE bere kasuetarako irispidea baino ez duela Eudravigilancen, eta ez, ordea, printzipio aktiboa bera merkaturatzen duten beste marka batzuei dagozkienetara (betiere lizentziak lagatzeko akordiorik ezean, zeinek irismen mugatua duten), ez eta, jakina, ekintza-mekanismo bera edo efektu terapeutiko bera duten beste printzipio aktiboetarako egon litezkeenetara ere. Egin-eginean ere, sendagaiak arautzen dituzten agintari nazionalak bakarrik eskura dezakete Eudravigilanceko informazio oso hori.

Euskal Autonomia Erkidegoko (EAE) profesionalen abantaila da Farmakozainketako Unitateak (EAEFU), Espainiako Farmakozainketa Sistemaren laguntzaile gisa, erabateko irispidea duela AE kasuetara Eudravigilancen Gainera, Farmakozainketako Unitateak jakinarazteko prozedura erraza du ezarrita, eta profesionalak oso denbora gutxi behar du jakinarazpena egiteko, 4 datu baino ez baitira beharrezko: pazientearen identifikatzailea (IKK), gertaera, medikamentua eta data, behin bakarrik.

Aurreko buletinetan (46. buletina) adierazi bezala, gainera, farmazia-industriak, gaur egun, zuzenean komunikatzen dizkio kasuak Eudravigilanceri, estatu bakoitzeko agintari arautzaileak zein farmakozainketa-zentroak, estatu eta eskualdekoak, jakin gabe, eta ondorioz, praktikan erraza da kasuak bikoiztuta egotea datu-basean.

Azkenik, profesional sanitarioak animatu nahi ditugu Farmakozainketako Unitateari eska diezaioten sendagaien gaineko informazioa, segurtasun edo eraginkortasunari buruzkoa edo beste edozein, erantzuna jasoko dutelako esperantzan.

## SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

### GONADOTROPINEN ASKAPENERAKO HORMONAREN ANALOGOAK (GnRH) ETA GERTAERA KARDIOBASKULARREN ARRISKUA

Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateak, 2019ko apirilaz geroztik, bihotz-biriketako geldialdiko susmoen bi jakinarazpen jaso ditu, leuprorelinari lotuta (Eligard® eta Lutrate®).

**1. kasua:** Gizonezkoa, 67 urte. AP: Prostatako adenokartzinoma Gleason 8; PSA 6; cT3b N1 M0; 2018ko abuztuaren 17an diagnostikatua; eskoliosia arnas gutxiegitasun murriztailearekin; balbula mitralaren gutxiegitasun moderatu-larria; gutxiegitasun aortiko arin-moderatua. Uretran zeharreko prostataren erauzke-

ta (laser bidez, 2012). Ohiko tratamendua: Eligard® 45 mg/6 hilabete (1. dosia 2018/09/19an, 2.a 2019/03/18an), Hidroferol (0,266 mg/15 egun). Egungo gaixotasuna: 2019/04/01ean bihotz-biriketako geldialdia izan zuen katean, eta senide batek bihotz-biriketako bizkortze-maniobrei ekin zien. Bost minuturen buruan iritsi zen oinarriko anbulantzia kanpoko desfibriladore automatikoduna, eta bi desfibrilazio egin zituzten. Ondoren, bihotz-biriketako bizkortze aurreratuko maniobrak egin zituzten,

intubazio orotrakeala jarri, eta, 15 minutu ingururen buruan, bezko erritmoa berreskuratu zuen. Ospitalerako bidean, fibrilazio bentrikularreko beste gertakari bat izan zuen, 3 deskarga eman behar izan zizkioten, eta fibrilazio aurikularreko erritmora itzuli zen. Hau eman zioten: AAS (300 mg) eta tikagrelorra (180 mg), 2 anpoila adrenalina eta 300 mg amiodarona. Elektrokardiograman honako hauek ikusi ziren: fibrilazio aurikularreko erritmoa estrasistolia bentrikularrekin, His-en balaren eskuineko adarraren blokeoaren irudia (HBEsAB), eta STren infradesnibela albo trenkadako aldean. Ospitalera iritsita, hemodinamikagelara eraman zuten eta kateterismoa egin zioten: Arteria koronarioek ez zuten lesiorik, eta zainketa intentsiboetan sartu zuten. Eboluzioa: Erritmo sinusalari eutsi zion; estrasistole bentrikularrak maiz izan zituen, amiodaronarekin tratatuak. Garezurreko OTA, lesiorik gabe. Sedazioa kenduta, 24 orduren buruan paziente bere onera etorri, eta gai zen agindu errazak betetzeko. Extubazioa eginda, ondorengo arnas arazorik gabe. 2019/04/05ean desfibriladore automatiko ezgarri bat jarri zitzaion ezkerreko subklabotik. Kardiologiako solairura eraman zuten, ondorengo eboluzioaren kontrola egiteko. Iritzi diagnostikoa: Bihotz-biriketako geldialdia, suspertuta, sekuela neurologikorik gabe.

**2. kasua:** Gizonezkoa (77 urte), aurrekari hauekin: 2 motako diabetes mellitusa, bihotz-gutxiegitasuna, fibrilazio aurikularra, hipertentsio arteriala, eta prostatako neoplasia, hormonoterapia eta erradioterapia bidez tratatuta 2018ko azarotik aurrera. Ohiko tratamendua: omeprazol (20 mg/egun), metformina (850 mg/egun), Xarelto® (15 mg/egun), sulfato burdina, 256 mg (80 mg Fe/egun), hidroklorotiazida (12,5 mg/egun), furosemida (60 mg/egun), alopurinol (100 mg/egun), karbedilol (25 mg/12 ordu), tamsulosina (0,4 mg/egun), Atrovent® (20 µg/8 ordu), Lutrate depot® (22,5 mg/hiruhil). 2020/01/21ean, osasun-zentroan Lutrate depot®-ren muskulubarneko injekzioaren ondoren, bihotz-biriketako geldialdia izan zuen. Bihotz-biriketako bizkortze-maniobrei ekin zieten 40 minutuz, eta, erantzunik ez zegoenez, bertan behera utzi zituzten. Senideei jakinarazi zieten. Kardiopatia zuen paziente zenez, autopsiarik ez egitea erabaki zuten adostasunez.

## Iruzkina

Leuprorelina gonadotropinen askapenerako hormonaren (GnRH) analogo sintetiko bat da, eta egokitaz jota dago hormona-mendeko prostatako minbizi aurreratuaren tratamendu aringarrian. Farmako talde horren bidezko tratamenduari androgenoak kentzeko terapia esaten zaio. Analogo horiek askapen atzeratuko injekzio modura eman ohi dira, 6 hilabetera arteko tartetean. Hasieran, hartzaille hipofisarioen estimulazioa gertatzen da, eta horrek FSH eta LHren askapena aldi batez handitzea eragiten du, eta, ondorioz, baita testosteronarena ere. Hasierako handitze hori saihestearren, antiandrogenoak ere gehitu ohi dira tratamendura, bikalutamida, adibidez. Tratamenduari ekin eta astebetara, gutxi gorabehera, guztiz kentzen da LH eta FSHren jarioa, eta ondorioz, testosteronaren kontzentrazioa seirikoa gutxitu egiten da irentze-mailetaraino (1).

GnRHren farmako agonisten bidezko tratamendua gertaera kardiobaskularren arriskua handitzearekin lotzen zuten lehen azterketak duela hamarkada bat argitaratu ziren. Gaur egun, kontraesaneko emaitzak daude oraindik horri buruz.

**Medikamentuen kontrako erreakzioa Osabide Global bitartez jakinaraztea gomendatzen da:**

- Historia klinikoan jasota geratzen da
- Lan karga gehigarri txikiagoa eragiten du

Azterketa batzuek iradokitzen dute farmako horiek gertaera kardiobaskularren ondoriozko morbiditatea eta hilkortasun-tasa handitzen dituztela, baina beste batzuek, berriz, ez dute hazkundea estatistikoki adierazgarri ikusten.

Farmako agonista horien eta arrisku kardiobaskularren hazkundearen artean izan litekeen akzio-mekanismoaren inguruko zenbait hipotesi plazaratu dituzte. Batetik, GnRHren hartzailleak antzeman dituzte bihotz-zeluletan, eta, hartara, farmako horiek kardiomiocitoei ekiteko modua izango lukete, bihotzaren uzkurkortasunari eta kaltzio ionikoaren kontzentrazioari eraginda. Arazo metabolikoak (pisua handitzea, intsulinarekiko erresistentzia eta dislipidemia) agertzea ere, tratamendua hasi ondorengo lehen hilabeteetan deskribatu dira, aipatu izan dute mekanismo posibletzat (1,2).

Metaanalis batek 4.141 pazienteren datuak jaso zituen zentro batean baino gehiagotan egindako III. faseko zortzi saiakuntza ausazkotutik, (8 eta 13 urte arteko jarraipen-mediana) baina ez zuen aurkitu GnRHren agonisten ondorioz hilkortasun kardiobaskularren arriskua handitzen zenik (3). Hala ere, azterketa berriago batzuek (4, 5) iradokitzen dutenez, gertaera kardiakoen ondoriozko hilkortasuna handitzen da, bereziki alde aurretik bihotz-gaixotasuneko historia duten pazienteei dagokienez.

Azterketa berriagoan analisi bat egin zieten 5.077 gizoni, zeinek gaixotasun lokalizatua edo prostatako minbizi lokalki aurreratua baitzuten, bai eta TPAREN tratamendua ere. Analisi horrek erakutsi zuenez, tratamendua ez zitzaion lotu guztizko hilkortasun-arrisku handiago bati, bihotzeko arrisku-faktore ezagunik gabeko pazienteen artean. Hilkortasun-tasa bai izan zela handiagoa, ordea, aurretik bihotz-gaixotasunik zuten pazienteen taldean (6).

Adierazitako ebidentziak gorabehera, farmako horiek erabiltzearen eta gertaera kardiobaskularren arteko lotura eztabaidan dago oraindik. Eta, dirudienez, hipotesi hau baieztatzen da: alde aurretik dauden arrisku-faktoreak indartzen direla, eta are ageriago geratzen direla tratamenduan zehar.

Gure kasuko farmakoari erreparatuta (leuprorelina), haren fitza teknikoan ez da gertaera kardiobaskularrik ageri kontrako efektu posibleen artean, baina Micromedex® eta UpToDate® farmakoek adierazten dute % 5 baino gutxiagoko probabilitatea dagoela bihotz-hutsegitea edo miokardio-infartua gertatzeko, hartu ondoren.

SEFV-H delakoaren FEDRA datu-basean, leuprorelinarekin lotutako aurkako erreakzioen susmoen 264 jakinarazpen daude, tartean bihotz-biriketako geldialdiko kasu bat, suspertu zena. Ez dago beste jakinarazpenik GnRHren gainerako agonistekin lotuta.

Ondorioz, behaketa bidezko azterketa ugarien emaitzek iradokitzen dutenez, GnRHren agonisten bidez tratatutako pazienteen artean nabarmen handitzen da gaixotasun kardiobaskularren eta diabetesaren intzidentzia, bereziki kardiopatiak dituzten pazienteei dagokienez. Nolanahi ere, farmako horien bidezko tratamenduen onura potentziala handiagoa da, antza denez, arriskua baino. Amerikako Minbizi Elkartearen eta Europako Urologia Elkartearen aholkua da paziente horiei urtero egitea odol-prezioaren, profil lipidikoaren eta glukosa-mailen kontrolak (7, 8).

(1) Melloni C, Roe MT. Androgen deprivation therapy and cardiovascular disease. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2020; 38(2):45-52.  
(2) Conteduca V, Di Lorenzo G, Tartarone A, Aieta M. The cardiovascular risk of gonadotropin releasing hormone agonists in men with prostate cancer: an unresolved controversy. *2013;86(1):42-51.*  
(3) Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306:2359.  
(4) Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68:386.

(5) Ziehr DR, Chen M, Zhang D, et al. Association of androgen deprivation therapy with excess cardiac-specific mortality in men with prostate cancer. *BJU Int* 2015;116:358-365  
(6) Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA* 2009;302:866-73.  
(7) O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, et al. Risk and Timing of Cardiovascular Disease After Androgen-Deprivation Therapy in Men With Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(11):1243-1251.  
(8) EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2. Hemen eskuragarri: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#1>.

# KLOZAPINA ETA IDORRERIA KONPLIKAZIO LARRIEKIN

Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitatean kasu hau ere jaso da: idorreria-kasu bat, dolikosigma eta heste-pneumatosiarekin, klozapinarekin lotura duena.

**Kasua.** 66 urteko emakumea da. AP: M2 diabetesa. BGBK (biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa) Hondar-eskizofrenia. Sindrome mieloprofiliteratibo kronikoa (TE negatibo hirukoitza). Diszinesia berantiarra. Idorreria kronikoa. B12ren eskasia. Ohiko tratamendua: Omeprazol (20 mg/24 ordu), Casenlaxs (1 zorro/8 ordu), Enema casen (250 ml/48 ordu, sabela hustu ezean), AAS (100 mg/24 ordu), Actrapid insulina (1-1-0-1), Glargina insulina (16 insulina-unitate/24 ordu), Optvite B12 (anpoila, bi hilean behin), Lyrica (75 mg/12 ordu), Nemea (100 mg 0.5-0-2), Sertralina (50 mg/24 ordu), Airflusal (50/250 mg/12 ordu), Spiriva (1/24 ordu). 2019/07/01ean ingresatu zuten, 24 ordu izan baitzuen abdomeneko mina, bai eta gorako fekaloideoak eta abdomeneko distentsioa ere. Sukarrik ez. Abdomeneko X izpiak: Heste meharren eta kolonaren dilatazio handia. OTA abdominopelbikoa: Pneumoperitoneoa eta abdomen barneko likido librearen kantitate txiki bat ikusi da, eskuineko espazio parietolikoa eta bi hobi iliakoetan banatuta, hain zuzen ere. Errai hutsaren zulaketa sumatuta, premiazko ebakuntza kirurgikoa egitea erabaki zen. Aurkikuntzak: Pneumoperitoneoa; dolikosigma eta hesteetako pneumatosis, eta ileo erreaktiboa. Kirurgiaren ondoren, Medikuntza Intentsiboaren ardurapean gelditu zen ingresatuta. Eboluzio ona izan zuenez, Kirurgia Orokorreko solairura eraman zuten uztailearen 3an; ondoren, ahotik eman zitzaion jana eta sueroterapia kendu, arazorik gabe. Ospitaleko alta, uztailearen 12an. Iritzi diagnostikoa: Dolikosigma, hesteetako pneumatosiarekin.

## Iruzkina

Klozapina izeneko farmakoa 40 urte baino gehiago erabili izan da eskizofrenia errefraktarioa tratatzeko. Hala ere, eraginkorra dela frogatu arren, paziente batzuek, % 17raino, utzi egin behar diote hartzeari, aurkako erreakzioak direla eta. Bizitza arriskuan jartzeko moduko ondorio kaltegarri bakanez gain –agranulozitosis, miokarditisa eta konbultsioak, adibidez–, baditu beste ondorio kaltegarri batzuk ere, larrigarri/gogaikarriak, hala nola sedazioa, gehiegizko listu-jariatzea eta idorreria (1). 32 azterketako metaanlisi batek egiaztatu zuen idorreriaren prebalentzia-tasa % 31,2koa zela (KT:% 95, 26,6-37,4). Gainera, klozapina hartzen zuten pazienteek

## 1. taula. Klozapina eta konplikazio gastrointestinal larriak dituzten kasuen kopurua eta haien ROR\*, EudraVigilancene

Aurkako erreakzioa (HLT)	Kasu kopurua	ROR* (KT: % 95)
Nahasmenu gastrointestinal atonikoak eta hipohigikortasunagatik	1.672	2,41 (2,30-2,54)
Estenosis eta hesteetako buxadurak	857	4,31 (4,02-4,31)
Odol-hodiaren buxadura eta infartu gastrointestinala	95	2,89 (2,36-3,55)
Nekrosi gastrointestinala	36	2,67 (1,92-3,72))

\*ROR Reporting Odds Ratio

- (1) Chougule A, Prahraj SK, Bhat SM, Sharma PSVN. Prevalence and Factors Associated With Clozapine-Related Constipation: An Observational Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38(1):42-46
- (2) Shirazi A, Stubbs B, Gomez L, Moore S, Gaughran F, Flanagan RJ, MacCabe JH, Lally J. Prevalence and Predictors of Clozapine-Associated Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6) pii: E863. doi: 10.3390/ijms17060863.
- (3) Every-Palmer S, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, Dunn H, Ellis PM. Clozapine-treated Patients Have Marked Gastrointestinal Hypomotility, the Probable Basis of Life-threatening Gastrointestinal Complications: A Cross Sectional Study. *EBioMedicine.* 2016;5:125-34.

idorreria pairatzeko aukerak halako hiru ziren beste antipsikotiko batzuekin alderatuta (2).

### Medikamentuen kontrako erreakzioa Osabide Global bitartez jakinaraztea gomendatzen da:

- Historia klinikoan jasota geratzen da
- Lan karga gehigarri txikiagoa eragiten du

Litekeena da klozapinari lotutako idorreria heste-ohitura txarren ondorio izatea (zuntz urriko dieta, likidoak desegoki hartzea, ariketa gutxitzea), bai eta klozapinaren propietate antikolonergiko handien ondorio ere. Klozapinak, beste antipsikotiko batzuen aldean, heste-igarotzea luza dezake, ohiko denbora halako lauraino, kolonaren alde guztietan eraginda (3). Arriskua handiagoa da klozapina-dosi handiak hartuz gero, bai eta higikortasun gastrointestinalari eragiten dioten beste farmako batzuekin batera hartzen denean ere.

Muturreko kasuetan, baliteke idorreriak honako hauek ere eragitea: hipohigikortasun gastrointestinala, ileo paralitiko eta hesteetako buxadura, eta detektatu eta garaiz tratatu ezean, batzuetan, heriotza ere ekar dezake. Hilkortasuna handiagoa izan liteke agranulozitosiaren ondoriozkoa baino. Azterketa batean, klozapinari lotutako kontrako efektu gastrointestinal larrien 102 kasuetatik 28tan hil zen pazienteak (4).

2011n, Kanadako agintaritzak arautzaileak (Health Canada) ohartarazi zuen hipohigikortasun gastrointestinala pairatzeko arriskua zegoela, klozapina erabiltzeari lotuta (5). 2020ko urtarrian, FDAk ohartarazpen bat argitaratu du, zeinaren bidez nabarmendu baitu klozapinaren ondoriozko idorreriak hestee-tako konplikazio larriak ekar ditzakeela (6).

Oro har, gomendatzen da pazienteei eginkarien maiztasunaz eta ezaugarriez galdetzea tratamenduaren lehen 2-3 hiletan, eta klozapinaren dosia eguneko 300 mg baino handiagoa denean; pazienteei kontrako efektu horren berri eman behar zaie, eta komeni dela dietan aldaketa batzuk egitea, bai eta ariketa ere, klozapinaren bidezko tratamendua hartu bitartean.

EMA agentziaren farmakozainketako datu-basean (EudraVigilance) klozapinaren aurkako erreakzioen susmoen 70.598 kasu espontaneo daude. Lehenengo taulan erakusten da zenbat kasutan gertatu diren konplikazio larriak hipohigikortasun gastrointestinalaren ondorioz.

- (4) Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(5):759-68.
- (5) Anonimoa. Clozapine. WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2011; 1:9-10. [https://www.who.int/medicines/publications/Newsletter\\_1-2011.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/publications/Newsletter_1-2011.pdf?ua=1)
- (6) FDA strengthens warning that untreated constipation caused by schizophrenia medicine clozapine (Clozaril) can lead to serious bowel problems. Drug Safety Communication 01-28-2020. <https://www.fda.gov/media/134733/download>

## FITXA TEKNIKOAK EGUNERATZEA SEGURTASUN-ARRAZOIAK DIRELA-ETA. PRAC-EN GOMENDIOAK

Zenbait sendagaien fitxa teknikoak eguneratzea eragin duten segurtasun-seinaleak, Sendagaien Europako Agentziaren PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) batzordearen gomendioz.

Zerrenda osoa ikusteko, sartu hemen:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000375.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp)

<b>Abiraterona – Interakzioa pioglitazona edo errepaglinidarekin: hipogluzemia eragiten du</b>	Hipogluzemia-kasuak jakinarazi dira abiraterona eman zitetenean alde zurretik diabetesa zuten eta pioglitazona edo errepaglinida hartzen zituzten pazienteei; horrenbestez, maiz neurtu behar zaie gluzemia paziente diabetikoei.
<b>Golimumab – Miopatia inflamatorioa</b>	Dermatomiositisaren sintomek okerrera egitea (larruzaleko erupzioa eta ahuleria muskularra agertu ohi dira).
<b>Burdin sakarosa; burdin karboximaltosa; burdin isomaltosidoa; burdin dextranoa; sodio glukonato ferrikoa – Espasmo arterial koronarioa</b>	Hipersentikortasun-efektuak jakinarazi dituzte, Kounis-en sindromea eragiterainokoak (miokardio-infartua eragin dezakeen espasmo arterial koronario alergiko akutua).
<b>Litioa – Efektu likenoidea</b>	Ez dago maiztasunari buruzko informaziorik.

## MEK ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

Esteka hauen bitartez eskura daitezke azalpen-bideoak (euskaraz eta gaztelaniaz), medikamentuen erreakzio kaltegarriak Osabide Globalen erregistratzeko eta jakinarazteko prozedurarenak:

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

Kontsultak egiteko, eskatu txartelak, eta, horiek betetzeko denborarik ez baduzu, telefonoz edo posta elektronikoz jar zaitezke harremanetan **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEAREKIN**  
Telefonoa: 94 400 7070 • Faxa: 94 400 7103  
**Helbide elektronikoa: [farmacovigilancia@osakidetza.eus](mailto: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**



**GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA  
Administrazio eta Finantzaketa  
Sanitarioko Sailburuordetza  
Farmaziako Zuzendaritza

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



# BOLETÍN

Número cuarenta y nueve. Abril 2020. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## SUMARIO

### 1. LA NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS Y LA INDUSTRIA

### 2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- ANÁLOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA (GnRH) Y RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES
- CLOZAPINA Y ESTREÑIMIENTO CON COMPLICACIONES GRAVES

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

## LA NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS Y LA INDUSTRIA

Cuando un profesional sanitario quiere información sobre un medicamento, para confirmar una posible reacción adversa (RA) o para explicar una falta de eficacia, entre otros motivos, es habitual que se dirija al delegado de la industria que comercializa el medicamento. Sin embargo, lo que muchos profesionales ignoran es que esta acción inicia, de forma imparable, el proceso de recogida del caso y su comunicación a Eudravigilance, ya que la Industria toma a rajatabla su obligación legal de comunicar cualquier suceso que pudiera relacionarse con un medicamento. Por otra parte, los profesionales también desconocen que la Industria sólo tiene acceso en Eudravigilance a sus propios casos de RA y no a los de otras marcas, con las que el mismo principio activo pudiera estar comercializado (salvo acuerdos de cesión de licencias, de alcance limitado), y por supuesto, tampoco a los casos que pudiera haber para otros principios activos con el mismo mecanismo de acción o el mismo efecto terapéutico. La información global en Eudravigilance sólo está disponible para las autoridades nacionales reguladoras de medicamentos.

Los profesionales de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) tienen la ventaja de que la Unidad de Farmacovigilancia (UFCAPV), como colaboradora del Sistema Español de Farmacovigilancia, tiene acceso pleno a los casos de RA en Eudravigilance. Además, la Unidad de Farmacovigilancia tiene establecido un procedimiento de notificación sencillo, que requiere del profesional un tiempo mínimo de dedicación para notificar, ya que bastan 4 datos mínimos: identificador del paciente (CIC)-suceso-medicamento-fecha, y de una sola vez.

Por otra parte, como ya se ha señalado en boletines anteriores (Boletín 46), actualmente la Industria Farmacéutica comunica los casos directamente a Eudravigilance, sin conocimiento de la autoridad reguladora de cada estado, ni del centro de farmacovigilancia, estatal o regional, por lo que en la práctica es fácil la duplicación de casos en la base de datos.

Finalmente, animamos a los profesionales sanitarios a solicitar a la Unidad de Farmacovigilancia información de un medicamento, seguridad o eficacia, o cualquier otra, en la confianza de que será respondido.

## NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

### ANÁLOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA (GnRH) Y RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco ha recibido desde abril del 2019 dos notificaciones de sospecha de parada cardiorrespiratoria asociada a leuprorelina (Eligard® y Lutrate®).

**Caso 1:** Hombre de 67 años. AP: AdenoCarcinoma de próstata Gleason 8, PSA 6, cT3b N1 M0. diagnosticado el 17/08/2018, Escoliosis con insuficiencia respiratoria restrictiva, Insuficiencia

de válvula mitral moderada-severa, Insuficiencia Aortica leve-moderada. Resección transuretral de próstata (láser, 2012). Tratamiento habitual: Eligard® 45 mg/6 meses (1ª dosis 19/09/18, 2ª 18/03/19), Hidroferol 0,266 mg/15 días. Enfermedad actual: El 01/04/2019 presenta en la vía pública episodio de parada cardio-respiratoria, iniciándose maniobras de RCP por un familiar. A los 5 minutos acude ambulancia básica con DEA

realizándose dos desfibrilaciones. Posteriormente, se continúa con maniobras de RCP avanzada, se realiza IOT y recupera ritmo espontáneo aproximadamente a los 15 minutos. Durante el traslado al hospital sufre nuevo episodio de FV requiriendo 3 descargas, retornando a ritmo de FA. Se administra: AAS 300mg y Ticagrelor 180mg, 2 ampollas de Adrenalina y 300mg de Amiodarona. En ECG se aprecia ritmo de FA con extrasistolia ventricular, imagen de BRDHH e infradesnivel del ST en cara septo lateral. A su llegada al hospital se traslada a sala de hemodinámica realizándose cateterismo: Arterias coronarias sin lesiones e ingresa en Cuidados Intensivos. Evolución: Se mantiene en ritmo sinusal con Extrasistoles ventriculares frecuentes, tratadas con Amiodarona. TAC craneal sin lesiones. Se retira la sedación y a las 24 horas el paciente recupera conciencia y obedece órdenes sencillas. Se procede a su extubación, sin problemas respiratorios posteriores. El día 05/04/2019 se implanta un DAI a través de subclavia izda. Se traslada a planta de cardiología para posterior control evolutivo. Juicio diagnóstico: PCR reanimada sin secuelas neurológicas.

**Caso 2:** Se trataba de un hombre de 77 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, hipertensión arterial y neoplasia de próstata tratada con hormonoterapia y radioterapia desde noviembre de 2018. Tratamiento habitual: omeprazol 20 mg/día, metformina 850 mg/día, Xarelto® 15 mg/día, hierro sulfato 256mg (80mg Fe)/día, HCTZ 12,5 mg/día, furosemida 60 mg/día, alopurinol 100 mg/día, carvedilol 25 mg/12H, tamsulosina 0,4 mg/día, Atrovent® 20 mcg/8H, Lutrate depot® 22,5 mg/ trimestral. El 21/01/2020, tras la inyección intramuscular de Lutrate depot® en su Centro de Salud, sufre una parada cardiorrespiratoria. Se iniciaron maniobras de RCP durante 40 minutos, que se detuvieron por falta de respuesta, y se informó a los familiares. Al tratarse de un paciente cardiópata se decide consensuadamente no realizar autopsia.

### Comentario

La leuprorelina es un análogo sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), indicada en el tratamiento paliativo de cáncer de próstata avanzado hormonodependiente. El tratamiento con este grupo de fármacos se conoce como Terapia de privación androgénica (TPA). Estos análogos se administran normalmente en forma de inyecciones de liberación retardada en intervalos de hasta 6 meses. Inicialmente se produce una estimulación de los receptores hipofisarios, lo que induce un aumento pasajero de la liberación de FSH y LH, y por tanto de testosterona. Con el fin de evitar este aumento inicial, suelen añadirse al tratamiento antiandrogénicos, como la bicalutamida. Aproximadamente una semana después del inicio del tratamiento, la secreción de LH y FSH se suprime por completo, y por consiguiente, la concentración sérica de testosterona disminuye hasta niveles de castración (1).

Los primeros estudios que relacionaban el tratamiento con fármacos agonistas de la GnRH con el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares se publicaron hace una década. A día de hoy todavía existen resultados contradictorios al respecto.

### Se recomienda la notificación de RAM a través de Osabide Global:

- Queda en la Hª Clínica
- Supone menor carga adicional de trabajo

Algunos estudios sugieren que estos fármacos aumentan la morbilidad y mortalidad por eventos cardiovasculares, mientras que otros no identifican un aumento estadísticamente significativo.

Se han generado varias hipótesis acerca del posible mecanismo de acción entre estos fármacos agonistas y el aumento del riesgo cardiovascular. Por un lado, se ha detectado la presencia de receptores de GnRH en las células cardiacas, de manera que estos fármacos podrían actuar en los cardiomiocitos, afectando a la contractilidad cardiaca y a la concentración de calcio iónico. La aparición de problemas metabólicos (aumento de peso, aumento de resistencia a la insulina y dislipidemia), descritos en los primeros meses tras el inicio del tratamiento, también ha sido citada como un posible mecanismo (1,2).

Un metaanálisis que incorporó datos de 4141 pacientes de ocho ensayos multicéntricos aleatorizados de fase III, con una mediana de seguimiento de 8 a 13 años, no encontró un incremento de riesgo de mortalidad cardiovascular debido a agonistas de GnRH (3). Sin embargo, varios estudios más recientes (4, 5) sugieren un aumento de la mortalidad por eventos cardiacos, especialmente en pacientes con historia previa de enfermedad cardiaca.

Un análisis retrospectivo de 5.077 hombres, con enfermedad localizada o cáncer de próstata localmente avanzado, tratados con TPA, mostró que el tratamiento no se asoció con un mayor riesgo de mortalidad total, entre aquellos pacientes sin factores de riesgo cardíaco conocidos. Sin embargo, la mortalidad sí que fue mayor en el grupo de pacientes con enfermedad cardiaca previa (6).

A pesar de las evidencias señaladas, la relación entre el uso de estos fármacos y los eventos cardiovasculares sigue siendo controvertida. Lo que sí parece confirmarse es la hipótesis de que se produce una potenciación de los factores de riesgo preexistentes, haciéndolos más evidentes durante el tratamiento.

Centrándonos en el fármaco de nuestro caso (leuprorelina), mientras que en su ficha técnica no aparecen eventos cardiovasculares entre los posibles efectos adversos, Micromedex® y UpToDate® señalan que existe una probabilidad inferior al 5% de que se produzca fallo cardiaco o infarto de miocardio tras su administración.

En la base de datos FEDRA del SEFV-H hay 264 notificaciones de sospecha de reacciones adversas a leuprorelina, y entre ellas un caso de parada cardiorrespiratoria que se recuperó. No hay ninguna otra notificación con el resto de agonistas de la GnRH.

En conclusión, los resultados de múltiples estudios observacionales sugieren que en pacientes tratados con agonistas de GnRH se produce un aumento significativo en la incidencia de enfermedad cardiovascular y diabetes, especialmente en pacientes cardiopatas. Sin embargo, el beneficio potencial del tratamiento con estos fármacos parece superar dicho riesgo. La Asociación Americana de cáncer y la Asociación europea de urología recomiendan hacer controles anuales de presión sanguínea, del perfil lipídico y de los niveles de glucosa en estos pacientes (7, 8).

(1) Melloni C, Roe MT. Androgen deprivation therapy and cardiovascular disease. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2020; 38(2):45-52.  
(2) Conteduca V, Di Lorenzo G, Tartarone A, Aieta M. The cardiovascular risk of gonadotropin releasing hormone agonists in men with prostate cancer: an unresolved controversy. *2013;86(1):42-51.*  
(3) Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306:2359.  
(4) Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68:386.

(5) Ziehr DR, Chen M, Zhang D, et al. Association of androgen deprivation therapy with excess cardiac-specific mortality in men with prostate cancer. *BJU Int* 2015;116:358-365  
(6) Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA* 2009;302:866-73.  
(7) O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, et al. Risk and Timing of Cardiovascular Disease After Androgen-Deprivation Therapy in Men With Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(11):1243-1251.  
(8) EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#1>.

## CLOZAPINA Y ESTREÑIMIENTO CON COMPLICACIONES GRAVES

En la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, se ha recibido un caso de estreñimiento con dolicosigma con neumatosis intestinal asociado a clozapina.

**Caso.** Se trata de una mujer de 66 años. AP: Diabetes M2. EPOC. Esquizofrenia residual. Síndrome mieloproliferativo crónico (TE triple negativo). Discinesia tardía. Estreñimiento crónico. Deficiencia de B12. Tratamiento habitual: Omeprazol 20 mg/24h, Casenlax 1 sobre/8h, Enema casen 250 ml/48 horas si no dps. AAS 100 mg/24h, Insulina actrapid 1-1-0-1. Insulina glargina 16 UI/24h, Optvite B12 amp bimensual, Lyrica 75 mg/12h, Nemea 100 mg 0.5-0-2, sertralina 50 mg/24h, Airflusal 50/250 mg/12h, Spiriva 1/24h. El 01/07/2019 ingresa por dolor abdominal de 24 horas asociado a vómitos fecaloideos y distensión abdominal. Afebril. RX abdomen: Importante dilatación de delgado y colon. TAC abdominopélvico: Se aprecia neumoperitoneo y pequeña cantidad de líquido libre intraabdominal con distribución en gotiera paracólica derecha y ambas fosas ilíacas. Ante sospecha de perforación de víscera hueca se decide intervención quirúrgica urgente. Hallazgos: Neumoperitoneo, dolicosigma con neumatosis intestinal, íleo reactivo. Tras la cirugía ingresa a cargo de Medicina Intensiva. Buena evolución y traslado a planta de Cirugía General el día 3 de julio, donde se progresa a ingesta oral y se suspende sueroterapia con buena tolerancia. Alta hospitalaria el día 12 de julio. Impresión diagnóstica: Dolicosigma con neumatosis intestinal.

### Comentario

La clozapina es un fármaco que se lleva utilizando durante más de 40 años para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria. Sin embargo, a pesar de su eficacia demostrada, hasta el 17% de los pacientes tienen que suspenderla debido a reacciones adversas. Además de los efectos adversos raros que ponen en peligro la vida como agranulocitosis, miocarditis, y convulsiones, presenta otros efectos adversos angustiantes/molestos como sedación, hipersalivación y estreñimiento (1). Un meta-análisis de 32 estudios encontró unas tasas de prevalencia de estreñimiento del 31,2% (IC95%, 26,6-37,4). Además, los pacientes que recibían clozapina tenían tres veces más probabilidades de tener estreñimiento que con otros antipsicóticos (2).

**Tabla 1. Nº de casos de complicaciones gastrointestinales graves con clozapina y sus ROR\*, en EudraVigilance**

Reacción adversa (HLT)	Nº casos	ROR* (IC95%)
Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad	1.672	2,41 (2,30-2,54)
Estenosis y obstrucciones intestinales	857	4,31 (4,02-4,31)
Oclusión e infarto vascular gastrointestinal	95	2,89 (2,36-3,55)
Necrosis gastrointestinal	36	2,67 (1,92-3,72))

\*ROR Reporting Odds Ratio

- (1) Chougale A, Praharaj SK, Bhat SM, Sharma PSVN. Prevalence and Factors Associated With Clozapine-Related Constipation: An Observational Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38(1):42-46
- (2) Shirazi A, Stubbs B, Gomez L, Moore S, Gaughran F, Flanagan RJ, MacCabe JH, Lally J. Prevalence and Predictors of Clozapine-Associated Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6) pii: E863. doi: 10.3390/ijms17060863.
- (3) Every-Palmer S, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, Dunn H, Ellis PM. Clozapine-treated Patients Have Marked Gastrointestinal Hypomotility, the Probable Basis of Life-threatening Gastrointestinal Complications: A Cross Sectional Study. *EBioMedicine.* 2016;5:125-34.

Se recomienda la notificación de RAM a través de Osabide Global:

- Queda en la Hª Clínica
- Supone menor carga adicional de trabajo

El estreñimiento asociado a clozapina posiblemente se deba a malos hábitos intestinales (dieta pobre en fibra, ingesta inadecuada de líquidos, disminución del ejercicio) y a sus fuertes propiedades anticolinérgicas. La clozapina puede prolongar el tiempo de tránsito intestinal hasta cuatro veces el tiempo normal, afectando a todas las regiones del colón, comparado con otros antipsicóticos (3). El riesgo es mayor con dosis altas de clozapina y cuando se administra en asociación con otros fármacos que pueden afectar la motilidad gastrointestinal.

En casos extremos, el estreñimiento puede llevar a hipomotilidad gastrointestinal, íleo paralítico y obstrucción intestinal y si no se detecta y se trata pronto, a veces, puede ser mortal. Esta mortalidad podría ser mayor que la debida a la agranulocitosis. En un estudio, 28 de los 102 casos de efectos adversos gastrointestinales graves asociados a clozapina fueron mortales (4).

En 2011, la autoridad reguladora de Canadá (Health Canada) advirtió del riesgo de hipomotilidad gastrointestinal asociado al uso de clozapina (5). En enero/2020, la FDA ha publicado una advertencia reforzando que el estreñimiento causado por clozapina puede progresar a complicaciones intestinales graves (6).

En general, se recomienda preguntar a los pacientes sobre la frecuencia y características de las deposiciones en los primeros 2-3 meses de tratamiento y cuando la clozapina se usa a dosis >300mg/día, educando a los pacientes sobre este posible efecto adverso y la utilidad de realizar modificaciones dietéticas, junto con ejercicio, durante el tratamiento con clozapina.

En la base de datos de farmacovigilancia de la EMA (EudraVigilance) hay 70.598 casos espontáneos de sospechas de reacciones adversas para clozapina. En la Tabla 1 se muestran el nº de casos con complicaciones graves por hipomotilidad gastrointestinal.

- (4) Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(5):759-68.
- (5) Anónimo. Clozapine. WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2011; 1:9-10. [https://www.who.int/medicines/publications/Newsletter\\_1-2011.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/publications/Newsletter_1-2011.pdf?ua=1)
- (6) FDA strengthens warning that untreated constipation caused by schizophrenia medicine clozapine (Clozaril) can lead to serious bowel problems. Drug Safety Communication 01-28-2020. <https://www.fda.gov/media/134733/download>

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

<b>Abiraterona - Interacción con pioglitazona o repaglinida que produce hipoglucemia</b>	Se han notificado casos de hipoglucemia cuando se administró abiraterona a pacientes con diabetes pre-existente que recibían pioglitazona o repaglinida; por lo que, se debe medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos.
<b>Golimumab – Miopatía inflamatoria</b>	Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis (que se manifiesta como una erupción cutánea acompañada de debilidad muscular).
<b>Sacarosa de hierro; carboximaltosa de hierro; isomaltósido de hierro; dextrano de hierro; gluconato férrico de sodio – Espasmo arterial coronario</b>	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a Síndrome de Kounis (espasmo arterial coronario alérgico agudo que puede provocar un infarto de miocardio)
<b>Litio – Reacción liquenoide</b>	Frecuencia no conocida.

## 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:

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

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](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus)



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

**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

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 50

# B U L E T I N A

Berrogeita hamargarren alea. 2020ko maiatza. Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintzako Unitatea

## AURKIBIDEA

### 1 ZEHAZTASUN TERMINOLOGIKOA ETA BOTIKA BATZUEKIKO ERREAKZIO KALTEGARRIEN BERRI EZ EMATEA

### 2. SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

- SARS-CoV-2 BIDEZKO INFEKZIOA TRATATZEKO KLOOROKINA/HIDROXIKLOOROKINA ETA AZITROMIZINA ERABILTZEA SEGURU OTE DEN

## ZEHAZTASUN TERMINOLOGIKOA ETA MEDIKAMENDU BATZUEKIKO ERREAKZIO KALTEGARRIEN BERRI EZ EMATEA

Duela 30 urte baino gehiago, Inman&Weber (*Monitoring for Drug Safety, 2nd ed.*) ikertzaileek dagoeneko deskribatuta zeukaten zer dela-eta ez ziren komunikatzen medikamentuek eragindako erreakzio kaltegarriak (MEK) eta “zazpi bekatu kapitalak” esaten zaienak: Konplazentzia, eskaera legalekiko beldurra, errua, argitaratzeko nahia, bete beharreko eskakizun berri ez izatea, lotsa eta letargia.

Farmakozaintzako sistemak hobeto antolatuta daude harezkerok eta, batez ere, eskurago dituzte profesionalak. Hori dela-eta, baliteke arrazoi batzuk ordutik hona aldatu izana, eta, horren arabera, bekatu kapitalak ere ez egotea eguneratuta. Nolanahi, berri eman gabe lagatzen dira okerrak gehientsuenetan eta litekeena da aipatutako arrazoiez gain beste batzuek ere eragina izatea, nahiz bere garaian erreparatu ez.

Arrazoi posible horiek aztertuta, esan behar da, gaur egun, gure unibertsitateetako osasun-graduak ikasle guztiek beren prestakuntzan farmakologia asko lantzen dutela (gradu batzuetan gehiago eta beste batzuetan gutxiago). Are gehiago, ikasgai batzuetan, lortu behar diren ikaskuntza-eremuetan, eta emaitza horiek lortu izana ebaluatzeari buruz, honako hau esaten da:

*(Ikasleak) Sendagaiak erregulatzeko prozedura zein den badaki, zehazki, bere gain hartzen ditu sendagaiok seguru izateko ardura eta kontrako erreakzioak jakinarazteko erantzukizun soziala, eta Espainiako Zaintza Farmakologikoko Sistemarekin lankidetzan aritzen da edo haren informazioa jasotzen du.*

Hori horrela bada, eta ez dago zertan zalantzan jarri, gure buruari galdetu behar genioke zergatik ikasleak, urte batzuk

igaro ondoren, erizain, mediku edo farmazeutiko lanetan ari dela, ikasketa hori ahaztu duela dirudien. Ez al zuen ba inoiz ikasi? Edo gaizki ikasi ote zuen (edo agian ondoegi) sendagaien kontrako erreakzioaren kontzeptua? Horri dagokionez, OMEk honela definitzen du **bigarren mailako** ondorioa: “Produktu farmazeutiko baten nahi eztaiko edozein efektu, giza espeziengan normalean erabiltzen diren dosietan gertatzen dena eta sendagaiaren ekintza farmakologikoarekin lotuta dagoena”. **Alboko efektua**: Ekintza terapeutikoaz bestelako ekintza farmakologiko batek eragindako ondorioak, bai eta ekintza farmakologiko beraren ondorioz, baina nahi ez den beste ehun batean aplikatuta, gertatzen diren ondorioak ere. **Medikazio-errorea**: Pazienteari kaltea eragiten dion edo eragin diezaiokkeen medikamentuen bidezko tratamendu-prozesuan zerbait egitearen edo ez egitearen ondoriozko hutsegitea.

Bestalde, ikasleari botikaren baten kontrako erreakzioak azaltzen zaizkionean, terminologia bera erabiltzen da, Rawlinsen sailkapena erabiliz: A motakoa (*augmented*), mekanismoa farmakologikoa duena, aurreikusteko modukoa, dosimendekoa, ohikoa eta merkaturatu aurreko saiakuntza klinikoetan detektatua. B motakoa (*bizarre*), mekanismo ez-farmakologikoa, aurreikusi ezina, dosimendekoa ez dena, arraroa eta merkaturatu aurreko saiakuntzetan detektatu eztakoa.

Izan liteke, eta hipotesia da, ikaslea galdurik egotea farmakologiako klaseetan ikasitako terminologia ugaritan, eta profesional gisa diharduenean, mekanismo ez-farmakologikoko erreakzioak bakarrik identifikatzea MEK direlakoan, eta horiek oso gutxitan ikusten dituzenez oso gutxitan komunikatzea. Beste MEKak bigarren efektuak edo albo-efektuak

dira berarentzat, eta “zertarako jakinarazi” pentsatuko du, ezagunak badira. Izan ere, gaztelaniaz idatzitako aldizkari biomedikoetan, sendagai bat deskribatzen denean, arraroa da okerreko efektua terminoa aurkitzea, eta askoz arruntagoa bigarren efektua terminoa.

Badirudi terminologikoki zehatza izan nahi dutela nagusiki, eta ez dutela kontuan hartzen Europako Parlamentuak, farmakozaintzari buruzko 2010/84 Zuzentarauan eta Arautegian, kontrako erreakzio gisa definitzen duena: sendagai bati ematen zaion edozein erantzun kaltegarri eta propio egin ezakoa. Horrela jokotuta, pazientearen ikuspuntua lehenesten da, pairatzen duenarena, eta ez profesionalarena, behatzen duenarena. Are, Espainiako legeriara ekarrita, hauxe dio

577/2013 Errege Dekretuak, 6.1 artikuluan: “Osasun-arloko profesionalak nahitaez jakinarazi behar dute sendagai baimenduek erreakzio kaltegarriren bat eragin dutela susmorik izanez gero”, eta ez ditu bereizten efektu hanpatuak, arraroak, bigarren mailakoak edo albokoak. Gainera, 2.7 artikulua honakoa dio: “Pazienteari kaltea eragiten dioten medikazio-akatsak kontrako erreakziotzat hartzen dira”.

Beraz, pazienteek medikamentuak seguru erabiltzearen mesedetan, eta unibertsitateaz kanpoko testuinguruan, sailkapen eta zehaztapen terminologikoak ahazteko garaia da: botikaren batek pazienteari min egiten badio edo pazienteak nahi ez badu, okerrekoa da, eta komunikatu egin beharko litzateke.

## SENDAGAI EI BURUZKO OHARRAK

### SARS-CoV-2 BIDEZKO INFEKZIOA TRATATZEKO KLOROKINA/HIDROXIKLOROKINA ETA AZITROMIZINA ERABILTZEA SEGURU OTE DEN

SARS-CoV-2 birusak, COVID-19ren eragileak, ekarritako pandemiaren ondorioz, pronostikoa hobetu dezaketen aukera terapeutikoak azkar ikertzeari ekin zaio, baina indikazio horretarako seguru eta eraginkor ote diren oraindik ez da egiaztatu. Besteak beste, honako aukera terapeutiko hauek aztertu dira: klorokina/hidroxioklorokina. Bereziki, hidroxioklorokina etorkizun handiko terapia dela dirudi, bere propietate antiinflamatorioak eta antibiralak direla eta. Farmako hau, bere efektu immunogutxitzaila eta antipaludikoengatik ezaguna dena bere kasa edo azitromizinarekin konbinatutako tratamendu algoritmo askotan sartu da.

#### Zein dira klorokinaren, hidroxioklorokinaren eta azitromizinarekin ondorio kaltegarriak?

Ohiko kontrako efektuekin batera (pruritoa, goragalea eta zefalea), klorokinak eta hidroxioklorokinak hilgarri izan daitezkeen arritmiek eragin dakizkieke pazienteei, eta efektu hori areagotu egin daiteke azitromizinarekin erabileraren konkomitatearekin. Ohikoak ez izan arren, beste efektu larri batzuk ere gerta daitezke: hipogluzemia, efektu neuropsikiatrikoak, hipersentikortasun idiosinkratikoko erreakzioak eta interakzio farmakologikoak, eta horietako bakoitzean aldakortasun genetikoak asko esan nahi du (1).

#### QT tartea luzatzea

Klorokinak, hidroxioklorokinak eta azitromizina bakarka gutxitan eragin dezakete hilgarria izan daitekeen takikardia bentrikular polimorfikoa, eta, gertatzen bada QT tartea luzatzen da sarritan. Hala ere, ez dago argi konbinazio horrek zenbaterako eragina duen arrisku horretan, bereziki paziente kritikoengan (2).

Klorokinak  $I_{Kr}$  kanalak blokeatzen ditu, birpolarizazio bentrikularren ardura duen korrante ioniko nagusiak, QT tartea luzatzen du, eta, horren ondorioz, takikardia bentrikular polimorfikoa sor dezake, *torsades de pointes* motakoa. 81 pazienteren IIB faseko saiakuntza kliniko batek, klorokinaren dosi handien (600 mg/12h 10 egunez) segurtasuna eta eraginkortasuna ebaluatzeko helburua zuenak dosi txikien al-

#### COVID-19aren tratamenduan erabilitako farmakoei lotutako kontrako erreakzioen susmoak zer-gatik jakinarazi?

COVID-19ri buruzko informazioa mugatua da, baita pazienteak hartzen ari diren medikamentuekiko interakzioena ere. COVID-19ren testuinguruan erabilitako edozein sendagairen kontrako efektuen susmoak jakinaraztean, osasun-profesionalek eta pazienteek ebidentzia baliotsua eman dezakete, pandemiak eboluzionatu ahala sendagaien erabileraren seguruari eta eraginkorrari buruzko erabakiak hartzeko.

#### Zer gertatzen da nire jakinarazpenarekin?

AEMPS eta Farmakozaintzaren erkidegoetako zentroak hurbiletik monitorizatzen ari dira COVID-19 daukaten pazienteekin erabilitako medikamentuekin zerikusia daukaten segurtasun-seinale berriak edo sortzen ari direnak. Beharrezkotzat jotzen denean, AEMPSek neurri arautzaile egokiak har ditzake eta medikamentuari lotutako arriskuak jakinarazi (<https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/reacciones-adversas-COVID-19-20200522.pdf?x71164>)

dean (450 mg/12h 1 egunez eta 450mg/24h 4 egunez), erakutsi zuen zenbat eta dosi altuagoa orduan eta heriotzatasu altuagoa zela SARS-CoV-2 bidezko arnas infekzio larria zuten pazienteen kasuan. 440 paziente errekrutatze diseinatu zen eta 81 pazienterekin gelditu zen. Tratamenduaren 13. egunean, hilgarritasuna % 39koa izan zen (41 pazientetik 16) dosi handien taldean, eta % 15koa (40tik 6) dosi txikien taldean. Dosi handien taldeak QTc >500 mko tarte-kasu gehiago izan zituen (37tik 7), dosi baxuen taldearekin alderatuta (36tik 4). Azterlan horrek ondorioztatu zuen ez dela gomendatu behar klorokina dosi handiak erabiltzea SARS-CoV-2 tratatzeko. (3).

Hidroxioklorokinak birpolarizazio bentrikularra luzatzeko duen gaitasuna ez dago hain dokumentatuta, baina QT tartea luzatzea eta sinkopea ere deskribatu dira tratamendua kronikoa izan denean (1). Efektu hau dosi-mendekoa da.

Azitromizina ere pixka bat luzatzen du QT tartearen, ziur asko hainbat mekanismoren bidez. Ezaguna da *torsades de pointes* (4) arriskua eta bat-bateko heriotza (5) izateko arriskua areagotzen duela, baina arrisku absolutua txikia da. Adin handia eta emakume izatea arrisku-faktoretzat jo dituzte. Ez dakigu zer arrisku duen klorokinarekin edo hidroxiklorokinarekin batera erabiltzeak, konbinazio hori seguru ote den ebaluatzen duten datuak mugatuak baitira, bereziki paziente kritikoen kasuan.

Pazienteen kohorte batean, Bessiere et al-ek aurkitu zuten 40 pazientetik 37k (% 93) QTc tartearen luzatzearen zutela hidroxiklorokinarekin, dela soilik emanda edo azitromizinarekin konbinatuta. Hidroxiklorokina eta azitromizinarekin tratatutako pazienteen artean, 18tik 6k (% 33) QTc 500 ms-koa izan zuten, hidroxiklorokina bakarrik ( $p = .03$ ) jaso zutenen 22tik 1en aldean (% 5) (6).

Era berean, Mercurio et al etxeak argitaratutako kohorte batean Bostongo ospitale batean zeuden COVID-19 zuten 90 paziente sartu zituzten, eta ikusi zuten hidroxiklorokina bakarrik jaso zutenetatik 37tik 7k (% 19) eta azitromizinarekin batera jaso zuten 53tik 11k (% 21) QTc  $\geq$  500 ms zutela. Paziente batek *torsades de pointes* izan zuen (7).

Bestalde, COVID-19 infekzioa duten pazienteek QT luzearen sindromea izateko arrisku-faktoreak dituzte. Hipopotasemia ohikoa da 3,0-3,4 mMol/L tartean. Sukarrak areagotu egiten du sendagaiak (klorokinak, adibidez) sortutako  $I_{Kr}$  blokeoa, eta iradoki da interleukina-6aren gehikuntza, COVID-19 bidezko infekzioan agri dena, hanturari lotutako QT tartearen luzatzeko mekanismoa izan daitekeela (2).

Pandemiaren testuinguruan arrisku hori hobeto ebaluatu arte, komeni da QT tartearen monitorizazioa COVID-19 duten eta klorokinarekin edo hidroxiklorokinarekin tratatzen direnei, direla bakarrik edo azitromizinarekin konbinatuta. Hona mekanismo batzuk arrisku hori minimizatzeke (2):

- Eekrokardiograma bat egin tratamendua hasi aurretik, baldin baliteke. QTc >500 ms bada, edo *torsades de pointes* edo QT luze ezagunaren sortzetiko sindromea bada, ez hasi terapia;
- QT tartearen luzatzea dakarten eta funtsezkoak ez diren farmako konkomitanteak saihestu;
- Gehitu potasioa > 4 mmol/l-ra;
- QTc basala luzea bada (> 480ms), egin eekrokardiograma bat 2-4 orduko, hasierako dosiaren ondoren, eta, aukeran bada, bihotzaren erritmoa monitorizatu Terapia eten litekeen pentasatu, QTc >520 ms bada;
- Tratamenduak irauten duen bitartean, jarraitu eekrokardiograma monitorizatzen (adibidez, bi egunetik behin)

Laburbilduz, COVID-19 duten pazienteen kasuan, QTc 500 ms bada, ez da gomendatu behar hidroxiklorokina/klorokina bidezko tratamendua, ez bakarrik edo azitromizinarekin konbinatuta, non eta ez dauden efektu antiinflamatorioekin edo antibiralekin lotutako onura argiak, nahiz eta oraindik klinikoki frogatu gabe egon.

Egia da, zainketa intentsiboetako unitateetan, QTc erraz monitorizatu daitekeela hidroxiklorokina, bakarrik edo azitromizinarekin lotuta, jasotzen duten pazienteetan, baina adierazi behar da farmako horien erabilera orokortuarekin lotutako

arrisku potentziala dagoela COVID-19 birusaren susmoa edo infekzioa duten paziente ambulatorioetan.

Espainiako zainketa farmakologikoko sistemari jakinarazitako kasuak: 2020ko martxoaren 1etik 2020ko maiatzaren 10era, hidroxiklorokinari lotuta, 12 arritmia-kasu jakinarazi dira (6 kasutan QT luzearen sindromea deskribatu da). 7 kasutan, paziente hil egin da (4 kasutan, bat-bateko heriotza). 7 kasu hilgarrietatik 3k bihotz-aurrekari nabarmenak zituzten, denak adin handiko pazienteak ziren, aurrekari patologiko ezagunak ez zuten heldu gazte bat izan ezik. Paziente guztiek COVID-19 infekzioa zuten, eta ospitaleratu egin behar izan zituzten, eta hiru zainketa intentsiboetako unitateetan sartu behar izan zituzten. 7 kasu hilgarri horietan, denek hidroxiklorokina jasotzen zuten beste farmako batzuekin batera; azitromizina (6 kasu), lopinavir/ritonavir (4 kasu), tacrolimus + levofloxazina (kasu bat) eta quetiapina + risperidona (kasu bat).

### Ondorio neuropsikiatrikoak

Gertakizun neuropsikiatriko ugariarekin lotu dira klorokina eta hidroxiklorokina, besteak beste: asaldura, insomnioa, nahasmena, mania, haluzinazioak, paranoia, depresioa, katononia, psikosia eta ideia suizida. Erreakzio horiek adin guztietan gerta daitezke, tratamendu kronikoan edo akutuan, eta gaixotasun mentala duten edo ez duten pazienteetan. Farmakoak hartzeari lagatzean joan ohi dira, baina baliteke ez joatea azkar (1). Arrisku-faktoreen artean honako hauek daude: pazienteak edo senideren batek nahasmendu psikiatrikoen aurrekariak izatea, alkohola kontsumitzea, emakumezko izatea, hidroxiklorokinaren erdibizitza luza dezaketen CYP3A4 inhibitzaileen erabilera konkomitantea, edo glukokortikoideak dosi txikian hartzea (1. taula) (8).

### 1 taula. Hidroxiklorokinarekin erreakzio neuropsikiatrikoak eragiteko bidea ematen duten arrisku-faktoreak

Nahasmendu psikiatrikoen aurrekariak izatea
Familian nahasmendu psikiatrikoen historia izatea
Emakumezkoa izatea
Pisu gutxikoa izatea
Alkohola
Dosia > 6,5 mg/Kg/egun
CYP3A4 inhibitzaileekin erabilera konkomitantea egitea
Erabilera konkomitantea egitea glukokortikoideen dosi txikiarekin

Maskolo A et al<sup>4</sup> -etik hartua.

Hidroxiklorokinak hesi hematoentzefalikoa zeharka dezake, kontzentrazio plasmatikoa baino 10-20 aldiz kontzentrazio handiagoak osatuz. Hainbat mekanismo proposatu dira efektu neuropsikiatriko horiek hasi izana azaltzeko; besteak beste, klorokinak kolinesterasa inhibitzaileekin lotutako desoreka kolinerjiko, hidroxiklorokinaren metabolito toxikoak metatzea lisosoman eta P glikoproteinaren erregulazio baxua izatea hesi hematoentzefalikoan (8).

Espainiako zainketa farmakologikoko sistemari jakinarazitako kasuak: 2020ko martxoaren 1etik 2020ko maiatzaren 10era, hidroxiklorokinari lotuta, asaldura psikiatrikoen 6 kasu larri jakinarazi dira: suizidio burutua (3), gaixoa bere buruaz beste egiten saiatzera eraman duen psikosi akutua (1), portaera psikotiko eta agresibitate kasu bat (1) eta agresibitate eta jokabide-asaldura kasu bat (1).



6 kasuetatik 3k ez zuten aurrekari psikiatrikorik, eta beste 3etan ez da ezagutzen. Denak gizonezkoak ziren. 5 kasu 70 urtetik gorakoak ziren, kasu batek 43 urte zituen eta beste batek 26 urte. 4 pazienteek 400 mg/12 orduko karga-dosia jaso zuten lehen egunean, eta ondoren 200 mg/12 orduko. Beste 2 pazienteek 400 mg/24 h jaso zituzten, karga-dosirik gabe. Kasu batean, ospitaleratze-aurreko tratamenduetatik pregabalina eta tapentadola hartzen zituen, eta farmako horiei pentsamendu eta portaera suizidak deskribatu zaizkie.

Orain arte, ez da jakinarazi hidroxiklorokinari lotutako suizidio burutuaren edo suizidio saiakeraren kasurik Europar Batasuneko beste herrialde batzuetan.

### Hipogluzemia

Klorokina eta hidroxiklorokina hipogluzemia larriarekin lotu dira, diabetesa duten nahiz ez duten pazienteengan. Intsulinararen hemostasiari eragin diezaioke hainbat mekanismoren bidez: intsulinararen argitzea gutxitzen dute, intsulinarekiko sentikortasun handiagoa eta intsulina pankreatikoa gehiago askatzea (1). Tratamenduaren edozein unetan ager daiteke hipogluzemia lehenengo dosia lehenengoz hartu ondoren (9) edo 16 urte geroago (10) ere jakinarazi dira kasuak. Hipogluzemia larria izanez gero, klorokina eta hidroxiklorokina bidezko tratamendua eten egin behar da.

Espainiako Zaintza farmakologikoko Sistemari ez da hipogluzemia kasurik jakinarazi.

### Mekanismo immunologikoaren kontrako erreakzioak

Klorokina eta hidroxiklorokina oso gutxitan izan dira tartean larruzaleko kontrako erreakzio larrietan, hala nola Stevens-Johnson sindromean, nekrolisi epidermiko toxikoan (11) eta DRESSean (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) (12). Erreakzio horiek kontuan hartu behar dira, baldin tratamendua hasi eta hurrengo asteetan sukerra, exantema edo mukositatea ageri duten pazienteengan, bereziki, horrez gain, alterazio hematologiko berriak (linfopenia, eosinofilia edo linfozitosi atipikoa) edo lesio hepatiko edo giltzurrun-lesio esplikatu ezina badute (1).

Espainiako zaintza farmakologikoko sistemari jakinarazitako kasuak: 2020ko martxoaren 1etik 2020ko maiatzaren 10era, hidroxiklorokinari lotuta, 2 DRESS kasu jakinarazi dira Bi kasuetan, hidroxiklorokinaz gain, beste farmako susmagarri batzuk ere baziren, eta, beraz, zaila da kausalitate-erlazio bat ezartzea hidroxiklorokinarekin eta ez besterekin.

### Efektu hematologikoak

Oro har, farmako antipaludikoak anemia hemolitikoarekin lotzen dira, bereziki glukosa-6-fosfato-deshidrogenasaren (G6PD) defizita duten pazienteetan. Oso ezaguna da primariaren kasuan, baina ez da hain probablea klorokina eta hidroxiklorokinaren kasuan. G6PD urritasuna zuten 275 paziente erreumatikoren atzera begirako azterlan batek ez zuen korrelaziorik aurkitu hidroxiklorokinaren eta hemolisiaren erabileraren artean, 700 hilabete baino gehiagoko tratamenduan (13). Duela gutxi, G6PD urritasuna eta COVID-19 bidezko infekzio larria (hidroxiklorokina bidez tratatua) dituen paziente baten lehen krisi hemolitiko larria argitaratu da. Egileen ustez, COVID-19ren infekzioak krisi hemolitikoaren eragin zuen eta hidroxiklorokinak, berriz, okerrera eraman zuen (14).

Espainiako zaintza farmakologikoko sistemari jakinarazitako kasuak: 2020ko martxoaren 1etik 2020ko maiatzaren 10era, hidroxiklorokinari dagokionez, anemia hemolitikoaren bi kasu jakinarazi dira; ez dakigu glukosa-6-fosfato-deshidrogenasaren urritasuna zuten.

### Ondorio hepatikoak

SARS duten pazienteen % 60ak agertu du gibeledako urritasuna. COVID-19 duten pazienteen ezaugarri klinikoak ebaluatzen dituzten azterlanetan ikusi zuten pazienteen % 2-11k komorbiditate hepatikoak zituztela, eta % 14-53k transaminasen gorakada izan zuten gaixotasunak aurrera egin zuen bitartean. Kalte hepatikoa prebalenteagoa da COVID-19 larriko kasuetan arinetan baino. Bestalde, koronabirusak eragindako infekzioa duten pazienteen kasuan, kalte hepatikoa gibeledako zelulen birus-infekzioak eraginda etor liteke zuzenean. Gutxi gorabehera, COVID-19 duten pazienteen % 2-10ek beherakoa dute, eta SARS-CoV-2 RNA detektatu da gorozkien eta odolaren laginetan. Horrek guztiak esan nahi du gibeledako birus esposizioa izan dezakeela (15).

Hidroxiklorokinari lotutako hepatotoxikotasuna ez da oso ohikoa. Gibeledako entzimen gorakada pazienteen < % 1ean deskribatu da, baina ehuneko % 50era irits daiteke gibeledako gaixotasun kronikoa duten pazienteetan. (16). COVID-19 duen 29 urteko paziente baten kasu bat deskribatu da; 400mg hidroxiklorokina dosi biren ondoren, transaminasen mailak 10 aldiz handitu zitzaizkiona. Hidroxiklorokina eten eta 5 egunera, mailak normalizatu egin zitzaizkion (17).

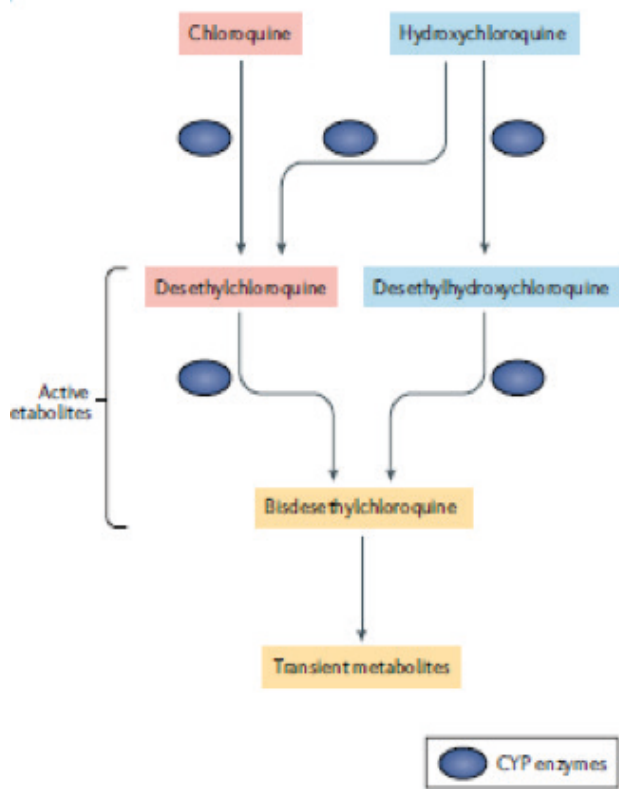
Espainiako zaintza farmakologikoko sistemari jakinarazitako kasuak: 2020ko martxoaren 1etik 2020ko maiatzaren 10era, gibeledako nahasmenduen 85 kasu jakinarazi dira hidroxiklorokinari lotuak: hepatitis (78), hiperbilirrubinemia (6), lesio hepatozelularra (2), lesio hepatiko mistoa (2), hipertransaminasemia (2) eta hepatitis kolestasikoa (1). 83 kasu larriak dira. Erreakzioak hidroxiklorokina bidezko tratamendua hasi eta 2 eta 30 egun bitartean agertu ziren. Pazienteek 9 eta 89 urte bitarte zituzten, eta horietatik 69 (% 81,2) gizonak ziren. 14 kasutan erreakziotik errekuperatu ziren pazienteak, 43 errekuperatzen ari ziren, eta gainerakoak ez ziren errekuperatu edo zer amaiera izan duten ez dugu jakin. 2 kasutan soilik agertzen da hidroxiklorokina botika susmagarri bakar gisa; gainerako kasuetan hepatotoxikoa izan daitekeen beste farmako batzuekin konbinatuta hartu zen.

Bestalde, kontuan izan behar da 85 kasuetatik 81 zaintza farmakologikoko zentro bakar batetik datozela, zentroko ospitaleetako batek zaintza aktiboko sistema bat ezarrita duena (emaitza analitikoak berrikustean datzan sistema) balizko kontrako erreakzioak detektatzeko.

### Farmakoen arteko elkar-eragina

Klorokinak eta hidroxiklorokinak beste farmako batzuetan (eta alderantziz) duten eragina gogoeta kliniko garrantzitsua da; izan ere, bi farmakoak P450 zitokromoaren entzima-substratuak dira (farmako askoren metabolismoaren ardura duten entzimak) eta, beraz, beste farmako batzuekin interferitu dezakete.

CYP entzimek klorokina eta hidroxiklorokina farmakologikoki aktiboak diren metabolitoetara dealkilazioa katalizatzen dute (1. irudia). CYP2C8, CYP3A4, CYP2D6 and CYP1A1 entzimek klorokina metabolizatu dezakete, eta isoforma



1. irudia CYP P450eko entzimak klorokina eta hidroxiklorokinaren dealkilazioan tartean dira (Schrezenmeier et al.)

bakoitzaren ekarpena aldatu egin daiteke norbanakoaren arabera. Hain justu, hidroxiklorokinaren odol-kontzentrazioak alda daitezkeela deskribatuta dago (18).

Beste farmako batzuei dagokionez, hidroxiklorokinak metoprololaren mailetan eragiten du, entzima berdina (CYP, CYP2D6) eskuratzeko lehiatzen direnez. Ondorioz, metoprololaren kontzentrazio plasmatico maximoa % 72 handitzen

da hidroxiklorokinak CYP2D6 inhibitzen duelako (19). Bitxia bada ere, CYP2D6k metabolizatzen dituen beste farmako batzuen mailak, dextronotorfanoa kasu, ez dira handitzen hidroxiklorokina bidezko tratamenduan. Pazienteari tamoxifenorekin batera hidroxiklorokina ematea begian toxikotasuna agertzeko arrisku handiagoarekin lotu da, erretinako zelula epitelialetan entzima lisosomofalalen inhibizio sinergikoaren ondorioz. Horregatik, hidroxiklorokina edo klorokinaren eta tamoxifenoaren arteko konbinazioa 6 hilabetera mugatu beharko litzateke (18).

Eritromizina eta klaritromizina ez bezala, azitromizina P450 zitokromoaren entzimen eta farmakoak garraiatzeko proteinen (P glikoproteina adibidez) inhibizio ahula eragiten du eta, beraz, ez da oso probablea interakzio farmakologiko klinikoki garrantzitsurik eragitea, maila farmakozinetikoan. Hala ere, kontuan hartu behar da QT tartearen luzapenean klorokina eta hidroxiklorokina duen azitromizina duen eragin gehigarria.

### Beste ondorio kaltegarri batzuk

Hidroxiklorokina bidezko epe luzeko tratamenduan, kontrako erreakzioak honako hauek dira: erretinopatia, neuropatia, miopatia bakuolarra, kardiomiopatia murriztailea eta bihotz-hodietako alterazioak. Arrisku horiek hutsalak dira SARS-CoV-2rako tratamenduaren testuinguruan, baina garrantzitsuak izan daitezke profilaxi hedaturako erabiltzen badira.

### Ondorioa

Gaur egun, hidroxiklorokina edo klorokina eta azitromizina erabiltzen dira SARS-CoV-2 bidezko infekzioa tratatzeko edo prebenitzeko, baina *in vitro* datuetan eta gizakiengan egindako azterketa ahuletan oinarrituta. Osasun-profesionalek kontuan hartu behar dituzte farmako horiei lotutako ondorio kaltegarri posibleak, bakanak izan arren larriak izan baitaitezke.

- Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020 Apr 8. pii: cmaj.200528. doi: 10.1503/cmaj.200528
- Funck-Brentano C, Salem JE, Nguyen LS, Drici MD, Roden DM. Response to the editorial "COVID-19 in patients with cardiovascular diseases": Covid-19 treatment with hydroxychloroquine or chloroquine and azithromycin: A potential risk of Torsades de Pointes. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020 Apr 15. pii: S1875-2136(20)30092-9.
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, Mourão MPG, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, Guerra MVF, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AAS, Pacheco AGF, Santos JDO Jr, Naveca FG, Xavier MS, Siqueira AM, Schwarzbald A, Croda J, Nogueira ML, Romero GAS, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Lacerda MVG; CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 1;3(4):e208857.
- Huang BH, Wu CH, Hsia CP, Yin Chen C. Azithromycin-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:1579-1582
- Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366:1881-1890
- Bessière F, Rocca H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, Cour M. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiol*. 2020 May 1. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1787
- Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol*. Published online May 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834
- Mascolo A, Berrino PM, Gareri P, Castagna A, Capuano A, Manzo C, Berrino L. Neuropsychiatric clinical manifestations in elderly patients treated with hydroxychloroquine: a review article. *Inflammopharmacology*. 2018;26(5):1141-1149.
- Johnson A, Eck LM. Hydroxychloroquine-associated hyperinsulinemic hypoglycemia [poster P3-471]. *Endocr Rev*. 2011;32.
- Narwani V, Levine AC, Cheesman KC. Hydroxy-chloroquine-associated hyperinsulinemic hypoglycemia after 16 years of hydroxychloroquine use [poster]. *Endocr Rev*. 2018;39.
- Murphy M, Carmichael AJ. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol*. 2001 Jul;26(5):457-8.

- (12) Girijala RL, Siddiqi I, Kwak Y, Wright D, Patel DB, Goldberg LH. Pustular DRESS Syndrome Secondary to Hydroxychloroquine With EBV Reactivation. *J Drugs Dermatol*. 2019 Feb 1;18(2):207-209.
- (13) Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients. *Arthritis care & research*. 2018 Mar;70(3):481-5.
- (14) Beauverd Y, Adam Y, Assouline B, Samii K. COVID-19 infection and treatment with hydroxychloroquine cause severe haemolysis crisis in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Eur J Haematol*. 2020 Apr 23. doi: 10.1111/ejh.13432.
- (15) Chao Zhang, Lei Shi, Fu-Sheng Wang. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *www.thelancet.com/gastrohep* Vol 5 May 2020. Published Online March 4, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
- (16) Giner-Galvan V, et al. Severe acute hepatitis related to hydroxychloroquine in a woman with mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 2007 (26):971-2.
- (17) Falcão MB, Pamplona de Góes Cavalcanti L, Filgueiras Filho NM, Antunes de Brito CA. Case Report: Hepatotoxicity Associated with the Use of Hydroxychloroquine in a Patient with Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Apr 17. doi: 10.4269/ajtmh.20-0276
- (18) Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Mar;16(3):155-166.
- (19) Somer M, Kallio J, Pesonen U, Pyykkö K, Huupponen R, Scheinin M. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Jun;49(6):549-54.

## MEK ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

Bideo hauetan azaltzen da Osabide Globalen sendagaien erreakzio kaltegarriak erregistratzeko eta jakinarazteko prozedura (euskaraz eta gaztelaniaz):

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmacozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

Kontsultak egiteko, eskatu txartelak, eta, horiek betetzeko denborarik ez baduzu, telefonoz edo posta elektronikoz jar zaitezke harremanetan **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEAREKIN**  
Telefono-zenbakia: 94 400 7070 • Faxe: 94 400 7103  
**Helbide elektronikoa: [farmacovigilancia@osakidetza.eus](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus)**



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

Número cincuenta. Mayo 2020. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## SUMARIO

### 1 LA PRECISIÓN TERMINOLÓGICA Y LA NO NOTIFICACIÓN DE REACCIONES AVERSAS A MEDICAMENTOS

### 2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- LA SEGURIDAD DE CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA Y AZITROMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

## LA PRECISIÓN TERMINOLÓGICA Y LA NO NOTIFICACIÓN DE REACCIONES AVERSAS A MEDICAMENTOS

Hace más de 30 años Inman&Weber (*Monitoring for Drug Safety, 2nd ed.*) describían las razones por las que no se comunicaban las reacciones adversas inducidas por los medicamentos (RAM) y las denominaban los “siete pecados capitales”: Complacencia, Miedo a las demandas legales, Culpa, Ambición por publicar, Ignorancia de los requerimientos necesarios, Timidez y Letargia.

Desde entonces los Sistemas de Farmacovigilancia han ganado mucho en organización y sobre todo en accesibilidad para los profesionales. Por ello, una parte de las razones, y por tanto de la vigencia de los pecados capitales, puede haber evolucionado. Sin embargo, la infranotificación continúa siendo generalizada y cabría preguntarse si además de las razones mencionadas hay otra/otras, no contempladas en su momento.

Analizando dichas posibles razones, cabe decir que, actualmente, todo estudiante de grado sanitario de nuestras universidades tiene en su formación un contenido importante de farmacología, unos grados más y otros menos, e incluso en alguna de sus materias, dentro de los resultados de aprendizaje que se deben lograr, y cuya consecución es evaluada, se dice:

*(El estudiante) Conoce el procedimiento de regulación de medicamentos y en concreto la vigilancia de su seguridad, asume la responsabilidad social de comunicar las reacciones adversas y colabora con o recibe información del Sistema Español de Farmacovigilancia.*

Si esto es así, y no hay por qué dudarlo, cabría preguntarse por qué el estudiante, cuando transcurridos unos años, trabaja como enfermera/o, médica/o o farmacéutica/o, pare-

ce que hubiera olvidado dicho aprendizaje. ¿Será que nunca lo aprendió? o ¿será que aprendió mal (o quizás demasiado bien) el concepto de reacción adversa a medicamentos? A este respecto, la OMS define **Efecto secundario** como: “cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que ocurre a dosis normalmente utilizadas en la especie humana y que se relaciona con la acción farmacológica del medicamento”. **Efecto colateral**: Efectos causados por una acción farmacológica diferente de la acción terapéutica, así como los efectos que ocurren como consecuencia de la misma acción farmacológica, pero en otro tejido diferente del deseado. **Error de medicación**: Fallo por acción u omisión en el proceso de tratamiento con medicamentos que ocasiona o puede ocasionar un daño en el paciente.

Por otra parte, cuando al estudiante se le explican las reacciones adversas, una terminología común es la utilización de la clasificación de Rawlins: tipo A (*augmented*), cuyo mecanismo es farmacológico, predecibles, dosis-dependientes, frecuentes y detectadas en los ensayos clínicos pre-comercialización. Tipo B (*bizarre*), mecanismo no-farmacológico, impredecibles, no dosis-dependientes, raras y no detectadas en los ensayos pre-comercialización.

Pudiera ser, y es una hipótesis, que el estudiante se pierda en la profusión terminológica aprendida en las clases de farmacología y que cuando ejerce de profesional, identifique como RAM únicamente las reacciones de mecanismo no-farmacológico, que ve raramente y que por ello comunica raramente. Las otras RAM son, para él, efectos secundarios o colaterales, que pensará para qué notificar, si son conocidas. De hecho, en las revistas biomédicas escritas en español, cuando se describe un medicamento, es raro encontrar

el término efecto adverso y mucho más común el de efecto secundario.

Parece que se quisiera ser preciso terminológicamente y no se tuviera en cuenta que el Parlamento Europeo, en su Directiva y Reglamento 2010/84 sobre farmacovigilancia, define reacción adversa como cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, primando con ello el punto de vista del paciente, que es quien la sufre, y no el del profesional, que es quien la observa. Incluso en la trasposición a la legislación española, RD 577/2013, artículo 6.1, dice: “los profesionales sanitarios tienen la obligación de no-

tificar las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos autorizados”, sin hacer distinciones entre efectos aumentados, raros, secundarios o colaterales. Además, en el art. 2.7 dice:” Los errores de medicación que ocasionen un daño en el paciente se consideran reacciones adversas”.

Por tanto, en aras del interés de la seguridad del uso de medicamentos por los pacientes, y en el contexto no-universitario, es hora de olvidar clasificaciones y precisiones terminológicas, lo que (al paciente) le hace daño y no desea, en relación con un medicamento, es adverso y debería comunicarse.

## NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

### LA SEGURIDAD DE CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA Y AZITROMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

La pandemia por el virus SARS-CoV-2, causante del COVID-19, ha llevado a una rápida investigación de posibles opciones terapéuticas que pueden mejorar el pronóstico, pero para las que la seguridad y eficacia aún no se ha establecido en dicha indicación. Entre otras se incluyen: cloroquina/hidroxicloroquina. Especialmente, la hidroxicloroquina ha sido propuesta como una terapia prometedora debido a sus propiedades antiinflamatorias y antivirales. Este fármaco, conocido por sus efectos inmunosupresores y antipalúdicos, se ha incluido en muchos algoritmos de tratamientos solo o en combinación con azitromicina.

#### ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de cloroquina, hidroxicloroquina y azitromicina?

Junto con los efectos adversos comunes como prurito, náuseas y cefalea, la cloroquina e hidroxicloroquina pueden predisponer a los pacientes a arritmias potencialmente mortales, un efecto que podría aumentarse con el uso concomitante de azitromicina. Otros efectos poco frecuentes, pero graves, incluyen: hipoglucemia, efectos neuropsiquiátricos, reacciones de hipersensibilidad idiosincrática e interacciones farmacológicas, con la variabilidad genética jugando un papel muy importante en cada una de ellas (1).

#### Prolongación del intervalo QT

La cloroquina, hidroxicloroquina y azitromicina individualmente pueden provocar rara vez una taquicardia ventricular polimórfica potencialmente mortal, a menudo en el contexto de una prolongación del intervalo QT. Sin embargo, los efectos de su combinación sobre este riesgo, particularmente en pacientes críticos, no están claros (2).

La cloroquina, bloquea los canales  $I_{Kr}$ , la principal corriente iónica responsable de la repolarización ventricular, prolonga el intervalo QT; y como consecuencia puede causar taquicardia ventricular polimórfica, *torsades de pointes*. Un ensayo clínico fase IIB de 81 pacientes, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia de dosis altas de cloroquina (600mg/12h durante 10 días), frente a dosis bajas (450 mg/12h 1 día y

#### ¿Por qué notificar las sospechas de reacciones adversas asociadas a fármacos utilizados en el tratamiento de COVID-19?

La información acerca de COVID-19 es limitada, incluyendo las interacciones con fármacos que los pacientes pudieran estar tomando. Al comunicar las sospechas de efectos adversos a cualquier medicamento utilizado en el contexto de COVID-19, los profesionales sanitarios y los pacientes pueden proporcionar evidencia valiosa para tomar decisiones sobre el uso seguro y efectivo de los medicamentos a medida que evoluciona la pandemia.

#### ¿Qué pasa con mi notificación?

La AEMPS, junto con los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, están monitorizando de cerca cualquier señal de seguridad nueva o emergente en relación con los fármacos utilizados en pacientes con COVID-19. Cuando se estima necesario, la AEMPS puede tomar las medidas regulatorias apropiadas y comunicar los riesgos asociados (<https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/reacciones-adversas-COVID-19-20200522.pdf?x71164>)

450mg/24h durante 4 días), en pacientes con infección respiratoria grave por SARS-CoV-2, mostró que las dosis altas se asociaron a una tasa de mortalidad más alta, especialmente cuando se asociaban con azitromicina y oseltamivir. Se diseñó para reclutar 440 pacientes y se detuvo con 81 pacientes. El día 13 de tratamiento, la letalidad fue del 39% (16 de 41 pacientes), en el grupo de dosis altas, frente a 15% (6 de 40), en el de dosis bajas. El grupo de dosis altas presentó más casos de intervalo QTc >500ms (7 de 37), comparado con el grupo de dosis bajas (4 de 36). Este estudio concluyó que no se debe recomendar el uso de cloroquina a altas dosis para el tratamiento del SARS-CoV-2. (3).

La capacidad de la hidroxicloroquina para prolongar la repolarización ventricular está menos documentada, pero se han descrito casos de prolongación del intervalo QT y síncope con el tratamiento crónico (1). Este efecto es dosis-dependiente.

La azitromicina también prolonga ligeramente el intervalo QT, posiblemente por diferentes mecanismos. Es conocido que incrementa el riesgo de *torsades de pointes* (4) y muerte súbita (5), pero el riesgo absoluto es bajo. La edad avanzada y el sexo femenino han sido implicados como factores de riesgo. El riesgo de su uso en combinación con cloroquina o hidroxiclороquina se desconoce, ya que los datos que evalúan la seguridad de esta combinación, en particular en pacientes críticos, son limitados.

En una cohorte de pacientes, Bessiere et al encontraron que 37 de 40 pacientes (93%) presentaron alargamiento del intervalo QTc con hidroxiclороquina, sola o en combinación con azitromicina. Entre los pacientes tratados con hidroxiclороquina más azitromicina, 6 de 18 (33%) tuvieron un QTc  $\geq$ 500 ms, versus 1 de 22 (5%) de los que recibieron hidroxiclороquina sola ( $p=0.03$ ) (6).

Similarmente, en la cohorte publicada por Mercurio et al, que incluyó a 90 pacientes con COVID-19, ingresados en un hospital de Boston, se encontró que 7 de 37 (19%), de los que recibieron hidroxiclороquina sola, y 11 de 53 (21%), de los que la recibieron asociada a azitromicina, presentaron un QTc  $\geq$  500 ms. Un paciente presentó *torsades de pointes* (7).

Por otro lado, los pacientes con infección por COVID-19 tienen factores de riesgo de síndrome de QT largo. La hipopotasemia, en el rango 3,0-3,4 mmol/L, es frecuente. La fiebre amplifica el bloqueo de los canales  $I_{Kr}$ , producido por fármacos (como la cloroquina), y se ha sugerido el incremento en la interleukina-6, que se ve en la infección por COVID-19, como un mecanismo de prolongación del intervalo QT asociado a la inflamación (2).

Hasta que este riesgo se evalúe mejor en el contexto de la pandemia, se recomienda monitorizar el intervalo QT en pacientes con COVID-19, tratados con cloroquina o hidroxiclороquina, solas o en combinación con azitromicina. Los mecanismos para minimizar este riesgo incluyen (2):

- Realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento si es posible. Si QTc es  $>500$ ms, o con *torsades de pointes* o síndrome congénito de QT largo conocido, no iniciar la terapia;
- Evitar fármacos concomitantes no esenciales que prolonguen el intervalo QT;
- Suplementar potasio a  $>4$  mmol/L;
- Si QTc basal es largo ( $> 480$ ms), realizar un electrocardiograma cada 2-4 horas después de la dosis inicial, y si es posible, monitorizar el ritmo cardíaco. Considerar suspender la terapia si QTc es  $>520$  ms;
- Mientras dura el tratamiento continuar monitorizando el electrocardiograma (por ejemplo, cada dos días)

En resumen, en pacientes con COVID-19, que presenten QTc  $\geq$  500 ms, el tratamiento con hidroxiclороquina/cloroquina, solas o combinadas con azitromicina, no debe recomendarse, a menos que haya claros beneficios asociados con sus efectos antiinflamatorios o antivirales, si bien todavía no se han demostrado clínicamente.

Es cierto que, en las unidades de cuidados intensivos, el QTc se puede monitorizar fácilmente en pacientes que reciben hidroxiclороquina, sola o asociada con azitromicina, pero

hay que señalar el potencial riesgo asociado con el uso generalizado de estos fármacos, en pacientes ambulatorios con sospecha o infección conocida por COVID-19.

**CASOS NOTIFICADOS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA:** Desde 1 marzo/2020 hasta 10 mayo/2020, para hidroxiclороquina se han notificado 12 casos de arritmias cardíacas (en 6 casos se describe Síndrome de QT largo). 7 casos han sido mortales (4 casos muerte súbita). De los 7 casos mortales, 3 casos presentaban antecedentes cardíacos relevantes, todos eran pacientes de edad avanzada, excepto un adulto joven sin antecedentes patológicos conocidos. Todos los pacientes presentaban una infección por COVID-19, que requirió ingreso hospitalario, y tres casos requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Los 7 casos mortales recibían hidroxiclороquina junto con otros fármacos; azitromicina (6 casos), lopinavir/ritonavir (4 casos), tacrolimus + levofloxacino (1 caso) y quetiapina + risperidona (1 caso).

### Efectos neuropsiquiátricos

La cloroquina e hidroxiclороquina se han asociado con una gran variedad de manifestaciones neuropsiquiátricas, entre las que se incluyen: agitación, insomnio, confusión, manía, alucinaciones, paranoia, depresión, catatonía, psicosis e ideación suicida. Estas reacciones pueden ocurrir a todas las edades, durante el tratamiento crónico o agudo, y en pacientes con o sin enfermedad mental. Se suelen resolver al suspender el fármaco, aunque podrían no resolverse rápidamente (1). Entre los factores de riesgo se encuentran: antecedentes de trastornos psiquiátricos del paciente o familiares, consumo de alcohol, sexo femenino, uso concomitante con inhibidores de CYP3A4, que pueden prolongar la semivida de la hidroxiclороquina, o glucocorticoides a dosis baja (Tabla 1) (8).

**Tabla 1. Factores de riesgo que predisponen a reacciones neuropsiquiátricas con hidroxiclороquina**

Antecedentes de trastornos psiquiátricos
Historia familiar de trastornos psiquiátricos
Sexo femenino
Peso corporal bajo
Alcohol
Dosis $> 6,5$ mg/Kg/día
Uso concomitante con inhibidores de CYP3A4
Uso concomitante con dosis bajas de glucocorticoides

Tomada de Mascolo A et al<sup>4</sup>.

La hidroxiclороquina puede cruzar la barrera hematoencefálica, logrando concentraciones 10 a 20 veces mayores que las concentraciones plasmáticas. Se han propuesto varios mecanismos para explicar el comienzo de estos efectos neuropsiquiátricos, entre éstos, un desequilibrio colinérgico relacionado con la inhibición de la colinesterasa por la cloroquina, la acumulación de metabolitos tóxicos de la hidroxiclороquina en el lisosoma y la baja regulación de la glicoproteína P en la barrera hematoencefálica (8).

**CASOS NOTIFICADOS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA:** Desde 1 marzo/2020 hasta 10 mayo/2020, para hidroxiclороquina, se han notificado 6 casos

graves de trastornos psiquiátricos: suicidio consumado (3), psicosis aguda con intento de suicidio (1), un caso de comportamiento psicótico y agresividad (1) y un caso de agresividad y trastorno conductual (1).

De los 6 casos, 3 no tenían antecedentes psiquiátricos, en los otros 3 se desconoce. Todos eran hombres. 5 casos eran mayores de 70 años, 1 caso tenía 43 años y otro caso 26 años. 4 pacientes recibieron una dosis de carga de 400mg/12h el primer día, seguido de 200mg/12h. Los otros 2 pacientes recibieron 400mg/24h, sin dosis de carga. En un caso su tratamiento prehospitalización incluía pregabalina y tapentadol, fármacos para los que se han descrito pensamientos y comportamientos suicidas.

Hasta la fecha, no se han notificado casos de suicidio consumado o intento de suicidio asociados a la hidroxicloroquina, en otros países en la Unión Europea.

### Hipoglucemia

La cloroquina e hidroxicloroquina se han asociado con hipoglucemia grave en pacientes con o sin diabetes. Pueden afectar a la hemostasia de la insulina por diferentes mecanismos: disminuyen el aclaramiento de la insulina, mayor sensibilidad a la insulina y mayor liberación de la insulina pancreática (1). La hipoglucemia puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento, se han notificado casos después de la primera dosis (9) o 16 años después (10). En caso de hipoglucemia grave el tratamiento con cloroquina e hidroxicloroquina debe suspenderse.

En el Sistema Español de Farmacovigilancia no se ha notificado ningún caso de hipoglucemia.

### Reacciones adversas de mecanismo inmunológico

La cloroquina e hidroxicloroquina han sido implicadas, raramente, en reacciones adversas cutáneas graves, como Síndrome Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (11) y DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) (12). Estas reacciones deben considerarse en pacientes con fiebre de inicio reciente, exantema o mucositis, en las semanas posteriores al inicio del tratamiento, particularmente, cuando se acompañan de nuevas alteraciones hematológicas (linfopenia, eosinofilia o linfocitosis atípica) o lesión hepática o renal inexplicable (1).

**CASOS NOTIFICADOS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA:** Desde 1 marzo/2020 hasta 10 mayo/2020, para hidroxicloroquina se han notificado 2 casos de DRESS. En ambos casos, además de la hidroxicloroquina hay otros fármacos sospechosos, por lo que es difícil establecer una relación de causalidad solamente para hidroxicloroquina.

### Efectos hematológicos

Generalmente, los fármacos antipalúdicos se asocian con anemia hemolítica, particularmente en pacientes con déficit de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD). Es bien conocido para la primaquina, pero es menos probable para cloroquina e hidroxicloroquina. Un estudio retrospectivo de 275 pacientes reumáticos, con deficiencia de G6PD, no encontró una correlación entre el uso de hidroxicloroquina y hemólisis, durante más de 700 meses de tratamiento (13).

Recientemente, se ha publicado el primer caso de crisis hemolítica grave en un paciente, con déficit de G6PD e infección grave por COVID-19, tratado con hidroxicloroquina. Los autores consideran que la infección por COVID-19 pudo desencadenar la crisis hemolítica y la hidroxicloroquina empeorarla (14).

**CASOS NOTIFICADOS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA:** Desde 1 marzo/2020 hasta 10 mayo/2020, para hidroxicloroquina se ha notificado dos casos de anemia hemolítica; se desconoce si presentaban déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

### Efectos hepáticos

La insuficiencia hepática se ha descrito hasta en un 60% de los pacientes con SARS. En los estudios que evalúan las características clínicas de los pacientes con COVID-19 encontraron que el 2-11% de los pacientes tenían comorbilidades hepáticas, y el 14-53% notificaron elevaciones de las transaminasas durante la progresión de la enfermedad. El daño hepático es más prevalente en casos de COVID-19 grave que en los leves. Por otra parte, en pacientes con infección por coronavirus, el daño hepático puede estar directamente causado por la infección viral de las células hepáticas. Aproximadamente, el 2-10% de los pacientes con COVID-19 presentan diarrea, y se ha detectado SARS-CoV-2 RNA en muestras de heces y sangre. Todo esto implica la posibilidad de exposición viral en el hígado (15).

La hepatotoxicidad asociada a hidroxicloroquina es poco común. El aumento de las enzimas hepáticas se ha descrito en < 1% de los pacientes, aunque el porcentaje puede llegar al 50% en pacientes con enfermedad hepática crónica. (16). Se ha descrito un caso de una paciente de 29 años con COVID-19 que después de dos dosis de hidroxicloroquina 400mg, presentó un incremento de 10 veces los niveles de las transaminasas. Después de 5 días de la suspensión de la hidroxicloroquina, los niveles se normalizaron (17).

**CASOS NOTIFICADOS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA:** Desde 1 marzo/2020 hasta 10 mayo/2020 se han notificado 85 casos de trastornos hepáticos para hidroxicloroquina: hepatitis (78), hiperbilirrubinemia (6), lesión hepatocelular (2), lesión hepática mixta (2), hipertransaminasemia (2) y hepatitis colestásica (1). 83 casos son graves. Las reacciones ocurrieron entre 2 y 30 días tras el inicio del tratamiento con hidroxicloroquina. Los pacientes tenían entre 9 y 89 años, y 69 (81,2%) eran hombres. En 14 casos los pacientes se habían recuperado de la reacción, 43 estaban en recuperación, y el resto no se habían recuperado o el desenlace es desconocido. Solamente en 2 casos la hidroxicloroquina consta como único fármaco sospechoso y en el resto se tomó en combinación con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que de los 85 casos, 81 proceden de un único centro de farmacovigilancia, dónde uno de los hospitales tiene implantado un sistema de vigilancia activa, que consiste en la revisión de resultados analíticos para detectar posibles reacciones adversas.

### Interacciones farmacológicas

El efecto de la cloroquina y de la hidroxicloroquina sobre otros fármacos (y viceversa) es una consideración clínica importante, ya que ambos fármacos son sustratos de enzi-

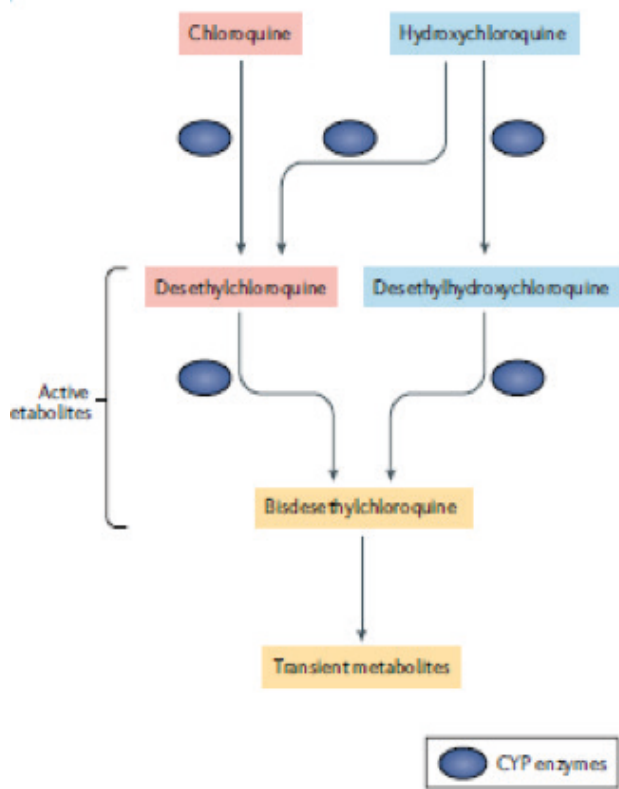


Figura 1 Las enzimas del CYP P450 median la dealquilación de cloroquina e hidroxicloroquina (Tomada de Schrezenmeier et al.)

mas del citocromo P450 (enzimas responsables del metabolismo de muchos fármacos) y por lo tanto pueden interferir con otros fármacos.

Las enzimas CYP catalizan la dealquilación de cloroquina e hidroxicloroquina a metabolitos farmacológicamente activos (figura 1). Las enzimas CYP2C8, CYP3A4, CYP2D6 and CYP1A1 pueden metabolizar a la cloroquina, y la contribución de cada isoforma puede variar entre individuos. De hecho, se ha descrito que las concentraciones sanguíneas de hidroxicloroquina pueden variar (18).

En términos de otros fármacos, la hidroxicloroquina influye en los niveles del metoprolol, al competir por la misma enzima CYP, CYP2D6. Como resultado, la concentración plasmática máxima del metoprolol aumenta un 72% debido a una inhibición de CYP2D6 por la hidroxicloroquina (19). Curiosamente, los niveles de otros fármacos que también son metabolizados por CYP2D6, como el dextrometorfano, no aumentan durante el tratamiento con hidroxicloroquina.

La administración conjunta de hidroxicloroquina con tamoxifeno se ha asociado con un mayor riesgo de toxicidad en el ojo, debido a la inhibición sinérgica de enzimas lisosomales en las células epiteliales de la retina. Por este motivo, la combinación de hidroxicloroquina o cloroquina con tamoxifeno debería limitarse a 6 meses (18).

A diferencia de la eritromicina y de la claritromicina, la azitromicina presenta una débil inhibición de las enzimas del citocromo P450 y de las proteínas transportadoras de fármacos, como la glicoproteína P, por lo que es poco probable que precipite interacciones farmacológicas clínicamente importantes, a nivel farmacocinético. Sin embargo, hay que tener en cuenta, el efecto aditivo, en la prolongación del intervalo QT, de la azitromicina con cloroquina e hidroxicloroquina.

### Otros efectos adversos

Las reacciones adversas durante el tratamiento a largo plazo con hidroxicloroquina incluyen retinopatía, neuropatía, miopatía vacuolar, cardiomiopatía restrictiva y alteraciones de la conducción cardiaca. Estos riesgos son insignificantes en el contexto del tratamiento para SARS-CoV-2, pero pueden ser relevantes si se usan para la profilaxis extendida.

### Conclusión

Actualmente, el uso de hidroxicloroquina o cloroquina y azitromicina para el tratamiento o prevención de la infección por SARS-CoV-2, se basa en datos *in vitro* y en estudios débiles en humanos. Los profesionales sanitarios deben tener en cuenta las posibles reacciones adversas asociadas a estos fármacos que, aunque raras, pueden ser graves.

- (1) Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020 Apr 8. pii: cmaj.200528. doi: 10.1503/cmaj.200528
- (2) Funck-Brentano C, Salem JE, Nguyen LS, Drici MD, Roden DM. Response to the editorial "COVID-19 in patients with cardiovascular diseases": Covid-19 treatment with hydroxychloroquine or chloroquine and azithromycin: A potential risk of Torsades de Pointes. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020 Apr 15. pii: S1875-2136(20)30092-9.
- (3) Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, Mourão MPG, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, Guerra MVF, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AAS, Pacheco AGF, Santos JDO Jr, Naveca FG, Xavier MS, Siqueira AM, Schwarzbald A, Croda J, Nogueira ML, Romero GAS, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Lacerda MVG; CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 1;3(4):e208857.
- (4) Huang BH, Wu CH, Hsia CP, Yin Chen C. Azithromycin-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:1579-1582
- (5) Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366:1881-1890
- (6) Bessière F, Rocchia H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, Cour M. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiol*. 2020 May 1. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1787
- (7) Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol*. Published online May 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834
- (8) Mascolo A, Berrino PM, Gareri P, Castagna A, Capuano A, Manzo C, Berrino L. Neuropsychiatric clinical manifestations in elderly patients treated with hydroxychloroquine: a review article. *Inflammopharmacology*. 2018; 26(5):1141-1149.
- (9) Johnson A, Eck LM. Hydroxychloroquine-associated hyperinsulinemic hypoglycemia [poster P3-471]. *Endocr Rev*. 2011; 32.
- (10) Narwani V, Levine AC, Cheesman KC. Hydroxy-chloroquine-associated hyperinsulinemic hypoglycemia after 16 years of hydroxychloroquine use [poster]. *Endocr Rev*. 2018; 39.
- (11) Murphy M, Carmichael AJ. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol*. 2001 Jul; 26(5):457-8.



- (12) Girijala RL, Siddiqi I, Kwak Y, Wright D, Patel DB, Goldberg LH. Pustular DRESS Syndrome Secondary to Hydroxychloroquine With EBV Reactivation. *J Drugs Dermatol*. 2019 Feb 1; 18(2):207-209.
- (13) Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients. *Arthritis care & research*. 2018 Mar; 70(3):481-5.
- (14) Beauverd Y, Adam Y, Assouline B, Samii K. COVID-19 infection and treatment with hydroxychloroquine cause severe haemolysis crisis in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Eur J Haematol*. 2020 Apr 23. doi: 10.1111/ejh.13432.
- (15) Chao Zhang, Lei Shi, Fu-Sheng Wang. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *www.thelancet.com/gastrohep* Vol 5 May 2020. Published Online March 4, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
- (16) Giner-Galvan V, et al. Severe acute hepatitis related to hydroxychloroquine in a woman with mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 2007 (26):971-2.
- (17) Falcão MB, Pamplona de Góes Cavalcanti L, Filgueiras Filho NM, Antunes de Brito CA. Case Report: Hepatotoxicity Associated with the Use of Hydroxychloroquine in a Patient with Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Apr 17. doi: 10.4269/ajtmh.20-0276
- (18) Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Mar; 16(3):155-166.
- (19) Somer M, Kallio J, Pesonen U, Pyykkö K, Huupponen R, Scheinin M. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Jun;49(6):549-54.

## 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:

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmacozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

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](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus)



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

**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

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 51

# BULETINA

Berrogeita hamaikagarren alea. 2020ko abendua. Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitatea

## AURKIBIDEA

### 1. FARMAKOZAINKETA COVID-19AREN GARAIAN

### 2. SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

- FENTANILOA: MENDEKOTASUNA, ABUSUA, GAINDOSIA ETA ERABILERA DESEGOKIA
- REMDESIVIR ETA GILTZURRUN-LESIO AKUTUA, BALIZKO SEGURTASUN-SEINALE BAT

## FARMAKOZAINKETA COVID-19AREN GARAIETAN

Orain arte, remdesivir bakarrik dago onartuta COVID-19ak eragindako infekzioa tratatzeko, baina pandemiaren larritasuna ikusita, sendagai asko eta askotarikoak ari dira erabiltzen, hala monoterapiari nola askotariko asoziazioetan. Guztiak daude baimenduta eta eskuragarri dago haien segurtasunari buruzko informazioa (kasu batzuetan, mugatua), onartuta dauden egokiespen edo indikazioetarako. Oso gaixotasun mugatueta indikazioa duten sendagai batzuen kasuan, biderkatu egin da hartzen dituzten pazienteen kopurua eta ezohiko erreakzioak agertzea espero behar da; beraz, pandemiak aukera ona dirudi sendagai horien ondorio kaltegarri edo aurkako erreakzioen profila bizitza errealean ezagutzeko. Gertatzen ari dena eta ikerketek agerian utziko dituzten datuak ezagutzeko ezinbestekoa da sendagaien segurtasunari eta erabilera eraginkorrari buruzko erabakiak hartu ahal izateko pandemiak aurrera egin ahala.

Edozelan ere, hori aurkako erreakzioak jakinarazten badira bakarrik izango da posible, oro har, oso gutxi jakinarazten baitira. Adibide gisa, eta hidroxiklorokinari (OHCLQ) gagozkiola, Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateak (EAEFU) OHCLQren aurkako erreakzioen susmoen 2 jakinarazpen jaso ditu pandemia hasi zenetik: jakinarazpen 1 OHCLQ+lopinavir+ritonavir asoziaziorako eta 1, OHCLQ+azitromizina asoziaziorako. Baina, gure ospitale bakar batean OHCLQ erabiltzen zuten 600 tratamendu eman ziren (ekain hasierara arte).

Ulerzekoa da osasungintzako profesionalak presio asistentzial handia jasaten ari direla, are gehiago une honetan, baina gogorarazi behar dugu jakinarazpenek funtsezkoak

izaten jarraitzen dutela sendagaien erabilera loturiko segurtasun-arazoak identifikatzeko.

Saiakuntza klinikoetan edota behaketa-azterlan prospektiboetan parte hartzen duten pazienteek izandako aurkako erreakzioen jakinarazpenek azterlan-protokoloen bidez egin behar dira. Baina pazienteak behaketa-azterlan retrospektibo batean parte hartzen duenean, edo ez dagoenean azterlan batean sartuta eta sendagaiaren erabilera errukiorra egiten denean, EAEFUri helarazi behar zaio jakinarazpena. Izan ere, sendagaien arloan, Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia da agintaritzaren arautzaile bakarra eta horrek EAEFUren esku uzten du Euskal Autonomia Erkidegoan izandako kasu susmagarriak jasotzea.

EAEFUren betebeharra jakinarazpenak erraztea da. Horretarako, eta kontuan hartuta gure profesional askok Osabide Global sistemako historia kliniko elektronikorekin lan egiten dutela, Osabide Global sistemako Alertak fitxan erregistroa egitea izango da jakinarazpenak helarazteko bide lehenetsia. Bestela, [farmacovigilancia@osakidetza.eus](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus) helbide elektronikoa ere jakinarazi ahal da, baita, jakina, profesional eta / edo herritarrek eskura dituzten beste bide batzuen bidez ere ([www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)).

Azkenik, gogoan izan behar dugu txertoak ere sendagaiak direla eta, koronabirusaren aurkako txertoak heltzen direnean, segurtasun-esperientzia mugatua duten sendagaien aurrean izango garela. Horien kasuan ere beharrezkoa izango da kontrako gertakariak jakinaraztearen garrantzia azpimarratzea.

## FENTANILOA: MENDEKOTASUNA, ABUSUA, GAINDOSIA ETA ERABILERA DESEGOKIA

Opioideen erabilera globalak gora egin du azken urteotan eta nabarmentzekoa da fentaniloaren preskripzioan izan den gorakada (Estatuko Osasun Sistemaren kontura), min mota desberdinak tratatzeko asmoarekin (1).

Fentaniloa  $\mu$  hartzaileen afinitate handiko agonista purua da. Horren ezaugarrien artean daude: ahalmen handia (morfinarena baino 50-100 aldiz handiagoa), lipodisolbagarritasun handia eta pisu molekular baxua (2,3). Ezaugarri horiek direla eta, fentaniloa azkar eragiten duen analgesikoa da, hesi hematoentzefalikoa zeharkatzeko gaitasun handia duena, nahi diren efektuak zein nahi gabekoak bizkorrago eraginez (4).

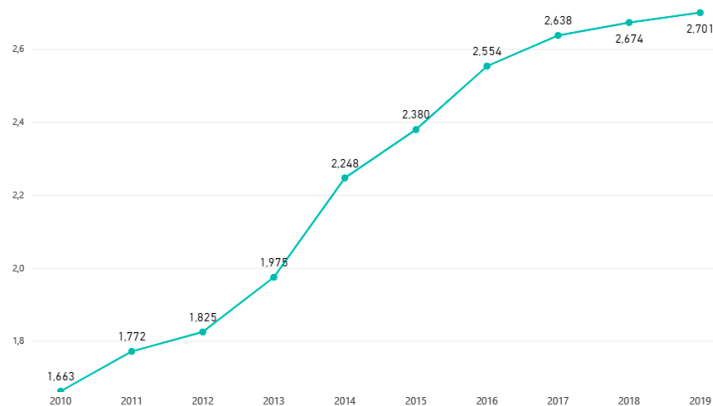
Gaur egun, fentaniloa arrunki erabiltzen da min akutua duten pazienteetan, orobat beste tratamendu batzuen aurrean erantzuten ez duten paziente kronikoetan, efektu analgesiko ahaltsua izateagatik. Baina, kontuan hartzen baditugu fentaniloaren toxikotasuna eta nahi gabeko efektuak eragiteko duen ahalmen handia, hala nola mendekotasuna, abusua, gaindosi-arriskua, baita heriotza eragin lezakeen arnasketa-beheraldia ere, erronka handia planteatzen zaio osasun publikoari (1,2,5).

Ekintza-hasieraren arabera, fentaniloaren forma farmazeutikoak bi multzotan sailkatzen dira eta min mota desberdinetan erabiltzen dira: askapen bizkorrekoak (ahoko mukosetan zeharreko konprimatuak, mihipeko pilulak, sudurreko espraia) min akutuan edo paziente onkologikoen bat-bateko min-agerraldietan erabiltzen dira; bestalde, askapen jarraitukoak (adabaki transdermikoak), analgesia jarraitua eskatzen duen min kronikoa tratatzeko erabiltzen dira. Hau da, desegokiespena dute edo kontraindikaturik daude tratamendu-ziklo laburra eskatzen duten kirurgia osteko minaren eta min akutuaren tratamenduan (3).

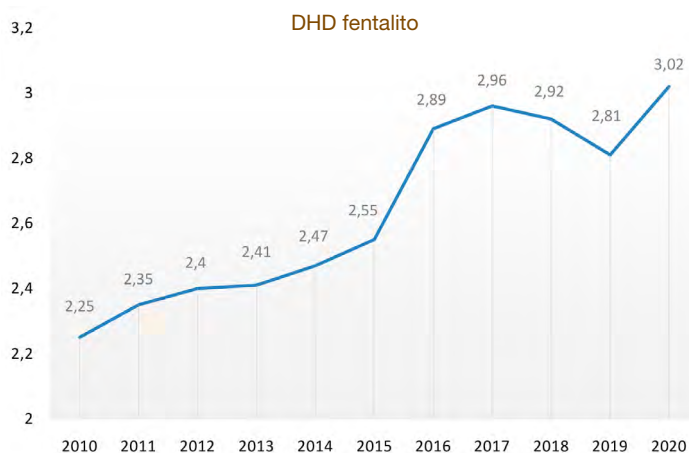
Opioideak modu zabalean erabiltzen dira min akutuan, min kroniko onkologikoan eta zainketa aringarrietan; baina min kroniko ez-onkologikoan opioideak erabiltzeak eztabaida eragin izan du, ebidentzia zientifikoa falta delako eta indikazio horretarako opioide-preskripzioak gora egin duelako. Behar bezala erabiltzen badira, oso eraginkorrak izan daitezke min mota horretarako, baina luzaroan erabiliz gero, batez ere paziente ahulen kasuan, gora egin dezake abusuaren, mendekotasunaren eta erabilera desegokiaren arriskuak (6). Hortaz, garrantzitsua da pazientearen behar terapeutikoen arabera indibidualizatzea, opioideak onartuta dauden indikazioetan preskribatuz, forma farmazeutiko egokia aukeratuz eta aurretiazko egoera baloratuz, pazienteek azkenean opioideak gaizki erabiltzeko arriskua saihesteko aldera (7).

AEMPSek (Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia) argitaratutako ospitaleaz kanpoko errezeptetako opioide-kontsumoari buruzko txostenaren arabera, fentanilo-kontsumoak Estatu guztian egin zuen gora. Hala, eguneko dosi zehaztua, 1.000 biztanle eta eguneko, 1,66 izatetik 2,7 izatera igaro zen 2010 eta 2019 bitartean (1. figura) (8). Gainera, 2015ean, Estatu mailako fentanilo-kontsumoa opioideen guztizko kontsumoaren % 17,51 izan zen,

batez ere forma transdermikoan; hori guztizko fentanilo-kontsumoaren % 84 izan zen (5). Euskal Autonomia Erkidegoan (EAE) fentanilo-kontsumoak ere gora egin du 2010etik gaur egunera. Hala, eguneko dosi zehaztua 2,25 izatetik 3,02 izatera igaro da (2. figura).



1. irudia. Fentanilo-kontsumoa (biztanleko eta eguneko dosi zehaztua), 2010-2019, Espainian.



2. irudia. Fentanilo-kontsumoa (biztanleko eta eguneko dosi zehaztua) EAE, 2010-2020\* (\*2020ko apirilera arte)

2018an, AEMPS kezkatuta agertu zen gorakada egon zela fentaniloaren askapen bizkorreko forma farmazeutikoaren erabilera (sudurretik, mihipetik, ahotik), modu horiek abusua eta mendekotasun-arriskua areagotu baitzezaketzen pazienteengan. Forma farmazeutiko horien kontsumoaren eboluzioa berrikusi, eta hauteman zuten erabilerak gora egin zuela indikazio ez baimenduetan, izan ere, prestakin horien fitxa teknikoan indikazio bakarra agertzen da: gaixotasun onkologikoak dituzten eta jada min kronikoa tratatzeko opiazeko hartzen dituzten paziente helduen bat-bateko minaren tratamendua (9). Gainera, ikusi da fentaniloaren askapen bizkorreko formak gaizki erabiltzen direnean, abusu- eta mendekotasun-arriskua handiak direla (10).

Hortaz, fentaniloaren Estatu mailako erabilera desegokiaren, abusuaren, mendekotasunaren eta gaindosien inguruko egungo egoera ebaluatze aldera, analisi bat egin zen Farmakozainketarako Espainiako Sistemaren (FEDRA) datubasean jakinarazitako fentaniloaren erabilera desegokiaren, abusuaren, mendekotasunaren eta gaindosien kasuekin.

## Emaizak

1989-ekaina / 2020 aldian, fentaniloa susmagarria / interakzioa gisa agertzen zen kasu jakinaraziak hautatu ziren eta Araugintza Jarduketetarako Hiztegi Medikoko (MedDRA, 23.0 bertsioa) termino lehenetsi hauek (PT) erabili ziren: «Dependencia» (Mendekotasuna), «Dependencia de drogas» (Droga-mendekotasuna), «Dependencia de sustancias» (Substantzia-mendekotasuna), «Sobredosis accidental» (Istripuzko gaindosia), «Sobredosis» (Gaindosia), «Sobredosificación por prescripción» (Preskripzio bidezko gaindosifikazioa), «Sobredosis intencional» (Nahitako gaindosia), «Abuso de drogas» (Droga-abusua) eta «Mal uso intencional de un producto» (Produktu baten nahitako erabilera desegokia).

Aldi horretan, fentaniloari dagokionez, hautatutako kontrako erreakzioen (PT) 142 kasu susmagarri jakinarazi dira. Kasu batzuetan, aurkako erreakzio bat baino gehiago jakinarazi zen. 3 kasu bakarrik ziren Euskal Autonomia Erkidegoko erregistroak.

Kasuen % 50 gizonak ziren, % 38,7 emakumeak, eta % 11,2ren sexua ez da zehazten. Batez besteko adina  $56 \pm 16$  urtekoa izan zen; hiru pazienteek 10 urte baino gutxiago zuten eta 16 kasutan ez zen adina ezagutzen.

Gehien jakinarazitako aurkako erreakzioa mendekotasuna izan zen, kasuen % 45,9rekin. Atzetik, abusua (% 24,7) eta gaindosia (% 21,6) zeuden.

Deskribatutako kasuen % 76,7an, fentaniloa zen farmako susmagarri bakarra. Baina gainerako kasuetan beste farmako susmagarri batzuk ere adierazi ziren, nagusiki beste opioide batzuk (% 78,7), bentzodiazepinak / hipnotikoak (% 15,1), antidepresiboak (% 15,1), substantzia toxikoak (kalamua / alkohola) (% 6) eta antipsikotikoak (% 3).

Sendagaia emateko bide erabiliena transdermikoa izan zen (51 kasu), ondoren, ahoko mukosetan zeharreko bidea (48 kasu), sudurretikoa (37 kasu) eta mihipekoa (25 kasu). Pazienteen % 88,7k fentaniloa bide bakarretik jaso zuten; % 11,9k, bi bide desberdinetatik aldi berean; eta % 0,7k, hiru bidetatik.

Aurrekari medikoei dagokienez, pazienteen % 28,8k neoplasia zuen edo izan zuen; % 24k substantzia toxikoen abusuaren aurrekariak zituen (alkohola, drogak) edo aurrekari psikiatrikoak; eta % 9k gaixotasun erreumatologiko edo neuropatiaren bat zuen.

Fentaniloa, kasuen zati handi batean, min kronikoa tratatzeko erabili zen (% 50,7). Horietatik, % 34,5ek min onkologikoaren tratamendurako jaso zuen eta % 16,2k, berriz, min erreumatologikoaren edo neuropatikoaren tratamendurako. Bestalde, pazienteen % 38,7k min akutua tratatzeko jaso zuen fentaniloa (kirurgia osteko mina, sabeleko mina, saihetaldeko mina eta abar). Gainera, 4 paziente xede ludikoekin ari ziren fentaniloa erabiltzen, eta 2 pazienteek indikazioz kanpo jaso zuten. Kasu horietako batean, emakume bat ahoko mukosetan zeharreko askapen bizkorreko fentaniloa jasotzen ari zen fibromialgiaren tratamendurako eta horrek opiazeo-kiko mendekotasuna eragin zion.

Deskribatutako kasuetako 11 hilgarriak izan ziren; horietatik, 8 kasutan heriotza eragin zezakeen bestelako kausa bat zegoen. Baina beste 3 kasuetan, heriotzaren kausalitateak harreman zuzena zuen fentaniloa ematearekin, eta medikazioaren erabilera desegokia hauteman zen; izan ere, minaren

kontrolerako sudurretiko fentaniloa jasotzen ari zen pazienteetako batek 10 dosi baino gehiago eman zizkion bere buruari, eta horrek eragin zion heriotza. Beste paziente batek inhalatu egin zituen preskribatuta zituen fentanilo-adabaki transdermikoak, eta beste batek preskribatuta ez zeukan fentanilo-adabaki bat jarri zuen.

Nabarmentzekoa da, fentaniloaren erabilera desegokiari, mendekotasunari, gaindosiari eta abusuari loturiko 142 kasuetan, beste kontrako erreakzio batzuk ere jakinarazi zirela (1. taula).

### 1 taula. Fentaniloak eragindako aurkako erreakzioak FEDRaren datu-basean\*, aparatu-sistemen arabera sailkatuta

<b>Nahasmendu gastrointestinalak</b>	Kop.
- Goragaleak eta gorakoak	18
- Idorria	3
- Disfagia gaiztoa	1
- Odinofagia	1
- Sabeleko hantura	1
- Dispepsia	1
<b>Nahasmendu psikiatrikoak</b>	
- Abstinentzia-sindromea	10
- Nahasmen-egoera	7
- Agresibitatea	4
- Herstura	4
- Depresioa	4
- Pentsamendu suizida	2
- Euforia	1
<b>Arnas-nahasmenduak</b>	
- Arnasketa-beheraldia	5
- Disnea	3
<b>Nahasmendu neurologikoak</b>	
- Logura	13
- Zefalea	5
- Zorabioa	5
- Dardara	3
- Insomnia	2
- Hotzikarak	1
- Ibilerako alterazioak	1
<b>Larruazaleko nahasmenduak</b>	
- Erreakzioa aplikazio-eremuan (adabaki transdermikoak)	3

\*FEDRA: Farmakozainketako Espainiako Sistemako datu-basea

Laburbilduz, fentaniloa egunetik egunera gehiago erabiltzen den opioidea da. Ehuneko altu batean indikazioa egokia den arren, kasu kopuru handi batean fentaniloa ez dago berriaz indikatuta. Mendekotasuna sortzeko gaitasun handia eta analgesia-ahalmen handia dituen sendagai bat erabiltzean arriskuak egoten dira, batez ere paziente zaurgarrien kasuan (paziente psikiatrikoak, abusuaren aurrekariak dituzten pazienteak eta abar). Hori dela eta, mendekotasuna duten pazienteen kopurua murrizte aldera, paziente horiek sarriago monitorizatzea komeni da, dosiaren jarraipena egiteko, preskribatuta duten forma farmazeutikoa behar bezala erabiltzen dutela bermatzeko eta tratamenduarekin jarraitu behar ote zuten ebaluatzeko denbora-tarte bat igaro ostean. Hartara, posible izango da pazienteen sendagaia modu desegokian hartzen ari dela edo abusu-portaera duela iradokitzen duten zantzuak hautematea.

Gogoan izan behar dugu, gaur egun, Farmakozainketako sistemetan sendagaien kontrako erreakzioak oso gutxi jakinarazten direla, eta hori are nabarmenagoa da opioideen erabilera desegokiaren / abusuaren / gaindosifikazioaren kasuan. Hala, Espainiako Farmakozainketa Sistemaren, 3 jakinarazpen baino ez dagozkie Euskal Autonomia Erkidegoari 2004az geroztik. Kontuan hartzen badugu zenbat pazientek jotzen duten larrialdi-zerbitzuetara opioide-gaindosiaren ondorioz edota zenbat pazienteri egiten zaien kontrola Minaren

Unitateetan / Desintoxikazio Unitatean (opioideekiko mende-kotasuna), nabarmena da aipatutako kopuru hori ez dela oso adierazgarria. Beraz, Espainiako Farmakozainketa Sistemaren (FEDRA) datu-basean erregistratutako kasu kopurua oso txikia da eta, ziurrenik, ez du islatzen erabilera desegokiaren errealitatea. Ondorioz, garrantzitsua da osasungintzako profesionalek halako kasuak Farmakozainketa Unitateari jakinaraztea, opioideen eta kontuz hartzeko antzeko sendagaien erabilera desegokiaren joera ebaluatu ahal izateko.

- (1) Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. Assessing the 2004–2018 Fentanyl Misusing Issues Reported to an International Range of Adverse Reporting Systems. *Front Pharmacol* 2019; 10: 46.
- (2) Han Y, Yan W, Zheng Y, Khan MZ, Yuan K, Lu L. The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies. *Transl Psychiatry* 2019; 9:282.
- (3) Kuczyńska K, Grzonkowski P, Kacprzak L, Zawilska JB. Abuse of fentanyl: An emerging problem to face. *Forensic Sci Int* 2019; 289: 207-214. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073818302962>
- (4) Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain-Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med* 2016; 374:1253-1263. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMr1507771>
- (5) Informe de utilización de medicamentos u/opi/v1/13022017: Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia (AEMPS). <https://www.aemps.gob.es/medicamento-s/usoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>

- (6) Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112(3): 372-380. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395904004476>
- (7) CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. Recommendations and Reports / March 18, 2016 / 65(1):1–49. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm#suggestedcitation>
- (8) Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2018. Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia (AEMPS). Hemen eskuratu daiteke: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2018/>
- (9) Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia (AEMPS). 2018ko otsaila. Hemen eskuratu daiteke: [https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2018/ni-muh\\_fv\\_5-2017-fentanilo/](https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2018/ni-muh_fv_5-2017-fentanilo/)
- (10) Tournebise J et al. Le mesusage du fentanyl en France: 2010 à 2015. *Therapies* 2019; 395. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.11.002>

## REMDESIVIR ETA GILTZURRUN-LESIO AKUTUA, BALIZKO SEGURITASUN-SEINALE BAT

Remdesivirra COVID-19ak eragindako infekzioa tratatzeko baimendu da Europar Batasunean, pneumonia duten eta oxigeno osagarria behar duten 12 urtetik gorako heldu eta nerabeetan, paziente horien kasuan, onurak arriskuak baino gehiago direlako, nahiz eta ditugun datuak ez diren oro har espero ohi diren bezain osoak. Horren esan nahi du baimenaren osteko faseko ebidentzia gehiago behar dela.

2020ko urrian, Sendagaien Europako Agentziaren Farmakozainketako Arrisku Ebaluazioko Batzordeak (PRAC) abian jarri zuen remdesivir-tratamendua jasotzen ari ziren eta COVID-19a zuten paziente batzuek izandako giltzurrun-lesio akutuen kasuen berriak, balizko segurtasun-seinale zatekeelakoan (1).

Remdesivirren giltzurrun-toxikotasuna baimena eskatzeko unean ebaluatu zen, batez ere, animalietan egindako azterlanak oinarri hartuta. Gainera, arriskua kudeatzeko planean, arrisku potentzial handiko gisa sailkatu zen eta adierazi zen informazio gehiago behar zela remdesivirrak giltzurrunean eragiten dituen efektuak hobeto ulertzeko.

Remdesivirrekin egindako saiakuntza kliniko oso gutxiren emaitzetan ematen da informazio apurren bat kontrako ondorioei buruz, eta ez dira ia zehazten. Esaterako Beigel JH eta besteren (2) saiakuntzan; izan ere, kontrako ondorioak artikuluko material osagarrian baino ez dira agertzen (S19. taula), remdesivirren (n=532) vs plazeboaren (n=516) kontrako ondorio larriak deskribatzen direnean. Giltzurrunetan,

honako hauek erregistratu ziren: glomerulu-iragazpenaren tasa murriztea 5 pazientetan (% 0,9) eta 2 pazientetan (% 0,4), hurrenez hurren, giltzurrun-lesio akutua 7 pazientetan (% 1,3) eta 12 pazientetan (% 2,3), eta giltzurrun-gutxiegitasuna 2 pazientetan (% 0,4) eta 2 pazientetan (% 1,0). Wang eta besteren (3) saiakuntzan, remdesivirra hartu zuen taldeko 3 pazientetan ikusi zen giltzurrun-lesio akutua (n=155) vs paziente bakar batean ere ez plazebo taldean (n=78); ez zen giltzurrunetako bestelako kontrako ondorioerik erregistratu.

Balizko seinale honen berriak abian jarri da zenbait kasu espontaneo jakinarazi eta erregistratu direlako Sendagaien Europako Agentziaren (EMA) Farmakozainketako datu-basean (EudraVigilance). 2020ko azaroaren 9an, remdesivirrarri loturiko aurkako erreakzioen 1.451 kasu susmagarri zeuden, eta horietako 174 giltzurrun-lesio akutua ziren.

Bestalde, kontuan hartu behar da giltzurrun-kalteak COVID-19aren infekzioak ere eragin dezakeela. Arrisku-faktoreak honako hauek dira: adin zaharra, diabetes mellitusa, gaixotasun kardiobaskularra, hipertentsioa eta aireztapen-beharra eta sendagai basopresoreak (4).

EAEn, remdesivirrarri loturiko kontrako erreakzioen 4 kasu susmagarri jaso dira: hipertransaminasemia (3) eta hepatitis (1).

Remdesivirren segurtasunari buruzko edozein informazio berri aztertzeko ari da EMA; beraz, garrantzitsua da remdesivirren edozein aurkako erreakzio jakinaraztea.

- (1) Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28 September - 1 October 2020 <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-september-1-october-2020>
- (2) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kaili AC, et al. ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

- (3) Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020; 395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
- (4) Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006. Feb 1;18(2):207-209.

## MEK ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

Bideo hauetan azaltzen da Osabide Globalen sendagaien aurkako erreakzioak erregistratzeko eta jakinarazteko prozedura (euskaraz eta gaztelaniaz):

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

Kontsultak egiteko, eskatu txartelak; edo, horiek betetzeko denborarik ez baduzu, telefonoz edo posta elektronikoz jakinarazi diezaiokezu **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEAREKIN**

Telefono-zenbakia: 94 400 7070 • Faxe: 94 400 7103

Helbide elektronikoa: [farmacovigilancia@osakidetza.eus](mailto: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

Número cincuenta y uno. Diciembre 2020. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## SUMARIO

### 1. FARMACOVIGILANCIA EN LOS TIEMPOS DE COVID-19

### 2. SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

- DEPENDENCIA, ABUSO, SOBREDOSIS Y MAL USO DE FENTANILO
- REMDESIVIR Y LESION RENAL AGUDA, UNA POSIBLE SEÑAL DE SEGURIDAD

## LA FARMACOVIGILANCIA EN LOS TIEMPOS DE COVID-19

Hasta el momento sólo el remdesivir está aprobado para el tratamiento de la infección por COVID-19, pero ante la gravedad de la pandemia se están utilizando muchos y muy diversos medicamentos, en monoterapia o en diversas asociaciones. Todos ellos están autorizados y se dispone de información respecto a su seguridad (en algunos casos limitada) en las indicaciones para las que fueron aprobados. Para algunos de ellos, que tienen indicaciones en enfermedades muy limitadas, el nº de pacientes ahora expuestos se ha multiplicado, y es previsible que incluso reacciones raras aparezcan, por lo que la pandemia parece una buena oportunidad para conocer su perfil de reacciones adversas (RA) en la vida real. Conocer lo que está pasando es esencial para que, junto a los datos que aporten los estudios, se puedan ir adoptando decisiones sobre la seguridad y uso efectivo de los medicamentos, a medida que evoluciona la pandemia.

Sin embargo, lo anterior solo es posible si las reacciones adversas se comunican, ya que la infranotificación es importante. Para ilustrarla, y tomando como ejemplo hidroxiclороquina (OHCLQ), la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco (UFVPV) ha recibido desde el inicio de la pandemia 2 notificaciones de sospecha de RA a OHCLQ, 1 a OHCLQ+lopinavir+ritonavir y 1 para OHCLQ+azitromicina. Sin embargo, solo en uno de nuestros hospitales se administraron (hasta primeros de junio) 600 tratamientos con OHCLQ.

Es comprensible la presión asistencial en la que se encuentran los profesionales sanitarios, aún mayor en este tiempo, pero debemos recordar que su notificación continúa siendo

esencial para identificar los problemas de seguridad asociados al uso de medicamentos.

La comunicación de reacciones adversas en pacientes incluidos en un ensayo clínico o estudio observacional prospectivo, ha de ser vía protocolo del estudio. Sin embargo, cuando el paciente forma parte de un estudio observacional retrospectivo, o no está en ningún estudio y el medicamento se utiliza en uso compasivo, la vía de comunicación debe ser la notificación a la UFPV, ya que la única autoridad reguladora en materia de medicamentos es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, quien delega en la UFPV la recepción de las sospechas ocurridas en la Comunidad Autónoma Vasca.

El deber de la UFPV es facilitar la notificación. Por ello y teniendo en cuenta que muchos de nuestros profesionales trabajan con la hª clínica electrónica en Osabide Global, la vía preferente de comunicación es hacer un registro en la pestaña Alertas (RAM) de Osabide Global. Alternativamente, el e-mail ([farmacovigilancia@osakidetza.eus](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus)) es también otra opción y por supuesto, cualquiera de las otras vías de las que dispongan los profesionales y/o ciudadanos ([www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)).

Finalmente, recordar que las vacunas son también medicamentos y cuando lleguen las del coronavirus, nos encontraremos ante medicamentos con limitada experiencia de seguridad, para los que será necesario también subrayar la importancia de la notificación de acontecimientos adversos.



## DEPENDENCIA, ABUSO, SOBREDOSIS Y MAL USO DE FENTANILO

El uso global de opioides ha ido en aumento durante los últimos años, destacando el incremento de la prescripción del fentanilo (con cargo al Sistema Nacional de Salud) con el objetivo de tratar diferentes tipos de dolor (1).

El fentanilo es un agonista puro de alta afinidad de los receptores  $\mu$ . Se caracteriza por su gran potencia (50-100 veces mayor que la morfina), elevada liposolubilidad y bajo peso molecular (2,3). Estas características hacen del fentanilo un analgésico de acción rápida y con gran capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, produciendo más rápidamente sus efectos tanto deseables como no deseables (4).

Actualmente, el fentanilo se usa de manera frecuente en pacientes que padecen tanto dolor agudo, como crónico que no responde a otro tratamiento, gracias a su potente efecto analgésico. Sin embargo, en cuanto a la toxicidad, su gran potencia para producir otros efectos no deseables como, dependencia, abuso, riesgo de sobredosis, incluso depresión respiratoria que podría concluir en un desenlace fatal, plantean un gran desafío a la salud pública (1,2,5).

Dependiendo del inicio de acción, las formas farmacéuticas de fentanilo se dividen en dos grupos y se utilizan en diferentes tipos de dolor: los de liberación rápida (comprimidos vía transmucosa oral, sublinguales, spray nasal) se utilizan en dolor agudo o en el dolor irruptivo en pacientes oncológicos; en cambio, los de liberación continua (parches transdérmicos) en el tratamiento del dolor crónico que requiere una analgesia continua. Es decir, están contraindicados en el tratamiento del dolor postquirúrgico y agudo que requieran un breve ciclo de tratamiento (3).

Los opioides son ampliamente utilizados en el dolor agudo, dolor crónico oncológico y en los cuidados paliativos, pero el uso de opioides en el dolor crónico no oncológico ha creado controversias, por la falta de evidencia científica y por el aumento en la prescripción de opioides en esta indicación. Si se utilizan de manera correcta pueden ser muy eficaces en este tipo de dolor, pero su utilización en periodos prolongados, sobre todo en pacientes frágiles, puede aumentar el riesgo de abuso, dependencia y uso inadecuado (6). Por lo tanto, es importante individualizar las necesidades terapéuticas del paciente prescribiendo los opioides en indicaciones que estén aprobadas, optando por la forma farmacéutica adecuada y valorando su situación previa, con la finalidad de evitar el riesgo de que los pacientes finalmente hagan un mal uso de los opioides (7).

Según el informe de consumo de opioides en recetas extrahospitalarias que publicó la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), el consumo de fentanilo en el todo el estado aumentó, la Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) pasó de 1,66 a 2,7; desde 2010 hasta 2019 (Figura 1) (8). Además, en 2015 el consumo de fentanilo a nivel estatal supuso un 17,51% del consumo total de opioides, principalmente en su forma transdérmica; representando el 84% del consumo total de

fentanilo (5). En la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) el consumo de fentanilo también ha aumentado desde 2010 hasta la fecha actual, pasando de una DHD de 2,25 a 3,02 (Figura 2).

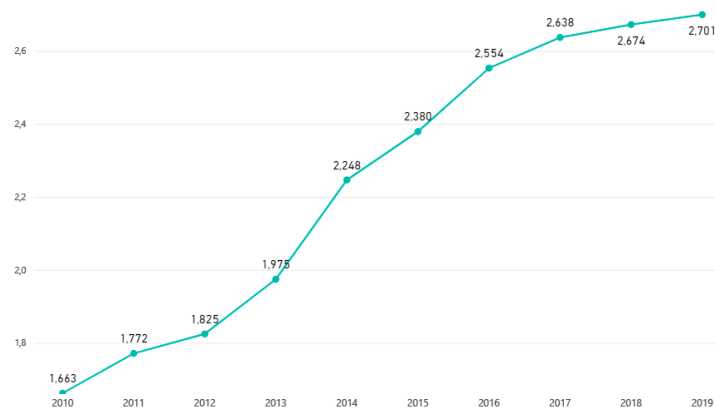


Figura 1. Consumo de fentanilo (DHD), 2010-2019, en España.

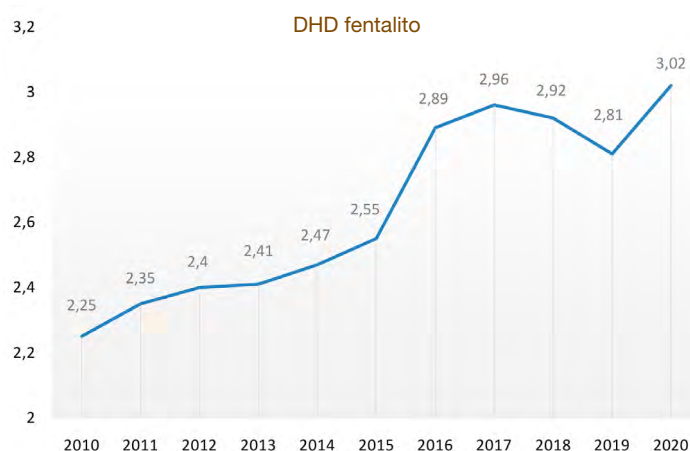


Figura 2. Consumo de fentanilo (DHD) en la CAPV, 2010-2020\* (\*En 2020 sólo hasta abril)

En 2018 la AEMPS mostró su preocupación por el incremento del uso de fentanilo en formas farmacéuticas de liberación rápida (vía nasal, sublingual, bucal), debido a que estas presentaciones podrían aumentar el riesgo de abuso y dependencia en los pacientes. Se revisó la evolución del consumo de estas formas farmacéuticas y se detectó un incremento de su uso en indicaciones no autorizadas, ya que en la ficha técnica de estas presentaciones figura como única indicación el tratamiento de dolor irruptivo en pacientes adultos con enfermedades oncológicas que ya estén en tratamiento con opiáceos para tratar el dolor crónico (9). Además, se ha comprobado que el mal uso de las formas de liberación rápida de fentanilo implica un alto riesgo de dependencia y abuso (10).

Por lo tanto, con el objetivo de evaluar la situación actual

sobre el mal uso, abuso, dependencia y sobredosis del fentanilo a nivel estatal, se realizó un análisis de los casos comunicados sobre el mal uso, abuso, dependencia y sobredosis del fentanilo en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA).

## Resultados

Durante el periodo 1989-junio/2020, se seleccionaron los casos notificados en los que el fentanilo estaba como sospechoso/interacción y se incluyeron los siguientes términos preferentes (PT) del Diccionario Médico para Actividades Regulatoras (MedDRA versión 23.0): “Dependencia”, “Dependencia de drogas”, “Dependencia de sustancias”, “Sobredosis accidental”, “Sobredosis”, “Sobredosificación por prescripción”, “Sobredosis intencional”, “Abuso de drogas” y “Mal uso intencional de un producto”

En ese periodo, para fentanilo se han comunicado 142 casos de sospechas de reacciones adversas (PT seleccionados). En algunos de los casos se notificó más de una reacción adversa. Solo 3 casos eran registros del País Vasco.

Un 50% de los casos eran hombres, 38,7% mujeres y en el 11,2% no se especificó el sexo. La media de edad fue 56 ± 16 años; tres pacientes tenían menos de 10 años, en 16 casos la edad era desconocida.

La reacción adversa más notificada fue la dependencia con un 45,9%, seguida del abuso con un 24,7% y la sobredosis con un 21,6%.

En el 76,7% de los casos descritos el fentanilo era el único fármaco sospechoso. Sin embargo, en los casos restantes también se registraron otros fármacos sospechosos, que mayoritariamente fueron otros opioides (78,7%), benzodiacepinas/hipnóticos (15,1%), antidepresivos (15,1%), sustancias tóxicas (cannabis/alcohol) (6%) y antipsicóticos (3%).

La vía de administración más utilizada fue la transdérmica (51 casos), seguida de la vía transmucosa oral (48 casos), nasal (37 casos) y sublingual (25 casos). El 88,7% recibieron el fentanilo solo por una vía, el 11,9% por dos vías diferentes al mismo tiempo y el 0,7% por tres vías.

En cuanto a los antecedentes médicos, el 28,8% de los pacientes padecían o habían padecido una neoplasia, un 24% tenía antecedentes de abuso de sustancias tóxicas (alcohol, drogas) o antecedentes psiquiátricos y un 9% tenía alguna enfermedad reumatológica o neuropatía.

El fentanilo, en gran parte de los casos, se utilizó con el fin de tratar el dolor crónico (50,7%), de los cuales el 34, 5% lo recibieron para el tratamiento del dolor oncológico y el 16,2% para el tratamiento de dolor reumatológico o neuropático. Por otra parte, un 38,7% de los pacientes recibieron el fentanilo para tratar el dolor agudo (dolor postquirúrgico, dolor abdominal, dolor costal, etc.). Además, 4 pacientes estaban haciendo uso del fentanilo con fines lúdicos y 2 pacientes lo recibieron fuera de indicación. En uno de estos casos, una mujer estaba recibiendo fentanilo de liberación rápida vía transmucosa oral para el tratamiento de la fibromialgia, lo que le llevó a originar una dependencia a opiáceos.

11 de los casos descritos fueron mortales, de los cuales en 8 había otra causa alternativa que podía influir en el desenlace mortal. En cambio, en los otros 3 casos la causalidad de la mortalidad estaba directamente relacionada con la admi-

nistración de fentanilo, detectándose un mal uso de la medicación; ya que uno de los pacientes que estaba recibiendo fentanilo por vía nasal para el control del dolor, se auto-administró más de 10 dosis, lo que le llevó al desenlace fatal. Otro paciente utilizó por vía inhalatoria los parches de fentanilo que tenía prescritos por vía transdérmica y otro se administró un parche de fentanilo que no tenía prescrito.

Cabe señalar que, en los 142 casos relacionados con el mal uso, dependencia, sobredosis y mal uso del fentanilo, también se notificaron otras reacciones adversas (Tabla 1).

**Tabla 1. Reacciones Adversas a fentanilo en la base de datos FEDRA\*, clasificadas por aparatos-sistemas.**

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Nº</b>
- Náuseas y Vómitos	18
Estreñimiento	3
- Disfagia maligna	1
- Odinofagia	1
- Distensión abdominal	1
- Dispepsia	1
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
- Síndrome de abstinencia	10
- Estado confusional	7
- Agresividad	4
- Ansiedad	4
- Depresión	4
- Ideación suicida	2
- Euforia	1
<b>Trastornos respiratorios</b>	
- Depresión respiratoria	5
- Disnea	3
<b>Trastornos neurológicos</b>	
- Somnolencia	13
- Cefalea	5
- Mareo	5
- Temblor	3
- Insomnio	2
- Escalofríos	1
- Alteración de la marcha	1
<b>Trastornos cutáneos</b>	
- Reacción en la zona de aplicación (parches transdérmicos)	3

\*FEDRA: base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia

En conclusión, el fentanilo es un opioide cuya utilización va en aumento cada día. Aunque en un alto porcentaje su indicación es correcta, hay un importante número de casos en los que el fentanilo no está expresamente indicado. Utilizar un medicamento de gran potencia analgésica, con importante capacidad para crear dependencia, tiene sus riesgos; sobre todo en pacientes vulnerables (pacientes psiquiátricos, pacientes con antecedentes de abuso etc.). Por lo que, para reducir el número de pacientes con dependencia, sería conveniente monitorizar más a menudo a estos pacientes con el fin de hacer un seguimiento de la dosis, la utilización adecuada de la forma farmacéutica que tienen prescrita y para evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento tras un periodo de tiempo, para así poder detectar signos que pudieran sugerir que el paciente está haciendo un mal uso o un abuso de la medicación.

Debemos recordar que, a día de hoy, existe una importante infranotificación de reacciones adversas a medicamentos a los sistemas de Farmacovigilancia, que en el caso del mal uso/abuso/sobredosis de opioides es aún más notoria, ya que, solo 3 notificaciones al Sistema Español de Farmacovigilancia corresponden al País Vasco desde el 2004. Teniendo en cuenta la cantidad de pacientes que acude a urgencias por una sobredosis a opioides o que están en control por Unidades del Dolor/Unidad de desintoxicación (depen-

dencia a opioides), este número es poco representativo. Por ello, el número de casos registrados en la base de datos de Farmacovigilancia del Sistema Español (FEDRA) es muy pequeño y seguramente no refleja la realidad del mal uso. En consecuencia, es importante que los profesionales sanitarios notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia los casos, para así poder evaluar la tendencia del mal uso de medicaciones tan delicadas como son los opioides.

- (1) Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. Assessing the 2004–2018 Fentanyl Misusing Issues Reported to an International Range of Adverse Reporting Systems. *Front Pharmacol* 2019; 10: 46.
- (2) Han Y, Yan W, Zheng Y, Khan MZ, Yuan K, Lu L. The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies. *Transl Psychiatry* 2019; 9:282.
- (3) Kuczyńska K, Grzonkowski P, Kacprzak L, Zawilska JB. Abuse of fentanyl: An emerging problem to face. *Forensic Sci Int* 2019; 289: 207-214. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073818302962>
- (4) Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain-Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med* 2016; 374:1253-1263. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1507771>
- (5) Informe de utilización de medicamentos u/opi/v1/13022017: Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>

- (6) Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112(3): 372-380. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395904004476>
- (7) CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. Recommendations and Reports / March 18, 2016 / 65(1):1–49. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm#suggestedcitation>
- (8) Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2018. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2018/>
- (9) Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Febrero 2018. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2018/ni-muh\\_fv\\_5-2017-fentanilo/](https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2018/ni-muh_fv_5-2017-fentanilo/)
- (10) Tournebise J et al. Le mesusage du fentanyl en France: 2010 à 2015. *Therapies* 2019; 395. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.11.002>

## REMDESIVIR Y LESION RENAL AGUDA, UNA POSIBLE SEÑAL DE SEGURIDAD

El remdesivir se ha autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de la infección por COVID-19, en adultos y adolescentes a partir de los 12 años con neumonía y que requieren oxígeno suplementario, porque los beneficios en estos pacientes superan los riesgos, a pesar de tener datos menos completos de lo esperado normalmente. Esto significa que es necesario aportar más evidencia en la fase post-autorización.

En octubre/2020, el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (PRAC) inició la revisión de casos de lesión renal aguda en algunos pacientes con COVID-19 en tratamiento con remdesivir, como una posible señal de seguridad (1).

La toxicidad renal del remdesivir se evaluó en el momento de la solicitud de autorización, principalmente sobre la base de estudios en animales. Además, se incluyó en el plan de gestión de riesgo como un riesgo potencial importante del que se necesitaba más información para comprender mejor los efectos del remdesivir en el riñón.

En los resultados de algunos de los ensayos clínicos con remdesivir, en algunos, se da poca información sobre efectos adversos y no muy detallados. Así sucede, en el ensayo Beigel JH et al (2), los efectos adversos aparecen solamente en el material suplementario del artículo (tabla S19), donde se describen los efectos adversos graves de remdesivir (n=532) vs placebo (n=516). A nivel renal se registraron: disminución

de la tasa de filtración glomerular, respectivamente, en 5 pacientes (0,9%) y 2 (0,4%), lesión renal aguda en 7 (1,3%) y 12 (2,3%), insuficiencia renal en 2 (0,4%) y 2 (1,0%). En el ensayo Wang et al (3), la lesión renal aguda se registró en 3 pacientes en el grupo del remdesivir (n=155) vs a ningún paciente en el grupo placebo (n=78); no se registraron otros efectos adversos renales.

La revisión de esta posible señal ha sido desencadenada por los casos espontáneos notificados y registrados en la base de datos de Farmacovigilancia (EudraVigilance) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). A fecha de 9/11/2020, hay 1.451 casos de sospechas de reacciones adversas para remdesivir y de estos 174 casos son lesión renal aguda.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que el daño renal también puede ser causado por la infección por COVID-19. Los factores de riesgo son edad avanzada, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, hipertensión y necesidad de ventilación y medicamentos vasopresores (4).

En la CAPV, se han recibido 4 casos de sospechas de reacciones adversas para remdesivir: hipertransaminasemia (3) y hepatitis (1).

La EMA está revisando cualquier información nueva de seguridad de remdesivir, por lo que es importante que se comunique cualquier reacción adversa a remdesivir.

- (1) Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28 September - 1 October 2020 <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-september-1-october-2020>
- (2) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

- (3) Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020; 395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
- (4) Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006. Feb 1;18(2):207-209.

## 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:

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

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](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus)



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

**ANEXO II**  
Artículos en revistas

**García M**, Arteche-Martinez U, Lertxundi U, **Aguirre C**. SGLT2 Inhibitors and bladder cancer: Analysis of cases reported in the European Pharmacovigilance database. *J Clin Pharmacol* 2021; 61(2):187-192. doi: 10.1002/jcph.1722. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32827151

# SGLT2 Inhibitors and Bladder Cancer: Analysis of Cases Reported in the European Pharmacovigilance Database

The Journal of Clinical Pharmacology  
2020, 0(0) 1–6  
© 2020, The American College of  
Clinical Pharmacology  
DOI: 10.1002/jcph.1722

Montserrat García, PharmD<sup>1</sup>, Unai Arteche-Martinez, MD<sup>2</sup>, Unax Lertxundi, PhD<sup>3</sup>, and Carmelo Aguirre, PhD, MD<sup>1,4</sup>

## Abstract

The association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2is) and cancer risk is unclear. The objective of this study was to analyze whether a disproportionate number of cases of bladder cancer are reported for SGLT2is in EudraVigilance. A case/noncase study was conducted to assess the association between bladder cancer and SGLT2is, calculating reporting odds ratios (RORs) from November 11, 2012 (approval date for the first SGLT2i, dapagliflozin) to May 19, 2020. First, cases involving SGLT2is were compared with those involving all other drugs; and similar analysis was performed for each SGLT2i. Second, to reduce the risk of confounding by indication, the RORs for SGLT2is compared with other antidiabetics were obtained. Besides, 2 measures were taken to evaluate a possible notoriety bias: a sensitivity analysis excluding pioglitazone was performed and the evolution of the ROR over time for SGLT2is was measured. There were 6602 cases of bladder cancer in the 4,213,637 reports during the study period. SGLT2is were involved in 155 cases. The ROR for pooled SGLT2is was 3.97 (95% confidence interval [CI], 3.39–4.66), disproportionality also being observed for each SGLT2i separately. The association was strongest for dapagliflozin (ROR, 7.02; 95%CI, 5.69–8.66). Nonetheless, this association disappeared when comparing SGLT2is with other antidiabetic drugs (ROR, 0.20; 95%CI, 0.17–0.24). But when excluding pioglitazone from the analysis, a safety signal for SGLT2is compared with other antidiabetics emerged (ROR, 6.84; 95%CI 5.41–8.65). Our study found a disproportionately high number of cases of bladder cancer among users of SGLT2is. However, observational analytical studies will be needed to confirm these results.

## Keywords

bladder cancer, drug safety surveillance, EudraVigilance, spontaneous reporting system, SGLT2 inhibitors

Epidemiologic evidence suggests that patients with diabetes have a higher risk of developing cancer.<sup>1</sup> Further, some antidiabetic drugs have been associated with bladder cancer. In August 2011, the FDA published a drug safety communication warning that pioglitazone may be associated with an increased risk of bladder cancer.<sup>2</sup> A recent study has shown that this drug is associated with a 14% increased risk of bladder cancer.<sup>3</sup>

Later, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2is) emerged as a new class of oral antihyperglycemic agents indicated for the treatment of type 2 diabetes. They reduce the absorption of glucose in the kidney, increasing its elimination in urine and thereby reducing blood glucose levels.<sup>4</sup> The most common adverse effects include genitourinary infections, diabetic ketoacidosis, volume depletion, lower limb amputation (mostly affecting the toes), and acute kidney failure.

In the first clinical trials with dapagliflozin, 9 cases of bladder cancer were identified among 5478 patients, compared to 1 case among 3156 controls. The US Food and Drug Administration (FDA) was concerned about this imbalance and requested further data. With new data published in 2013 including more clinical trials, this imbalance was not confirmed.<sup>5</sup> Nonetheless,

the FDA published in 2014 in the approval label of dapagliflozin about bladder cancer: “An imbalance in bladder cancers was observed in clinical trials. Dapagliflozin should not be used in patients with active bladder cancer and should be used with caution in patients with a prior history of bladder cancer.”<sup>6</sup> This announcement in the approval label could lead to alerting the prescribing doctors, resulting in an increase

<sup>1</sup> Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Galdakao-Usansolo Hospital, Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao, Spain

<sup>2</sup> Osakidetza Basque Health Service, Primary Health Centre Lakua-Arriaga, Vitoria-Gasteiz, Spain

<sup>3</sup> Bioaraba Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Araba Mental Health Network, Araba Psychiatric Hospital, Pharmacy Service, Vitoria-Gasteiz, Spain

<sup>4</sup> Department of Pharmacology, School of Medicine and Nursing, University of the Basque Country, Leioa, Spain

Submitted for publication 28 May 2020; accepted 29 July 2020.

## Corresponding Author:

Montserrat García, PharmD, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Galdakao-Usansolo Hospital, Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao, Spain  
Email: farmacovigilancia@osakidetza.eus

in reports of bladder cancer with SGLT2is (Weber effect).

Later, a meta-analysis of clinical trials suggested that the administration of an SGLT2i, especially empagliflozin, was associated with a higher risk of bladder cancer compared to placebo or other glucose-lowering treatments.<sup>7</sup> Nevertheless, a more recent meta-analysis including only studies with >52 week follow-up concluded that available data from randomized trials do not suggest a detrimental effect of SGLT2is on the incidence of malignancies in general, or in bladder cancer in particular.<sup>8</sup> However, as this trial excluded patients at high risk for bladder cancer, the potential association between SGLT2is and bladder cancer remains unclear.

Given this, the primary objective of this study was to analyze, using the European pharmacovigilance database, the potential disproportionality in reported cases of bladder cancer in individuals administered SGLT2is, as well as describe their characteristics.

## Methods

### Ethics Statement

The authors state that no ethical approval was needed.

EudraVigilance is the centralized European database of suspected adverse reactions to medicinal products that are authorized in the European Economic Area. Each case reported includes data on demographic characteristics, adverse reactions, outcomes, and severity of the adverse reaction. Suspected adverse reactions are recorded in EudraVigilance according to the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

We selected spontaneous reports of bladder cancer in which SGLT2i involvement was suspected, recorded in EudraVigilance from November 11, 2012 (approval date for the first SGLT2i, dapagliflozin) to May 19, 2020, and removed duplicates. We then carried out a case/noncase study to assess the potential association between exposure to SGLT2is and bladder cancer.

Cases were identified using the following preferred terms (from the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 23.0): “bladder cancer,” “bladder cancer recurrent,” and “bladder transitional cell carcinoma.” Noncases, used as controls, were all the other adverse drug reaction reports recorded in EudraVigilance during the same period. Exposure was defined as exposure to SGLT2is among cases and noncases.

The case/noncase analysis yielded the reporting odds ratio (ROR) with its 95% confidence interval (CI) as a measure of disproportionality between a drug and a particular adverse drug report. For this purpose, we created a 2-by-2 table, facilitating the calculation of the  $ROR = ad/cb$  (a = exposed cases; b = exposed noncases; c = nonexposed cases; d = nonexposed noncases).<sup>9</sup>

We chose ROR among the different available methods of disproportionality because it is the method recommended by EudraVigilance.<sup>9</sup> Furthermore, Rothman et al concluded that if spontaneous reporting databases are considered as a data source for a case-control study, ROR could be used to estimate the relative risk.<sup>10</sup> ROR allows the use of multivariate logistic regression and, therefore, the consideration of confounding and interaction effects.<sup>11</sup>

We carried out analysis in which all the SGLT2is were compared with all the other drugs listed in the entire EudraVigilance database; and additionally, a similar analysis for each SGLT2i. Subsequently, in order to mitigate confounding by indication (diabetes is risk factor for cancer per se), the ROR of SGLT2is compared with other antidiabetics was also calculated. Besides, as previous studies have shown striking influence of safety alerts on specific adverse reaction reporting,<sup>12</sup> 2 measures were taken in order to reduce the possible notoriety bias: First, a sensitivity analysis excluding pioglitazone was performed, considering the possible influence of the FDA safety alert from 2011 might have had on the number of bladder cancer cases reported for these drugs (FDA) (Figure S1). Second, the evolution of the ROR over time (dynamic ROR) was analyzed for SGLT2is. Data management and statistical analysis were performed using software package SPSS Statistics version 23 (IBM, Armonk, New York).

## Results

During the study period, 4,213,637 spontaneous cases of adverse reactions were reported in EudraVigilance. Of these, 6602 (0.16%) were bladder cancer. Pioglitazone accounted for 4233 cases (64.1% of all cases). SGLT2is were involved in 155 cases (dapagliflozin, n = 89; empagliflozin, n = 40, canagliflozin, n = 27, 1 patient having taken both canagliflozin and empagliflozin). Of the 155 patients, 126 (81.3%) were male. The mean age was  $65.6 \pm 8.9$  years (49–85). Twenty-one patients had a history of smoking (13 current smokers and 8 ex-smokers), while for all other cases, no information was provided. The time to onset was reported in 54.2% of cases, with a mean of  $15.3 \pm 12.1$  months. The SGLT2i was withdrawn in 81 cases. In all cases, the reactions were considered serious, 5 resulting in death. Three patients (2 in the dapagliflozin and 1 in the canagliflozin group) had received pioglitazone previously.

Microscopic and macroscopic hematuria is the most common sign of bladder cancer. Of the 155 patients, 29 had hematuria (1 patient having presented with an episode of hematuria before starting canagliflozin). For the other cases, no information was provided.



**Table 1.** RORs for SGLT2is and Bladder Cancer in EudraVigilance

Compared to All Other Drugs						
Exposure	Cases, n		Noncases, n		ROR (95%CI)	
All drugs	6602		4 207 035		Reference	
All SGLT2is	155		25 311		3.97 (3.39–4.66)	
Dapagliflozin	89		8175		7.02 (5.69–8.66)	
Empagliflozin	40		10 206		2.51 (1.84–3.42)	
Canagliflozin	27		6930		2.49 (1.70–3.63)	

Compared to Other Antidiabetic Agents						
Exposure	All			Excluding Pioglitazone		
	Cases, n	Noncases, n	ROR (95%CI)	Cases, n	Noncases, n	ROR (95%CI)
All antidiabetics	4495	168 297	Reference	282	167 150	Reference
All SGLT2is	155	25 311	0.20 (0.17–0.24)	155	25 311	6.84 (5.41–8.65)
Dapagliflozin	89	8175	0.40 (0.32–0.49)	89	8175	8.97 (6.97–11.54)
Empagliflozin	40	10 206	0.14 (0.10–0.19)	40	10 206	2.54 (1.82–3.55)
Canagliflozin	27	6930	0.14 (0.10–0.21)	27	6930	2.45 (1.65–3.64)

CI, confidence interval; RORs, reporting odds ratios; SGLT2is, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

The ROR for pooled SGLT2is was 3.97 (95%CI, 3.39–4.66); that is, bladder cancer was reported relatively more frequently in association with SGLT2is than with other drugs listed in the entire EudraVigilance database. Disproportionality was also observed for each SGLT2i separately, and the signal was stronger with dapagliflozin (ROR, 7.02; 95%CI, 5.69–8.66; Table 1). This association disappeared when comparing SGLT2i with other antidiabetic drugs (Table 1). But when pioglitazone was excluded from the analysis, the association was confirmed (SGLT2is vs antidiabetics excluding pioglitazone: ROR, 6.84; 95%CI, 5.41–8.65). Disproportionality was also observed for each SGLT2i separately, and the signal was stronger with dapagliflozin than with the other SGLT2is (ROR, 8.97; 95%CI, 6.97–11.54; Table 1).

The first reported case of bladder cancer in association with SGLT2is was in April 2014. The evolution of ROR over time (dynamic ROR) does not show any inflection point for the association of SGLT2is and bladder cancer since 2014 (Figure 1).

## Discussion

The crude disproportionality analysis has suggested a relationship between exposure to SGLT2is and bladder cancer in EudraVigilance. This signal disappeared when comparing SGLT2is with antidiabetics. However, pioglitazone accounted for more than two-thirds of bladder cancer cases in EudraVigilance. Besides, the vast majority of cases (94%) were reported once the FDA safety alert was published, suggesting an important notoriety bias for this drug. When excluding this drug

from the analysis, a safety signal for SGLT2is compared with other antidiabetics emerged.

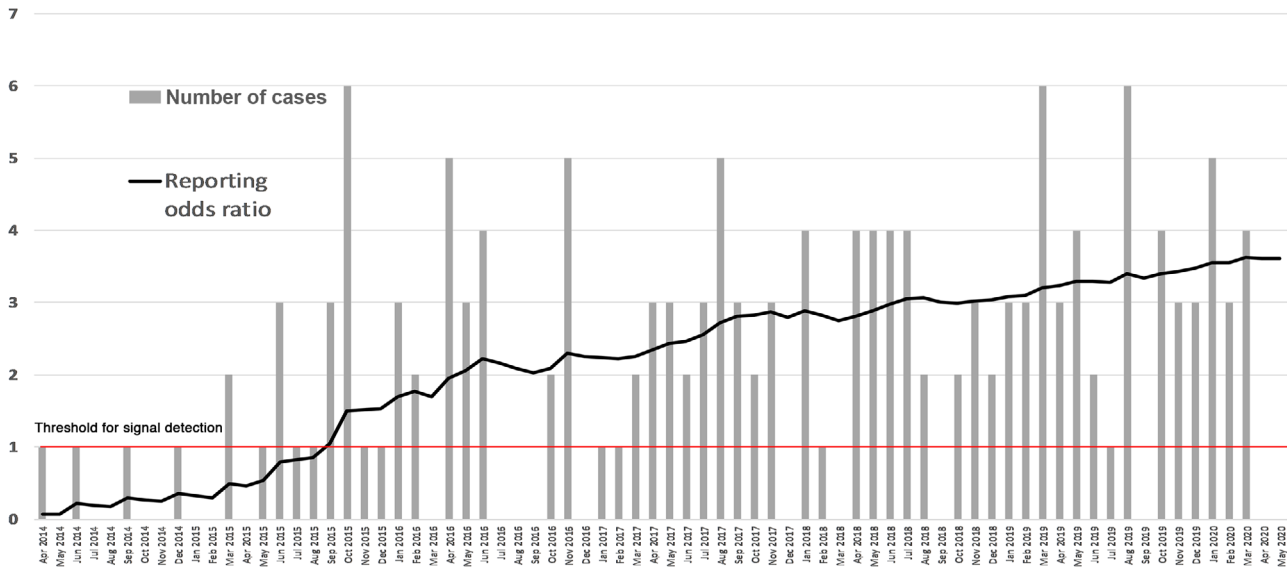
In a meta-analysis of clinical trials, SGLT2is were associated with an increased risk of bladder cancer.<sup>7</sup> Although this was not confirmed in the most recently published meta-analysis, it has to be considered that high-risk patients for bladder cancer (those with a history of previous bladder cancer, radiation to lower abdomen or pelvis or unexplained hematuria) were excluded.<sup>8</sup> Although our results of reporting disproportionality cannot be compared with the results of the meta-analyses, we can suggest the possible association of SGLT2is with bladder cancer.

In our study, the independent analysis of each SGLT2i also has shown a significant association, suggesting a class effect. The association was strongest for dapagliflozin.

In a systematic review and meta-analysis of trials comparing SGLT2is with placebo or other drugs for diabetes, an imbalance was observed in the incidence of bladder cancer comparing patients on dapagliflozin with controls.<sup>13</sup> Nevertheless, the study of the clinical cases of bladder cancer in a grouped population of >9000 patients in 21 phase 2b/3 clinical trials with dapagliflozin did not show a causal relationship between this drug and bladder cancer.<sup>14</sup> In the same way, the disproportionality for dapagliflozin found in our study also suggests its possible association with bladder cancer.

Further, preclinical studies in mice and rats did not find that exposure to dapagliflozin increases the incidence of cancer or proliferative/preneoplastic lesions in the urinary bladder.<sup>15,16</sup>

## SGLT2is and bladder cancer



**Figure 1.** Number of reported cases and RORs for SGLT2is and bladder cancer association. RORs, reporting odds ratios; SGLT2is, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

In the case of canagliflozin, our results differ from previous studies that have not shown an association.<sup>7,17</sup> As for empagliflozin, the aforementioned meta-analysis<sup>7</sup> indicated that it might increase the risk of bladder cancer. Nevertheless, most of the cases included in the meta-analysis had been included in the EMPA-REG OUTCOME (BI 10773 [Empagliflozin] Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) clinical trial<sup>18</sup> and the researchers in this trial indicated that the authors of the meta-analysis did not include all the cases of bladder cancer in their analysis and that there was, in fact, no imbalance in bladder cancer cases between empagliflozin and placebo.<sup>19</sup>

The majority of patients in our sample were male and aged >66 years, risk factors for bladder cancer in patients with type 2 diabetes. Regarding smoking, it was difficult to perform the analysis given the small number of cases for which there were data. Further, while hematuria can also be a sign of bladder cancer, the disease may be diagnosed as long as 6 years later, after its appearance<sup>14</sup>; in our study, of the 29 patients (18.7%) for whom there was information, there was only 1 case of hematuria before starting treatment with an SGLT2i.

The mechanisms by which SGLT2is may be associated with bladder cancer are not well understood. A higher rate of genitourinary infections has been observed in patients on these agents, which is attributable to glucosuria. Chronic and recurrent infections of the urinary tract can lead to chronic irritation of the bladder epithelium, which may be a risk factor for bladder cancer,<sup>17</sup> although the larger

number of urinalyses performed in such patients may lead to bias in the detection of bladder cancer.

A strength of our study is its high power, due to the large number of individual case safety reports. Recently, a study using a similar methodology showed that the RORs for stroke following SGLT2i use greatly differ depending on the stroke subtype.<sup>20</sup> Nevertheless, our study has important limitations that need to be addressed: This type of pharmacovigilance study is helpful to generate safety signals but may not be as convenient to compare risks. As such, ROR does not quantify the risk and does not demonstrate causality. In addition, as in all pharmacovigilance studies, undernotification is an issue. In general, underreporting hinders the measurement of the current incidence of adverse drug reactions and limits the sensitivity of signal detection by disproportionality methods. In addition, underreporting can vary due to the notifier, the drugs, or the adverse reaction itself or over time.<sup>11</sup> However, it does not affect the results of case/noncase studies, since undernotification of an adverse reaction is similar within the same drug class, allowing direct comparisons. Second, an important bias in case-noncase studies is the selection of the control group in the presence of indication biases.<sup>11</sup> In our case, we have tried to minimize this bias by selecting drugs from the same therapeutic group (antidiabetic agents) as the control group. Third, in EudraVigilance, the quality of the information on each case varies widely, with some cases being well documented while in others there is limited information, which hinders proper assessment. We could not gather information about the body mass

index, which is a known risk factor for developing bladder cancer.<sup>21</sup> Nevertheless, recent studies show similar sensitivity for EudraVigilance compared to other databases for safety monitoring of medicinal products such as VigiBase or the FDA Adverse Event Reporting System.<sup>22</sup> Fourth, the mean latency period was 15.3 months. Nevertheless, data were not available for almost half of the reports. A diagnostic bias is still possible. For instance, patients could have undiagnosed bladder cancer and started SGLT2is, and then were diagnosed with bladder cancer shortly after the initiation of SGLT2is when urine was tested due to urinary tract infection symptoms. This latency may not be sufficient to assess carcinogenic effects. However, this study was based on the outcomes observed in other studies<sup>7,14</sup> in which the latency period was also short.

## Conclusions

In EudraVigilance, our study found a disproportionately high number of cases of bladder cancer among users of SGLT2is. However, observational analytical studies will be needed to confirm these results.

## Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Data Sharing

EudraVigilance data are available subject to the “EudraVigilance access policy for medicines for human use,” available at <http://EudraVigilance.ema.europa.eu/human/EudraVigilanceAccessPolicy.asp>

## References

- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1674-1685.
- US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Updated FDA review concludes that use of type 2 diabetes medicine pioglitazone may be linked to an increased risk of bladder cancer. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-updated-fda-review-concludes-use-type-2-diabetes-medicine-pioglitazone>. Accessed May 19, 2020.
- Yan H, Xie H, Ying Y, et al. Pioglitazone use in patients with diabetes and risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1627-1638.
- Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: clinical data and mechanism of action. *J Diabetes Investig*. 2014;5(3):265-275.
- Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 2022930Orig1s000. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf). Published 2013. Accessed November 8, 2019.
- Center for Drug Evaluation and Research. FARXIGA prescription information. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/202293s0031bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202293s0031bl.pdf). Accessed July 11, 2020.
- Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han J. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia*. 2017;60(10):1862-1872.
- Dicembrini I, Nreu B, Mannucci E, Monami M. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(8):1871-1877.
- Screening for adverse reactions in EudraVigilance [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance_en.pdf). Accessed December 3, 2019.
- Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13(8):519-523.
- Faillie JL. Case–non-case studies: principle, methods, bias and interpretation. *Therapie*. 2019;74(2):225-232.
- Raschi E, Piccinni C, Poluzzi E, Marchesini G, De Ponti F. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol*. 2013;50(4):569-577.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):262-274.
- Ptaszynska A, Cohen SM, Messing EM, Reilly TP, Johnsson E, Johnsson K. Assessing bladder cancer risk in type 2 diabetes clinical trials: the Dapagliflozin Drug Development Program as a “case study.” *Diabetes Ther*. 2015;6(3):357-375.
- Reilly TP, Graziano MJ, Janovitz EB, et al. Carcinogenicity risk assessment supports the chronic safety of dapagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2014;5(1):73-96.
- Billger M, Kirk J, Chang J, et al. A study in a rat initiation-promotion bladder tumour model demonstrated no promoter/progressor potential of dapagliflozin. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2019;103:166-173.
- Lin HW, Tseng CH. A review on the relationship between SGLT2 inhibitors and cancer. *Int J Endocrinol*. 2014;719578. <https://doi.org/10.1155/2014/719578>.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 diabetes EMPA-REG OUTCOME investigators. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
- Kohler S, Lee J, George JT, Inzucchi SE, Zinman B. Bladder cancer in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetologia*. 2017;60(12):2534-2535.
- Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T. Subtype-dependent reporting of stroke with SGLT2 inhibitors: implications from a Japanese pharmacovigilance study. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(5):629-635.

21. Sun JW, Zhao LG, Yang Y, Ma X, Wang YY, Xiang YB. Obesity and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119313.
22. Vogel U, van Stekelenborg J, Dreyfus B, et al. Investigating overlap in signals from EVDAS, FAERS, and VigiBase®. *Drug Saf*. 2020;43(4):351-362.

## Supplemental Information

Additional supplemental information can be found by clicking the Supplements link in the PDF toolbar or the Supplemental Information section at the end of web-based version of this article.

Mallah N, Zapata-Cachafeiro M, **Aguirre C**, Ibarra-García E, Palacios-Zabalza I, et al. Influence of Polymorphisms Involved in Platelet Activation and Inflammatory Response on Aspirin-Related Upper Gastrointestinal Bleeding: A Case-Control Study. *Front Pharmacol* 2020;11:1072. doi: 10.3389/fphar.2020.00860



# Influence of Polymorphisms Involved in Platelet Activation and Inflammatory Response on Aspirin-Related Upper Gastrointestinal Bleeding: A Case-Control Study

## OPEN ACCESS

### Edited by:

José A. G. Agúndez,  
Institute of Molecular Pathology  
Biomarkers, University of  
Extremadura, Spain

### Reviewed by:

Francesco Sessa,  
University of Florence, Italy  
Shilong Zhong,  
Guangdong Provincial People's  
Hospital, China

### \*Correspondence:

Maruxa Zapata-Cachafeiro  
maruxa.zapata@usc.es

### Specialty section:

This article was submitted to  
Pharmacogenetics and  
Pharmacogenomics,  
a section of the journal  
Frontiers in Pharmacology

**Received:** 06 April 2020

**Accepted:** 26 May 2020

**Published:** 09 June 2020

### Citation:

Mallah N, Zapata-Cachafeiro M,  
Aguirre C, Ibarra-García E,  
Palacios-Zabalza I, Macías-García F,  
Dominguez-Muñoz JE,  
Piñeiro-Lamas M, Ibáñez L,  
Vidal X, Vendrell L,  
Martin-Arias L, Sáinz-Gil M,  
Velasco-González V and Figueiras A  
(2020) Influence of Polymorphisms  
Involved in Platelet Activation and  
Inflammatory Response on  
Aspirin-Related Upper  
Gastrointestinal Bleeding:  
A Case-Control Study.  
Front. Pharmacol. 11:860.  
doi: 10.3389/fphar.2020.00860

Narmeen Mallah<sup>1,2</sup>, Maruxa Zapata-Cachafeiro<sup>1,2\*</sup>, Carmelo Aguirre<sup>3,4,5</sup>,  
Eguzkiñe Ibarra-García<sup>3,6</sup>, Itziar Palacios-Zabalza<sup>3,4</sup>, Fernando Macías-García<sup>7</sup>,  
J. Enrique Domínguez-Muñoz<sup>7</sup>, María Piñeiro-Lamas<sup>2,8</sup>, Luisa Ibáñez<sup>9</sup>, Xavier Vidal<sup>9</sup>,  
Lourdes Vendrell<sup>9</sup>, Luis Martin-Arias<sup>10</sup>, María Sáinz-Gil<sup>10</sup>, Verónica Velasco-González<sup>10</sup>  
and Adolfo Figueiras<sup>1,2,8</sup> on behalf of the EMPHOGEN group

<sup>1</sup> Department of Preventive Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain,

<sup>2</sup> Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública - CIBERESP),

Carlos III Health Institute, Madrid, Spain, <sup>3</sup> Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Pharmacotherapy Group, Bizkaia, Spain,

<sup>4</sup> University Hospital of Galdakao-Usansolo. Basque Country Pharmacovigilance Unit, Osakidetza, Spain, <sup>5</sup> Pharmacology

Department, Medicine and Nursing Faculty, University of the Basque Country, Barakaldo, Bizkaia, Spain, <sup>6</sup> Osakidetza Basque

Health Service, Urduliz Hospital, Pharmacy Department, Urduliz, Spain, <sup>7</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, University

Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, <sup>8</sup> Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS),

Santiago de Compostela, Spain, <sup>9</sup> Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Catalanian Institute of Pharmacology,

Clinical Pharmacology Service, Vall d'Hebron University Teaching Hospital, Autonomous University, Barcelona, Spain, <sup>10</sup> Centre for

Research on Drug Safety (CESME), Valladolid University, Valladolid, Spain

**Background:** Despite the wide benefits of aspirin and its cost-effectiveness, aspirin prescriptions have been reduced due to idiosyncratic responses in susceptible individuals. Low-dose aspirin and single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are independently associated with increased risk of gastrointestinal hemorrhage; however, to-date, no studies investigated the SNP-aspirin interaction effect on upper gastrointestinal hemorrhage (UGIH). Therefore, we aimed to evaluate the role of 25 SNPs in multiple genes involved in platelet activation, angiogenesis and inflammatory response in aspirin-related UGIH.

**Methods:** A multicenter, full case-control study was conducted in patients exposed and unexposed to aspirin. Three hundred twenty-six cases diagnosed with UGIH were matched with 748 controls (1:3) by age, gender, health center, and recruitment date. Only adults of European origin were included. Participants were stratified by aspirin exposure and genotype [(Aspirin<sub>(-)</sub>, *wild*-type), (Aspirin<sub>(+)</sub>, *wild*-type), (Aspirin<sub>(+)</sub>, genetic variation), (Aspirin<sub>(-)</sub>, genetic variation)]. For each SNP, the Odds Ratio of UGIH and their 95% confidence intervals were estimated in each subgroup by using the generalized linear mixed models for dependent binomial variables. SNP-aspirin interaction effect was estimated through Relative Excess Risk due to Interaction (RERI) measures.

**Results:** We observed two categories of SNPs that might modify the risk magnitude of UGIH in aspirin consumers. Seven SNPs (rs1387180 A > G, rs2238631 T > C, rs1799964 T > C, rs5050 T > C/T > G, rs689466 T > C, rs1799983 T > A/T > G, and rs7756935 C > A) were “positive modifiers” associated with an excess of risk from aspirin exposure and carrying that genetic variation ( $1.75 \leq \text{RERI} \leq 4.95$ ). On the contrary, the following nine SNPs (rs2243086 G > T, rs1131882 G > A, rs4311994 C > T, rs10120688 G > A, rs4251961 T > C, rs3778355 G > C, rs1330344 C > T, rs5275 A > G/A > T, and rs3779647 C > T) were “negative modifiers” and associated with a reduced risk in aspirin users ( $-2.74 \leq \text{RERI} \leq -0.95$ ).

**Conclusion:** This preliminary study suggests that polymorphisms in genes involved in platelets activity, angiogenesis and inflammatory response might modify the risk of aspirin-related UGIH. Further studies with larger sample size and in different populations are needed to confirm our findings. If confirmed, this might have great impact on public health, thanks to aspirin’s prophylactic properties in diseases of high incidence and severity.

**Keywords:** aspirin, upper gastrointestinal haemorrhage, genetic polymorphism, pharmacogenomics, platelet, interaction

## INTRODUCTION

Aspirin is one of the most commonly used medicines worldwide due to its broad spectrum of health benefits such as analgesic, anti-inflammatory and antiplatelet properties (Thorat and Cuzick, 2015). Some recent studies also suggested that aspirin may have protective effects against cancer; a disease that affects all communities and contributes substantially to the global disease burden by impinging on the lives of tens of millions of individuals each year (Global Burden of Disease Cancer Collaboration, 2019). Moreover, there is extensive evidence about the benefits of aspirin use for the secondary prevention against cardiovascular diseases (Godley and Hernandez-Vila, 2016).

On the other hand, patients on aspirin treatment may manifest idiosyncratic reactions to this drug and may be at risk of bleeding, which consequently limit the widespread use of aspirin as prophylactic of many diseases, despite its effectiveness and low cost (Thorat and Cuzick, 2015). Gastrointestinal bleeding is a frequent clinically relevant adverse effect in patients on low-dose aspirin treatment. Several cohort studies and meta-analyses have demonstrated that low-dose aspirin increases the risk of gastrointestinal bleeding between 37% and 85% (Sutcliffe et al., 2013; Whitlock et al., 2015; Whitlock et al., 2016; Raju et al., 2016; Luo et al., 2019; Haykal et al., 2019).

The idiosyncratic response to aspirin could be related to the genetic susceptibility of the individuals. In fact, genetic variations influence patients’ reactions to drugs (Madian et al., 2012). Likewise, several lines of evidence indicated a possible association between predisposing genetic factors and gastrointestinal disorders (Shiotani et al., 2013; Shiotani et al., 2014; Wu et al., 2016; Cho et al., 2016; Milanowski et al., 2017). For instance, previous studies associated the genetic variant rs689466 with an increased risk of ulcerative colitis and gastric cancer, and rs2238631 with upper gastrointestinal hemorrhage

(UGIH) in aspirin users (Zhang et al., 2011; Andersen et al., 2011; Wu et al., 2016).

In specific, it was suggested that single-nucleotide polymorphisms (SNPs) mainly those present in genes involved in drug metabolism, platelet activation and inflammatory response, might increase the risk of gastrointestinal bleeding in users of low-dose aspirin (Shiotani et al., 2010). However, the studies were limited by their small sample size and by the assessment of exposed cases, exclusively (Shiotani et al., 2013; Shiotani et al., 2014; Wu et al., 2016; Cho et al., 2016; Milanowski et al., 2017). The non-inclusion of individuals unexposed to aspirin in the design of these studies made it impossible to assess the direct effect of genetic polymorphisms on gastrointestinal bleeding. Therefore, it could not be ascertained whether the previously reported high risk of bleeding in low-dose aspirin users was a consequence of aspirin consumption, the presence of a genetic variation, or a combination of both factors.

Accordingly, in the current “full” case-control study, we aimed at exploring the association between 25 SNPs in genes involved in platelet activation, angiogenesis and inflammatory response and UGIH in a population of exposed and unexposed cases and controls. In addition, we intended to determine any possible interaction or modification of effect between these SNPs and aspirin intake on the risk of upper gastrointestinal bleeding.

## METHODS

### Study Population and Study Design

A full case-control study that included 326 cases and 748 controls was conducted. The subjects were adults of at least 18 years of age. They were recruited in two time periods (2004–2007 and 2013–2015) from four health centers located in four different Spanish cities: Barcelona, Galdakao, Santiago de Compostela,

and Valladolid. The ethics committee of each involved hospital approved the study protocol and each subject signed a written informed consent before participating in the study.

Cases consisted of hospitalized patients with surgical or endoscopic diagnosis of UGIH. Cases were considered eligible if the diagnosis revealed any of the following ulcers (pyloric, cardia, duodenal, or gastric), erosions (duodenitis pyloric, or cardia), erosive duodenitis, and/or acute gastric mucosal lesions. Hospitalized patients who presented signs of a recent stomach bleeding were also considered as eligible cases, even if the main motive of hospitalization was not UGIH. The signs of recent bleeding were determined according to Forrest classification (Forrest et al., 1974). Cirrhotic patients who did not have variceal esophageal bleeding were included if the endoscopic diagnosis showed any sign of recent bleeding. Patients with endoscopic diagnoses different from those mentioned above were excluded.

Three controls were matched to each case according to their age ( $\pm 5$  years), gender and clinical center. To prevent selection bias due to high aspirin consumption, controls were selected from outpatients or were recruited from the preoperative units among patients who had scheduled non-painful mild surgeries that were not related to aspirin intake. The included surgeries are: prostatic adenoma, prostatic hyperplasia, inguinal or umbilical hernia (strangulated or programmed), eye cataract, phimosis, ear pinning, tubal ligation, plastic surgery, lipoma, vocal cord cyst, septoplasty, varicotomy, thyroid nodules, and thyroglossal cyst (euthyroid). All participants were not biologically related. They were recruited from patients and outpatients of the same health centers in order to ensure that they originate from the same population. Controls that had a history of UGIH or that experienced intrahospital UGIH were excluded. Cases and controls with non-white race were excluded from the analysis in order to control for bias due to population stratification. Participants living outside the study area; having a history of liver cirrhosis or coagulopathy and/or neoplasia; and/or unreliably answered the interview questions were also excluded. A detailed list of exclusion and inclusion criteria is available in supplementary data online (see **Table S1** of the supplementary materials attached to this article).

## Data Collection

A comprehensive questionnaire was designed in a previous study of ours that shares the same protocol (Figueiras et al., 2016). The questionnaire was administered by experienced health personnel who interviewed the subjects. The collected data included: sociodemographic characteristics; smoking, alcohol and caffeine consumption; clinical history; reason for current hospitalization; medicines' intake; and past episodes of gastric disorders. In addition, cases were asked about the underlying symptomatology, and controls were inquired about the motive of the planned surgery.

Complete pharmacological anamnesis was generated using the following four complementary strategies. First, direct questions were raised to the patients about the name, the daily dose, the indication of use and the source of prescription of the medicines consumed in the past two months, including over-the-

counter drugs. Second, information was obtained about the frequent symptoms for which aspirin was prescribed, and the treatments used to reduce these symptoms. Third, prompt cards of the most common commercial aspirin boxes were shown to the participants in order to facilitate the recall process. Fourth, subjects who could not remember a specific information were re-interviewed later during their hospitalization, or were telephoned in case they were discharged before repeating the interview. When a patient was in a poor health condition and could not answer the whole interview, the accompanying persons who were in charge of the patient's medication (healthcare assistants or direct relatives) were allowed to help him/her complete the interview, however only the information confirmed by the patient was considered. In case the patient had doubts or was not certain about the answers, the given information was confirmed by reviewing the medical records of the patient. Moreover, patients who doubted about the name or the dose of the consumed medicine were telephoned once they discharged from the hospital and requested to check this information in the corner drugstore.

At the end of the interview, the interviewer rated the perceived reliability of each interview by using 0–10 Likert scale. Interviews with a zero score were considered completely unreliable and excluded from the analysis. The scores of the included interviews were then inspected for their influence on the estimated measure of effect as explained later in the statistical analysis section.

An index date of aspirin intake was established in order to ensure that exposure happened prior to any symptom of UGIH. For the cases, the index date was set as the day of occurrence of the first signs or symptoms of UGIH. For the controls, the index date was defined as the interview date. In line with earlier studies, we considered an etiological window of 7 days from the index date. Aspirin intake that occurred after the index date was not considered as exposure in the statistical analysis.

## Determination of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) Infection

The presence of anti-*H. pylori* immunoglobulin G was tested in human serum using the Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) commercial kits [Human Anti-*Helicobacter pylori* IgG ELISA Kit (ab108736, Abcam, Cambridge, England), and Captia™ *H. pylori* IgG EIA (ref: 2346400, Trinity Biotech Captia, Co. Wicklaw, Ireland)] according to the manufacturer's protocol. To avoid obtaining any false positive result due to an old infection, patients were asked whether they had been previously treated against *H. pylori* infection.

## Selection of SNPs and Genotyping

An extensive literature review was carried out until April 2017 in order to identify SNPs associated with gastrointestinal disorders, the function of the corresponding genes and the clinical significance of the genetic variation. Subsequently, related SNPs were selected, and samples were genotyped using the iPLEX® Gold chemistry and MassARRAY platform, according to manufacturer's instructions (Agena Bioscience, San Diego,



EEUU). Genotyping assays were designed using the Agena Bioscience MassARRAY Assay Designer 4.1 software and were performed in 384-well plates. The quality of the genotyping was checked by including negative controls and a trio of Coriell samples. In addition, the reproducibility of 7% of the samples was tested between and/or within plates. Finally, all clusters plots were checked manually by trained personnel using MassArray Typer software.

Possible bias in the selected controls was assessed by checking the compliance of the genotyped SNPs with Hardy-Weinberg equilibrium (HWE). HWE test was performed using the SNPAssoc Library of the R software package (Version 1.9-2).

## Statistical Analysis

The participants were stratified according to aspirin exposure [aspirin(+); aspirin(-)] and to genetic profile of each of the 25 SNPs (*wild-type*; genetic-variation). Accordingly, for each SNP, the patients were grouped into four categories [aspirin(-); *wild-type*], [aspirin(+); *wild-type*], [aspirin(-); genetic variation] and [aspirin(+); genetic variation]. The adjusted Odds Ratios (ORs) of UGIH were calculated in each group in comparison with the category [aspirin(-); *wild-type*]. Subsequently, any potential interaction effect upon the co-presence of genetic polymorphisms and aspirin exposure was explored by estimating the Synergism index (S) (also called effect modification) and the Relative Excess Risk due to Interaction (RERI) along with their 95% CI.

The ORs and their 95% confidence intervals (CI) were estimated using the generalized linear mixed models for dependent binomial variables (González et al., 2014). To build up the statistical models, the following four levels were considered consecutively: study subjects, strata (each case and its three matched controls), recruitment center, and period of patients' enrolment.

A bivariate analysis was carried out to test the effect of the potentially confounding variables. Covariables with a P-value < 0.2 was selected for multivariate logistic regression analysis, while those with higher levels of statistical significance were eliminated successively from the original model, provided that the coefficients of the main exposure variables did not change by more than 10%, and that Schwarz's Bayesian Information Criterion was improved (Schwarz, 1978; Mickey and Greenland, 1989; Bates et al., 2015). The covariables that were retained in the final model are: age, Body Mass Index (BMI), gender, history of arthrosis, Helicobacter Pylori infection, gastrointestinal disorders (ulcer or bleeding), source of information (patients or health assistants/direct relatives), number of conducted interviews, answers' reliability score, and exposure to each of the following medicines: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) except aspirin, inhibitors of the proton pump, antiaggregant and anticoagulants. The models were estimated using the lmer function of the lme4 R package (version 1.1-21) (Brown and Prescott, 2006). The analysis was restricted to individuals with complete data on the variables included in the model. The recommendations of Knol M.J, 2012 were followed to represent the interaction between aspirin and

each SNP (Knol and VanderWeele, 2012). S was obtained from the ratio of the combined effects to the sum of each of the individual effects of aspirin and polymorphisms. RERI was estimated by contrasting the effects of aspirin exposure and polymorphism together to the sum of each factor considered separately:  $RERI = OR[(\text{genetic variation}; \text{aspirin}(+)) - OR[(\text{wild-type}; \text{aspirin}(+)) - OR[(\text{genetic variation}; \text{aspirin}(-))] + 1$  (Hosmer and Lemeshow, 1992; Andersson et al., 2005). The confidence intervals of the interaction terms were calculated by applying the method developed by Figueiras et al. (Figueiras et al., 1998).

## RESULTS

### Study Population

Of 5,896 interviewed subjects, 326 cases and 748 controls were eligible to be included in the final analysis. The most common exclusion criteria were ineligible endoscopic diagnosis (1,590 cases) and unavailability of biological material (328 cases and 749 controls). The flow diagram of cases and controls enrollment in the study and the reasons of exclusion are presented in supplementary data online (see **Figure S1** and **Table S1** of the supplementary materials attached to this article). **Table 1** summarizes the demographic and clinical characteristics of the study population.

### Single-Nucleotide Polymorphisms Genotyping

All the 1,074 biologically unrelated patients were genotyped. High quality of genotyping testing was obtained as revealed by the reproducibility analysis (100%) and genotype recall rate ( $\geq 98\%$ ). In addition, the controls were in equilibrium with respect to the corresponding SNPs as confirmed by the manual inspection of the clusters' plots and the HWE analysis ( $p < 0.001$ ) (see **Table S2** of the supplementary materials attached to this article).

### Risk Estimation and Interaction Analysis

Aspirin consumption substantially increases the risk of occurrence of UGIH by around six folds [adjusted OR: 5.82 (95% CI: 2.2–10.08)].

Stratifying the analysis by genotype (*wild-type* vs. genetic variation) and aspirin exposure yielded the following two distinct groups of SNPs. The first group comprises SNPs that increased the risk magnitude of aspirin-related UGIH and was called "positive modifiers". The second group consists of SNPs that showed protective effect by decreasing the risk value and was named "negative modifiers".

### SNPs as Positive Modifiers of the Effect of Aspirin-Related UGIH

In the absence of aspirin exposure, no association was observed between carrying the following genetic variations and the occurrence of UGIH (rs1387180 A > G, rs2238631 T > C,

**TABLE 1 |** Description of cases and controls.

Characteristic	Cases (N = 326) № (%)	Controls (N = 748) № (%)
<b>Age</b>		
<45	41 (12.6%)	95 (12.7%)
45–65	117 (35.9%)	271 (36.2%)
>65	161 (49.4%)	370 (49.5%)
missing	7 (2.1%)	12 (1.6%)
<b>BMI</b>		
Underweight	10 (3.1%)	24 (3.2%)
Normal weight	114 (35.0%)	204 (37.3%)
Overweight	128 (39.3%)	374 (50.0%)
Obese	68 (20.9%)	144 (19.3%)
Missing	6 (1.8%)	2 (0.3%)
<b>Gender</b>		
Male	236 (72.4%)	559 (74.7%)
Female	87 (26.7%)	189 (25.3%)
Missing	3 (0.9%)	0
<b>Arthrosis</b>		
No	219 (67.2%)	469 (62.7%)
Yes	86 (26.4%)	216 (28.9%)
Missing	21 (6.4%)	
<b>Helicobacter pylori</b>		
No or inconclusive	27 (8.3%)	138 (18.4%)
Yes	276 (84.7%)	574 (76.7%)
Missing	23 (7.1%)	36 (4.8%)
<b>Source of information</b>		
Patients	259 (79.4%)	672 (89.8%)
Healthcare assistants/direct relatives	67 (20.6%)	76 (10.2%)
<b>Interview Variables</b>		
<b>Number of interviews conducted</b>		
1	274 (84.0%)	644 (86.1%)
≥2	52 (16.0%)	104 (13.9%)
<b>Reliability of the interview</b>		
<5	13 (4.0%)	20 (2.7%)
5–7	36 (11%)	78 (10.4%)
7–9	134 (41.1%)	310 (41.4%)
≥9	143 (43.9%)	340 (45.5%)
<b>Personal history of gastrointestinal disorders</b>		
None or dyspepsia	208 (63.8%)	647 (86.5%)
Ulcer	48 (14.7%)	56 (7.5%)
Bleeding	70 (21.5%)	45 (6.0%)
<b>Exposure to other medications</b>		
All Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	131 (40.2%)	112 (15.0%)
All NSAIDs except aspirin	111 (34.0%)	96 (12.8%)
NSAIDs metabolized by CYP2C9	58 (17.8%)	37 (4.9%)
NSAIDs (M01A group)	74 (22.7%)	48 (6.4%)
Inhibitors of COX2	3 (0.9%)	6 (0.8%)
Nonsteroidal anti-inflammatory agents	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Aspirin and its derivatives	32 (9.8%)	19 (2.5%)
Analgesics not narcotics	54 (16.6%)	56 (7.5%)
Inhibitors of the proton pump	36 (11.0%)	66 (8.8%)
Antiaggregant	65 (19.9%)	86 (11.5%)
Anticoagulants	35 (10.7%)	32 (4.3%)

rs1799964 T > C, rs5050 T > C/T > G, rs689466 T > C, rs1799983 T > A/T > G, and rs7756935 C > A) (Table 2). However, when exposed to aspirin, carriers of the *wild*-type genotypes of these SNPs are at lower risk of occurrence of UGIH in comparison with carriers of the corresponding genetic variations. The estimated effect on the additive scale of aspirin use by carriers of these genetic variations is larger than the effect of aspirin use by carriers of the *wild*-type genotypes. This was also revealed by

RERI estimations that indicates the presence of positive effect modification of aspirin use across the strata of genotypes ( $1.75 \leq \text{RERI} \leq 4.95$ ), though these estimations were not statistically significant (Table 2).

## SNPs as Negative Modifiers of the Effect of Aspirin-Related UGIH

Furthermore, carrying any of the following nine SNPs was not associated with the risk of UGIH when the patients were not exposed to aspirin [rs2243086 G > T, rs1131882 G > A, rs4311994 C > T, rs10120688 G > A, rs4251961 T > C, rs3778355 G > C, rs1330344 C > T, rs5275 A > G/A > T, and rs3779647(C > T)] (Table 3). However, on the contrary to the pattern of association observed earlier, when exposed to aspirin, carriers of the *wild*-type genotypes of these SNPs are at higher risk of occurrence of UGIH in comparison with carriers of the corresponding genetic variations.

These findings would indicate that the estimated effect on the additive scale of aspirin use by carriers of these genetic variations is smaller than the effect of aspirin use by carriers of the corresponding *wild*-type genotypes. The interaction analysis revealed that there is negative effect modification of aspirin use across the strata of genotypes on an additive scale ( $-2.74 \leq \text{RERI} \leq -0.95$ ); however, this modification was not statistically significant.

Finally, no modification of effect was observed for the SNP rs2990510 T > G [OR *wild*-type: 3.98 (95% CI: 1.24–12.76) vs. OR *genetic-variation*: 4.26 (95% CI: 1.58–11.47); S: 1.19 (95% CI: 0.15–9.42); RERI: 0.51 (95% CI: -5.58, 6.61)]. In addition, no conclusive interpretation could be done about the following 8 SNPs due to the limited number of cases and controls who were aspirin users and carriers of these genetic variations (< 5 subjects in one of the groups): rs2502488, rs1800629, rs361525, rs1143627, rs16944, rs3842787, rs3842788 and rs5788 (see Table S3 of the supplementary materials attached to this article).

## DISCUSSION

To our knowledge, this is the first and largest case-control study that assesses the effect of a large number of SNPs in multiple genes involved in platelet aggregation angiogenesis and inflammatory response on the risk of aspirin-related UGIH, and that explores the excess of risk from SNPs-aspirin interaction. We tested the presence of genetic variations at the DNA sequence level, and our preliminary data suggested that variations in these genes might alter the risk magnitude of UGIH in aspirin users. These results are of a high clinical interest as they indicate that the likelihood of occurrence of the idiosyncratic bleeding response to aspirin depends on the patient's genotype.

We identified a group of seven SNPs that act as “positive modifiers” by increasing the risk magnitude of UGIH in aspirin users up to more than three folds. Among these SNPs, rs1387180 A > G, rs2238631 T > C, and rs689466 T > C yielded the greatest excess of risk. A hypothesis that could explain these effects is that SNPs belonging to this group “positive modifiers” might cause a

**TABLE 2 |** Odds ratios (OR) for upper gastrointestinal bleeding associated with aspirin intake and SNPs of the positive modifiers category, and their interaction assessment represented by Synergism Index (S) and Relative Excess Risk due to Interaction (RERI).

Single-Nucleotide Polymorphism (Reference number)	Wild-type genotype		Genetic Variation		OR* (95% CI) for any genetic variation within strata of aspirin intake; p-value	RERI (95% CI)	S (95% CI)
	N cases/ controls	OR* (95% CI); p-value	N cases/ controls	OR* (95% CI); p-value			
<b>rs1387180 A &gt; G</b>	143/358	1.00	119/278	0.84 (0.60–1.18)	0.84 (0.60–1.18)	4.28	3.33
Aspirin intake (No)				P = 0.3233	p = 0.3278	(-4.41–12.97)	(0.4–27.59)
Aspirin intake (Yes)	10/12	2.99 (1.07–8.37) P = 0.0369	14/5	7.12 (2.22–22.83)	3.26 (0.44–29.51) P = 0.2298		
OR (95% CI) for Aspirin intake within strata of genotype; p-value		3.19 (1.12–9.08) P = 0.0293		8.74 (2.61–29.24) P = 0.0001			
<b>rs2238631 T &gt; C</b>	74/168	1.00	188/468	0.97 (0.67–1.41)	0.97 (0.67–1.42)	2.22	2.08
Aspirin intake (No)				P = 0.8765	P = 0.8932	(-4.17–8.61)	(0.18–24.13)
Aspirin intake (Yes)	6/5	3.08 (0.69–13.81) P = 0.1414	18/12	5.28 (2.12–13.14)	1.57 (0.17–14.97) P = 0.6935		
OR (95% CI) for Aspirin intake within strata of genotype; p-value		3.78 (0.82–17.43) P = 0.0881		5.44 (2.25–13.17) P = 0.0002			
<b>rs1799964 T &gt; C</b>	150/372	1.00	112/264	1.19 (0.84–1.66)	1.19 (0.84–1.66)	3.29	2.13
Aspirin intake (No)				P = 0.3251	P = 0.3265	(-5.33–11.91)	(0.36–12.73)
Aspirin intake (Yes)	12/10	3.73 (1.34–10.40) P = 0.0120	12/7	7.20 (2.38–21.79)	2.17 (0.35–13.38) P = 0.4027		
OR (95% CI) for Aspirin intake within strata of genotype; p-value		3.86 (1.36–10.92) P = 0.011		5.73 (1.84–17.81) P = 0.0026			
<b>rs5050 T &gt; C/T &gt; G</b>	85/188	1.00	177/448	0.82 (0.57–1.18)	0.82 (0.57–1.18)	1.75	1.84
Aspirin intake (No)				P = 0.2765	P = 0.2746	(-4.19–7.71)	(0.22–15.6)
Aspirin intake (Yes)	9/8	3.26 (1.03–10.34) P = 0.0444	15/9	4.83 (1.72–13.60)	1.22 (0.22–6.90) P = 0.819		
OR (95% CI) for Aspirin intake within strata of genotype; p-value		2.75 (0.78–9.73) P = 0.1174		6.05 (2.22–16.53) P = 0.0004			
<b>rs689466 T &gt; C</b>	170/393	1.00	92/243	0.85 (0.60–1.20)	0.84 (0.59–1.20)	4.95	3.18
Aspirin intake (No)				P = 0.3583	P = 0.3431	(-6.39–16.26)	(0.43–23.29)
Aspirin intake (Yes)	16/12	3.42 (1.40–8.36) P = 0.0069	8/5	8.22 (2.14–31.59)	2.98 (0.37–23.96) P = 0.3036		
OR (95% CI) for Aspirin intake within strata of genotype; p-value		3.72 (1.49–9.26) P = 0.0048		7.68 (2.01–29.36) P = 0.0029			
<b>rs1799983 T &gt; A/T &gt; G</b>	126/302	1.00	136/336	1.28 (0.92–1.80)	1.29 (0.92–1.81)	3.40	2.03
Aspirin intake (No)				P = 0.1462	P = 0.1361	(-5.91–12.72)	(0.36–11.6)
Aspirin intake (Yes)	14/10	4.01 (1.43–11.20) P = 0.0081	10/7	7.69 (2.49–23.74)	4.42 (0.54–36.33) P = 0.1665		
OR (95% CI) for Aspirin intake within strata of genotype; p-value		4.13 (1.35–12.57) P = 0.0126		4.89 (1.62–14.77) P = 0.0048			
<b>rs7756935 C &gt; A</b>	150/347	1.00	112/289	1.02 (0.72–1.44)	1.02 (0.73–1.44)	1.84	1.61
Aspirin intake (No)				P = 0.9239	P = 0.9012	(-5.70–9.38)	(0.25 – 10.17)
Aspirin intake (Yes)	14/9	4.02 (1.48–10.93) P = 0.0064	10/8	5.88 (1.90–18.21)	1.82 (0.31–10.85) P = 0.5091		
OR (95% CI) for Aspirin intake within strata of genotype; p-value		3.86 (1.42–10.50) P = 0.0081		6.67 (2.11–21.62) P = 0.0013			

(\*): Odds Ratio adjusted for: period of patients' recruitment, previous history of arthrosis, infection with *Helicobacter pylori*, gastrointestinal disorders (ulcer and bleeding), exposure to NSAIDs except ASA, exposure to inhibitors of the proton pump, exposure to antiaggregant, exposure to anticoagulants, and the interview variables (the number and the reliability of the interview).

reduction in platelets' activity, and therefore contribute to increasing the risk of bleeding. Platelets play a fundamental role in homeostasis and platelet rich plasma are suggested to treat specific hemorrhages such as hemorrhagic cystitis (Masieri et al., 2019). In fact, the genetic variant rs1387180 was associated earlier with decreased platelets activity in diabetic patients on aspirin treatment (Postula et al., 2013). rs689466 belongs to COX-2, a gene involved in the production of prostaglandins which plays a role in platelets aggregation and protects against gastric damage (Caughey et al., 2001). Our findings are in line

with previous studies which associated rs689466 with an increased risk of gastrointestinal disorders such as ulcerative colitis and gastric cancer (Andersen et al., 2011; Zhang et al., 2011). We also coincide with Yun Wu who reported that rs2238631 is a risk factor of upper gastrointestinal bleeding in aspirin users (Wu et al., 2016). Nevertheless, our results go beyond that of Wu by showing that aspirin users who are carriers of the *wild*-type genotype of rs2238631 are not at significant risk of UGIH, and that this genetic variation presents an additional risk of bleeding.

**TABLE 3 |** Odds ratios (OR) for upper gastrointestinal bleeding associated with aspirin intake and SNPs of the negative modifiers category, and their interaction assessment represented by Synergism Index (S) and Relative Excess Risk due to Interaction (RERI).

Single-Nucleotide Polymorphism (Reference number)	Wild-type genotype		Genetic Variation		OR* (95% CI) for any genetic variation within strata of aspirin intake; p-value	RERI (95% CI)	S (95% CI)
	N cases/controls	OR* (95% CI); p-value	N cases/controls	OR* (95% CI); p-value			
<b>rs2243086 G &gt; T</b>	172/403	1.00	89/232	0.96 (0.67–1.36)	0.95 (0.67–1.35)	-0.95 (-7.84–5.94)	0.76 (0.1–5.99)
Aspirin intake (No)				P = 0.7987	P = 0.7811		
Aspirin intake (Yes)	18/12	5.02 (2.01–12.54) P = 0.0005	6/5	4.03 (1.07–15.23) P = 0.0398	0.24 (0.03–2.18) P = 0.2029		
OR (95% CI) for Aspirin intake within strata of genotype; p-value		5.41 (2.12–13.83) P = 0.0001		3.71 (0.94–14.65) P = 0.0615			
<b>rs1131882 G &gt; A</b>	183/431	1.00	79/205	0.97 (0.68–1.40)	0.97 (0.67–1.40)	-2.74 (-9.42–3.94)	0.43 (0.05–3.69)
Aspirin intake (No)				P = 0.8778	P = 0.8705		
Aspirin intake (Yes)	18/10	5.86 (2.26–15.17) P = 0.0003	6/7	3.09 (0.87–10.93) P = 0.0798	0.01 (0.00–0.54) P = 0.0264		
OR (95% CI) for Aspirin intake within strata of genotype; p-value		5.68 (2.18–14.81) P = 0.0001		4.69 (1.19–18.55) P = 0.0276			
<b>rs4311994 C &gt; T</b>	190/454	1.00	72/182	0.97 (0.67–1.40)	0.96 (0.66–1.40)	-1.78 (-8.42–4.87)	0.58 (0.06–5.46)
Aspirin intake (No)				P = 0.8688	P = 0.8472		
Aspirin intake (Yes)	18/12	5.25 (2.15–12.82) P = 0.0003	6/5	3.44 (0.84–14.07) P = 0.0855	0.24 (0.01–4.57) P = 0.3399		
OR (95% CI) for Aspirin intake within strata of genotype; p-value		5.40 (2.21–13.22) P = 0.0002		3.56 (0.80–15.92) P = 0.096			
<b>rs10120688 G &gt; A</b>	135/305	1.00	127/331	0.94 (0.68–1.32)	0.95 (0.68–1.32)	-2.76 (-11.41–5.90)	0.49 (0.07–3.35)
Aspirin intake (No)				P = 0.7369	P = 0.7454		
Aspirin intake (Yes)	10/5	6.52 (1.88–22.54) P = 0.0031	14/12	3.70 (1.41–9.71) P = 0.0078	0.44 (0.07–2.95) P = 0.4018		
OR (95% CI) for Aspirin intake within strata of genotype; p-value		5.98 (1.73–20.63) P = 0.0047		4.94 (1.77–13.73) P = 0.0022			
<b>rs4251961 T &gt; C</b>	115/305	1.00	147/331	1.20 (0.86–1.69)	1.21 (0.86–1.69)	-2.59 (-10.37–5.18)	0.54 (0.09–3.35)
Aspirin intake (No)				P = 0.2780	P = 0.2751		
Aspirin intake (Yes)	13/8	6.43 (2.30–18.03) P = 0.0004	11/9	4.05 (1.32–12.39) P = 0.0144	0.52 (0.09–2.90) P = 0.4543		
OR (95% CI) for Aspirin intake within strata of genotype; p-value		6.22 (2.19–17.68) P = 0.0006		3.25 (1.04–10.08) P = 0.0418			
<b>rs3778355 G &gt; C</b>	133/326	1.00	129/3100	1.0 (0.72–1.40)	1.01 (0.72–1.40)	-1.26 (-8.28–5.75)	0.71 (0.11–4.56)
Aspirin intake (No)				P = 0.9998	P = 0.9752		
Aspirin intake (Yes)	13/8	5.38 (1.85–15.65) P = 0.0020	11/9	4.12 (1.41–12.00) P = 0.0095	0.67 (0.11–4.17) P = 0.6697		
OR (95% CI) for Aspirin intake within strata of genotype; p-value		5.80 (1.95–17.26) P = 0.0016		3.93 (1.35–11.44) P = 0.0121			
<b>rs1330344 C &gt; T</b>	160/389	1.00	102/247	1.09 (0.78–1.54)	1.10 (0.78–1.55)	-1.44 (-8.41–5.54)	0.68 (0.09–4.98)
Aspirin intake (No)				P = 0.6050	P = 0.5802		
Aspirin intake (Yes)	15/12	5.36 (2.13–13.49) P = 0.0004	9/5	4.02 (1.11–14.54) P = 0.0341	0.66 (0.11–3.83) P = 0.6408		
OR (95% CI) for Aspirin intake within strata of genotype; p-value		5.38 (2.11–13.75) P = 0.0004		3.42 (0.90–12.96) P = 0.0706			
<b>rs5275 A &gt; G/A &gt; T</b>	119/292	1.00	129/338	1.0 (0.71–1.40)	1.0 (0.71–1.41)	-1.66 (-9.93–6.62)	0.65 (0.09–4.71)
Aspirin intake (No)				P = 0.9964	P = 0.9966		
Aspirin intake (Yes)	7/6	5.72 (1.53–21.33) P = 0.0094	15/10	4.06 (1.54–10.73) P = 0.0047	0.24 (0.02–2.49) P = 0.2307		
OR (95% CI) for Aspirin intake within strata of genotype; p-value		6.31 (1.71–23.24) P = 0.0056		4.33 (1.62–11.59) P = 0.0036			
<b>rs3779647 (C &gt; T)</b>	129/323	1.0	133/313	1.07 (0.77–1.49); p = 0.6930	1.07 (0.77–1.5); p = 0.6733	-1.57 (-8.56, 5.43)	0.66 (0.1–4.41)
Aspirin intake (No)				p = 0.0205	p = 0.6722		
Aspirin intake (Yes)	13/11	5.53 (2.08–14.69); p = 0.0006	11/6	4.03 (1.24–13.12); p = 0.0205	0.67 (0.11–4.24); p = 0.6722		
OR (95% CI) for Aspirin intake within strata of genotype; p-value		6.10 (2.27–16.43); p = 0.0003		3.61 (1.10–11.87); p = 0.0345			

(\*): Odds Ratio adjusted for: period of patients' recruitment, previous history of arthrosis, infection with *Helicobacter pylori*, gastrointestinal disorders (ulcer and bleeding), exposure to NSAIDs except ASA, exposure to inhibitors of the proton pump, exposure to antiaggregant, exposure to anticoagulants, and the interview variables (the number and the reliability of the interview).

We also detected another group of nine SNPs “negative modifiers” that were found to decrease the risk magnitude of aspirin-related UGIH. As opposed to the “positive modifiers” SNPs, the genetic variants in this category might have a role in enhancing platelets activity which would therefore aid in lowering the odds of occurrence of bleeding. In this regard, an association between rs1131882, rs4311994 and rs3779647 and increased platelet activity in diabetic patients on aspirin therapy has already been reported (Postula et al., 2011; Postula et al., 2013). Studies also indicated that the presence of genetic variations in the COX-2 gene such as rs5275 boosts COX-2 expression and therefore aid in reducing the risk of myocardial infarction and ischemia; cardiac conditions in which platelet activation makes an important contribution (Haybar et al., 2018). rs4251961 was associated with higher expression of fibrinogen that plays a key role in hemostasis, and thus participates in the prevention of bleeding (Wassel et al., 2011). In addition, Postula and colleagues, reported that rs10120688 is associated with decreased platelets activity in aspirin users (Postula et al., 2011). In this study, we also found that aspirin users who are carriers of rs10120688 are at an increased risk of UGIH. However, additionally, we showed that aspirin consumers who are carriers of the *wild*-type of rs10120688 are at higher risk of developing UGIH than the consumers who are carriers of the genetic variation.

In a similar fashion, previous reports also suggested that rs2243086, rs3778355 and rs1330344 are possible risk factors of gastric mucosal injury induced by aspirin (Wu et al., 2016). In the present study, we also detected that carriers of these genetic variations are at increased odds of developing UGIH, and found that the risk magnitude is even higher in carriers of the *wild*-type genotypes.

Our study has its strengths and limitations. A main strength of this study is adjusting the measure of effect to factors that were known to increase the risk of gastrointestinal bleeding such as comedication with non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton-pump inhibitors, anticoagulants, and previous history of bleeding or peptic ulcer. Memory bias was reduced by demonstrating prompt cards of the most frequent aspirin commercial boxes to the participants. The exclusion of non-white patients also allowed to prevent bias due to racial differences between populations. Moreover, conducting the study in biologically unrelated patients, exclusively, avoided ascertainment bias due to over-representation of SNPs within families (Malomane et al., 2018). Nonetheless, due to the genetic differences between races, our results cannot be generalized to populations that are not Caucasian. Another major limitation of our study is the insufficient sample size. This caused the 95% confidence intervals of RERI and S to be very wide, and consequently the null hypothesis could not be rejected. This occurred despite the fact that we present the largest case-control on this topic. Indeed, low statistical power is a common limitation across candidate gene studies (Salanti et al., 2005; Dumas-Mallet et al., 2017). We therefore consider that our findings should be treated as preliminary ones and they should

be further confirmed by (1) other studies with larger sample size before their application in clinical settings; and (2) meta-analysis of other studies about modification effect from aspirin-SNPs interaction on UGIH. Due to the limited sample size, we were not able to determine the dose-response relationship as well as the effect of some SNPs. In addition, we could not analyze the effect of carrying more than one SNP on aspirin-related UGIH due to the limited number of cases and/or controls in some combinations of aspirin exposure and genetic profile (data not shown). In spite of these limitations this study can help designing future pharmacogenomic ones in order to better understand the interaction effect between genetics and aspirin use on UGIH.

In conclusion, our preliminary findings suggest that certain genetic variations might modify the risk magnitude of aspirin-related UGIH. Future studies with larger sample size and additional gene expression analyses are needed to confirm our results and explain the biological effect of these SNPs on aspirin-related UGIH. If confirmed, these findings would have high impact at the clinical and public health levels, because they will permit personalized aspirin prescriptions to prevent diseases with high incidence and mortality rates.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets presented in this study can be found in online repositories. The names of the repository/repositories and accession number(s) can be found below: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12030606.v1>.

## ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Comité Ético de Investigación Clínica, Área De Salud Valladolid - ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV; protocol number: PI-14-142) Comité Ético de Investigación Clínica De Galicia (CEIC-G; protocol number: 2013/263), Comité Ético de Investigación Clínica De Euskadi (CEIC-E; protocol number: PI2013101), and Comité Ético de Investigación Clínica De Barcelona (CEIC; protocol number: Es38121226Z). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

CA, LI, XV, and AF conceived the research idea, designed the study and supervised and administered the project. NM did the literature review and conceptualized and wrote the manuscript. NM and MP-L analyzed the data. NM interpreted the data and participated in the genetic laboratory testing. AF supervised the data analysis and interpretation. MZ-C, EI-G, IP-Z, FM-G, JD-M, LV, LM-A, MS-G, and VV-G were involved in patients'

recruitment and data registration. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## FUNDING

This work was supported by a grant from Instituto de Salud Carlos III (PI12/02414)/Plan Estatal de I+D+I 2012-2016; Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); the Novartis, Pfizer and Dr Esteve pharmaceutical companies; the Health Research Fund/Fondo de Investigación Sanitaria (PI021512, PI021364, PI020661, and PI021572); Ministry of Health & Consumer Affairs, Spain (SAF2002-04057); Galician Regional Authority, Spain (PGDIT03PXIC20806PN); Department of Health of the Basque Country (03/11092 and 11/111103); Fundacion Vasca de innovacion e investigacion sanitarias (OSIBG19/002 and OSIBG18/105). The genotyping

service was carried out at CEGEN-PRB3-ISCI; Instituto de Salud Carlos III and ERDF (PT17/0019, of the PE I+D+I 2013-2016).

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the health personnel who helped in recruiting and interviewing the patients.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00860/full#supplementary-material>

## REFERENCES

- Andersen, V., Nimmo, E., Krarup, H. B., Drummond, H., Christensen, J., Ho, G. T., et al. (2011). Cyclooxygenase-2 (COX-2) polymorphisms and risk of inflammatory bowel disease in a Scottish and Danish case-control study. *Inflammation Bowel Dis.* 17, 937–946. doi: 10.1002/ibd.21440
- Andersson, T., Alfredsson, L., Kallberg, H., Zdravkovic, S., and Ahlbom, A. (2005). Calculating measures of biological interaction. *Eur. J. Epidemiol.* 20, 575–579. doi: 10.1007/s10654-005-7835-x
- Bates, D., Maechler, M., Bolker, B., and Walker, S. (2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J. Stat. Software* 67, 1–48. doi: 10.18637/jss.v067.i01
- Brown, H., and Prescott, R. (2006). *Applied Mixed Models in Medicine* (Chichester: John Wiley and Sons LTD).
- Caughey, G. E., Cleland, L. G., Penglis, P. S., Gamble, J. R., and James, M. J. (2001). Roles of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in prostanoid production by human endothelial cells: selective up-regulation of prostacyclin synthesis by COX-2. *J. Immunol.* 167, 2831–2838. doi: 10.4049/jimmunol.167.5.2831
- Cho, J. H., Choi, J. S., Chun, S. W., Lee, S., Han, K. J., and Kim, H. M. (2016). The IL-1B Genetic Polymorphism Is Associated with Aspirin-Induced Peptic Ulcers in a Korean Ethnic Group. *Gut Liver* 10, 362–368. doi: 10.5009/gnl15129
- Dumas-Mallet, E., Button, K. S., Boraud, T., Gonon, F., and Munafò, M. R. (2017). Low statistical power in biomedical science: a review of three human research domains. *R. Soc. Open Sci.* 4, 160254. doi: 10.1098/rsos.160254
- Figueiras, A., Domenech-Massons, J. M., and Cadarso, C. (1998). Regression models: calculating the confidence interval of effects in the presence of interactions. *Stat. Med.* 17, 2099–2105. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980930)17:18<2099::aid-sim905>3.0.co;2-6
- Figueiras, A., Estany-Gestal, A., Aguirre, C., Ruiz, R., Vidal, X., Carvajal, A., et al. (2016). CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet. Genomics* 26, 66–73. doi: 10.1097/FPC.0000000000000186
- Forrest, J. A., Finlayson, N. D., and Shearman, D. J. (1974). Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 2, 394–397. doi: 10.1016/S0140-6736(74)91770-X
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration (2019). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 5, 1749–1768. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2996
- Godley, W. R., and Hernandez-Vila, E. (2016). Aspirin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Tex Heart Inst. J.* 43, 318–319. doi: 10.14503/THIJ-16-5807
- González, J. R., Armengol, L., Guinó, E., Solé, X., and Moreno, V. (2014). SNPassoc: SNPs-based whole genome association studies. ‘SNPassoc’ version 1.9-2 ed, 2014. <http://www.creal.cat/jrgonzalez/software.htm> [Accessed March 25, 2020].
- Haybar, H., Khodadi, E., Zibara, K., and Najmaldin, S. (2018). Platelet Activation Polymorphisms in Ischemia. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets* 18, 153–161. doi: 10.2174/1871529X18666180326121239
- Haykal, T., Barbarawi, M., Zayed, Y., Yelangi, A., Dhillon, H., Goranta, S., et al. (2019). Safety and efficacy of aspirin for primary prevention of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 145, 1795–1809. doi: 10.1007/s00432-019-02932-0
- Hosmer, D. W., and Lemeshow, S. (1992). Confidence interval estimation of interaction. *Epidemiology* 3, 452–456. doi: 10.1097/00001648-199209000-00012
- Knol, M. J., and VanderWeele, T. J. (2012). Recommendations for presenting analyses of effect modification and interaction. *Int. J. Epidemiol.* 41, 514–520. doi: 10.1093/ije/dyr218
- Luo, P. J., Lin, X. H., Lin, C. C., Luo, J. C., Hu, H. Y., Ting, P. H., et al. (2019). Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among aspirin users: An old issue with new findings from a population-based cohort study. *J. Formos Med. Assoc.* 118, 939–944. doi: 10.1016/j.jfma.2018.10.007
- Madian, A. G., Wheeler, H. E., Jones, R. B., and Dolan, M. E. (2012). Relating human genetic variation to variation in drug responses. *Trends Genet.* 28, 487–495. doi: 10.1016/j.tig.2012.06.008
- Malomane, D. K., Reimer, C., Weigend, S., Weigend, A., Sharifi, A. R., and Simianer, H. (2018). Efficiency of different strategies to mitigate ascertainment bias when using SNP panels in diversity studies. *BMC Genomics* 19, 22. doi: 10.1186/s12864-017-4416-9
- Masieri, L., Sessa, F., Mari, A., Campi, R., Cito, G., Verrienti, P., et al. (2019). Intravesical application of platelet-rich plasma in patients with persistent haemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation: a single-centre preliminary experience. *Int. Urol. Nephrol.* 51, 1715–1720. doi: 10.1007/s11255-019-02223-0
- Mickey, R. M., and Greenland, S. (1989). The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am. J. Epidemiol.* 129, 125–137. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115101
- Milanowski, L., Pordzik, J., Janicki, P. K., Kaplon-Cieslicka, A., Rosiak, M., Peller, M., et al. (2017). New single-nucleotide polymorphisms associated with differences in platelet reactivity and their influence on survival in patients with type 2 diabetes treated with acetylsalicylic acid: an observational study. *Acta Diabetol.* 54, 343–351. doi: 10.1007/s00592-016-0945-y
- Postula, M., Kaplon-Cieslicka, A., Rosiak, M., Kondracka, A., Serafin, A., Filipiak, K. J., et al. (2011). Genetic determinants of platelet reactivity during acetylsalicylic acid therapy in diabetic patients: evaluation of 27 polymorphisms within candidate genes. *J. Thromb. Haemost.* 9, 2291–2301. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04482.x
- Postula, M., Janicki, P. K., Rosiak, M., Kaplon-Cieslicka, A., Trzepla, E., Filipiak, K. J., et al. (2013). New single nucleotide polymorphisms associated with differences in platelets reactivity in patients with type 2 diabetes treated with

- acetylsalicylic acid: genome-wide association approach and pooled DNA strategy. *J. Thromb. Thrombolysis* 36, 65–73. doi: 10.1007/s11239-012-0823-6
- Raju, N., Sobieraj-Teague, M., Bosch, J., and Eikelboom, J. W. (2016). Updated Meta-Analysis of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Am. J. Med.* 129, e35–e36. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.046
- Salanti, G., Sanderson, S., and Higgins, J. P. (2005). Obstacles and opportunities in meta-analysis of genetic association studies. *Genet. Med.* 7, 13–20. doi: 10.1097/01.gim.0000151839.12032.1a
- Schwarz, G. (1978). Estimating the dimension of a model. *Ann. Stat.* 6461–, 464. doi: 10.1214/aos/1176344136
- Shiotani, A., Sakakibara, T., Nomura, M., Yamanaka, Y., Nishi, R., Imamura, H., et al. (2010). Aspirin-induced peptic ulcer and genetic polymorphisms. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 25 Suppl 1, S31–S34. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06212.x
- Shiotani, A., Murao, T., Fujita, Y., Fujimura, Y., Sakakibara, T., Nishio, K., et al. (2013). Novel single nucleotide polymorphism markers for low dose aspirin-associated small bowel bleeding. *PLoS One* 8, e84244. doi: 10.1371/journal.pone.0084244
- Shiotani, A., Murao, T., Fujita, Y., Fujimura, Y., Sakakibara, T., Nishio, K., et al. (2014). Single nucleotide polymorphism markers for low-dose aspirin-associated peptic ulcer and ulcer bleeding. *J. Gastroenterol. Hepatol. Suppl* 4, 47–52. doi: 10.1111/jgh.12770
- Sutcliffe, P., Connock, M., Gurung, T., Freeman, K., Johnson, S., Kandala, N. B., et al. (2013). Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health Technol. Assess.* 17, 1–253. doi: 10.3310/hta17430
- Thorat, M. A., and Cuzick, J. (2015). Prophylactic Use of Aspirin: Systematic Review of Harms and Approaches to Mitigation in the General Population. *Eur. J. Epidemiol.* 30, 5–18. doi: 10.1007/s10654-014-9971-7
- Wassel, C. L., Lange, L. A., Keating, B. J., Taylor, K. C., Johnson, A. D., Palmer, C., et al. (2011). Association of genomic loci from a cardiovascular gene SNP array with fibrinogen levels in European Americans and African-Americans from six cohort studies: the Candidate Gene Association Resource (CARE). *Blood* 117, 268–275. doi: 10.1182/blood-2010-06-289546
- Whitlock, E. P., Williams, S. B., Burda, B. U., Feightner, A., and Beil, T. (2015). *Aspirin Use in Adults: Cancer, All-Cause Mortality, and Harms. A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Publication No. 13-05193-EF-1* (Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality). Evidence Synthesis No. 132.
- Whitlock, E. P., Burda, B. U., Williams, S. B., Guirguis-Blake, J. M., and Evans, C. V. (2016). Bleeding Risks With Aspirin Use for Primary Prevention in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern Med.* 164, 826–835. doi: 10.7326/M15-2112
- Wu, Y., Hu, Y., You, P., Chi, Y. J., Zhou, J. H., Zhang, Y. Y., et al. (2016). Study of Clinical and Genetic Risk Factors for Aspirin-induced Gastric Mucosal Injury. *Chin. Med. J. (Engl)* 129, 174–180. doi: 10.4103/0366-6999.173480
- Zhang, X., Zhong, R., Zhang, Z., Yuan, J., Liu, L., Wang, Y., et al. (2011). Interaction of cyclooxygenase-2 promoter polymorphisms with Helicobacter pylori infection and risk of gastric cancer. *Mol. Carcinog.* 50, 876–883. doi: 10.1002/mc.20784

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Mallah, Zapata-Cachafeiro, Aguirre, Ibarra-García, Palacios-Zabalza, Macías-García, Domínguez-Muñoz, Piñeiro-Lamas, Ibáñez, Vidal, Vendrell, Martín-Arias, Sáinz-Gil, Velasco-González and Figueiras. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.