

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

2021

INDICE

	Pág.
Introducción	1
Número de casos notificados por profesionales sanitarios y ciudadanos distribuidos por Comunidades Autónomas.....	2
Notificadores	5
Coste de funcionamiento de la Unidad de Farmacovigilancia	9
Comité Técnico de la Red Vasca de Farmacovigilancia.....	10
Boletines de Farmacovigilancia.....	10
Reuniones de Coordinación de Centros. Comité Técnico de Farmacovigilancia	11
Curso de Farmacovigilancia	12
Estancia formativa en la Unidad de Farmacovigilancia	13
Notifica RAM	14
Otras actividades	14

INDICE

	Pág.
Informe de Resultados	15
1. Señales de seguridad	15
2. Resultados del Programa de Notificación	17
2. 1 Casos de acontecimientos adversos asociados a vacunas COVID-19	18
Características generales de los casos	19
Origen de los casos	20
Nº de casos por OSI	21
Distribución por procedencia	21
Tasa de notificación en la Red de Centros del Sistema Español de Farmacovigilancia	22
Acontecimientos adversos (AA)	23
AA relevantes	25
2.2 Casos de reacciones adversas a otros medicamentos (distintos a vacunas Covid-19	27
Características generales de los casos	28
Distribución por procedencia	28
Origen de los casos	29
Distribución de las reacciones adversas por Órganos	30
Reacciones más notificadas	31
Medicamentos más notificados	33
Medicamentos sujetos a seguimiento adicional (▼)	33
Clasificación de los medicamentos según el ATC	34
3. Incidentes con productos sanitarios	35
4. Consultas telefónicas	37
5. Producción Científica	38
ANEXOS	39

ANEXO I. Descripción de los casos procedentes de la industria farmacéutica	40
ANEXO II. Boletines de Farmacovigilancia	46
Boletín de Farmacovigilancia nº 52	47
Boletín de Farmacovigilancia nº 53	62
ANEXO III. Artículos en revistas	77
García M, Lertxundi U, Aguirre C. Tramadol-induced hiccups: a case-noncase study in the European pharmacovigilance database. Ther Adv Drug Saf. 2021 Jun 17;12:20420986211021230. doi: 10.1177/20420986211021230-	79
Zazu L, Morera-Herreras T, García M, Aguirre C, Lertxundi U. Do cariprazine and brexpiprazole cause impulse control symptoms? A case/non-case study. Eur Neuropsychopharmacol. 2021 Sep;50:107-111. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.05.001.	91
González-Romero N, Morillo Montañes V, Vicente Sánchez I, García García M. Úlceras de Lipschütz tras la Vacuna frente a la Covid-19 de AstraZeneca [Lipschütz Ulcers After the AstraZeneca COVID-19 Vaccine]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2021 Aug 2. Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2021.07.004	97
ANEXO IV. Comunicaciones a Congresos	100
Prieto Blanco M, Millán Ortuondo E, Seguro Lazaro MB, Samper Ochotorena R, Parraza Diez N, Portu Zapirain JJ, Martinez Martinez C, Iribarren Loyarte JA, Aguirre Gomez C, Apiñaniz Fernandez De Larrinoa A. Tipología y tratamientos de pacientes ingresados PCR+ en Euskadi en la 1ª ola epidémica. 2º Congreso Nacional Multidisciplinar COVID 19 de las Sociedades Científicas de España. 12 al 16 de abril de 2021. Reunión virtual.	102

Chao-Seijo B, Alegria-Lertxundi I, de Pancorbo MM, Bujanda L, **Aguirre C**, Fernández FJ, Polo F, Portillo I, Palencia-Madrid L, Etxezarraga MC, Saiz A, Segues NM, Portugal V, Barrero M, Rocandio AM, Arroyo-Izaga M. Pro- y antioxidantes relacionados con estilos de vida y el riesgo de cáncer colorrectal: estudio de casos y controles en el País Vasco. 24^a Reunión Anual. Asociación Española de Gastroenterología. 1 al 4 de junio de 2021. Reunión Virtual.

105

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 2021.

El año 2021 ha sido el año de las vacunas Covid-19. Tras el comienzo de la vacunación en la última semana de diciembre de 2020, la notificación de casos de sospecha de reacciones adversas a las vacunas ha sido incesante. Debemos señalar el éxito de programar preventivamente y adoptar medios diversos para facilitar la notificación, alguno de ellos nunca implementados hasta ahora, como la notificación a través de Consultas no-presenciales en Osabide Integra desde las residencias socio-sanitarias, que permitió por primera vez la recogida de casos desde dicho nivel. Así mismo, la simplificación del mensaje transmitido a los ciudadanos por parte de los/las profesionales que les vacunaban, para que utilizaran la comunicación vía notificaRAM, produjo una sensibilización importante que se tradujo en un volumen de notificación muy notorio, pasándose de recibir 71 notificaciones por esta vía en 2019 a **648** notificaciones en 2021.

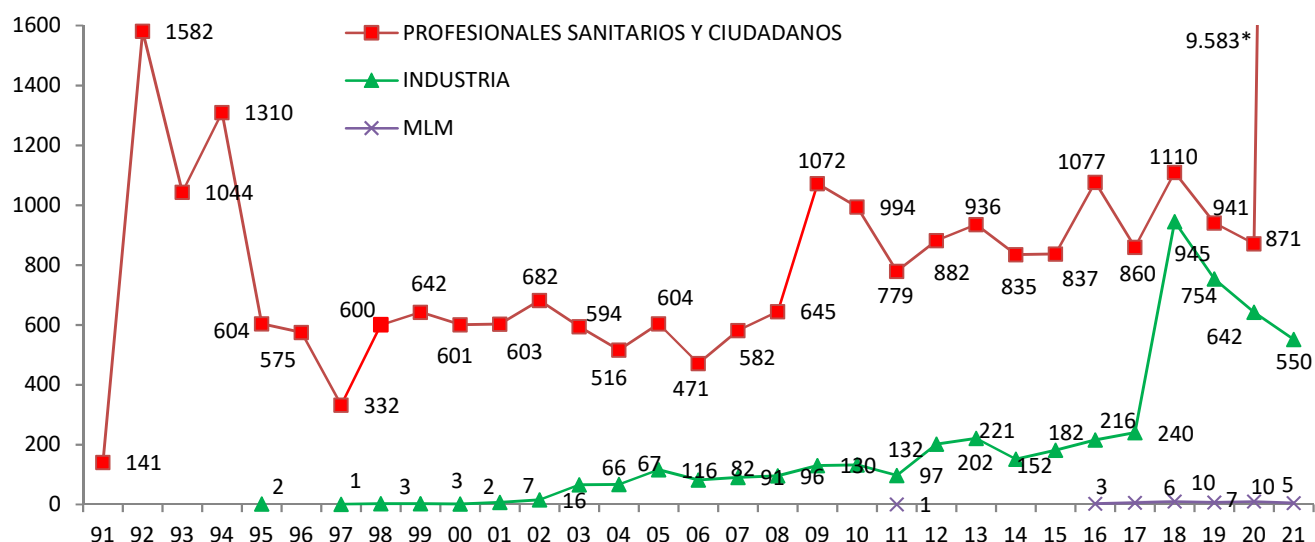
Entre los datos globales del año 2021 se señalan:

Número de notificaciones (por fecha de alta):

- La Unidad de Farmacovigilancia recibió **9.583 casos de profesionales sanitarios y ciudadanos**, de los cuales **8.782 casos fueron acontecimientos adversos a vacunas Covid-19** y 801 casos fueron reacciones adversas a otros medicamentos (871 en 2020, 941 en 2019, 1110 en 2018, 860 en 2017, 1077 en 2016, 837 en 2015) y 12 casos procedieron de estudios.
- La Industria Farmacéutica cargó en la base de datos de farmacovigilancia de la EMA (EudraVigilance) 550 casos originados en la Comunidad Autónoma Vasca (645 en 2020, 754 en 2019, 945 en 2018, 240 en 2017, 216 en 2016, 182 en 2015).
- Se recibieron 5 casos del servicio *Medical Literature Monitoring* (MLM) de la EMA, a través del cual la EMA hace un seguimiento de la literatura médica para identificar casos de sospechas de 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 miembros, con el objetivo de introducir dichos casos en

EudraVigilance. Es decir, el servicio MLM de la EMA identificó (en 2021) 5 casos de sospecha de reacción adversa originados en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) publicados en revistas científicas.

En conjunto, en **2021**, EudraVigilance ha contabilizado **10.138 casos** de sospechas de reacciones adversas a medicamentos procedentes de la CAPV (véase figura 1).



*8.782 casos de vacunas Covid-19

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

1º Número de casos notificados por profesionales sanitarios y ciudadanos distribuidos por Comunidades Autónomas. Se debe subrayar el dato de que contando la Comunidad Autónoma del País Vasco con una población muy inferior en nº a la mayoría de CCAA, haya sido la Comunidad Autónoma que ha cargado mayor nº de casos en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia durante el año 2021 (Tabla 1).

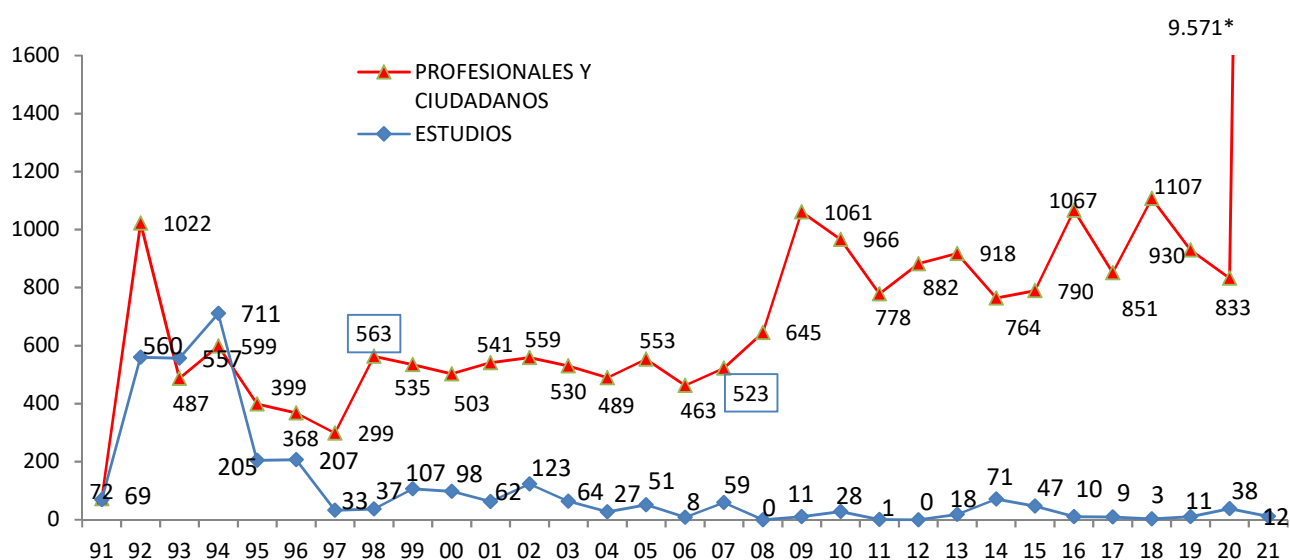
Tabla 1. Nº de notificaciones cargadas en FEDRA durante 2021 por CCAA

Comunidad Autónoma	CCAA	Nº Casos (%)	Tasa de Casos (x100000 hab)
PAIS VASCO	2.213.993	9.582 (15,7)	432,79
COMUNIDAD DE MADRID	6.751.251	8.197 (13,5)	121,41
NAVARRA	661.537	6.312 (10,4)	954,14
ANDALUCIA	8.472.407	5.569 (9,2)	65,73
ASTURIAS	1.011.792	5.426 (8,9)	536,28
CATALUÑA	7.763.362	4.736 (7,8)	61,00
ISLAS BALEARES	1.173.008	4.306 (7,1)	367,09
EXTREMADURA	1.059.501	3.392 (5,6)	320,15
GALICIA	2.695.645	2.227 (3,6)	82,61
CANTABRIA	584.507	2.168 (3,5)	370,91
CANARIAS	2.172.944	1.848 (3,0)	85,05
CASTILLA Y LEON	2.383.139	1.626 (2,7)	68,23
ARAGON	1.326.261	1.505 (2,5)	113,48
COMUNIDAD VALENCIANA	5.058.138	1.274 (2,1)	25,19
CASTILLA-LA MANCHA	2.049.562	934 (1,5)	45,57
REGIÓN DE MURCIA	1.518.486	892 (1,5)	58,74
LA RIOJA	319.796	726 (1,2)	227,02
CEUTA	83.517	68 (0,1)	81,42
MELILLA	86.261	41 (0,1)	47,53

Resulta obligado señalar que el volumen de notificaciones recibido colapsó, ya en el mes de febrero, la capacidad de los profesionales de la Unidad de Farmacovigilancia para digerirlo, a pesar de la simplificación de los procedimientos, llegando a acumularse cerca de 2.000 notificaciones sin que ni siquiera se les pudiera dar nº de registro, y que durante todo el año haya habido un nº importante de notificaciones pendientes de carga en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia. Esta situación excepcional fue comunicada al Órgano Competente en Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma (Dirección de Farmacia), que realizó gestiones ante la Dirección Gerencia de la OSI Barrualde-Galdakao, que contrató temporalmente una auxiliar administrativa (2 meses) y una farmacéutica. Gracias a ello y al aprovechamiento de todos los recursos humanos disponibles (beca de transición al mundo laboral, rotación de una R2 de farmacia, alumnos en prácticas, colaboración

de la auxiliar administrativa de Hospitalización a Domicilio), se pudo metabolizar el ingente volumen de notificaciones.

Por otra parte, los profesionales pueden comunicar casos espontáneos o casos recogidos a través de estudios específicos de seguridad. En el año 2021 se recibieron en la Unidad de Farmacovigilancia 9.571 casos espontáneos y 12 casos de estudios (38 en 2020, 11 en 2019, 3 en 2018, 9 en 2017, 10 en 2016) (Fig.2).



*8.782 casos de vacunas Covid-19

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

2º 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 2021 se han recibido 36 notificaciones (27 en 2020, 34 en 2019, 24 en el 2018, 26 en 2017, 34 en 2016, 0 en 2015, 33 en 2014, 43 en 2013 y 32 en 2012).

3º Comunicación a través del registro de Alertas en Osabide Global. El registro de RAM en Alertas de Osabide Global, creado en diciembre de 2016, es actualmente el medio preferente de notificación de casos de sospecha de RAM a la Unidad de Farmacovigilancia.

Durante el año 2021 se han recogido e incorporado al Sistema Español de Farmacovigilancia 8.374 casos.

4º 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). Desde entonces, todo profesional de Osakidetza, que quiere notificar, puede hacerlo de forma fácil a través de la intranet. Así, se han recibido en 2021 en dicho formato 93 notificaciones. Fueron 47 en 2020, 70 en 2019, 99 en 2018, 90 en 2017, 153 en 2016.

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

5º Notificadores. En la tabla 2 se describe el total de notificadores y el número de los nuevos, agrupados por tipo de profesional sanitario, así como su evolución comparada durante los 5 últimos años.

Tabla 2. Nº total de notificadores y nº de los nuevos

	2017		2018		2019		2020		2021	
	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos
Médicos	320	113	336	110	304	84	252	93	877	460
Farmacéuticos	61	7	59	11	54	17	64	27	93	28
Enfermería	13	9	13	4	17	11	9	8	322	292
Total	394	129	406	125	375	112	325	128	1.292	780

En la tabla 3 se presenta el número de casos por cada notificador, pudiéndose observar que, en general, la mayoría de los notificadores envían 1-2 casos por año, siendo muy escaso el de los hipernotificadores.

Tabla 3. Nº de casos por cada notificador

Notificaciones	2017	2018	2019	2020	2021
1-2	317	331	314	283	1.016
3-5	58	64	55	51	201
>6	20	35	32	26	321

6º Correspondencia. Los remitentes de notificaciones recibieron contestación de acuse de recibo, la cual, atendió al modo de notificación. En el caso de las Consultas no-presenciales la contestación se hizo (y quedó grabada) en la hª clínica de Osabide Global del paciente en forma de Evolutivo. En los casos recibidos a través de Alertas en Osabide Global el acuse de recibo se envió por e-mail.

Por otra parte, en todos los casos (salvo imposibilidad manifiesta), los técnicos de la Unidad verificaron la información recibida, confirmaron la recogida de las medicaciones en la oficina de farmacia, incorporando información de los antecedentes del paciente y realizaron, cuando el caso era grave, una síntesis-narración del caso, que se cargó en FEDRA. Esta actividad, singular en el SEFV-H, y cuya carga de trabajo es difícilmente valorable en los indicadores existentes, aporta un valor añadido a la calidad de las notificaciones que la CAPV incorpora a Eudravigilance, ya que no se limita a codificar e introducir en la base de datos FEDRA exclusivamente la información recibida inicialmente.

7º 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 9.583 casos evaluados, en 8.745 (91,2%) la reacción era conocida, en 1.827 ocasiones (19,0%) no estaba descrita en la ficha técnica y en 89 (0,9 %) era poco conocida, es decir, existían comunicaciones aisladas de la misma en la literatura, en forma generalmente de casos. (Un caso

puede tener más de una pareja medicamento-RAM donde se evalúa el conocimiento previo). En la figura 3 se observa la evolución de este indicador a lo largo de los años.

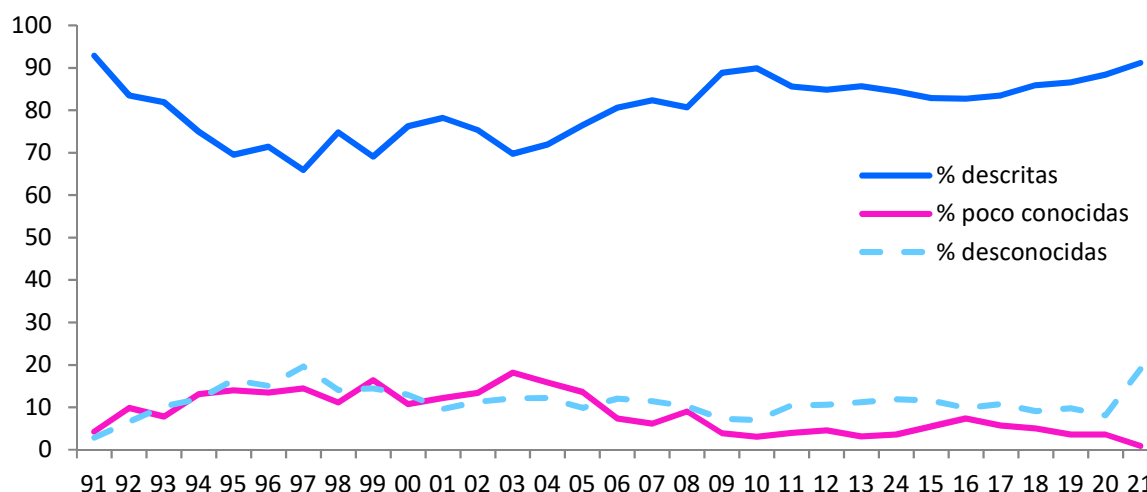


Figura 3. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en los casos notificados por profesionales sanitarios y ciudadanos.

8º 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 9.583 casos evaluados, 1.185 (12,4 %) casos fueron considerados casos alertantes.

9º Consultas telefónicas. Durante el año 2021 hubo un aumento notorio del nº de consultas, telefónicas o mediante e-mail a la Unidad de Farmacovigilancia, muchas de ellas relacionadas con las vacunas. Conscientes de su importancia, en términos no sólo informativos sino también educativos, se dedicó 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 37. **En el año 2021 hubo 99 consultas;** fueron 55 en 2020, 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.

En el esquema adjunto, figura 4, 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.

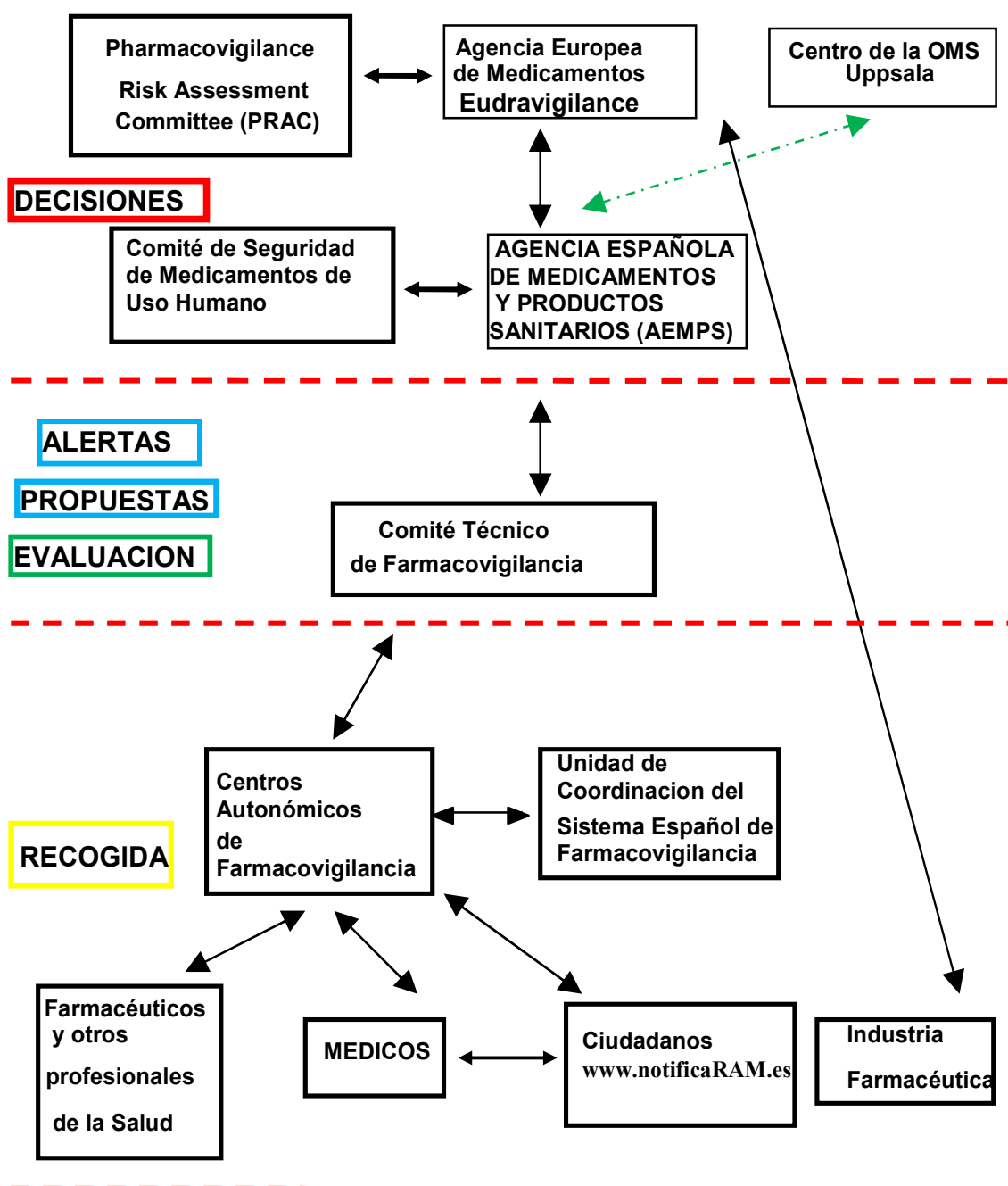


Figura 4. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad

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. Además, durante una parte del año 2021 la plantilla fija se ha reforzado temporalmente con una farmacéutica (marzo a diciembre) y una auxiliar administrativa (marzo-abril). Las retribuciones correspondientes a los mismos fueron:

250.158,28 €

Costes directos

Consumo otros aprovisionamientos: (Material de oficina, material informático inventariable, edición de boletines etc.)	1.381,82 €
Servicios exteriores: (Viajes, comunicaciones, reuniones etc.)	629,37 €

Costes indirectos y/o estructurales

Utilización otros servicios del hospital: (Edificio, limpieza, lencería, mantenimiento, estructura, etc.).	44.096,05 €
--	-------------

TOTAL COSTE 2021

296.265,52€

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 2021.

BOLETINES DE FARMACOVIGILANCIA

Durante el año 2021, la Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios 2 boletines, mayo (boletín nº 52) y octubre (boletín nº 53) (Anexo II).

REUNIONES DE COORDINACION DE CENTROS. COMITE TECNICO DE FARMACOVIGILANCIA

Dentro del organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) (véase el flujograma de la página 8), 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 2021 el CTSEFV-H ha celebrado 4 reuniones (17 marzo, 14 octubre, 11 noviembre y 16 diciembre), 3 de ellas mediante teleconferencia y 1 presencial. Algunos de los temas tratados en estas reuniones fueron:

17 de marzo

- Temas para información:
 - Auditoría Farmacovigilancia 2021
 - FEDRA 3. Pasarelas
 - Vigilancia de vacunas contra la COVID-19

14 de octubre

- Temas para información
 - FEDRA 3. Carga automática de casos no graves.
 - FEDRA 3. Pasarelas
- Actualización de los grupos de trabajo
 - Grupo de trabajo de formación, estudios y estrategias-3.
 - Grupo de trabajo de seguimiento de la nueva formulación de Eutirox®.
 - Grupo de trabajo de vigilancia de vacunas para COVID-19.

11 de noviembre

- Señales:
 - Vaxzevria® y úlcera genital aguda (úlcer de Lipschütz) (presentada por la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco)
- Temas para información:
 - FEDRA 3. Carga automática de casos no graves de vacunas COVID-19.
 - Propuesta de calendario de reuniones del CTSEFV-H 2022
 - Presentación de la memoria de actividades del CTSEFV-H 2020

16 de diciembre

- Señales:
 - Tocilizumab y pancreatitis (presentada por el Centro de farmacovigilancia de la C. Madrid)
 - Comirnaty® y glomerulonefritis y síndrome nefrótico (presentada por el Centro de farmacovigilancia de Asturias).

Por otra parte, se han llevado a cabo 20 reuniones mediante teleconferencia sobre el seguimiento de los posibles acontecimientos adversos asociados a las vacunas Covid-19 (Vigilancia vacunas VIVAC).

CURSO DE FARMACOVIGILANCIA

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

Durante el año 2021 no ha sido posible ofertar el curso de Farmacovigilancia debido a que, por un lado, se realizó la migración de la versión de Moodle de Jakinsarea y, por otro, Flash Player dejó de

dar soporte a los navegadores, lo que en la práctica ha implicado que los cursos que se diseñaron con esta tecnología no se pueden visualizar por motivos de seguridad. En ese proceso, se han tenido que rehacer algunos cursos, entre ellos el de Farmacovigilancia.

En estos momentos se está trabajando desde Formación Continuada en buscar la mejor solución para retomar cuanto antes los cursos afectados.

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 2021, la Unidad de Farmacovigilancia recibió desde el 1 de junio al 26 de junio a una farmacéutica residente (FIR2), del servicio de farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo y desde el 1 de octubre de 2021 al 31 de diciembre una graduada en farmacia, a través de un convenio de Biocruces-Bizkaia con la Universidad del País Vasco (beca de transición al mundo laboral).

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 2021, 648 notificaciones. Estas notificaciones procedían de 389 ciudadanos y 259 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 2021 la Unidad de Farmacovigilancia recibió, durante una semana cada uno de ellos, a dos estudiantes de grado de farmacia en prácticas tuteladas en el Servicio de Farmacia del Hospital, así como a una estudiante alemana de farmacia, que realizaba una estancia en el Servicio de Farmacia.

INFORME DE RESULTADOS

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

- **Vaxzevria® (Vacuna COVID-19 AstraZeneca) y úlcera genital aguda (úlceras de Lipschütz)**

En marzo/2021 se recibió en la Unidad de Farmacovigilancia un caso grave de úlcera genital aguda asociado a la vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca. Se trataba de una mujer de 24 años que acudió a Urgencias el 12/marzo/2021 presentando 4 úlceras tórpidas muy dolorosas en los labios mayores. Había recibido la vacuna de AstraZeneca (Vaxzevria®) 3 días antes, produciéndole un cuadro pseudogripal con fiebre y artromialgias generalizadas.

La paciente negaba haber tenido relaciones sexuales de riesgo en los meses previos y tampoco seguía ningún tratamiento. Sí refería haber padecido un cuadro similar 9 meses antes, constituido por la presencia de unas úlceras dolorosas vulvares, fiebre y malestar general, que se resolvió en unas pocas semanas con tratamiento sintomático, tras descartarse etiología infecciosa y no infecciosa.

En la exploración presentaba un edema vulvar y 4 úlceras redondeadas de borde eritematoso y centro de aspecto fibrinoso no supurativo, la mayor de ellas de 1,5 cm aproximadamente, distribuidas a ambos lados de la vulva. No presentaba lesiones en otras localizaciones cutáneas ni mucosas, ni se palpaban adenopatías. Se encontraba afebril, con un buen estado general, aunque muy dolorida.

Los cultivos tanto de las úlceras como del exudado vulvar y cervical fueron negativos, así como las PCR del frotis de las úlceras para virus herpes simple tipo 1 y 2, *Treponema pallidum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* y *Neisseria gonorrhoeae*. También fueron negativas las serologías para sífilis, VIH y virus de las hepatitis A, B y C. Además, el estudio de autoinmunidad fue negativo y no era portadora del alelo HLA B*51 ni HLA B*57.

Se trató con prednisona 30 mg, en pauta descendente, y analgésicos, con lo que presentó una mejoría rápida del dolor. En 3 semanas la paciente se encontraba asintomática y las lesiones se habían resuelto. Con todo ello, se llegó al diagnóstico de úlcera genital aguda no infecciosa o de Lipschütz.

Este caso se publicó en la revista Actas Dermosifiliogr

González-Romero N, Morillo Montañes V, Vicente Sánchez I, García García M. Úlceras de Lipschütz tras la vacuna frente a la Covid-19 de Astrazeneca [Lipschütz Ulcers After the AstraZeneca COVID-19 Vaccine]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2021 Aug 2. doi: 10.1016/j.ad.2021.07.004 (

Una búsqueda en PubMed, con los descriptores: *AstraZeneca COVID vaccine, ChAdOx1 nCoV-19 COVID vaccine, AZD1222 COVID vaccine and acute genital ulcer, Lipschütz ulcer, ulcus vulvae acutum* encontró únicamente la referencia antes mencionada.

En EudraVigilance (base de datos de farmacovigilancia de la EMA), a fecha de 29/10/2021 había 402.422 casos espontáneos de sospechas de reacciones adversas para la vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca y de éstos 21 eran de casos ulceración vulvar OR ulceración vulvovaginal: Ulceración vulvar 16 casos y ulceración vulvovaginal 5 casos.

El análisis de desproporcionalidad [*Reporting odds ratio* (ROR)] en EudraVigilance mostró una señal entre la exposición a la vacuna frente a la Covid-19 y la ulceración vulvar OR ulceración vulvovaginal: ROR 1,98 (1,27-3,10).

El 11 de noviembre/2021 se presentó el asunto en la reunión mensual del Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de la AEMPS. La decisión fue validar la posible señal de Vaxzevria® y úlcera de Lipschütz. En enero de 2022, el país ponente (Bélgica) concluyó que es necesario seguir evaluando esta señal, para lo cual se ha solicitado que el titular de la autorización de comercialización presente una revisión acumulada de todos los casos de úlcera vulvar (ensayos clínicos, postcomercialización y de la literatura), una revisión de la literatura y la discusión de un posible mecanismo, así como un análisis de casos observados frente a los esperados. Estos datos se presentarán a principios de marzo/2022.

2- Resultados del Programa de Notificación

Durante el año 2021 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV, un total de **9.583** casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos notificadas por profesionales sanitarios y ciudadanos, de los cuales **8.782 casos son acontecimientos adversos a vacunas Covid-19** y 801 casos son reacciones adversas a otros medicamentos (789 casos espontáneos y 12 casos recogidos a través de estudios específicos de seguridad).

Por su parte, la industria farmacéutica cargó en EudraVigilance 550 casos (280 casos espontáneos + 270 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 5 casos del Servicio MLM de EudraVigilance.

En total, durante el año 2021 han entrado en la base de datos FEDRA 10.138 casos de sospecha de reacciones adversas a medicamentos, producidos en la Comunidad Autónoma del País Vasco (Tabla 4).

Tabla 4. Procedencia y tipo de notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos ocurridas en la Comunidad Autónoma del País Vasco en 2021.

Procedencia y Tipo	Recibidas	Total nuevas
Casos espontáneos profesionales sanitarios/ciudadanos	9.571	9.571
Casos a vacunas Covid-19	8.782	
Casos a otros medicamentos	789	
Estudios profesionales sanitarios		12
MLM Servicio		5
Industria Farmacéutica		550
Total cargadas en FEDRA	-	10.138

A continuación, se describen por separado los casos de acontecimientos adversos asociados a las vacunas Covid-19 (8.782 casos) y los casos notificados a otros medicamentos (789 +12=801 casos).

2.1. DESCRIPCION DE LOS CASOS DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A VACUNAS COVID-19

Durante el año 2021 se han recibido **8.782 casos de acontecimientos adversos** asociados a las vacunas Covid-19, de las cuales 4.806 casos eran de la vacuna Pfizer/BioNTech, 2.045 casos de Moderna, 1.757 casos de la vacuna de AstraZeneca/U. Oxford y 201 de la vacuna Janssen.

Los 4.806 casos asociados a la vacuna Pfizer/BioNTech incluyen 8.043 acontecimientos adversos (un caso puede contener más de un acontecimiento adverso). Los 2.045 casos de Moderna incluyen 6.124 acontecimientos adversos. Los 1.757 casos de la vacuna AstraZeneca/U. Oxford incluyen 4.575 acontecimientos adversos y los 201 casos de la vacuna Janssen incluyen 493 acontecimientos adversos.

Hasta el 31/12/2021, la tasa de notificación de acontecimientos adversos por 1.000 dosis administradas en la CAV ha sido 2,1 (Tabla 5).

Tabla 5. Tasa de notificación de acontecimientos adversos (AA) por 1.000 dosis administradas hasta el 31 de diciembre/2021

VACUNA	Nº dosis administradas	Nº casos de AA recibidos	Nº de casos recibidos/1000 dosis administradas
Pfizer/BioNTech	2.732.378	4.806	1,8
Moderna	814.054	2.045	2,5
AstraZeneca/U. Oxford	478.706	1.757	3,7
Janssen	99.129	201	2,0
TOTAL	4.124.267	8.809*	2,1

*27 casos tuvieron acontecimientos adversos con pauta de vacunación heteróloga

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CASOS

De los 8.782 casos, 758 (8,6%) fueron graves. El 76,8% se produjeron en mujeres y 23,1% en hombres; el 55% ocurrieron en el grupo de edad de 18-49 años. El 87,6% de los casos se recuperaron. Las características de los casos se describen en la tabla 6.

Tabla 6. Características generales de los casos.

	Nº de casos (%)
Nº de casos notificados	N=8.782
Casos notificados por profesionales sanitarios	8.405
Casos notificados por Centros Sociosanitarios	272
Casos notificados por Consejo Sanitario	1.161
Casos notificados por ciudadanos	377
Sexo	
Femenino	6.742 (76,8)
Masculino	2.027 (23,1)
Desconocido	13 (0,1)
Grupos de edad	
≤12	17 (0,2)
13-17	45 (0,5)
18-49	4.833 (55,0)
50-64	2.865 (32,6)
65-74	385 (4,4)
75-84	319 (3,6)
≥85	310 (3,5)
Desconocido	8 (0,1)
Graves	758 (8,6)
Criterios de gravedad	
Enfermedad o síndrome medicamento significativo	551 (6,3)
Ingreso hospitalario	163 (1,9)
Mortal	34 (0,4)
Pone en peligro la vida	23 (0,3)
Discapacidad o invalidez significativa o persistente	10 (0,1)
Prolonga hospitalización	4 (0,05)
Desenlace	
Recuperado	7.691(87,6)
En recuperación	405 (4,6)
No recuperado	128 (1,5)
Mortal	34 (0,4)
Recuperado con secuelas	16 (0,2)
Desconocido	508 (5,8)

En relación a los 34 casos mortales, éstos afectaron de igual manera a hombres y mujeres, con una mediana de edad de 86 años. Además, la mayoría de estos casos se produjeron en el primer semestre del año, cuando se produjo la vacunación de los grupos más vulnerables. De manera que la mayoría de estas notificaciones correspondieron a pacientes de edad avanzada con enfermedades crónicas preexistentes que podrían ser una explicación causal independiente a la vacunación para este desenlace fatal.

ORIGEN DE LOS CASOS RECIBIDOS

El 52,6 % de los casos recibidos han sido notificados por médicos/as y el 39,8% por enfermería. En la figura 5 se observa la distribución completa.

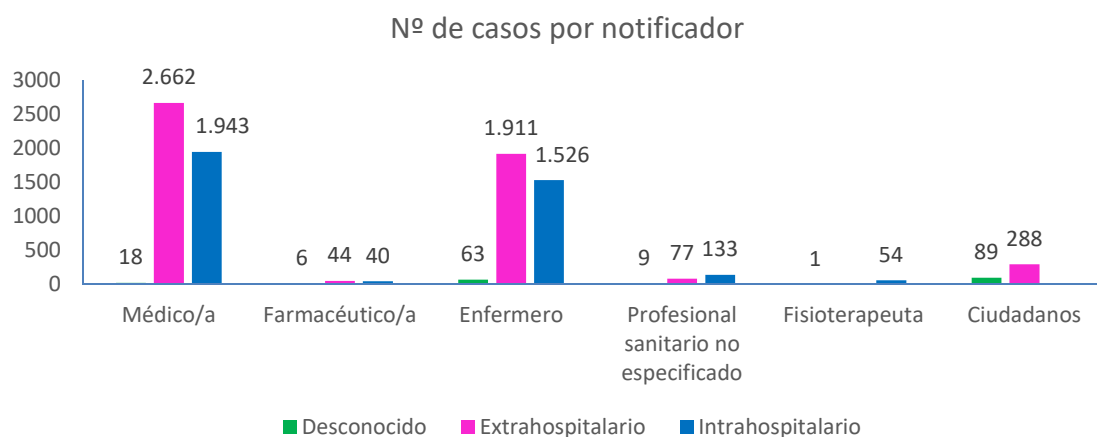


Figura 5. Distribución de los casos por tipo de notificador

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

Tabla 7. Nº de casos recibidos por OSI

	Nº casos
OSI ARABA	1.829
OSI ARABAKO ERRIOKA	218
OSI URIBE	261
OSI EZKERRALDEA-ENKARTERRI CRUCES	790
OSI BARAKALDO SESTAO	277
OSI BARRUALDE-GALDAKAO	1.140
OSI BILBAO BASURTO	923
OSI ALTO DEBA	81
OSI BAJO DEBA	79
OSI BIDASOA	55
OSI GOIERRI ALTO UROLA	320
OSI DONOSTIALDEA	363
OSI TOLOSALDEA	143
HOSPITAL SANTA MARINA	102
HOSPITAL GORLIZ	32
RED DE SALUD MENTAL	
ARABA	108
BIZKAIA	141
GIPUZKOA	-

DISTRIBUCION POR PROCEDENCIA

Tabla 8. Distribución de casos por procedencia

	Nº	Nº	%
CENTROS DE SALUD		3.163	35,8
HOSPITALES		3.698	41,9
Hospital Universitario Galdakao-Usansolo	510		
Servicio de Farmacia	10		
Hospital Universitario Basurto	687		
Hospital Alto Deba	40		
Hospital Universitario Donostia	75		
Hospital Universitario Cruces	565		
Hospital Universitario Araba	837		
Hospital Urduliz	104		
Hospital Zumarraga	228		

Hospital San Eloy	164		
Hospital Psiquiátrico de Araba	108		
Hospital Mendaro	36		
Hospital Gorliz	32		
Hospital Santa Marina	102		
Hospital Bidasoa	15		
Hospital Psiquiátrico Zamudio	130		
Hospital Psiquiátrico Zaldibar	11		
Hospital Leza	41		
Otros hospitales	13		
CENTROS SOCIOSANITARIOS	272	3,1	
CONSEJO SANITARIO	1.161	13,2	
OFICINAS DE FARMACIA	48	0,5	
AYUNTAMIENTO DONOSTIA	74	0,8	
AYUNTAMIENTO BILBAO	21	0,2	
CIUDADANOS (notificaRAM)	377	4,3	
Otras procedencias	15	0,2	
TOTAL	8.829*	100%	

*47 tarjetas notificadas a la vez por distintos Centros

Tasa de notificación de casos

A continuación (figura 6), se describe la tasa de notificación de casos espontáneos (x 100.000 habitantes) a vacunas Covid-19 de profesionales sanitarios y ciudadanos en la Red de Centros del Sistema español Farmacovigilancia (SEFV-H).

Es destacable que la Comunidad Autónoma Vasca haya sido la 3ª comunidad en tasa de notificación por 100.000 habitantes.

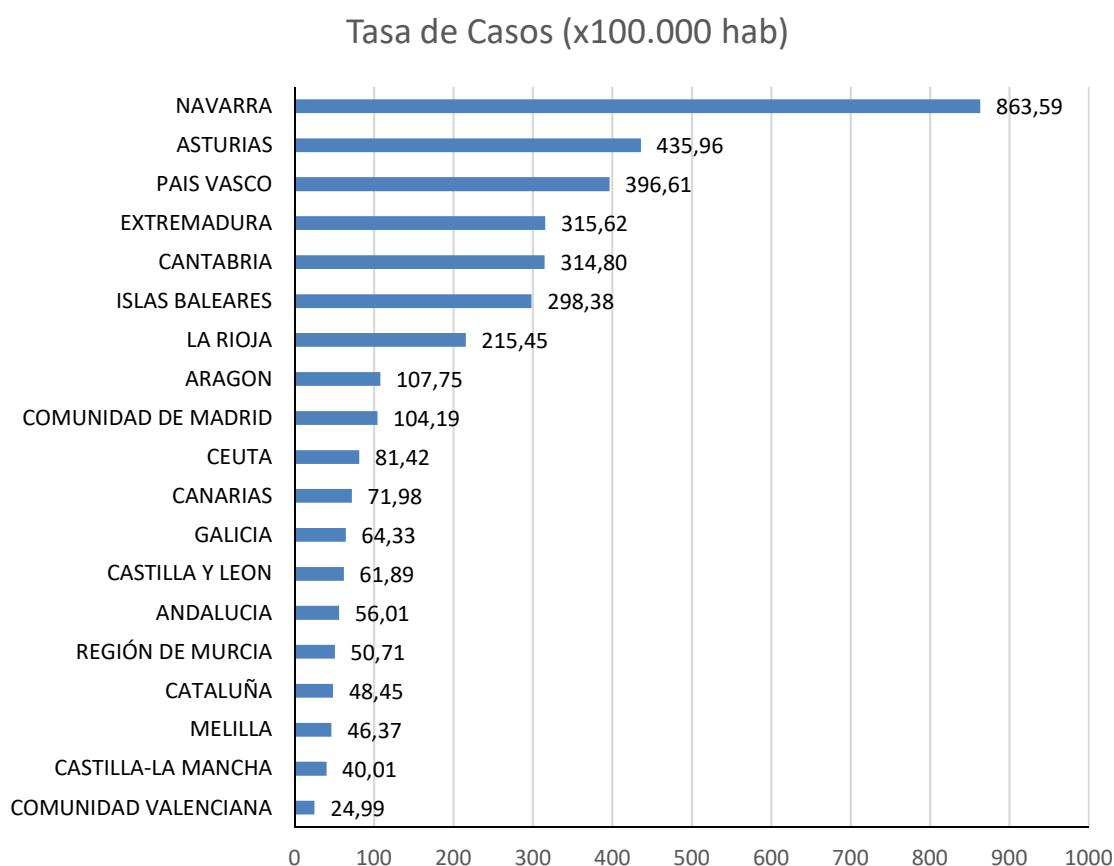


Figura 6. Tasa de notificación de casos espontáneos (x 100.000 habitantes) a vacunas Covid-19.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A LAS VACUNAS COVID-19

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 7):

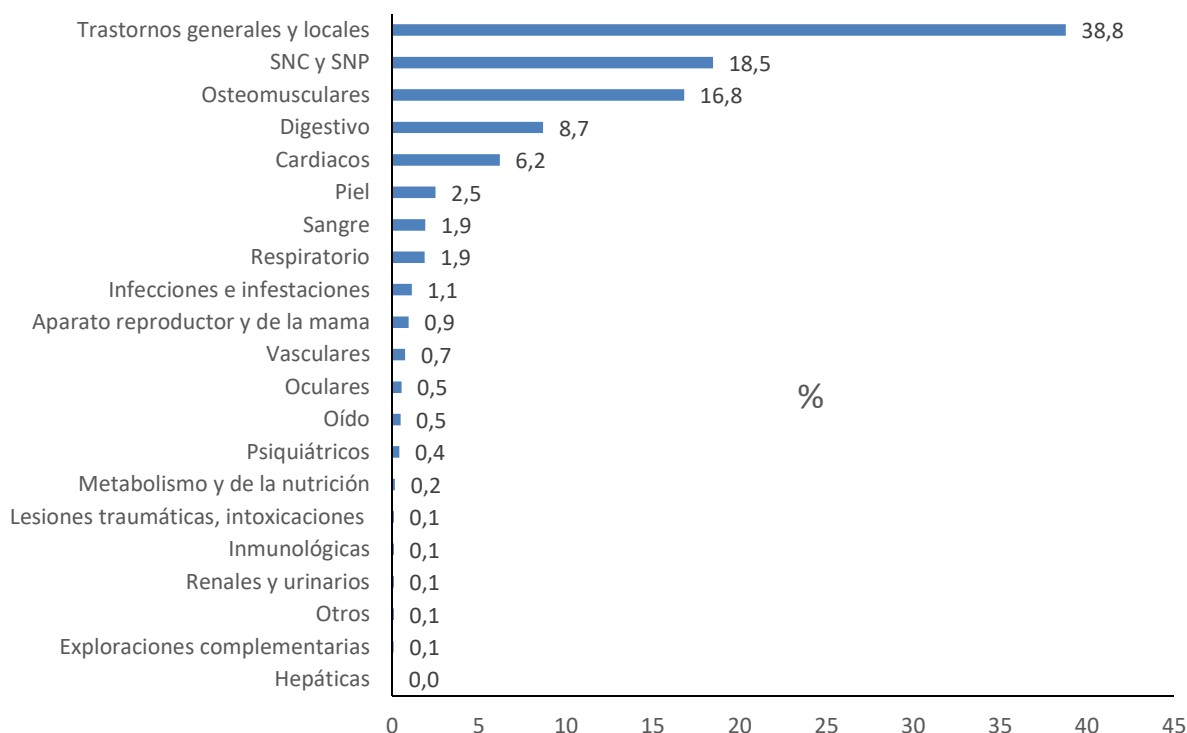


Figura 7. Distribución de los acontecimientos adversos a las vacunas Covid-19 por Organos/Sistemas, destacándose que 3 acumulan el mayor número: Trastornos generales y locales, SNC y SNP, y muscular.

Los acontecimientos adversos notificados más numerosos han sido (Tabla 9):

Tabla 9. Distribución de acontecimientos adversos a vacunas por PT

Termino PT*	Nº
Pirexia	4.968
Cefalea	2.935
Mialgia	2.446
Malestar	1.429
Dolor en la zona de vacunación	1.304
Astenia	827
Escalofríos	749
Náuseas	653
Linfadenopatía	567
Fatiga	552
Mareo	524
Artralgia	516
Diarrea	452

Vómitos	382
Trastorno de la regulación de la temperatura	309
Eritema en el lugar de inyección	218
Inflamación en la zona de vacunación	207
Dolor musculoesquelético	164
Parestesia	102

PT*: *Preferred Terms*, término preferente, de la terminología MedDRA.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS RELEVANTES A LAS VACUNAS COVID-19

MIOCARDIDIS Y PERICARDITIS

Hasta el 31 de diciembre/2021, se habían recibido en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco 11 casos de pericarditis, 2 casos de miocarditis y 2 casos de miopericarditis asociados a las vacunas Covid-19. De los 15 casos, 10 casos se relacionaban con la vacuna Pfizer/BioNTech, 4 con Moderna y 1 caso con la vacuna de AstraZeneca/U. Oxford. 10 eran hombres y la media de edad fue de 49,1 $\pm$ 21,5 años. Todos los casos se consideraron graves (7 casos requirieron ingreso hospitalario). En 9 pacientes ocurrió después de la 2ª dosis de la vacuna, en 5 después de la 1ª dosis y en un paciente después de la 3ª dosis. La latencia estaba comprendida entre 1 y 14 días, excepto un caso cuya latencia fue de 26 días. Todos los pacientes se recuperaron o estaban en proceso de recuperación en el momento de la notificación del caso.

PARALISIS FACIAL (PARALISIS DE BELL)

Hasta el 31 de diciembre/2021, se habían recibido en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco 16 casos de parálisis facial asociados a las vacunas frente a la Covid-19: vacuna Pfizer/BioNTech (12 casos), Moderna (1 caso), AstraZeneca/U. Oxford (1 caso), Janssen (1 caso). De los 16 casos, 8 eran mujeres y la media de edad fue 56,4 $\pm$ 17,2 años. La latencia estaba comprendida entre 1 y 34 días. En el 80% (12 pacientes) de los casos ocurrieron con la 1ª dosis. De los 12 pacientes que presentaron parálisis facial con la 1ª dosis, 8 recibieron la 2ª dosis: no reapareció la parálisis facial (en 5 pacientes), empeoró (1 paciente) y se desconoce en 2.

ACONTECIMIENTOS TROMBOEMBOLICOS CON TROMBOCITOPENIA

Hasta el 31 de diciembre/2021, se habían recibido en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco 5 casos de acontecimientos tromboembólicos con trombocitopenia: 3 casos con la vacuna Covid-19 de AstraZeneca/U. Oxford y 2 con la vacuna Janssen (ver Boletín nº 53, página 72-73).

SINDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Hasta el 31 de diciembre/2021, se habían recibido en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco 6 casos de Síndrome de Guillain-Barré: 4 casos asociados a la vacuna frente a la Covid-19 de AstraZeneca/U. Oxford, 1 caso con la vacuna de Janssen y 1 caso con la vacuna de Pfizer/BioNTech (ver Boletín nº 53, página 73).

REACCIONES ANAFILÁCTICAS

Hasta el 31 de diciembre/2021, se habían recibido en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco 9 casos de reacción anafiláctica: 7 casos con la vacuna de Pfizer/BioNTech y 2 casos con Moderna. La reacción ocurrió entre 2-20 minutos tras la administración de la vacuna, excepto en un caso que ocurrió 20 horas después. En todos los casos, el cuadro se resolvió en menos de 24 horas.

2.2 DESCRIPCION DE LOS CASOS DE REACCIONES ADVERSAS A OTROS MEDICAMENTOS (distintos a vacunas-Covid-19) PROCEDENTES DE PROFESIONALES SANITARIOS Y CIUDADANOS

Durante el año 2021, se han recibido **801 casos** (789 espontáneos y 12 procedentes de estudios) de sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos distintos a las vacunas Covid-19.

De los 801 casos, 440 casos procedían de Bizkaia, 245 casos de Gipuzkoa, 115 de Araba y 2 casos de origen desconocido (1 caso procedía a la vez de Araba y Bizkaia).

Tabla 10. Características generales de los casos

	Nº de casos (%) N=801 (%)
Sexo	
Femenino	500 (62,4)
Masculino	301 (37,6)
Grupos de edad	
≤12	33 (4,1)
13-17	6 (0,7)
18-49	198 (24,7)
50-64	222 (27,7)
65-74	156 (19,5)
75-84	130 (16,2)
≥85	54 (6,7)
Desconocido	2 (0,2)
Graves	257 (32,1)
Criterios de gravedad	
Enfermedad o síndrome medicamento significativo	180 (70)
Ingreso hospitalario	54 (21)
Prolonga hospitalización	14 (5,4)
Pone en peligro la vida	9 (3,5)
Discapacidad o invalidez significativa o persistente	5 (1,9)
Mortal	3 (1,2)
Anomalías o defectos congénitos	1 (0,4)
Desenlace	
Recuperado	622 (77,7)
En recuperación	77 (9,6)
No recuperado	26 (3,2)
Mortal	3 (0,4)
Recuperado con secuelas	3 (0,4)
Desconocido	70 (8,7)

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CASOS

En relación a los 3 casos mortales, estaban bien documentados, lo que permitió su evaluación, mediante el algoritmo oficial del Sistema Español de Farmacovigilancia (Aguirre&García, 2016), aunque esta evaluación no prueba o refuta la causalidad o cuantifica la contribución de un medicamento al desarrollo de la reacción adversa. Los casos fueron: tofacicitinib + prednisona – meningoencefalitis por herpes zoster, ciclofosfamida+doxorrubicina – isquemia intestinal, metamizol –exantema fijo.

Tabla 11. Distribución de casos por procedencia

	Nº	Nº	%
CENTROS DE SALUD		440	54,8
HOSPITALES		250	31,2
Hospital Universitario Galdakao-Usansolo	47		
Servicio de Farmacia	16		
Hospital Universitario Basurto	31		
Hospital Alto Deba	38		
Hospital Universitario Donostia	19		
Hospital Universitario Cruces	34		
Hospital Universitario Araba	35		
Hospital Urduliz	19		
Hospital Zumarraga	7		
Hospital San Eloy	2		
Hospital Gernika-Lumo	5		
Hospital Psiquiátrico de Araba	2		
Hospital Mendaro	6		
Hospital Gorliz	1		
Hospital Bidasoa	1		
Otros hospitales	3		
OFICINAS DE FARMACIA		26	3,2
OSATEK		36	4,5
CENTROS DE SALUD MENTAL		13	1,6
CIUDADANOS (notificaRAM)		34	4,2
Otras procedencias		4	0,5
TOTAL		803*	

*2 casos notificados a la vez por distintos Centros

Tabla 12. Origen de los casos recibidos según el tipo de notificador desde 2018

	Número de notificaciones, n (%)			
Profesión	2018	2019	2020	2021
Médicos de Asistencia Primaria	527 (47,2)	545 (57,9)	394 (45,2)	427 (53,0)
Médicos Especialistas	161 (14,4)*	188 (20,0)*	143 (16,4)*	159 (19,8)
Farmacéuticos de oficina de farmacia	12 (1,1)	25 (2,7)	42 (4,8)	26 (3,2)
Farmacéuticos hospitalarios	348 (31,2)**	135 (14,3)**	233 (26,7)**	104 (12,9)
Enfermería	45(4,0)	23 (2,4)	23 (2,6)	52 (6,5)
Ciudadanos (notificaRAM)	20 (1,8)	26 (2,8)	31 (3,6)	34 (4,2)
Otros	3 (0,3)	-	6 (0,7)	3 (0,4)
Total	1116 (100%)*	942 (100%)*	872 (100%)*	805 (100%)*

*se incluyen las procedentes de Osatek (24 en 2018, 34 en 2019, 27 en 2020 y 36 en 2021)

**incluyen las procedentes del Servicio de Farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo (230 en 2018, 91 en 2019, 125 en 2020 y 16 en 2021)

***6 TA (en 2018), 1 TA (en 2019), 1 TA (en 2020) y 4 TA (en 2021), notificadas a la vez por varios profesionales

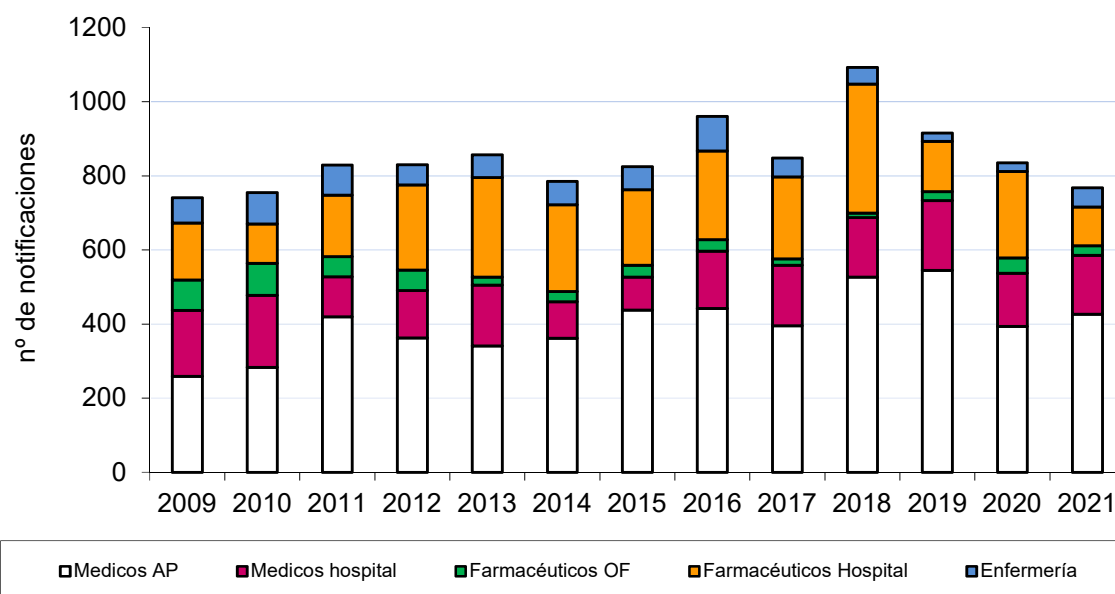


Figura 8. Nº de casos recibidos por tipo de profesional sanitario

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 9):

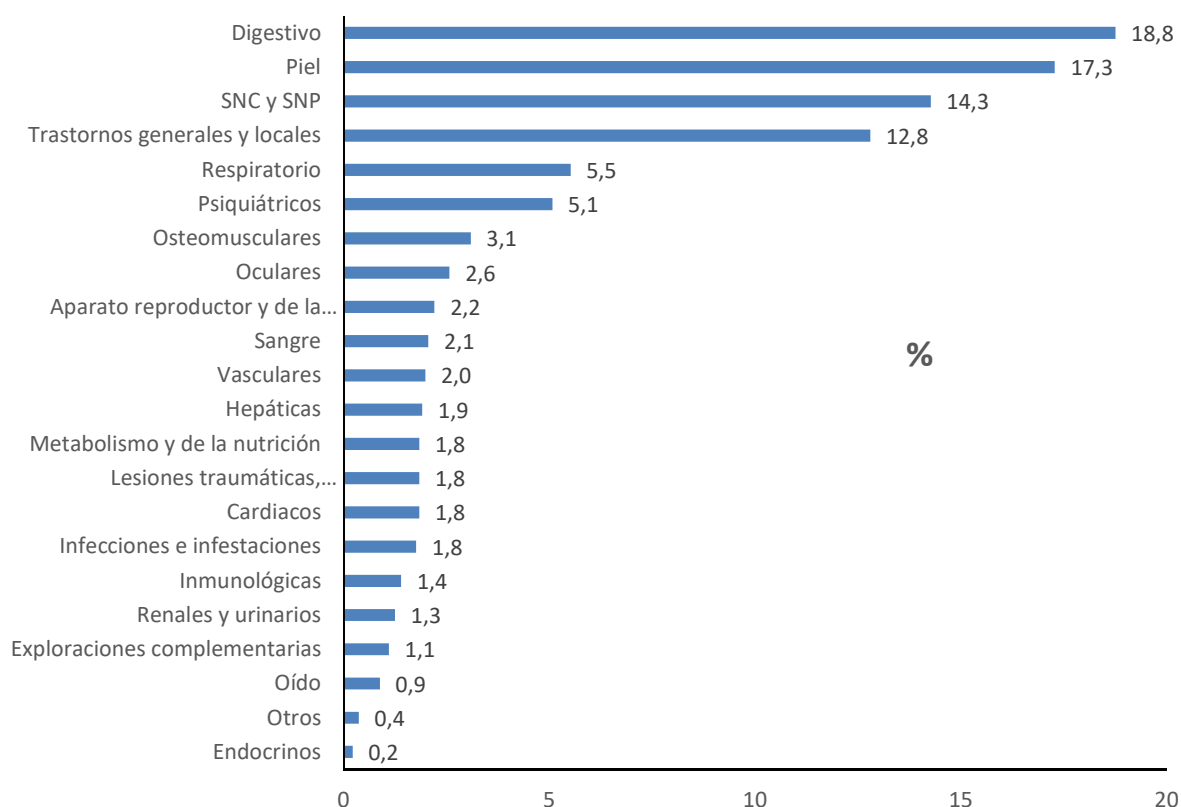


Figura 9. Distribución de las reacciones adversas del año 2021 por sistemas orgánicos, destacándose que cuatro acumulan el mayor número: digestivo, piel, SNC y SNP, y trastornos generales

Los 801 casos describían 1.360 reacciones adversas. Nótese que una notificación puede contener la descripción de varias reacciones adversas y diversos medicamentos.

REACCIONES MÁS NOTIFICADAS

Tabla 13. Reacciones más numerosas en cada aparato o sistema

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT, MedDRA)	Frecuencia
Digestivo	Náuseas y vómitos	92
	Diarrea (excl. infecciosa)	41
	Dolores gastrointestinales y abdominales	32
	Dispepsia	10
	Síntomas y signos gastrointestinales	17
	Estreñimiento	10
	Pancreatitis	5
Piel	Prurito	50
	Erupciones, sarpullido y exantemas	40
	Urticarias	42
	Eritema	31
	Angioedema	10
SNC Y SNP	Signos y síntomas neurológicos (mareo, pre-síncope)	72
	Cefaleas	33
	Alteraciones del nivel de conciencia	28
	Parestesias y disestesias	10
	Temblor (excluido congénito)	16
	Ataxia, trastorno del equilibrio	10
Trastornos generales	Trastornos asténicos	45
	Sensaciones y percepciones subjetivas (Sensación de calor, escalofríos)	11
	Edema	31
	Trastornos febriles	9
	Reacciones en la zona de vacunación	38
	Reacciones en la zona de inyección	12
Psiquiátricas	Alteraciones del inicio y mantenimiento del sueño	10
	Síntomas de ansiedad	9
	Alucinaciones (excluidas las relacionadas con el sueño)	9
	Confusión y desorientación	8
	Dependencia de drogas/toxicomanía	8
Respiratorio	Anormalidades de la respiración (disnea, depresión respiratoria)	19
	Tos y síntomas asociados	17

	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	23
	Neumonitis	7
	Trastornos nasales	3
Musculo-esquelético	Dolores musculares	21
	Trastornos tendinosos	6
	Debilidad muscular	3
	Artropatías reumatoideas	3
	Trastornos óseos NCOC	3
Oculares	Visión borrosa/diplopía	12
	Edema palpebral	4
	Irritación ocular/Hiperemia ocular	4
	Trastorno de la acomodación	2
Aparato reproductor y mama	Disfunción eréctil y trastornos de la eyaculación	9
	Menstruación y sangrado uterino NCOC	5
	Ginecomastia	5
	Eritema, prurito vaginal	3
Sangre	Linfadenopatía	9
	Neutropenias	5
	Trombocitopenias	5
	Anemias	3
Vasculares	Hipotensión	11
	Trastornos vasculares periféricos (rubefacción, eritromelalgia)	7
	Hipertensión	3
	Hemorragia	2
Trastornos hepatobiliares	Hipertransaminasemia	10
	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	8
	Colestasis e ictericia	5
Metabolismo y nutrición	Apetito disminuido	4
	Hipocalemia/hipercalemia	3
	Hiperglicemia/hipoglucemia	4
	Hiperuricemia/gota	3
Cardiacas	Trastornos de la frecuencia y ritmo (taquicardia, bradicardia)	13
	Síntomas y signos cardiacos NCOC (palpitaciones)	4
	Arritmias ventriculares y parada cardiaca	2
	Arritmias supraventriculares	2

MEDICAMENTOS MAS NOTIFICADOS

Se han notificado un total de 3.325 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 873 como sospechosos de estar asociados con las reacciones adversas. De ellos, los principios activos más frecuentes en las notificaciones fueron los siguientes:

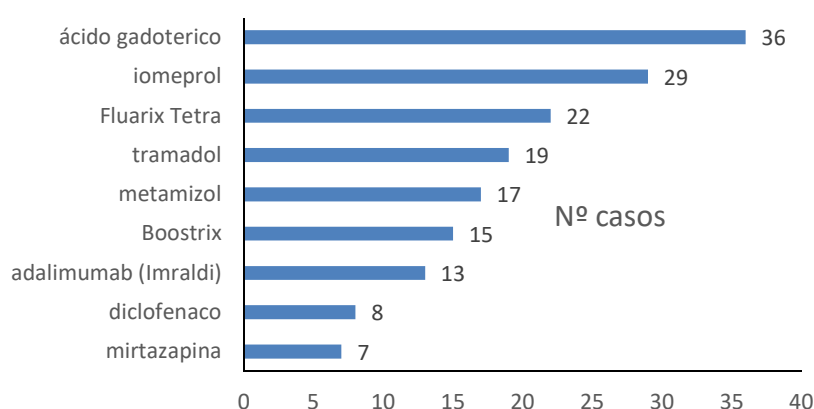


Figura 10. Medicamentos más notificados

MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL (▼)

En 81 casos (10,1%) 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, medicamentos biológicos autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011, medicamentos que se han autorizado de forma condicional o bajo circunstancias excepcionales y aquéllos para los que se requieren estudios adicionales sobre su seguridad. Los más frecuentes fueron:

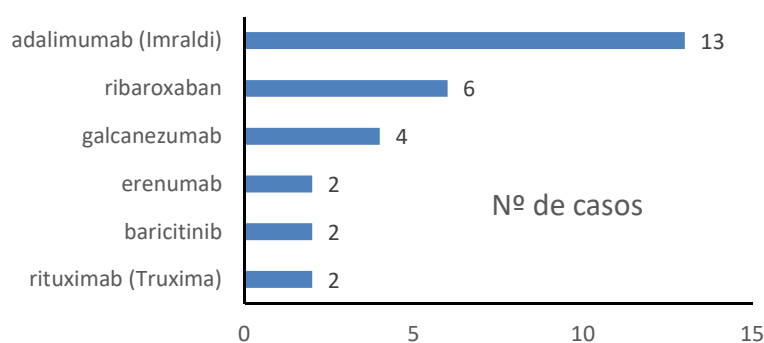


Figura 11. Nº de casos de medicamentos sujetos a seguimiento adicional

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

Tabla 14. Medicamentos sospechosos de acuerdo con la clasificación ATC

GRUPO TERAPEUTICO	nº	%
Sistema nervioso (N)	190	21,76
Analgésicos (N02)	76	
Psicofármacos (N05, N06)	75	
Antiepilépticos (N03)	21	
Antiparkinsonianos (N04)	5	
Antiinfecciosos y vacunas (J)	172	19,70
Antibacterianos de uso sistémico (J01)	96	
Vacunas (J07)	60	
Aparato Cardiovascular (C)	119	13,63
Sistema renina-angiotensina (C09)	46	
Hipolipemiantes (C10)	22	
Antineoplásicos e inmunomoduladores (L)	84	9,62
Antineoplásicos (L01)	44	
Inmunosupresores (L04)	32	
Medios de contraste (V08)	76	8,71
Aparato digestivo (A)	60	6,87
Sistema musculoesquelético (M)	58	6,64
Antiinflamatorios y antirreumáticos (M01)	38	
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	27	3,09
Aparato genitourinario (G)	23	2,63
Hormonas (H)	21	2,41
Aparato respiratorio (R)	15	1,72
Dermatológicos (D)	10	1,15
Organos de los sentidos (S)	9	1,03
Antiprotozoos, antihelmínticos (P)	2	0,23
Otros	7	0,80
Total	873	100

3. 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 nuestra Comunidad Autónoma, 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 Global, 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 2021 la Unidad de Farmacovigilancia recibió **10** incidentes con productos sanitarios. De ellos 2 se refirieron a lentes intraoculares y el resto a varios productos como: reservorio para drenajes, test de antígenos, etc. De todas las notificaciones, 3 fueron rechazadas por la AEMPS, 1 por no tratarse de un producto sanitario y 2 de ellas por no cumplir criterios para ser considerados incidentes.

Todos los incidentes se detallan en la Tabla 15.

Tabla 15. Incidentes con productos sanitarios notificados a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco en 2021

FECHA	NOTIFICADOR	TIPO PRODUCTO	NOMBRE COMERCIAL	OBSERVACIONES
23/04/2021	HOSPITAL QUIRON SALUD DONOSTIA	CIANOCRILATO PARA ABLACION VARICES	VENASEAL	
16/04/2021	CLINICA BAVIERA	LENTE INTRAOCULAR	OCULENIS MPLUS	
28/06/2021	CLINICA BAVIERA BILBAO	LENTE INTRAOCULAR	LENTIS MPLIS	
12/07/2021	OSI BARAKALDO- SESTAO	RESERVORIO PARA DRENAJES DE SILICONA DE 400CC	DRENAJE JACKSON PRATT	
29/11/2021		SENSOR FREESTYLE LIBRE 2	FREESTYLE LIBRE 2	
10/12/2021	OFICINA FARMACIA ANITUA	TEST ANTIGENOS COVID SALIVA	LONGSEE	
28/12/2021	HU CRUCES	BOMBAS DE INFUSION ELASTOMERICA	BOMBAS DE INFUSION ELASTOMERICA ACCUFUSER 5 ML/H (Volumen 300 ml)	
29/01/2021	HU ARABA	POTABILIZADOR DE AGUA	CDS DIÓXIDO DE CLORO 125ML 3.000 PPM	RECHAZADA
23/09/2021	CLÍNICA PRIVADA ENRIQUE ETXEBARRIA	PROTESIS MAMARIA ALLERGAN	NATRELLE PLUS RUGOSO	RECHAZADA
04/11/2021		CONTENEDOR PARA RECOGIDA DE MUESTRAS CLINICAS	CONTENEDOR DELTALAB	RECHAZADA

4. CONSULTAS TELEFÓNICAS

Tal y como se señalaba en la introducción de esta Memoria, una de las actividades de la Unidad consiste en la atención de consultas realizadas, frecuentemente a través del teléfono o mediante e-mail. Durante el año se han realizado 99 consultas a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla siguiente (Tabla 16) se recoge el nº de consultas a lo largo de los últimos 10 años:

Tabla 16. Consultas telefónicas recibidas por año (2012-2021)

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Consultas	71	89	62	61	66	71	56	63	55	99

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

Farmacéuticos	37	37%
Médicos	39	39%
Otros profesionales sanitarios	23	23%

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	69	70%
Farmacoterapia	16	16%
Otros	14	14%

La procedencia de las consultas telefónicas fue la siguiente:

Bizkaia	65	66%
Araba	14	14%
Gipuzkoa	15	15%
Otra	5	5%

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

5.- Producción científica

Artículos en revistas. Anexo III

García M, Lertxundi U, **Aguirre C**. Tramadol-induced hiccups: a case-noncase study in the European pharmacovigilance database. *Ther Adv Drug Saf*. 2021 Jun 17;12:20420986211021230. doi: 10.1177/20420986211021230-

Zazu L, Morera-Herreras T, **García M**, **Aguirre C**, Lertxundi U. Do cariprazine and brexpiprazole cause impulse control symptoms? A case/non-case study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021 Sep;50:107-111. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.05.001.

González-Romero N, Morillo Montañes V, Vicente Sánchez I, **García M**, **García M**. Úlceras de Lipschütz tras la Vacuna frente a la Covid-19 de AstraZeneca [Lipschütz Ulcers After the AstraZeneca COVID-19 Vaccine]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021 Aug 2. Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2021.07.004.

Comunicaciones a Congresos. Anexo IV

Prieto Blanco M, Millán Ortuondo E, Seguro Lazaro MB, Samper Ochotorena R, Parraza Diez N, Portu Zapiain JJ, Martinez Martinez C, Iribarren Loyarte JA, **Aguirre Gomez C**, Apiñaniz Fernandez De Larrinoa A. Tipología y tratamientos de pacientes ingresados PCR+ en Euskadi en la 1ª ola epidémica. 2º Congreso Nacional Multidisciplinar COVID 19 de las Sociedades Científicas de España. 12 al 16 de abril de 2021. Reunión virtual.

Chao-Seijo B, Alegria-Lertxundi I, de Pancorbo MM, Bujanda L, **Aguirre C**, Fernández FJ, Polo F, Portillo I, Palencia-Madrid L, Etxezarraga MC, Saiz A, Segues NM, Portugal V, Barrero M, Rocandio AM, Arroyo-Izaga M. 24ª Reunión Anual. Asociación Española de Gastroenterología. 1 al 4 de junio de 2021. Reunión Virtual.

ANEXOS

ANEXO I

Descripción de los casos procedentes de la industria farmacéutica

DESCRIPCION DE LOS CASOS DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Durante el año 2021, la Industria farmacéutica cargó en EudraVigilance 550 casos procedentes del País Vasco y 5 casos de MLM. De los 555, 285 son casos espontáneos y 270 son casos procedentes de estudios (Figura 12).

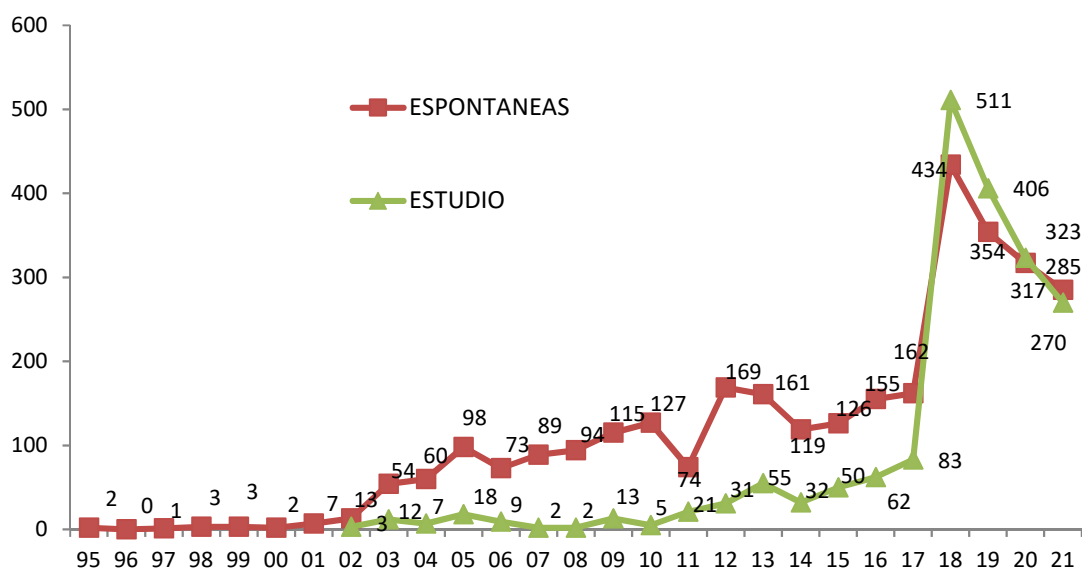


Figura 12. Evolución del número de casos (espontáneos y de estudios) recibidos de la industria farmacéutica en la base de datos FEDRA por año

Número de seguimientos

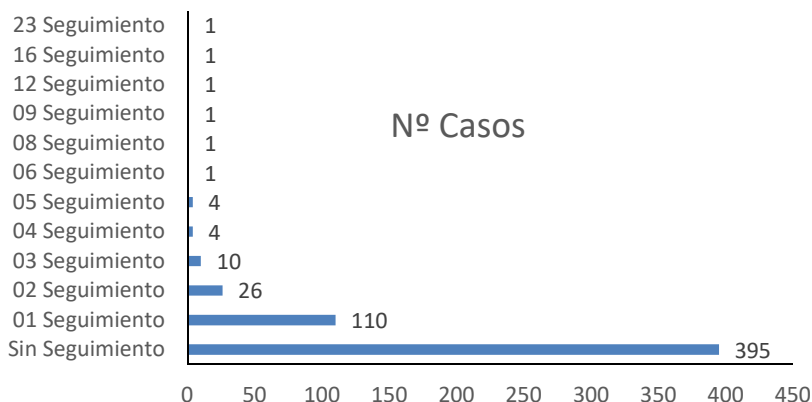


Figura 13. Número de casos de la industria farmacéutica por número de seguimientos

➤ **Contribución al SEFV-H**

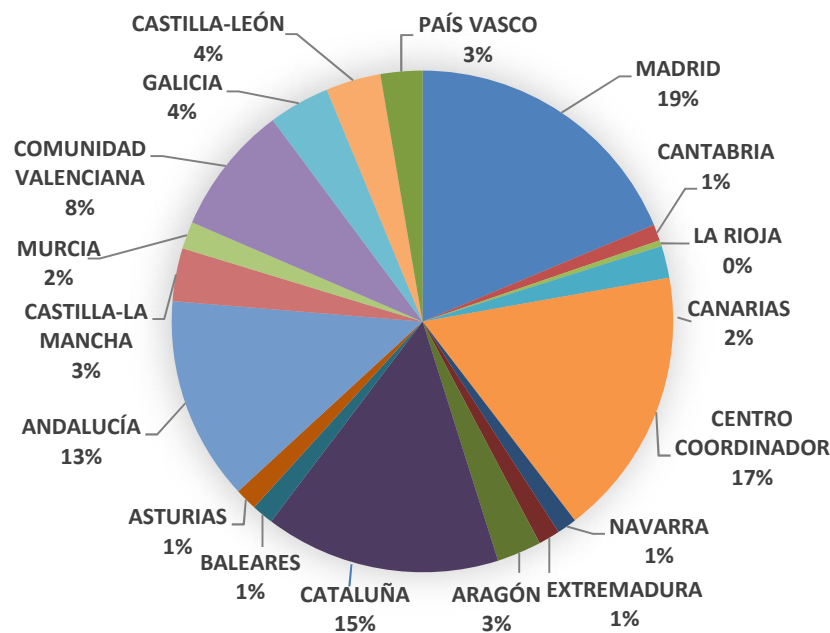


Figura 14. Contribución de cada Comunidad Autónoma al SEFV-H en los casos procedentes de la industria farmacéutica o MLM

➤ **Tipo de notificador**

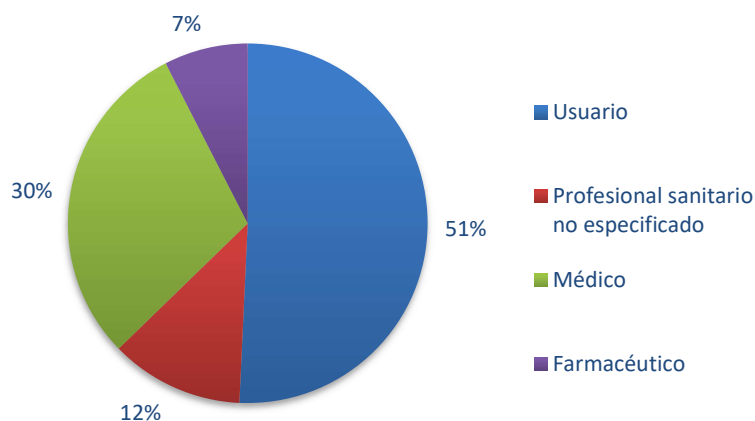


Figura 15. Porcentaje de casos por Tipo de notificador

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

Los 555 casos fueron automáticos.

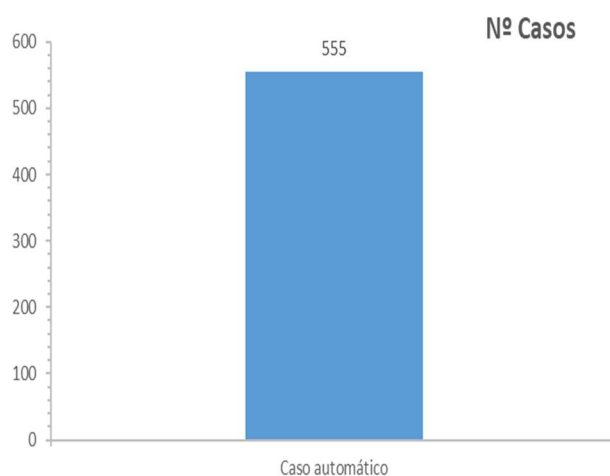


Figura 16. Distribución de los casos por tipo de cualificación

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

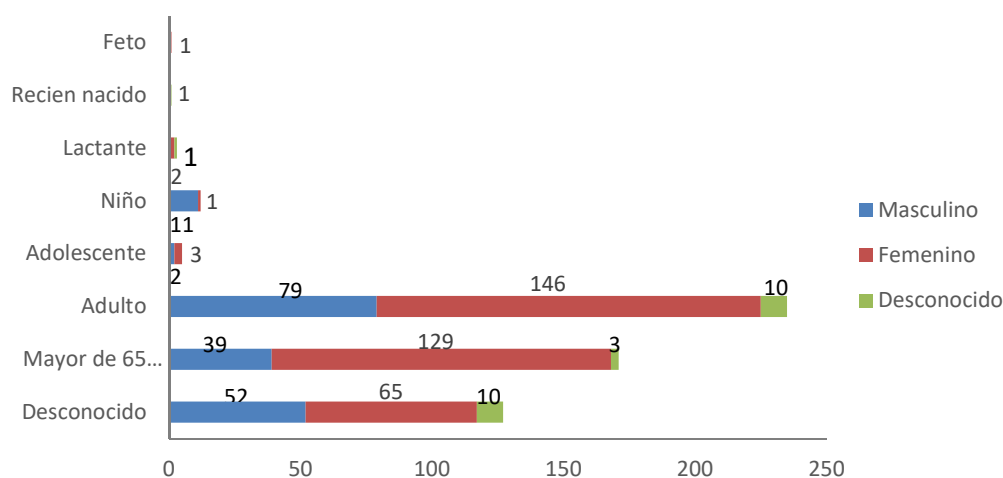


Figura 17. Distribución de los casos por grupo de edad y sexo

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

De los 555 casos, 175 (26,8%) fueron graves y 380 (73,2%) no graves.

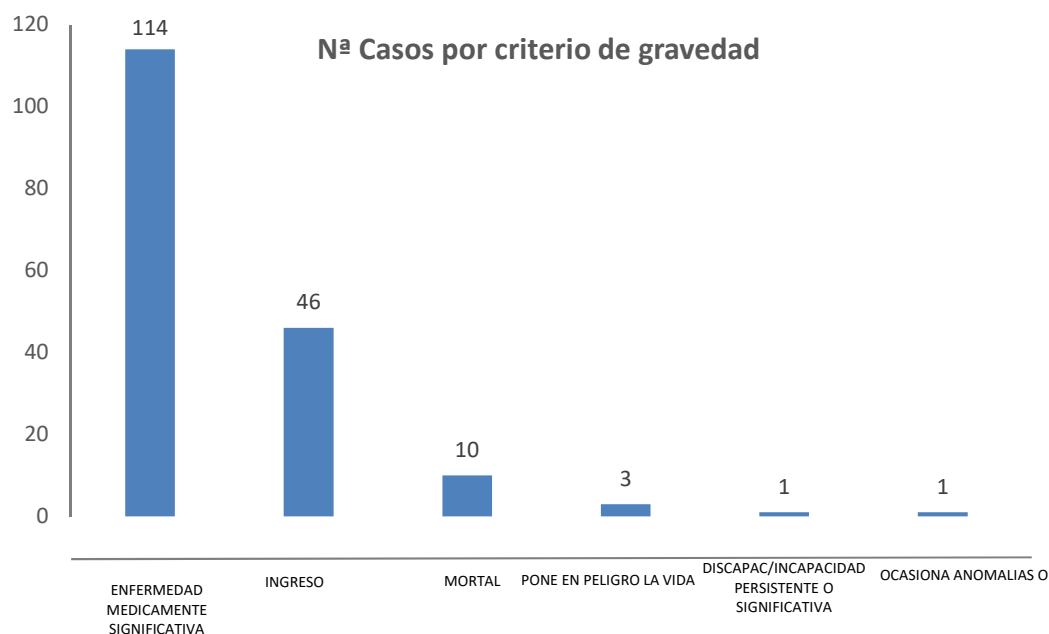


Figura 18. Número de casos por criterio de gravedad

➤ **Casos por desenlace global**

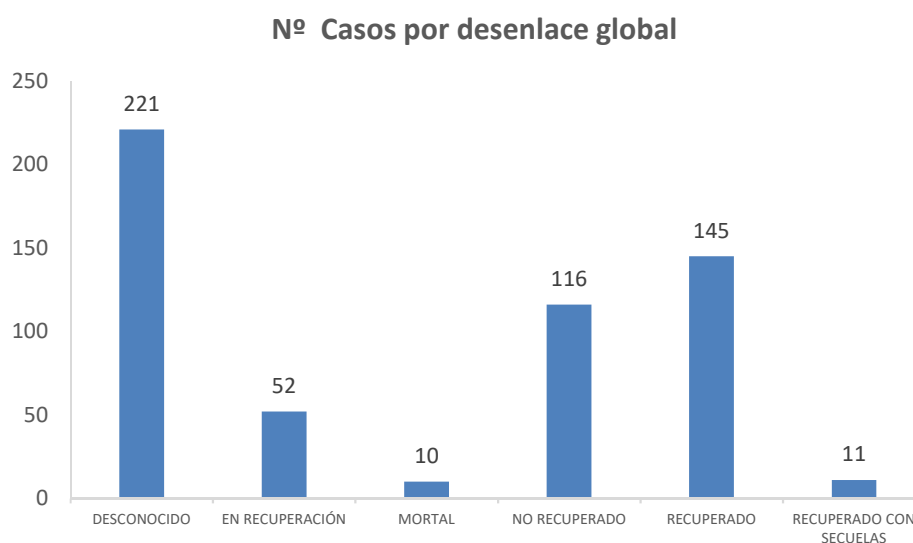


Figura 19. Distribución de los casos por desenlace global

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



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

ANEXO II

Boletines de Farmacovigilancia

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 52

B U L E T I N A

Berrogeita hamabigarren alea. 2021eko maiatza. Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitatea

AURKIBIDEA

1 ESKER ONA

2. COVID-19AREN AURKAKO TXERTOEI LOTURIKO KONTRAKO GERTAERAK

- PFIZER/BIONTECH (Comirnaty®)
- COVID-19 VACCINE MODERNA
- ASTRAZENECA/OXFORD (Vaxzevria®)

ESKER ONA

2020ko abenduaren 27an COVID-19aren aurkako txertaketari ekin zitzaionean, inoiz ez bezalako egoera batean zegoen medikamentuen segurtasunaren zaintza. Pandemiak eragindako presioaren ondorioz, oso azkar agertu ziren erabilgarriak izan litezkeen txertoak, saiakuntzak egin ziren pazienteekin, EMAk presaka onartu zituen (baina baldintza guztiak beteta), banatu, eta jarri egin ziren. Aurrekoa kontuan hartuta, funtsezkoa zen baimenaren osteko segurtasun-informazioa izatea, eta, horretarako, txertoei loturiko kontrako gertaerak (KG) jakinarazteko eskatu zitzairen profesional guztiei.

Gure autonomia-erkidegoan, *erantzuna apartekoa izan da*. Erresuma Batuan, profesionalen erantzun onena izan duen herrialdeetako bat, COVID-19aren aurkako txertoei loturiko KGen jakinarazpen-tasa emandako 1.000 dosiko 3-6 kasukoa izan da. Euskal Autonomia Erkidegoan (EAE), emandako 1.000 dosiko 7,1 kasukoa izan da.

Hori dela-eta, lehenik eta behin, eskerrak eman nahi dizkiegu KGen berri eman duten profesional sanitarioei eta herritarrei. Banaka erantzutea zen gure nahia, orain arte egin izan dugun bezala, baina, kasu-kopurua dela-eta, ezinezkoa egin zaigu.

Txertaketa egoitza soziosanitarioetan hasi zen (egoiliarrek eta profesionalak). Haien jakinarazpenak jasotzeko, Osakidetza aukera eman zien bertako profesionalak (medikuei eta erizainei) Farmakozainketarekin kontsulta ez-presentzialak egiteko. Haien erantzuna bikaina izan zen hasieratik, eta 273 kasu jaso ziren. Kasu horiek guztiak Osabide Globalen erantzun ziren, bilakaera-orri batean, Farmakozainketako Espainiako Sistemaren FEDRA datu-basean esleitutako jakinara-

zpen-zenbakia eta txertoaren eta KGren kausalitateari buruzko iruzkin bat erantsita.

Otsailaren hasieran ospitaleetako eta lehen mailako arretako zentroetako profesional sanitarioen txertaketari ekin zitzaion, eta prebentzioko oinarritzko unitateetako profesionalak hartu zuten jakinarazpenak egiteko ardura; hain zuzen ere, horiengana jotzen zuten profesionalak txertoaren osteko KGen berri ematera. Berririo azpimarratu behar dugu erantzuna apartekoa izan zela, eta 3.008 kasu jaso zirela.

Martxoan, Osakidetza kanpoko langileak txertatzen hasi ziren (irakasleak, suhiltzaileak, zentro sanitario pribatu etako profesionalak, eta abar), eta udaletako, zentro pribatu etako eta beste erakunde batzuetako lan-osasuneko profesionalak arduratu ziren kasuak jakinarazteaz. Jakinarazpenak notificaram.es webgunearen bitartez iristen ziren Farmakozainketako Unitatera.

Gainera, herritar askok, txertoa jarri ondoren KGrik izan bazuten, beren medikuari, Prebentzioko Oinarritzko Unitateari edo auzoko farmazia-bulegoari jakinarazi, eta beraiek edo aipatutako profesionalak jakinarazten zituzten notificaram.es webgunearen bitartez.

Emaitzak gure gaitasuna gainditu du, eta kasu larriak lehenestera behartu gaitu. Jendeak sarritan ahazten du jakin arazlearen eta agentzia-arautzailearen (AEMPS edo EMA) artean dauden pertsonen kasu bakoitzean emandako informazio guztia letra- eta zenbaki-kode bihurtzen dutela, egindako miaketen informazioa eta kasu larri bakoitzaren azalpena barne, eta datu-base batean (FEDRA) kargatzen dutela, ondoren EudraVigilance-ra bidaltzeko.

EAEko Farmakozainketako Unitateak txertoen KGen 4.682 kasu jaso ditu, apirilaren 18ra arte:

- Zentro soziosanitarioetatik, 273 kanpo-konsulta jaso eta erantzun dira.
- Prebentzioko oinarrizko unitateetatik, 3.008 kasu jaso dira.
- Osasun-zentroetatik, 818 kasu jaso dira.
- Larrialdiak Koordinatzeko Zentrotik, 332 kasu jaso dira.
- notificaram.es webgunearen bitartez, 251 kasu jaso dira.
- Guztira, 42 kontsultari erantzun diegu, telefonoz zein posta elektronikoko bidez, eta gehienak txertoei buruzkoak izan dira: kontraindikazioen inguruko zalantzak, lehenengo

dosiak KGak eraginez gero bigarren dosia hartu behar den, txertoa kontraindikatzeara eragin dezaketen egoera bereziak edo gaixotasun konkomitanteak, eta abar.

Buletin honetan xeheago deskribatuko da informazioa, eta zifren bidez laburbilduko da: txerto bakoitzari dagozkion KGen profil orokor bat aurkeztuko da, baita kontrako gertaera interesgarriak ere (KGI).

Azkenik, bereziki txerto baten inguruan zarata mediatikoa sortu bada ere, esan daiteke eman diren txerto guztien onura eta arriskuen balantzea positiboa dela. Jakinarazitako kasuak segurtasun-profila zehazten eta arriskuak kuantifikatzen laguntzen ari dira. PRAC batzordeak (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) txertoak ebaluatu ondoren sortutako informazio guztia txerto bakoitzaren fitxa teknikoan sartu da.

COVID-19AREN AURKAKO TXERTOEI LOTURIKO KONTRAKO GERTAERAK

Funtsezkoa da kontuan izatea kontrako gertaerak (KG) txertoa eman ondoren gertatzen diren osasun-arazoak direla baina ez dituztela zertan txertoek eragin; izan ere, besterik gabe aldi berean gertatu diren edo txertoa jartzearekin lotuta dauden osasun-arazoak izan daitezke.

Hori dela-eta, txertoen farmakozainketan, OMEren arabera, txertoak eragindako edo azkartutako kontrako gertaerak jakinarazteaz gain, txertoa jartzearekin lotutako erreakzioak (erantzun basobagala, antsietatea, eta abar), immunizazio-prozesuko akatsekin lotutakoak (akatsak txertoa prestatzean edo ematean), txertoaren kalitatearekin lotutakoak eta aldi berean gertatzen diren kontrako egoerak (txertoa eman ondoren gertatzen diren baina beste kausa batek eragin dituen

gaixotasunak) jakinarazi behar dira.

Garrantzitsua da adieraztea bat-bateko jakinarazpenen datuak ezin direla erabili kontrako efektuen tasa kalkulatzeko edota txertoen segurtasun-profilak alderatzeko, jakinarazpenean faktore askok eragiten dute-eta.

2021eko apirilaren 18an, txertaketa-kanpaina hasi zenetik, COVID-19aren aurkako txertoen kontrako gertaeren **4.682 kasu** jaso ziren EAEko Farmakozainketako Unitatean; horietatik, 2.966 kasu Pfizer/BioNTech txertoari zegozkion, 941, Moderna txertoari, eta 775, AstraZeneca/Oxford txertoari. Guztira 657.147 dosi eman dira. EAEn emandako 1.000 dosiko jaso diren kontrako gertaeren jakinarazpen-tasa 7,1 izan da (1. taula).

1. taula. Kontrako gertaeren (KG) jakinarazpen-tasa, emandako 1.000 dosiko.

TXERTOAK	Emandako dosi kop.	Jasotako KGen kasu kop.	Jasotako kasu kop./ emandako 1.000 dosi
Pfizer/BioNTech	440.629	2.966	6,7
Moderna	45.373	941	20,7
AstraZeneca/Oxford	171.145	775	4,5
GUZTIRA	657.147	4.682	7,1

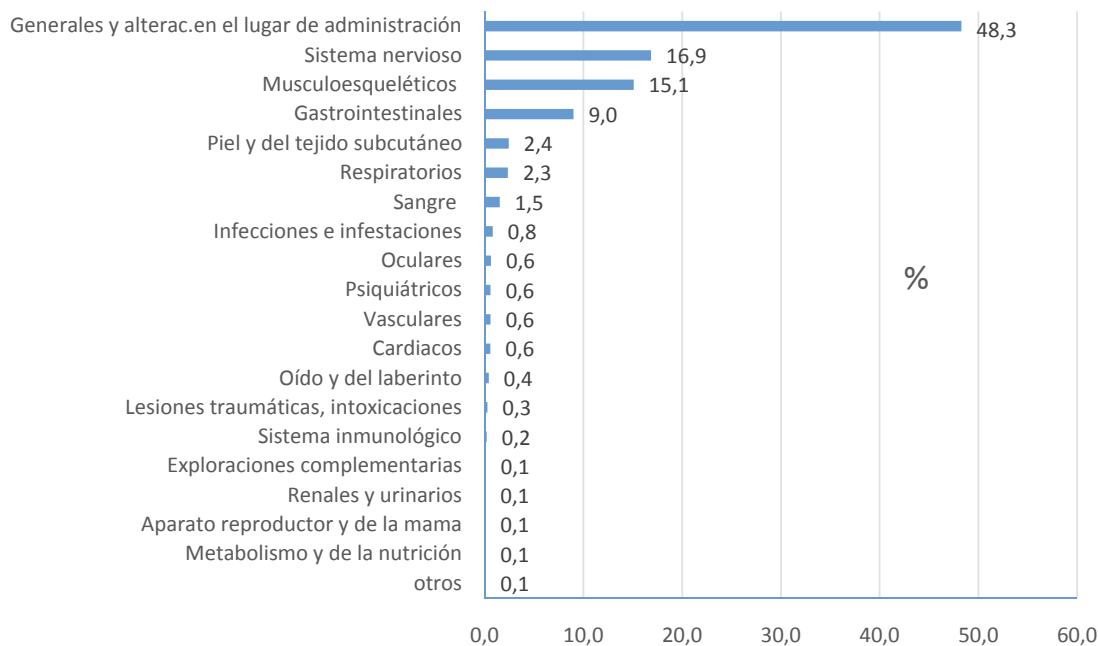
Pfizer/BioNTech txertoaren kontrako gertaeren 2.966 kasuetatik, 1.745 aztertu dira; Moderna txertoaren 941 kasue-

tatik, 250, eta AstraZeneca/Oxford txertoaren 775 kasuetatik, 342. Aipatu behar da kasu larri guztiak aztertu direla.

PFIZER/BIONTECH (Comirnaty®) TXERTOARI LOTURIKO KONTRAKO GERTAEREN DESKRIBAPENA

Aztertu diren 1.745 kasuek 4.391 kontrako gertaera dituzte (kasu batek kontrako gertaera bat baino gehiago izan dezake). Bestalde, 1.745 kasuetatik, **166 (% 9,5) larriak izan dira**; % 84,9 emakumeak dira, eta % 85,1, helduak.

Honako hauek dira nahasmendu ohikoenak, organoaren/ sistemaren arabera: nahasmendu orokorrak eta alterazioak injekzioaren gunean, nerbio-sisteman, sistema muskuloeskeletikoan eta sistema gastrointestinallean (1. irudia).



1. irudia. COVID-19aren aurkako Pfizer/BioNTech txertoari loturiko kontrako gertaeren banaketa, organoaren/sistemaren arabera

ERREAKTOGENIZITATE-ERREAKZIOAK: erreakzio horiek txertoaren propietatearekin lotuta daude, ondorio kaltegarriak sortzen baititu gehiegizko erantzun immunologiko moduan. Efektu horiek honela bana daitezke: efektu lokalak (injekzioaren lekuan erreakzioa izatea, hala nola mina, gorritzea eta hantura) eta efektu sistemikoak (sukarra, nekea, buruko mina, hotzikarak, gorakoak, beherakoa, giharretako mina, artikulazioetako mina). Adin handiagoa erreaktogenizitate-gertaeren maiztasun pixka bat txikiagoarekin lotu zen. Iragankorrak eta itzulgarriak dira, eta, eskuarki, 2-4 egunetan desagertzen dira. Oro har, erreaktogenizitatea txertoa eman eta berehala agertzen da; eskuarki, lehen 7 egunetan.

Bestalde, 1.745 kasuetatik, 1.504 (% 86,2) erreaktogenizitate-erreakzioen bat duten kasuak dira (guztira 4.014 erreaktogenizitate-erreakzio aurkitu dira). Haietatik, 1.282 kasu (% 85,4) emakumeak ziren. Batez besteko adina 50,6 urte izan zen ($\pm 17,6$).

Honako hauek izan ziren erreakzio ohikoenak: pirexia (% 21), zefalea (% 13,5), mialgia (% 11,2), mina injekzioaren gunean (% 7,4) eta ondoez orokorra (% 5,9). Erreakzioen batez besteko iraupena 2,8 egun izan zen ($\pm 1,5$).

KONTRAKO GERTAERA INTERESGARRIAK (KGI) (Comirnaty®)

ERREAKZIO ANAFILAKTIKOAK: Erreakzio anafilaktikoaren 4 kasu jaso dira, *Brighton Collaboration* erakundeak ezarritako definizioaren arabera (1). Erreakzioa txertoa eman eta 15-25 minutura gertatu zen. 4 kasuetan, 24 or-

duan baino gutxiagoan konpondu zen koadroa. Paziente bakar batek ere ez zeukan medikamentuekiko edo elikagaiekiko alergiaren aurrekaririk.

Estatu Batuetako *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) zentroen arabera, emandako milioi bat dosiko, 11,1 anafilaxia-kasu daude. Europa mailan, eskuragarri dauden datuekin oraindik ezin da tasarik zehaztu (2).

AURPEGIKO PARALISIA: Aurpegi-paralisiaren 2 kasu jaso dira. Paralisiak txertoaren bigarren dosia eman eta 20 egunera eta lehen dosia eman eta 7 egunera gertatu ziren. Pazienteak prednisonarekin tratatu ziren, eta, jakinarazpeneren unean, sendatzen ari ziren.

KONBULTSIOAK: zazpi kasu jakinarazi dira: krisi tonikokloniko orokortua (1), mugimendu tonikoklonikoak (1), absentsia-krisia (1), krisi epileptikoa (1), krisi partziala (2) eta krisi konbultsiboa (1). Lau kasu emakumeak ziren. Zazpi kasutatik, hiruk epilepsia-aurrekariak zituzten. Batez besteko adina 62,3 urte zen ($\pm 22,5$). Lau pazienteren kasuan, lehenengo dosiaren ondoren gertatu ziren, eta beste hiru retan, bigarren dosiaren ondoren. Latentzia 15 minutu eta 16 egun artekoa zen (2. taula). Hiru kasutan (1, 4 eta 5 kasuak) ezin da baztertu txertoak eragina izan zuela konbultsioen sorreran.

Pfizer/BioNTech txertoa merkaturatu aurreko saiakuntza klinikoetan ez zen konbultsiorik hauteman. Merkaturatu osteko jarraipenean jakinarazi dira kasuak, baina orain arte ez da kausalitate-erlaziorik ezarri.

2. taula. Pfizer/BioNTech txertoarekin izandako konbultsio-kasuen deskribapena.

Kasua	Sexua/ Adina	Aurrekari garrantzitsuak	Kontrako gertaera (KG)	KG agertu arteko denbora	COVID-19	Ondorioa	Oharrak
1	82/G	Diabetes mellitusa, alzheimerra	Krisi toniko- kloniko orokortua	48 ordu	PCR (-)	sendatua	-
2	53/E	Esklerosi anizkoitza, bularretako minbizia, mioklonoa	Mugimendu toniko- klonikoak	15 minutu	PCR (-)	sendatua	Esklerosiaren balizko pseudoagerraldiaren testuinguruan
3	71/G	Krisi partzial konplexuak, absentzia-krisiak	Absentzia- krisia	36 egun	PCR (-)	sendatua	-
4	47/E	Aurrekaririk gabe	Krisi epileptikoak	12 egun	PCR (-)	sendatua	Garezurreko OTA, aurkikuntza garrantzitsurik gabe
5	86/E	Hipertentsio arteriala, obesitatea, depresioa, narriadura kognitiboa	Krisi epileptiko partzial konplexua	5 egun	PCR (+); seguruenik hondarrak dira, COVID- 19a izan zuelako 2020ko azaroan; antigorputzen serologia (+)	hilda	Krisi epileptikoak, oinarrizko egitura- lesiorik gabe
6	23/E	Sinkopeak, konorte- galerarekin	Balizko krisi partziala	2 egun	PCR (-)	sendatua	EEG luzea: muga normalen barruan
7	74/E	Hondar-iktusa Epilepsia baskularra	Krisi konbultsiboa	16 egun	PCR (-)	sendatua	-

ZOSTER HERPESA: Zoster herpesaren 5 kasu jakinarazi dira. Lau kasu emakumeak ziren. Pazienteek 44 eta 79 urte artean zituzten. Bi paziente sendatu ziren, eta beste bi sendatzen ari dira, baina ez dugu bestearen berri. Latentzia 1 eta 21 egun artekoa zen. Hiru kasutan, lehen dosiaren ostean agertu zen zoster herpesa, eta, beste bi kasuetan, bigarren dosiaren ostean.

Behaketa-azterlan batek Pfizer/BioNTech txertoaren segurtasuna ebaluatu zuen, bai gaixotasun inflamatorio erreumatiko autoimmune egonkorren taldean (n=491), bai kontrol-taldean (n=99); lehenengoan, zoster herpesaren % 1,2ko prebalentzia aurkitu zuen (n=6), eta, bigarrenean, bat ere ez. Paziente guztiek, batek izan ezik, zoster herpesa izan zuten lehen dosiaren ostean (3).

BIHOTZEKO ARRITMIAK: 17 kasu jakinarazi dira (12 larri). 12 kasu larrien artean, 8 kasutan beste gertaera larri batzuekin lotuta ez dauden arritmia-gertakariak zeuden: takikardia (3 kasu), takikardia sinusala (2), fibrilazio aurikularra (1), ezkerreko adarraren blokeoa (1) eta bradikardia (1). Bost kasu emakumeak ziren. Bi pazienteek aurrekari kardiobaskularrak zituzten. Pazienteek 26 eta 95 urte artean zituzten. Latentzia 5 minutu eta 7 egun artekoa izan zen.

GERTAERA ENBOLIKOAK ETA TRONBOTIKOAK: Hamaka kasu jakinarazi dira: iktus iskemikoa (3), miokardioko infartu akutua (3), zain basilarreko tronbosi benoso sakona (1), istripu zerebrobaskularra (1), biriketako tronboenbolismoa + zain popliteoko tronbosi benoso sakona (1), kokapen zehaztu-

gabeko gaixotasun zerebrobaskular akutua (1), arteria mesenterikoaren tronbosi (1). Guztira, 11 kasuetatik, 7 emakumeak ziren, eta batez besteko adina 84,8 urte zen ($\pm$ 16,1).

Miokardioko infartu akutuen 3 kasuetatik, lehenengo kasuan, baso bakarreko ateromatosi koronarioa ikusten da kateterismoan (estenosia, % 98); bigarren kasuan, birbaskularizatzeko aukera baztertzeko da, pazientearen adina dela eta (91 urte), eta, hirugarren kasuan, bi arrisku-faktore daude (tabakoa eta ahoko kontrazeptiboak hartzea), eta kateterismoan tronbo bat ikusten da, ateroma-plakarik gabe.

Biriketako tronboenbolismoaren kasua eboluzio luzeko (zenbait hilabete) tronbosi benoso sakon batek eragin zuen, ziurrenik, pazientearen mugikortasun txikiaren ondorioz.

Tronbosi mesenterikoaren kasuan, pazientearen aurrekariak eta medikuaren irizpen klinikoa kontuan hartuta, iritzi zen txertoarekin zerikusirik ez zuen azalpen bat zegoela.

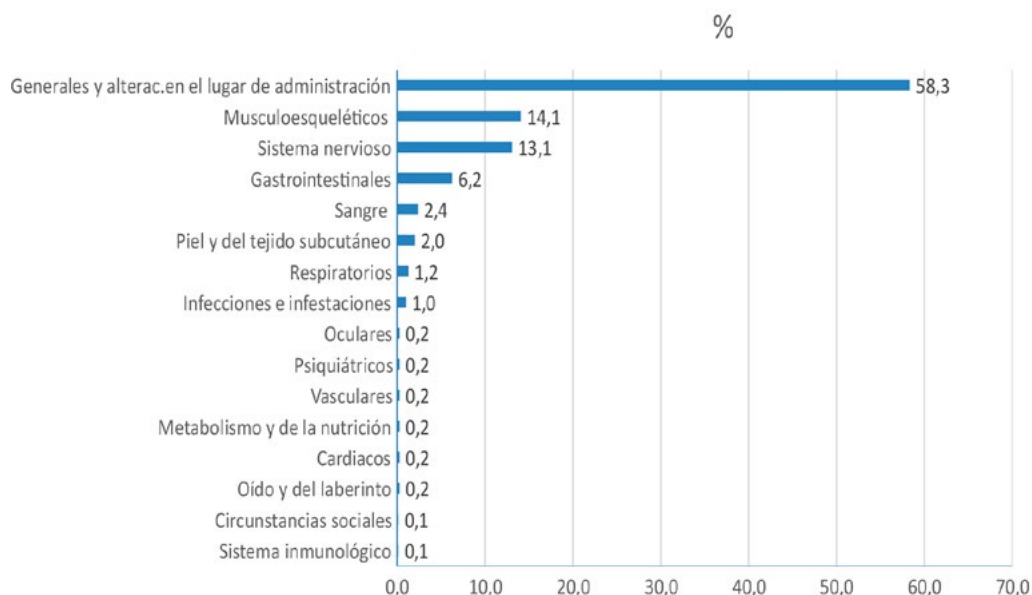
Istripu zerebrobaskularren kasuetan, paziente guztiek zituzten arrisku kardiobaskularreko faktoreak (adin handia, obesitatea, hipertentsio arteriala, fibrilazio aurikularra, kardiopatia hipertentsiboa, eta abar). Kausalitate-analisan aurrekari horiek kontuan hartuta, iritzi zen txertoarekin zerikusirik ez zuen beste azalpen bat zegoela.

Laburbilduz, kasuak aztertu ondoren eta eskuragarri dagoen informazioarekin, ez dago irizpiderik susmatzeko txertoak lotura duela gertaera horiekin.

MODERNA COVID-19AREN AURKAKO TXERTOARI LOTURIKO KONTRAKO GERTAEREN DESKRIBAPENA

Aztertu diren 250 kasuek 804 kontrako gertaera dituzte. 250 kasuetatik, **12 (% 4,8) larriak izan dira**. Kasuen % 88,4 emakumeak dira, eta % 99,2, helduak.

Honako hauek dira nahasmendu ohikoenak: nahasmendu orokorrak eta alterazioak injekzioaren gunean, sistema muskuloeskeletikoan, nerbio-sisteman eta sistema gastrointestinalean (2. irudia).



2. irudia. COVID-19aren aurkako Moderna txertoari loturiko kontrako gertaeren banaketa, organoaren/sistemaren arabera

ERREAKTOGENIZITATE-ERREAKZIOAK: 250 kasuetatik, 231 (% 92,4) erreaktogenizitate-erreakzioen bat duten kasuak dira (guztira 779 erreaktogenizitate-erreakzio aurkitu dira). 207 kasu (% 89,6) emakumeak ziren. Batez besteko adina 42,6 urte izan zen ($\pm 17,6$). Honako hauek dira erreakzio ohikoenak: pirexia (% 18,5), mina injezioaren gunean (% 11,4), zefalea (% 10,9) eta mialgia (% 10,5). Erreakzioen batez besteko iraupena 3,1 egun izan zen ($\pm 1,7$).

AURPEGIKO PARALISIA: 26 urteko gizon baten aurpegiko paralisia jakinarazi zen, Moderna txertoaren lehenengo

dosia eman eta 3 egunera. Ez zuen aurrekari mediko interesgarririk. Ez daukagu ondorioaren berri.

KONBULTSIOAK: Ez da kasurik jaso.

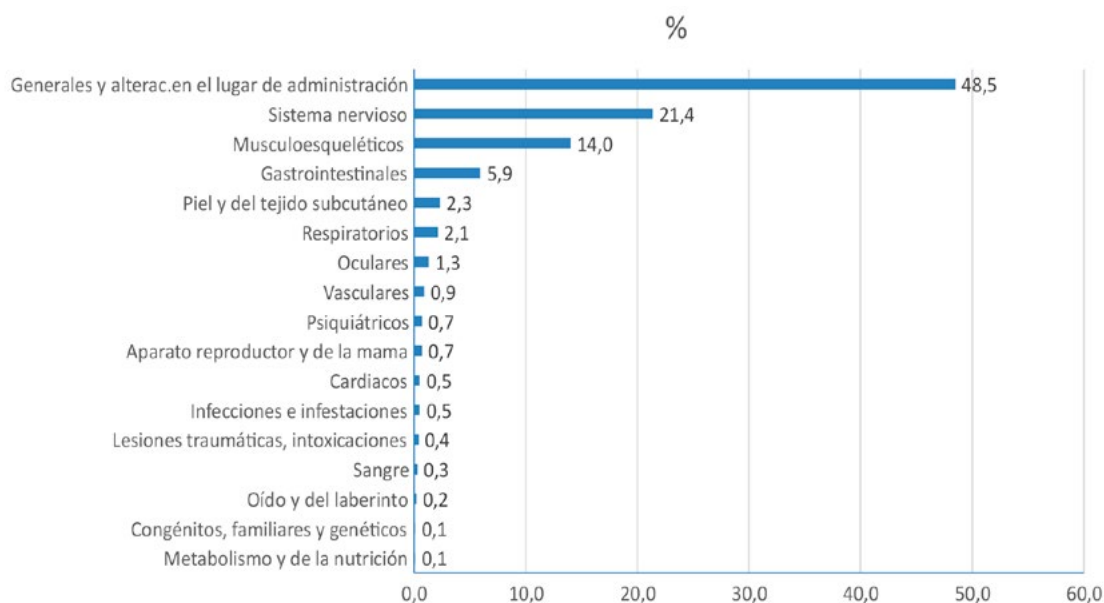
BIHOTZEKO ARRITMIAK. 43 urteko emakume baten takikardia-kasu bat jaso da. Aurrekari kardiobaskularrik gabe. Txertoaren bigarren dosia eman eta hurrengo egunean, dardara orokorrak eta takikardia sinusala izan zituen (152 t/m). Kausalitate-ebaluazioan ezin da baztertu txertoak eragina izan zuela.

GERTAERA ENBOLIKOAK ETA TRONBOTIKOAK: Ez da kasurik jaso.

ASTRAZENECA/OXFORD (Vaxzevria®) TXERTOARI LOTURIKO KONTRAKO GERTAEREN DESKTRIBAPENA

Aztartu diren **342 kasuek 992** kontrako gertaera dituzte. 342 kasuetatik, **61 (% 17,8) larriak izan dira**. Kasuen % 71,8 emakumeak dira, eta % 99,7, helduak.

Honako hauek dira nahasmendu ohikoenak: nahasmendu orokorrak eta alderazioak injezioaren gunean, nerbio-sistemari, sistema muskuloeskeletikoari eta sistema gastrointestinalari (3. irudia).



3. irudia. COVID-19aren aurkako AstraZeneca/Oxford txertoari loturiko kontrako gertaeren banaketa, organoaren/sistemaren arabera

Honako hauek izan dira gehien jakinarazi diren kontrako gertaerak: pirexia (% 23,5), zefalea (% 14,7), mialgia (% 10,2), ondoez orokorra (% 6,1), hotzikarak (% 5,0) eta mina injezioaren gunean (% 4,2).

GERTAERA ENBOLIKOAK ETA TRONBOTIKOAK

Aztertutako 342 kasuetatik, 7 jakinarazi dira: miokardioko infartu akutua (3 kasu), bikietako zainetako tronbosi benoso sakona (1), biriketako tronboenbolismoa (1), azaleko tronboflebitisa (1), zain popliteoko tronbosi benoso sakona (1) (3. taula).

Miokardioko infartu akutuari 3 kasuei dagokienez, 2 kasutan, estenosi koronario larria agertu zuen kateterismoak,

ateroma-plaka konplexuagatik eta tronboarekin, eta, hirugarren kasuan, koronarioaren oklusioa stenten posizioan, miokardioko infartu akutuari aurrekariak zituen paziente batengan. Bikietako zainetako tronbosi benoso sakonaren kasuan eta biriketako tronboenbolismoaren kasuan, pazienteek biriketako enbolismoaren aurrekariak zituzten, tronbosi benoso sakonarekin. Iritzi da bost kasuak ez daudela txertoarekin lotuta, eta beste azalpen bat egon daitekeela.

Gainerako bi kasuetan (azaleko tronboflebitisa eta zain popliteoko tronbosi benoso sakona), pazienteek ez zuten aurrekari tronbotikorik. Iritzi da kasu horiek, beharbada, txertoarekin lotuta daudela.

3. taula. AstraZeneca txertoarekin izandako gertaera enboliko eta tronboenbolikoen deskribapena.

Kasua	Sexua/ Adina	Aurrekari medikoak	Farmako konkomitanteak	Kontrako gertaera	KG agertu arteko denbora	Miaketak	Ondorioa
1	47/G	HTA, dislipidemia	-	Miokardioko infartu akutua	7 ordu	Kateterismoa: EAK ateromatosoa eta estenosi larria (% 99), plaka konplexuagatik eta tronboarekin	sendatua
2	62/G	HTA, hiperkolesterolemia, epilepsia	Omeprazol, triflusal, losartan, fenobarbital, mirabegron	Miokardioko infartu akutua	4 egun	Kateterismoa: AK medialaren ateromatosia, estenosiarekin (% 100)	sendatua
3	64/G	MIA birbaskularizatua, larruazalaren bidez	Pantoprazol, tikagrelor Atorbastatina/ ramipril/AAS	Miokardioko infartu akutua	12 ordu	Kateterismoa: EAK, maila distalean okluitua, stenten posizioan	sendatua
4	51/G	Tronbosi benoso sakona, biriketako tronboenbolismoa	Duloxetina, lansoprazol Flutikasona/ salmeterol	Bikietako zainetako tronbosi benoso sakona	19 egun		sendatua
5	56/G	Tronbosi benoso sakona, biriketako tronboenbolismoa	Ramipril	Aldebiko biriketako tronboenbolismoa	5 ordu		sendatua
6	62/E	-	-	Beheko gorputz- adarraren azaleko tronboflebitisa	2 egun		sendatua
7	32/E	-	-	Zain popliteoko tronbosi benoso sakona	12 egun		sendatua

2021eko martxoaren 29ra arte eskuragarri zegoen ebidentzia guztia kontuan hartuta, PRAC batzordeak ondorioztatu zuen lotura egon daitekeela AstraZeneca/Oxford txertoaren eta tronbosi-kasu oso arraro batzuen artean (tronbosi benosoak toki ezohikoetan, hala nola garuneko sinu benosoetan eta zain esplanknikoetan, eta tronbosi arteriala). Kontrako ondorio horiek oso arraroak diren arren, jakinarazitako kasuen kopurua biztanleria orokorrean ikusten dena baino handiagoa da. Kasu gehienak txertoa eman eta 14 egunera gertatu ziren, eta, batez ere, 60 urtetik beherako emakumeen artean. Eskuragarri dauden datuetan oinarrituta, ez da arrisku-faktorerik identifikatu. (4).

2021eko apirilaren 4ra arte, 34 milioi lagunek jaso zuten Vaxzevria® txertoa EB/EEEn eta Erresuma Batuan, eta kasu hauek jakinarazi ziren: garuneko sinu benosoetako 169 tronbosi eta zain esplanknikoetako 53 tronbosi (5).

Bestalde, kontuan izan behar da COVID-19a sarritan lotzen dela konplikazio tronbotikoekin. 102 azterlan (64.503 paziente) biltzen zituen metaanlisi berri batean, COVID-19arekin lotutako tronboenbolismo benosoaren maiztasuna % 14,7koa izan zen (% 95 KT % 12,1-17,6), eta tronbosi arterialarena, % 3,9koa (% 95KT % 2,0-3,0) (6).

ONDORIOAK

Hiru txertoen kasuan, jakinarazitako kontrako gertaera gehienak espero daitezkeenak dira, eta, gainera, ez dira larriak; bereziki, erreaktogenizitate-efektua eta txertoaren osteko ondorio orokorrak dira (sukarra, zefalea, ondoez orokorra, eta abar), eta, beste txerto batzuekin gertatzen den bezala, maizago gertatzen dira heldu gazteen artean.

Jasotako jakinarazpenei esker, merkaturatu aurreko saiakuntza klinikoko kontrako gertaeren profila

egiaztatzeaz gain, txertoen fitxa teknikoak aldatu ahal izan dira, antzemandako gertaera berriak gehituta.

Comirnaty® txertoaren fitxa teknikoan beherakoa (> % 10) eta gorakoak (> % 1) sartu dira. Gainera, PRAC batzordeak eskatu du hipersentikortasun-erreakzio hauek sartzea fitxa teknikoan: larruazaleko erupzioa eta azkura (100 lagunetik 1

baino gutxiago), urtikaria eta angioedema (1.000 lagunetik 1 baino gutxiago).

Vaxzevria® txertoaren fitxa teknikoak eguneratu da; tronbozitopenia ohiko kontrako efektuen artean sartu da (> % 1), eta tronbosia tronbozitopeniarekin, kontrako efektu oso ezohiko gisa (<1/10.000).

- (1) Rüggeberg, J.U. et al. Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group (2007). Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 25(31), 5675-84. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.02.064.
- (2) https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-28-january-2021_en.pdf
- (3) Furer, V., Zisman, D., Kibari, A., Rimar, D., Paran, Y., Elkayam, O. (2021eko apirilak 12) Herpes zoster following BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series. *Rheumatology* (Oxford). doi: 10.1093/rheumatology/keab345.

- (4) https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-14-april-2021_en.pdf
- (5) <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
- (6) Tan, B.K., Mainbourg, S., Friggeri, A., Bertoletti, L., Douplat, M., Dargaud, Y., Grange, C., Lobbes, H., Provencher, S., Lega, J.C. (2021eko otsailak 23). Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax*. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215383.

MAE ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

Bideo hauetan azaltzen da Osabide Globalen medikamentuen 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 jakinaraz diezaiokezu **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEARI**
Telefono-zenbakia: 94 400 7070 • Faxe: 94 400 7103
Helbide elektronikoa: farmacovigilancia@osakidetza.eus



Osakidetza

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

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

EUSKO JAURLARITZA



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 cincuenta y dos. Mayo 2021. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1 AGRADECIMIENTO

2. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LAS VACUNAS COVID-19

- PFIZER/BIONTECH (Comirnaty®),
- COVID-19 VACCINE MODERNA
- ASTRAZENECA /U. OXFORD (Vaxzevria®)

AGRADECIMIENTO

Cuando comenzó la vacunación frente a COVID-19 el 27 de diciembre de 2020 nos encontrábamos ante una situación inédita en la vigilancia de la seguridad de los medicamentos. La presión producida por la pandemia había generado en tiempo record el descubrimiento de vacunas potencialmente útiles, su ensayo en pacientes, su aprobación temporal por la EMA de forma acelerada, aunque cumpliendo todos los requisitos, su distribución y su administración. Teniendo en cuenta lo anterior era fundamental disponer de información de seguridad postautorización y para ello se hizo un llamamiento a todos los profesionales para que notificaran los acontecimientos adversos a las vacunas (AA).

La respuesta en nuestra Comunidad Autónoma ha sido extraordinaria. El Reino Unido que se considera uno de los países con mejor respuesta de los profesionales, ha tenido una tasa de notificación de AA a las vacunas frente a la Covid-19 de 3-6 casos por 1.000 dosis administradas. En la Comunidad Autónoma Vasca (CAV) ha sido de 7,1 casos por 1.000 dosis administradas.

Por ello, en primer lugar, queremos dar las gracias a todos, profesionales sanitarios y ciudadanos, que han notificado y a los cuales, debido al volumen de casos, ha sido imposible responder individualmente, como ha sido nuestro hábito hasta ahora y hubiera sido nuestro deseo.

La vacunación comenzó en las residencias sociosanitarias (residentes y profesionales). Para recibir sus notificaciones Osakidetza habilitó que dichos profesionales (medicina y enfermería) crearan consultas no-presenciales a Farmacovigilancia. Su respuesta fue desde el principio magnífica y se recibieron **273** casos. Todos ellos fueron contestados en Osabide Global, en un Evolutivo, incorporando el nº de noti-

ficación asignado en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia y un Comentario respecto a la causalidad de la relación vacuna – AA.

A primeros de febrero comenzó la vacunación a los profesionales sanitarios de hospitales y centros de atención primaria, tomando el relevo notificador los profesionales de las Unidades Básicas de Prevención (UBP), a las que acudieron los profesionales a comunicar AA tras la vacunación. Nuevamente subrayar que la respuesta fue extraordinaria, recibéndose 3.008 casos.

En marzo se comenzó a vacunar a personal externo a Osakidetza (profesores, bomberos, profesionales de centros sanitarios privados etc.) y se incorporaron a la notificación profesionales de Salud Laboral de algunas instituciones como los Ayuntamientos o de los centros privados. Su notificación ha llegado a la Unidad de Farmacovigilancia mediante la web notificaram.es.

Además de lo anterior, muchos ciudadanos, al sufrir AA tras la vacuna, independientemente de contárselo a su médico, a su UBP o a la oficina de farmacia de su barrio, ellos mismos o dichos profesionales, lo comunicaron a través de web notificaram.es.

El resultado ha desbordado nuestra capacidad y obligado a priorizar la carga de los casos graves. Frecuentemente se olvida que entre el notificador y la Agencia Reguladora (AEMPS o EMA) existen personas que transforman toda la información suministrada en cada caso en códigos de letras y nºs, junto con información de las exploraciones realizadas y un narrativo de cada caso grave y que la cargan en una base de datos (FEDRA) para su envío a Eudravigilance.

La Unidad de Farmacovigilancia de la CAV ha recibido, hasta el 18 de abril, 4.682 casos de AA a las vacunas:

- Se han recibido y respondido 273 consultas externas desde los centros sociosanitarios.
- Se han recibido 3.008 casos desde las Unidades Básicas de Prevención.
- Se han recibido 818 casos desde Centros de Salud.
- Se han recibido 332 casos desde el Centro de Coordinación de Emergencias.
- Se han recibido 251 casos a través de la web notificaram.es
- Se ha respondido a 42 consultas telefónicas o mediante e-mail, mayoritariamente referidas a vacunas, relativas

a dudas respecto a contraindicaciones, administración de 2ª dosis tras AA con la 1ª, enfermedades concomitantes o situaciones especiales que podrían contraindicar la vacunación etc.

En este boletín se describe con más detalle la información, globalmente resumida en las cifras: se presenta un perfil general de AA a cada vacuna y los AA de especial interés AEI).

Finalmente, a pesar del ruido mediático producido, sobre todo con alguna de las vacunas, se puede afirmar que todas las vacunas administradas tienen un balance beneficio/riesgo positivo. Los casos comunicados están ayudando a definir su perfil de seguridad y a cuantificar los riesgos. Toda la información generada tras su evaluación por el PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) se ha incorporado a la ficha técnica de cada vacuna.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A LAS VACUNAS COVID-19

Es esencial tener presente que un acontecimiento adverso (AA) es cualquier problema de salud que ocurre después de la vacunación, sin que necesariamente tenga que estar ocasionado por la vacuna, ya que puede tratarse de problemas médicos que coinciden en el tiempo o que estén relacionados con el propio acto de la vacunación.

Por este motivo, en la farmacovigilancia de las vacunas, de acuerdo con la OMS, la notificación de acontecimientos adversos incluye además de las causadas o precipitadas por la vacuna, las reacciones relacionadas con la vacunación (respuesta vaso-vagal, ansiedad, etc.), las relacionadas con errores durante la inmunización (errores en la preparación/administración de la vacuna), las relacionadas con la calidad de la vacuna y los acontecimientos adversos coincidentes (enfermedades que coinciden temporalmente con la vacuna pero cuya causa es otra).

Es importante señalar que los datos de notificación espontánea no pueden ser utilizados para calcular tasa de reacciones adversas o para comparar perfiles de seguridad entre las vacunas, ya que influyen muchos factores en esta notificación.

A fecha de 18 de abril de 2021, en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAV y desde el inicio de la campaña de vacunación, se habían recibido **4.682 casos** de acontecimientos adversos a las vacunas Covid-19, de las cuales 2.966 casos eran de la vacuna Pfizer/BioNTech, 941 casos de Moderna y 775 casos de la vacuna de AstraZeneca/U. Oxford. Además, el nº total de dosis administradas ha sido 657.147. La tasa de notificación de acontecimientos adversos recibidos por 1.000 dosis administradas en la CAV ha sido 7,1 (tabla 1).

Tabla 1. Tasa de notificación de acontecimientos adversos (AA) por 1.000 dosis administradas.

VACUNA	Nº dosis administradas	Nº casos de AA recibidos	Nº de casos recibidos/ 1.000 dosis administradas
Pfizer/BioNTech	440.629	2.966	6,7
Moderna	45.373	941	20,7
AstraZeneca/U. Oxford	171.145	775	4,5
TOTAL	657.147	4.682	7,1

De los 2.966 casos de acontecimientos adversos de la vacuna Pfizer/BioNTech se han analizado 1.745 casos, de los 941 casos para la vacuna Moderna se han analizado 250

casos y de los 775 casos para la vacuna de AstraZeneca/U. Oxford se han analizado 342 casos. Hay que señalar que se han analizado todos los casos graves.

DESCRIPCIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A LA VACUNA PFIZER/BIONTECH (Comirnaty®)

Los **1.745 casos analizados** para la vacuna incluyen 4.391 acontecimientos adversos (un caso puede tener más de un acontecimiento adverso. De los 1.745 casos, **166 (9,5%) han sido graves**. El 84,9% se han producido en mujeres y el 85,1% son adultos.

Los trastornos más frecuentemente implicados por órgano/sistema son: generales y alteraciones en el lugar de administración, sistema nervioso, musculo-esquelético y gastrointestinal (figura 1).

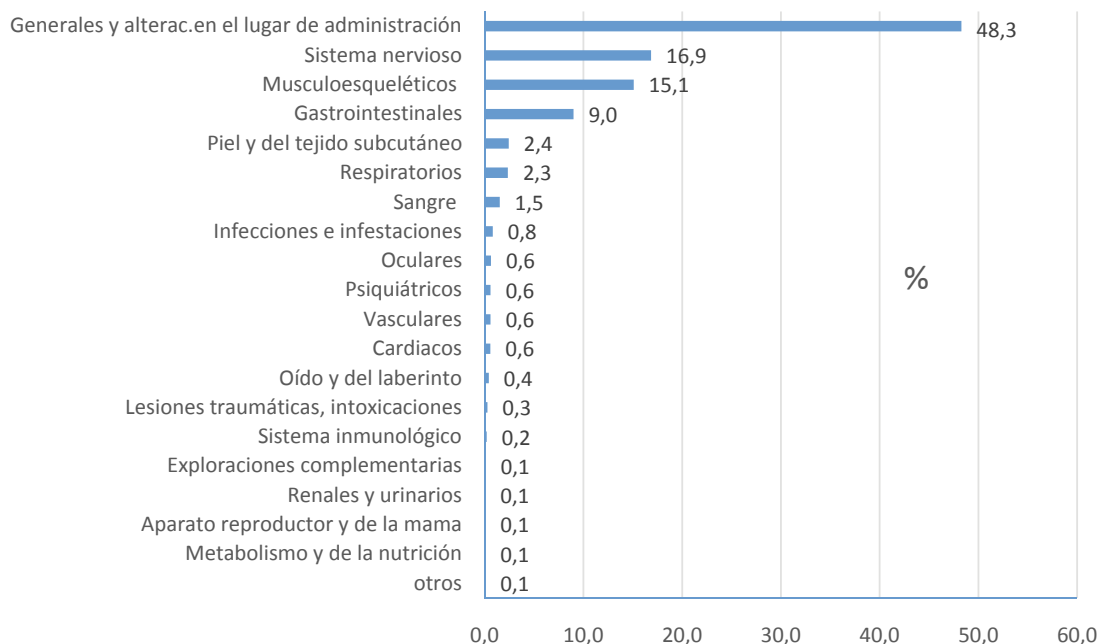


Figura 1. Distribución de los acontecimientos adversos por Órgano/Sistema para la vacuna Covid-19 Pfizer/BioNTech

REACCIONES DE REACTOGENICIDAD: Estas reacciones están relacionadas con la propiedad de la vacuna de producir efectos adversos en forma de una respuesta inmunológica excesiva. Estos efectos se pueden dividir en efectos locales (reacción en el lugar de la inyección como dolor, enrojecimiento o hinchazón) y efectos sistémicos (fiebre, fatiga, dolor de cabeza, escalofríos, vómitos, diarrea, dolor muscular, dolor articular). Una edad mayor se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad. Son transitorios, reversibles y generalmente se resuelven en 2 a 4 días. Por lo general, la reactogenicidad se manifiesta rápidamente después de la vacunación, normalmente dentro de los primeros 7 días.

De los 1.745 casos, 1504 (86,2%) son casos que incluyen alguna reacción de reactogenicidad, para un total de 4.014 reacciones de reactogenicidad. 1.282 (85,4%) casos eran mujeres. La media de edad fue $50,6 \pm 17,6$ años.

Las reacciones más frecuentes fueron: pirexia (21%), cefalea (13,5%), mialgia (11,2%), dolor en la zona de vacunación (7,4%) y malestar general (5,9%). La duración media de las reacciones fue $2,8 \pm 1,5$ días.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE ESPECIAL INTERÉS (AEI) (Comirnaty®)

REACCIONES ANAFILÁCTICAS: Se han recibido 4 casos de reacción anafiláctica según la definición establecida por la *Brighton Collaboration* (1). La reacción ocurrió entre 15-25 minutos tras la administración de la vacuna. En los 4 casos, el cuadro se resolvió en menos de 24 ho-

ras. Ningún paciente tenía antecedentes de alergia a medicamentos o alimentos.

El *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) de Estados Unidos estima una tasa de anafilaxia de 11,1 casos por millón de dosis administradas. A nivel europeo, con los datos disponibles todavía no se puede estimar dicha tasa (2).

PARÁLISIS FACIAL: Se han recibido 2 casos de parálisis facial. La parálisis ocurrió a los 20 días y 7 días después de la administración de la 2ª dosis y primera dosis de la vacuna, respectivamente. Los pacientes fueron tratados con prednisona y se estaban recuperando en el momento de la notificación.

CONVULSIONES: Se han notificado 7 casos: crisis tónico-clónica generalizada (1), movimientos tónico clónicos (1), crisis de ausencia (1), crisis epiléptica (1), crisis de tipo parcial (2), crisis convulsiva (1). 4 casos eran mujeres. De los 7 casos, 3 tenían antecedentes de epilepsia. La media de edad era $62,3 \pm 22,5$ años. En 4 pacientes ocurrieron después de la 1ª dosis de la vacuna y en los otros 3 después de la 2ª dosis. La latencia estaba comprendida entre 15 minutos y 16 días (Tabla 2). En 3 de los casos (casos: 1,4 y 5) no se puede descartar la participación de la vacuna en el desencadenamiento de la convulsión.

Las convulsiones no fueron registradas durante los ensayos clínicos pre-comercialización de la vacuna Pfizer/BioNTech. En el seguimiento post-comercialización se han notificado casos, pero hasta el momento no se ha establecido una relación de causalidad.

Tabla 2. Descripción de los casos de convulsiones con la vacuna Pfizer/BioNTech.

Caso	Edad/ Sexo	Antecedentes relevantes	Acontecimiento Adverso (AA)	Tiempo hasta el AA	COVID-19	Desenlace	Notas
1	82/M	Diabetes Mellitus, Alzheimer	Crisis tónico-clónica generalizada	48 horas	PCR (-)	recuperado	-
2	53/F	Esclerosis múltiple, Cáncer mama, Mioclonos	Movimientos tónico-clónicos	15 minutos	PCR (-)	recuperada	En contexto de posible pseudobrote de la esclerosis
3	71/M	Crisis parciales complejas, crisis de ausencia	Crisis de ausencia	36 días	PCR (-)	recuperado	-
4	47/F	Sin antecedentes	Crisis epiléptica	12 días	PCR (-)	recuperada	TAC craneal sin hallazgos significativos
5	86/F	Hipertensión arterial, Obesidad, Depresión, Deterioro cognitivo	Crisis epiléptica de tipo parcial compleja	5 días	PCR (+); probable- mente residual, pasó COVID en noviembre 2020; serología Ac (+)	Mortal	Crisis epilépticas sin lesión estructural de base
6	23/F	Síncopes con pérdida de conciencia	Posible crisis parcial	2 días	PCR (-);	recuperada	EEG prolongado: dentro de límites normales
7	74/F	Ictus residual Epilepsia vascular	Crisis convulsiva	16 días	PCR (-);	recuperada	-

HERPES ZOSTER: Se han notificado 5 casos de herpes zoster. 4 eran mujeres. Los pacientes tenían entre 44 -79 años. 2 pacientes se recuperaron, en recuperación (2) y desenlace desconocido (1). La latencia estaba comprendida entre 1-21 días. En 3 casos el herpes zoster apareció después de la primera dosis y en 2 tras la segunda dosis.

Un estudio observacional cuyo objetivo fue evaluar la seguridad de la vacuna de Pfizer/BioNTech, en pacientes con enfermedades inflamatorias reumáticas autoinmunes estables (n=491) frente a controles (n=99), encontró una prevalencia de herpes zoster de 1,2% (n=6) frente a ningún caso en el grupo control. Todos los pacientes menos uno, presentaron el herpes zoster después de la primera dosis (3).

ARRITMIAS CARDIACAS: Se han notificado 17 casos (12 graves). Entre los 12 casos graves, en 8 casos había episodios de arritmias no asociados a otros acontecimientos graves: taquicardia (3 casos), taquicardia sinusal (2), fibrilación auricular (1), bloqueo de rama izquierda (1) y bradicardia (1). 5 casos eran mujeres. 2 pacientes tenían antecedentes cardiovasculares. Los pacientes tenían entre 26-95 años. La latencia estaba comprendida entre 5 minutos y 7 días.

ACONTECIMIENTOS EMBÓLICOS Y TROMBÓTICOS: Se han notificado 11 casos: ictus isquémico (3), infarto agudo de miocardio (3), trombosis venosa profunda de vena basilar (1), accidente cerebrovascular (1), tromboembolismo pulmonar+ trombosis venosa profunda de la vena poplítea (1), enfermedad cerebrovascular aguda de localización indeterminada (1), trombosis de la arteria mesentérica (1). De

los 11 casos, 7 eran mujeres y la media de edad fue de 84,8 ±16,1 años.

De los 3 casos de infarto agudo de miocardio, en el primer caso se observa en el cateterismo ateromatosis coronaria monovaso (estenosis 98%), el segundo caso se descarta posibilidad de revascularización por la edad del paciente (91 años) y el tercer caso había dos factores de riesgo (tabaco y toma de contraceptivos orales) y en el cateterismo se observó un trombo sin placa ateromatosa.

El caso de tromboembolismo pulmonar fue desencadenado por una trombosis venosa profunda de larga evolución (varios meses), probablemente provocada por menor movilidad del paciente.

En el caso de la trombosis mesentérica, teniendo en cuenta los antecedentes del paciente y el juicio clínico del médico se consideró que existía una explicación alternativa diferente a la vacuna.

En los casos de accidente cerebrovascular, todos los pacientes presentaban factores de riesgo cardiovascular (edad avanzada, obesidad, hipertensión arterial, fibrilación auricular, cardiomiopatía hipertensiva, etc.). Teniendo en cuenta estos antecedentes, en el análisis de causalidad se consideró que existía una explicación alternativa a la vacuna.

En resumen, tras un análisis de los casos y con la información disponible no hay criterios para sospechar de la relación de la vacuna con la aparición de estos eventos.

DESCRIPCIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A COVID-19 VACCINE MODERNA

Los 250 casos analizados para la vacuna incluyen 804 acontecimientos adversos. De los 250 casos, **12 (4,8%) han sido graves**. El 88,4% se han producido en mujeres y el 99,2% son adultos.

Los trastornos más frecuentemente implicados son generales y alteraciones en el lugar de administración, musculo-esquelético, sistema nervioso y gastrointestinal (figura 2).

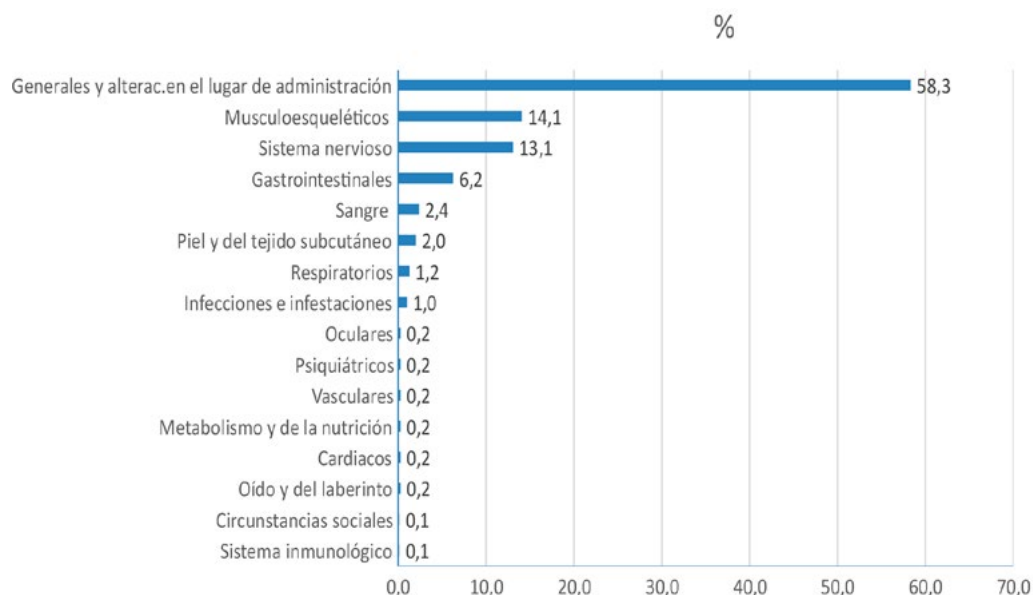


Figura 2. Distribución de los acontecimientos adversos por Órgano/Sistema para la vacuna Covid-19 Moderna

REACCIONES DE REACTOGENICIDAD: De los 250 casos, 231 (92,4%) son casos que incluyen alguna reacción de reactogenicidad, para un total de 779 reacciones de reactogenicidad. 207 (89,6%) casos eran mujeres. La media de edad fue 42, 6 $\pm$ 17,6 años. Las reacciones más frecuentes son: pirexia (18,5%), dolor en la zona de vacunación (11,4%), cefalea (10,9%) y mialgia (10,5%). La duración media de las reacciones fue 3,1 $\pm$ 1,7 días.

PARÁLISIS FACIAL: Se ha notificado un caso de parálisis facial en un hombre de 26 años, 3 días después de la 1ª dosis de la vacuna Moderna. No tenía antecedentes médicos de interés. Se desconoce el desenlace.

CONVULSIONES. No se ha recibido ningún caso.

ARRITMIAS CARDIACAS: Se ha recibido un caso de taquicardia en una mujer de 43 años. Sin antecedentes cardiovasculares. El mismo día después de la administración de la 2ª dosis de la vacuna presentó temblores generalizados y taquicardia sinusal (152 lpm). En la evaluación de causalidad no se puede descartar la participación de la vacuna.

ACONTECIMIENTOS EMBÓLICOS Y TROMBÓTICOS: No se ha recibido ningún caso.

DESCRIPCIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A LA VACUNA ASTRAZENECA/U. OXFORD (Vaxzevria®)

Los **342 casos analizados** para la vacuna incluyen **992** acontecimientos adversos. De los 342 casos, **61 (17,8%) han sido graves**. El 71,8 % se han producido en mujeres y el 99,7% son adultos.

Los trastornos más frecuentemente implicados son: generales y alteraciones en el lugar de administración, sistema nervioso, musculo-esquelético y gastrointestinal (figura 3).

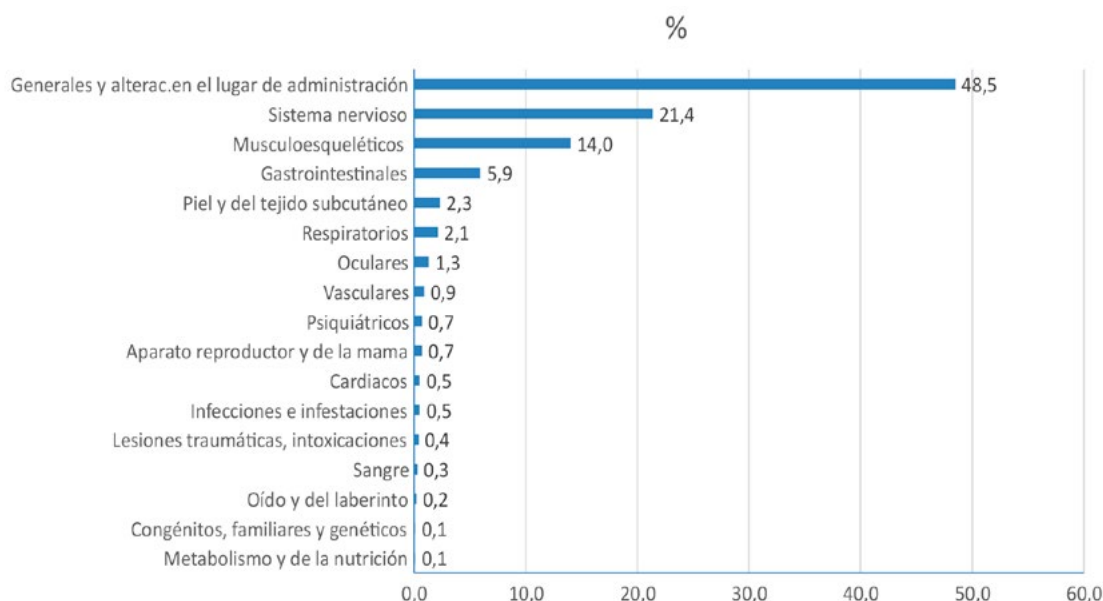


Figura 3. Distribución de los acontecimientos adversos por Órgano/Sistema para la vacuna Covid-19 AstraZeneca/U. Oxford

Los acontecimientos adversos más frecuentemente notificados han sido: pirexia (23,5%), cefalea (14,7%), mialgia (10,2%), malestar general (6,1%), escalofríos (5,0%) y dolor en la zona de vacunación (4,2%).

ACONTECIMIENTOS EMBÓLICOS Y TROMBÓTICOS

De los 342 casos analizados, se han notificado 7 casos: infarto agudo miocardio (3 casos), trombosis venosa profunda de venas gemelares (1) tromboembolismo pulmonar (1), tromboflebitis superficial (1), trombosis venosa profunda de vena poplítea (1) (Tabla 3).

En los 3 casos de infarto agudo de miocardio, el cateterismo reveló, en 2 casos, estenosis coronaria grave por

placa ateromatosa complicada con trombo y en el 3er caso oclusión de la coronaria en la posición de los stents, en un paciente con antecedentes de infarto agudo de miocardio. En el caso de trombosis venosa profunda de venas gemelares y en el caso de tromboembolismo pulmonar, los pacientes tenían antecedentes de embolismo pulmonar con trombosis venosa profunda. Los 5 casos se han considerado no relacionados con la vacuna, pudiendo existir una explicación alternativa a la vacuna.

En los dos casos restantes: tromboflebitis superficial y trombosis venosa profunda de la vena poplítea, ninguno de los pacientes tenía antecedentes trombóticos. Estos casos se han considerado como posiblemente relacionados con la vacuna.

Tabla 3. Descripción de los casos de acontecimientos embólicos y tromboembólicos con la vacuna Astrazeneca.

Caso	Edad/ Sexo	Antecedentes médicos	Fármacos concomitantes	Acontecimiento Adverso	Tiempo hasta el AA	Exploraciones	Desenlace
1	47/M	HTA, Dislipidemia	-	IAM	7 horas	Cateterismo: ACD ateromatosa y estenosis severa de 99% medial por placa complicada con trombo	recuperado
2	62/M	HTA, Hipercolesterolemia, epilepsia	Omeprazol, triflusal, losartan, fenobarbital, mirabegron	IAM	4 días	Cateterismo: ateromatosis AC medial con estenosis 100%	recuperado
3	64/M	IAM revascularizado de forma percutánea	Pantoprazol, ticagrelor Atorvastatina/ramipril/AAS	IAM	12 horas	Cateterismo: ACD ocluida a nivel distal en la posición de los stents	recuperado
4	51/M	Trombosis venosa profunda, Tromboembolismo pulmonar	Duloxetina, lansoprazol Fluticasona/salmeterol	Trombosis venosa profunda venas gemelares	19 días	-	recuperado
5	56/M	Trombosis venosa profunda Tromboembolismo pulmonar	Ramipril	Tromboembolismo pulmonar bilateral	5 horas	-	recuperado
6	62/F	-	-	Tromboflebitis superficial extremidad inferior	2 días	-	recuperada
7	32/F	-	-	Trombosis venosa profunda vena poplítea	12 días	-	recuperada

Teniendo en cuenta toda la evidencia disponible hasta el 29 de marzo/2021, el PRAC concluyó que existe una posible relación entre la vacunación con AstraZeneca/U. Oxford y casos muy raros de trombosis junto con trombocitopenia (trombosis venosas en lugares inusuales como los senos venosos cerebrales, las venas esplácnicas y trombosis arterial). Aunque tales efectos adversos son muy raros, el número de casos comunicados excede al que se ve en la población general. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de 14 días después de la vacunación y principalmente en mujeres menores de 60 años. Basados en los datos disponibles, no se han identificado factores de riesgo (4).

A fecha del 4/abril/2021, el número de personas vacunadas con Vaxzevria® en la EU/EEA y el Reino Unido era 34 millones de personas y el número de casos notificados era 169 trombosis de senos venosos cerebrales y 53 casos de trombosis de las venas esplácnicas (5).

Por otra parte, se debe tener en cuenta que la enfermedad por Covid-19 se asocia frecuentemente con complicaciones trombóticas. En un reciente metaanálisis de 102 estudios (64.503 pacientes) la frecuencia de tromboembolismo venoso relacionado con Covid-19 fue de 14,7% (IC95% 12,1%-17,6%) y el de trombosis arterial 3,9% (IC95% 2,0%-3,0 %) (6).

CONCLUSIONES

Para las tres vacunas, la mayoría de los efectos notificados corresponden a acontecimientos adversos esperados y no graves, en particular efectos de reactogenicidad y efectos generales post-vacunación (fiebre, cefalea, malestar general, etc.) y suelen ocurrir, como sucede con otras vacunas, con mayor frecuencia en adultos jóvenes.

Las notificaciones recibidas, además de confirmar el perfil de acontecimientos adversos observado en los ensayos clínicos pre-comercialización, han permitido modificar las fichas técnicas de las vacunas incorporando los nuevos acontecimientos detectados.

En la ficha técnica de Comirnaty® se ha incorporado la diarrea (>10%) y los vómitos (>1%). Además, el PRAC ha solicitado incluir en la ficha técnica las siguientes reacciones de hipersensibilidad: erupción cutánea y prurito (que ocurren en menos de 1 de cada 100 personas), urticaria y angioedema (que ocurren en menos de 1 de cada 1.000 personas).

La ficha técnica de Vaxzevria® se ha actualizado incorporando la trombocitopenia como nuevo efecto adverso frecuente (>1%) y la trombosis con trombocitopenia como efecto adverso muy raro (< 1/10.000).

- (1) Rüggeberg JU et al. Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25(31):5675-84. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.02.064 .
- (2) https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-28-january-2021_en.pdf
- (3) Furer V, Zisman D, Kibari A, Rimar D, Paran Y, Elkayam O. Herpes zoster following BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Apr 12;keab345. doi: 10.1093/rheumatology/keab345.

- (4) https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-14-april-2021_en.pdf
- (5) <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
- (6) Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, Bertolotti L, Douplat M, Dargaud Y, Grange C, Lobbes H, Provencher S, Lega JC. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax*. 2021 Feb 23;thoraxjnl-2020-215383. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215383.

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



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

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

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

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 53

BULETINA

Berrogeita hamahirugarren alea. 2021eko urria. Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitatea

AURKIBIDEA

1. JASOTAKO COVID-19AREN AURKAKO TXERTOEN INGURUKO KONTRAKO GERTAEREN KASUEN EGUNERAKETA

2. KONTRAKO GERTAERA NABARMENAK

- MIOKARDITISA/PERIKARDITISA
- GERTAERA TRONBOENBOLIKOAK TRONBOZITOPENIAREKIN
- GUILLAIN-BARRÉ-REN SINDROMEAK
- AURPEGIKO PARALISIA
- HILEKOAREN ALTERAZIOAK

JASOTAKO COVID-19AREN AURKAKO TXERTOEN INGURUKO KONTRAKO GERTAEREN KASUEN EGUNERAKETA

Buletin honetako informazioa egoki interpretatzeko, funtsezkoa da kontuan izatea kontrako gertaerak (KG) txertoa eman ondoren gertatzen diren osasun-arazoak direla eta ez dituztela zertan txertoek eragin; izan ere, besterik gabe aldi berean gertatu diren edo txertoa jartzearekin lotuta dauden osasun-arazoak izan daitezke. Horrenbestez, kontrako gertaeren kopurua eta mota ezin dira erabili txertoen arteko segurtasun-profilak alderatzeko. Kasu guztiak etengabe berrikusten dira balizko arrisku berriak identifikatzeko.

Txertaketa-kanpaina hasi zenetik 2021eko irailaren 12ra arte, COVID-19aren aurkako txertoen inguruko kontrako gertaeren **8.244 kasu** jaso ziren EAEko Farmakozainketako Unitatean (3.223.580 dosi zeuden emanda). EAEn emandako 1.000 dosiko, 2,56koa izan da jasotako kontrako gertaeren jakinarazpen-tasa.

8.244 kasuetatik, 4.574 kasu (380 larri) Pfizer/BioNTech txertoari zegozkion; 1.728 kasu (67 larri), Moderna txertoari; 1.751 kasu (197 larri), AstraZeneca/Oxford txertoari; eta 191 kasu (22 larri), Janssen txertoari (1. taula).

1. taula. Kontrako gertaeren (KG) jakinarazpen-tasa, emandako 1.000 dosi bakoitzeko, irailaren 12ra arte

TXERTOAK	Emandako dosi kop.	Jasotako KGen kasu kop.	Jasotako kasu kop./ emandako 1.000 dosi
Pfizer/BioNTech	2.303.700	4.574	1,99
Moderna	337.911	1.728	5,11
AstraZeneca/U. Oxford	483.364	1.751	3,62
Janssen	98.605	191	1,94
GUZTIRA	3.223.580	8.244	2,56

KONTRAKO GERTAERA NABARMENAK

MIOKARDITISA ETA PERIOKARDITISA

Irailaren 12ra arte, COVID-19aren aurkako txertoekin lotutako 9 perikarditis-kasu, 1 miokarditis-kasu eta 1 mioperikarditis-kasu jaso ziren EAEko Farmakozainketako Unitatean. 11 kasu horietatik 8 kasu Pfizer/BioNTech txertoarekin lotu dira, 2 Moderna txertoarekin eta 1 AstraZeneca/Oxford txertoarekin. 7 gizonetzkoak ziren, eta batez besteko adina $55 \pm 17,9$ urte zen. Kasu guztiak larritzat jo ziren (3 kasutan ospitaleratzea behar izan zen). Zazpi pazienteren kasuan, bigarren dosiaren ostean gertatu zen, eta gainerako lau pazienteen kasuan, lehenengo dosiaren ostean. Latentzia 3 eta 14 egun artekoa izan zen, kasu batean izan ezik –kasu horretan 26 eguneko izan zen latentzia–. Paziente guztiak osatu ziren edo osatze-prozesuan zeuden kasua jakinarazi zen unean (2. taula).

BA AL DAGO LOTURARIK PERIKARDITISAREN/MIOKARDITISAREN ETA COVID-19AREN AURKAKO TXERTOEN ARTEAN?

Maiatzean, AEBko Centers for Disease Control and Prevention (CDC) erakundeko Txertoen Aholku Batzordeak (*Advisory Committee on Immunization Practices*, ACIP) eta Europako Farmakozainketako Arriskuen Ebaluaziorako Batzordeak (PRAC) adierazi zuten COVID-19aren aurkako RNAm txertoekin (Pfizer/BioNTech eta Moderna) denboran bat zetozen jakinarazitako miokarditis- eta/edo perikarditis-kasuak ebaluatzen hasiko zirela. Ebaluazio horren ostean, ondorioztatu zen oso gutxitan ager daitezkeela miokarditis- eta/edo perikarditis-koadroak txerto horiek eman ondoren.

AEBn, 2021eko ekainaren 11ra arte emandako, gutxi gorabehera, 300 milioi COVID-19aren aurkako RNAm txertoen dosiei dagokionez, 1.226 miokarditis-/perikarditis-kasu jakinarazi ziren, %67 bigarren dosiarekin. %79 gizonak ziren, eta gehienak, 30 urtez azpikoak. Sintomak txertoa hartu eta egun gutxira hasi ziren (mediana: 3 egun) (1). Miokarditisaren jakinarazpen-tasa 40,6 kasukoa zen 12 eta 29 urte bitarteko gizonen emandako milioi dosi bakoitzeko (bigarren dosia), eta 2,4 kasukoa, 30 urtetik gorako gizonen emandako milioi dosi bakoitzeko (bigarren dosia).

EBn, 2021eko maiatzaren 31ra arte, Pfizer/BioNTech txertoaren 177 milioi dosi inguru eman ziren, eta 145 miokarditis-kasu eta 138 perikarditis-kasu identifikatu ziren. Moderna txertoari dagokionez, emandako 20 milioi dositik 19 miokarditis-kasu eta 19 perikarditis-kasu jakinarazi ziren. (2).

Horrez gain, txerto horiekin lotutako miokarditis-kasu batzuk argitaratu dira binaka berrikusitako aldizkarietan (3-5). Oro har, paziente horiek min torazikoa adierazten zuten, RNAm txertoaren bigarren dosia hartu eta 2-3 egunera; kasu batzuetan, sukarra eta mialgia izan zituzten aurretik, txertoa hartu eta hurrengo egunean. Gizon gazteak ziren nagusi, ospitaleratzea behar zutenak eta COVID-19aren ondoriozko infekzio-aurrekaririk edo komorbiditatek ez zutenak.

Ezezaguna da txerto horiek miokarditisa garatzeko izan dezaketen ekingintza-mekanismoa. Sistema immunologikoak txertoaren RNAm antigeno gisa hauteman dezake; horren ondorioz, turrusta proinflamatorioak eta immunologia-bideak aktiba daitezke, eta miokarditisaren garapenean eginkizun bat bete dezake zenbait gizabanakorengan gertatzen den erreazio sistemiko baten zati gisa (6).

Hala ere, perikarditis-/miokarditis-kasu bakan horiek gorabehera, COVID-19aren aurkako txertoen onura/arrisku balantzea aldekoa da oraindik adin eta sexu talde guztientzat. Horrela, uztailaren 6an, miokarditisarekin lotutako onura/arriskua balantzearen ACIP/CDCren ebaluazioari buruzko datuak argitaratu ziren. 30 urtez azpiko gizonen emandako COVID-19aren aurkako RNAm txertoen milioi bat dosiko (bigarren dosia) 11.000 COVID-19 kasu, 560 ospitaleratze, 138 ospitaleratze ZIUn eta COVID-19ak eragindako 6 heriotza saihestu litezke, txertoaren ostean espero izandako 39-47 miokarditis-kasuen aurrean (7). Hori dela eta, txerto horiekin txertatzearen onurek gainditu egiten dituzte txertoaren osteko miokarditis-arriskuak.

2. taula. COVID19-aren aurkako txertoekin lotutako perikarditis- eta miokarditis-kasuen deskribapena

Kasua	Adina /Sexua	Aurrekari esanguratsuak	Kontrako gertaera (KG)	COVID-19 txertoa	Dosia	KG agertu arteko denbora (egunak)	Emaizta	Oharra
1	86/G	Hipertentsio arteriala, perikarditis akutua, esfortzuko angina	Perikarditisa	Pfizer/BioNTech	1. dosia	14	Osatua	Markatzaile inflamatorioak igotzea
2	55/G	Hodi bakarreko gaixotasun koronarioa	Perikarditisa	Pfizer/BioNTech	1. dosia	5	Osatua	EKG: PR segmentua jaitea eta ST segmentua igotzea. Markatzaile inflamatorioak igotzea
3	53/E	Urdail-hesteetako estromaren neoplasia	Perikarditisa	Moderna	2. dosia	5	Osatua	Ekokardiograma: perikardioko isuria Hasierako perikarditisaren susmoa. Markatzaile inflamatorioak areagotzea

Kasua	Adina /Sexua	Aurrekari esanguratsuak	Kontrako gertaera (KG)	COVID-19 txertoa	Dosia	KG agertu arteko denbora (egunak)	Emaizta	Oharrak
4	58/E	Aurrekaririk gabe	Perikarditisa	Pfizer/BioNTech	2. dosia	4	Osatze-bidean	Atzeko perikardio hipererrefringentea apur bat loditua. Erreakzionatzaileen absentsia fase akutuan
5	42/G	Aurrekaririk gabe	Perikarditisa	Pfizer/BioNTech	1. dosia	3	Osatze-bidean	EKG: PR segmentu normala. ST segmentuaren igoera difusoa DI, DII, aVL, aVF eta bihotz-aurrekoetan
6	47/G	Aurrekaririk gabe	Perikarditisa	Pfizer/BioNTech	2. dosia	3	Osatze-bidean	EKG: PR segmentua jaitea, ST segmentua igotzea beheko aurpegian eta V5-V6-n. Markatzaile inflamatorioak areagotzea
7	70/G	Hipertentsio arteriala, diabetes mellitusa, hodi bakarreko gaixotasun koronarioa	Perikarditisa	Moderna	2. dosia	6	Osatua	EKG: ST segmentuaren igoera difusoa I, II, aVL eta V2-V6-n, ST segmentuaren jaitsierarekin aVR-n. Markatzaile inflamatorioak areagotzea
8	20/G	Aurrekaririk gabe	Perikarditisa	Pfizer/BioNTech	2. dosia	4	Osatua	EKG: takikardia sinusala (109 t/m), PR segmentuaren jaitsiera
9	59/E	Ezezaguna	Perikarditisa	AstraZeneca/Oxford	1. dosia	-	Osatze-bidean	
10	74/E	Hipertentsio arteriala	Miokarditisa	Pfizer/BioNTech	2. dosia	4	Osatua	Kardio EM: miokarditisa
11	41/G	Aurrekaririk gabe	Mioperikarditisa	Pfizer/BioNTech	2. dosia	26	Osatze-bidean	Troponina I altua. Aldaketak EKGn

GERTAERA TRONBOENBOLIKOAK TRONBOZITOPENIAREKIN

Irailaren 12ra arte, Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitatean tronbozitopenia dagoen gertakari tronboenbolikoko 5 kasu jaso dira: 3 kasu COVID-19aren aurkako AstraZeneca/Oxford txertoarekin lotuta eta 2 kasu Janssen txertoarekin lotuta (3. taula). 5 kasu horietatik 2 kasu (taulako 1. eta 2. kasuak) tronbozitopenia dagoen tronbosi-sindromearen irizpide diagnostikoak betetzen zituzten, eta ez zegoen txertoaz gain gertaera azal zezakeen beste kausa alternatiborik.

Porta zainaren tronbosiaren kasua (3. kasua) probabletzat jo zen; izan ere, Anti-FP4 antigorputzak (ELISA) negatiboak izan ziren. Biriketako tronboenbolismoaren kasua (4. kasua) posibletzat jo zen, D dimeroa eta Anti-FP4 antigorputzak ezin izan zirelako zehaztu gaixoa hil egin baitzen.

Tronbosi mural arterialaren kasua (5. kasua), Anti-FP4 antigorputzak negatiboak izan ziren, eta tronbosi arterialak kronikoa zirudien; horrenbestez, txertoarekin loturarik ez zuela iritzi zen.

IRUZKINA: Tronbosi tronbozitopeniarekin (tronbosi benosoak leku ezohikoetan, hala nola garuneko sinu benosoetan, zain esplanknikoetan eta tronbosi arterialean) kontrako efektu oso arraroa da (< 1/10.000), COVID-19aren aurkako AstraZeneca/Oxford eta Janssen txer-toekin lotua.

Kontuan hartu behar da ACIP/CDCren ebaluazio baten arabera, 18-49 urteko emakumeei emandako COVID-19aren aurkako Janssen txertoaren milioi dosi bakoitzeko COVID-19ak eragindako 297 ospitaleratze, 56 ospitaleratze ZIUn eta 6 heriotza saihesta daitezkeela, 7 tronbozitopenia dagoen tronbosi-kasuren aurrean, txerto hori jaso ondoren. Era berean, ≥ 50 urteko emakumeen kasuan, COVID-19ak eragindako 2.454 ospitaleratze, 661 ospitaleratze ZIUn eta 394 heriotza saihesta daitezke, tronbozitopenia dagoen tronbosi-kasu baten aurrean, txerto hori jaso ondoren (8). Datu horiek berresten dute txerto horren onura/arriskua balantzea aldekoa dela.

3. taula. COVID-19aren aurkako txertoekin lotutako tronbozitolipenia dagoen kasu tronboembolismoaren deskribapena

Kasua	Adina /Sexua	Aurrekari esanguratsuak	Kontrako gertaera (KG)	COVID-19 txertoa	Dosia	KG agertu arteko denbora (egunak)	Anti-FP4 antigorputzak (ELISA)	Sailkapena*
1	55/E	Dislipidemia, II motako diabetesa	Tronbosi benoso zerebrala	AstraZeneca/Oxford	1. dosia	19	Positiboak	Berretsia
2	48/E	Mugako nortasunaren nahasmendua, anorexia nerbiosoa	Tronbosi benoso zerebrala	Janssen	Dosi bakarra	13	Positiboak	Berretsia
3	54/G	C hepatitis kronikoa, gibealeko zirkulazioa, hipertentsio portala, tronbozitolipenia	Porta zainaren tronbosi akutua	Janssen	Dosi bakarra	10	Negatiboak Anti-FP4 AG txartelean: positiboak	Probablea
4	63/G	Dislipidemia, Hipertentsio arteriala	Aldebiko biriketako tronboembolismoa	AstraZeneca/Oxford	1. dosia	12	Ez da egin	Posiblea
5	68/G	Dislipidemia, epilepsia	Tronbosi mural arteriala	AstraZeneca/Oxford	1. dosia	24	Negatiboak	Tronbosiak kronikoa zirudien.

*PRACek erabilitako irizpideen arabera

GUILLAIN-BARRÉ-REN SINDROMEA

Guillain Barré-ren sindromea (GBS) oso ohikoa ez den immunitate-sistemaren nahasmendua da, nerbio periferikoen inflamazioa eragiten du, eta, oro har, honela aurkeztzen da: sentikortasuna aldi baterako galtzea, muskulu-ahultasuna eta ibiltzeko zailtasuna; oso kasu larrietan, paralisira eboluziona dezake. Paziente gehienek kasuan, sintoma horiek gaingitu egiten dira. Askotan infekzio batek eragiten du, baina kausa ez da beti identifikatzen.

Irailaren 12ra arte, Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitatean 5 GBS kasu jaso ziren: 4 kasu COVID-19aren aurkako AstraZeneca/Oxford txertoarekin lotuta eta kasu bat Janssen txertoarekin lotuta. Une horretara arte, AstraZeneca/Oxford txertoaren 483.364 dosi eman ziren EAEn, eta Janssen txertoaren 98.605.

AstraZeneca/Oxford txertoari lotutako 4 kasuetan gizonak ziren 4ak. Batez besteko adina $63 \pm 2,4$ urte izan zen. Txertoa hartu zenetik GBSren sintomak agertzen hasi arteko denbora 13, 18, 15 eta 13 egunekoa izan zen, hurrenez hurren. Janssen txertoaren COVID-19aren aurkako txertoari lotutako kasua 47 urteko gizon batena izan zen, txertoa eman eta 15 egunera.

Nahiz eta 5 pazienteetako bakar batean ere ez den aurkitu sindrome neurologikoaren agerpena per se azaltzeko gai den kausa alternatiborik, ezin da ezarri edo baztertu emandako txertoarekiko kausazko erlaziorik, txertaketa denborazko kointzidentzia hutsa izan baitaiteke.

IRUZKINA: Uztailaren 31ra arte, 833 GBS kasu jakinarazi ziren mundu mailan AstraZeneca/Oxford txertoa eman ondoren, mundu guztian (uztailaren 25era arte) emandako, gutxi gorabehera, 592 milioi dosiren testuinguruan (9). Kasu horien ebaluazioan oinarrituta eta neurologoen aholkularitzarekin, PRACek ondorioztatu zuen GBS kontrako efektu posible bat dela eta oso gutxitan gertatzen dela COVID-19aren aurkako AstraZeneca/Oxford txertoarekin (hau da, 10.000 pertsonaren artean pertsona bati baino gutxiagori gertatzen zaio).

Era berean, agentzia erregulatzaileek COVID-19aren aurkako Janssen txertoari lotutako kontrako erreakzio oso arrarotzat identifikatu dute GBS. Horrez gain, AEBko datuek iradokitzen dute txertoa hartu ondorengo 42 egunetan GBS izateko arriskua areagotzeko aukera dagoela (10).

Bestalde, orain arte ez da antzeko seinalerik identifikatu Pfizer/BioNTech eta Moderna COVID-19aren aurkako txertoekin.

AURPEGIKO PARALISIA (BELL-EN PARALISIA)

Irailaren 12ra arte, EAEko Farmakozainketako Unitatean COVID-19aren aurkako txertoekin lotutako 15 aurpegiko paralisia-kasu jaso dira. Kasu horien ezaugarriak 3. taulan daude deskribatuak. Pfizer/BioNTech txertoarekin lotutakoak ziren jakinarazitako kasuen % 80 (12 kasu). 15 kasuetatik, 8 emakumeak ziren, eta batez besteko adina $56,8 \pm 17,7$ urte

zen. Latentzia 1 eta 34 egun artekoa zen. Kasuen % 80 (12 paziente) lehenengo dosiarekin gertatu ziren. Lehenengo dosiarekin aurpegiko paralisia izan zuten 12 pazienteetatik 8 pazientek bigarren dosia jaso zuten: ez zen aurpegiko paralisia berriz agertu (5 paziente); okerrera egin zuen (1 paziente); eta ez dakigu (2 paziente) (4. taula).

IRUZKINA: OMEren farmakozainketako datu-basean jakinarazitako aurpegi-paralisiaren kasuetan oinarrituta proportzionaltasunik eza aztertzen duen analisi batean ikusi da COVID-19aren aurkako RNaM txertoekin aurpegi-paralisiaren jakinarazpen-tasa ez dela beste txerto biral batzuekin behatutakoa baino handiagoa, eta ondorioztatu da COVID-19aren aurkako RNaM txertoen eta aurpegi-paralisiaren artean lotura bat egonez gero hori oso txikia izango litzatekeela (11). AEBn txertoen inguruan jakinarazitako kontrako gertakarien datu-basea aztertzen duen beste azterlan batek –VAERS (*Vaccines Adverse Event Reporting System*)– antzeko emaitzak aurkitu ditu (12).

Hasiera akutuko aurpegiko nerbioaren paralisia zuten 37 pazienteren eta adinaren, sexuaren eta ospitaleratze-dataren arabera parekatutako kontrol-talde baten kasuak eta kontrolak analizatzen zituen azterlan batean, ez zen ikusi Pfizer/BioNTech txertoa hartu ondoren aurpegiko nerbioaren paralisia izateko arriskua handitu zenik (13).

Horrez gain, RNaM txertoekin bateragarria den denbora-harreman bat duten aurpegiko paralisi-kasuak argitaratzen hasi dira (14).

Beraz, gaur egungo datuek COVID-19aren aurkako RNaM txertoekin aurpegiko paralisia izateko arriskua txikia dela iradokitzen badute ere, osasun-arloko profesionalek kontrako efektu hori jakinarazten jarraitu behar dute, Bell-en paralisiaren azpiko kausalitate-erlazioa eta fisiopatologia hobeto aztertze aldera.

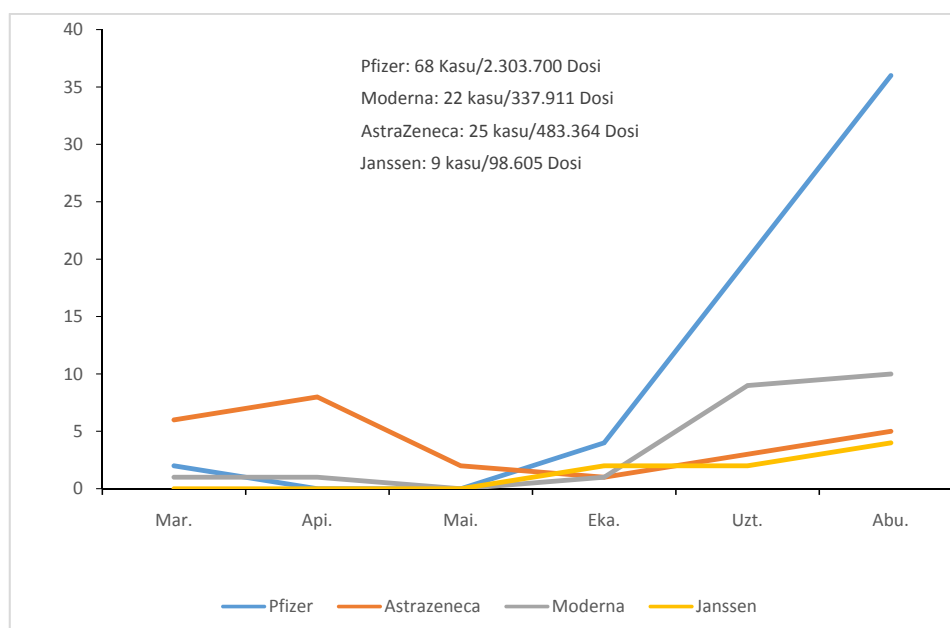
4. taula. COVID-19aren aurkako txertoekin lotuta jakinarazitako aurpegiko paralisi-kasuen ezaugarriak

Ezaugarriak	Kopurua
Sexua (G/E)	7G, 8E
Adina (urteak), (batezbes. ± DE)	56,8 ± 17,7
COVID-19 txertoak	
Pfizer/BioNTech	12 (%80)
Moderna	1
AstraZeneca/U. Oxford	1
Janssen	1
Dosia	Dosia
1. dosia	12 (%80)
2. dosia	3 (%20)
Latentzia (egunak), (batezbes. ± DE)	8,5 ± 8,9
Emaitza	Osatuak 9 (%60) Osatze-bidean 3 (%20) Osatu gabe 1 (%6,6) Ezezagunak 2 (%13,3)

HILEKOAREN ALTERAZIOAK

COVID-19ren aurkako txertaketa 2020ko abenduaren 27an hasi zen. Osasun-sistema nazionalak ezarritako txertaketa-estrategiaren ondorioz, populazio talde batzuk lehenetsi ziren txertoa hartzerako garaian. Zenbait emakumeri (adin ugalkorrean), gizartearentzat funtsezko funtzio bat duten kolektiboetako kide izateagatik, hasieratik eman zitzaizkien txertoa, baina adin ugalkorrean zeuden emakumeen

txertaketa masiboa ez zen 2021eko ekainera arte egin. Baldintzatzaile horiek direla eta, hasieratik eta erregularitasunez jaso dira hilekoaren alterazioko kasuen jakinarazpenak Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitatean, Pfizerren txertoaren kasuan izan ezik; izan ere, Pfizer txertoari dagozkionek ekainetik aurrera egin zuten izugarri gora, 1. irudian ikus daitekeenez.



1. irudia. EAEko Farmakozainketako Unitateari 2021/08/31ra arte jakinarazitako hilekoaren zikloaren alterazioko kasuak txerto bakoitzaren arabera

Bestalde, COVID-19aren aurkako txertaketak nabarmen areagotu du herritarren zuzeneko jakinarazpena, web bidezkoa, eta, zehazki, alerazio horiek jasan dituzten emakumeena, hilekoaren zikloaren alerazioengatik jasotako 124 jakinarazpenetatik 91 halakoak izan baitira. Horietatik 68 Pfizer txertoarekin lotuak izan dira, 25 AstraZeneca/Oxford txertoarekin lotuak, 22 Modernarekin lotuak eta 9 Janssenekin lotuak.

Pazienteen batez besteko adina $38,6 \pm 8,2$ urte izan da. Jakinarazitako erreakzioei dagokienez, alerakortasun handia dago, 5. taulan ikus daitekeenez, bai eta horien latentzia eta iraupenean ere, egun batetik zenbait hilabetera bitarteko tartea hartzen baitute.

5. taula. COVID-19aren aurkako txertoekin lotuta jakinarazitako hilekoaren alerazio-kasuen ezaugarriak

GERTAERA KALTEGARRIA (PT)*	Kopurua**
Odoljario menstrual bizia	36
Menstruazioarteko odoljarioa	25
Amenorrea	18
Menstruazio atzeratua	14
Menstruazio irregularra	13
Dismenorrea	11
Hilekoaren nahasmendua	10
Polimenorrea	9
Hipomenorrea	4
Menstruazio aurreko mina	3
Oligomenorrea	2
Menopausia osteko odoljarioa	1
Menstruazio luzatua	1
GUZTIRA	147

* PT: Lehenetsuneko terminoa MedDRA hiztegi erregulatuazalean.

**Jakinarazpen batek kontrako gertaera bat baino gehiago eduki ditzake.

IRUZKINA: Txerto batzuek (adibidez, errubeolaren aurkakoak) irregulartasunak eragin ditzakete hilekoan. Endometrioia, umetokiaren estaldura baita, sistema immunologikoaren zati bat da. Ugalketa-organo konplexu horrek immunitate-zelula ugari ditu eta infekzioen aurkako babesa eskaintzen du. Zelula immune horiek ziklikoki aldatzen dira, halaber, hilekoaren zikloaren fasearen arabera. Horrek zentzua du: umetokiaren estaldurak ehunak askatzen ditu, hilekoaren odoljarioan. Baliteke, txertoaren ondoren erantzun immune bat sorrarazten denean, endometrioak erreakzionatu eta bere ingurune immunea egoitzea, umetokia babesteko. Aldaketa gogor horrek hilekoaren ezohiko aldaketak eragin ditzake, hala nola hilekoaren iraupena eta odol-bolumena areagotzea (edo gutxitzea).

Ez dakigu aurrekoa COVID-19aren aurkako txertoekin ere gertatzen den. Oraingoan, jakina da COVID-19 infekzioan eta txertoan parte hartzen duten ACE2ren errezeptoreak ugalketa-traktuan daudela —endometrioia eta obulutegiak barne—. ACE2aren errezeptoreak areagotu egiten dira endometrioan fase luteoan (obulazioaren eta menstruazioan hasieraren arteko denbora), eta horrek iradokitzen du denbora horretan infekzio birala izateko arrisku handiagoa dagoela. Horrek adieraz dezake hilekoaren kontrako efektuak honen arabera izan daitezkeela: txertoa zikloaren zein etapan hartzen den. Baina orain arte ezein ikerketak ez du teoria hori frogatu (15).

Orain arte ez dakigu hilekoan ikusitako aldaketak gertatzen ari den pandemiak eragindako estres-maila handiagoen ondoriozko zeharkako emaitza bat diren edo txertaketaren ondoriozko kontrako erantzun bat. Ez dago informazio nahikorik haren kausalitatea txertoari egozteko, eta ezin da baztertu bi faktoreen konbinazio bat.

Azkenik, medikamentuak erregulatzen dituzten mundu mailako agintaritzek ezagutzen dituzte hilekoaren zikloaren alerazio horiek. EMAko PRAC batzordea lotura posible hori aztertzen ari da, baina orain arte ez du horri buruzko komunikazio espezifikorik egin.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines Update. Date accessed: 2021/09/08. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-06.html>
- (2) https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-14-july-2021_en.pdf
- (3) Bautista García J, Peña Ortega P, Bonilla Fernández JA, Cárdenas León A, Ramírez Burgos L, Caballero Dorta E. Miocarditis aguda tras administración de vacuna BNT162b2 contra la COVID-19. Espainiako Kardiologi. Ald 2021, iraila; 74(9): 812-814. Spanish. doi: 10.1016/j.recesp.2021.03.009
- (4) Marshall M, Ferguson ID, Lewis P et al. Symptomatic Acute Myocarditis in Seven Adolescents Following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination. Pediatrics 2021, ekainak 4; e2021052478. doi: 10.1542/peds.2021-052478
- (5) Abu MS, Roguin A, Hellou E et al. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. Vaccine 2021, ekainak 29; 39(29):3790-3793. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.087
- (6) Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. Circulation. 2021, abuztuak 10; 144(6):471-484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135.
- (7) Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, (2021eko ekaina). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:977-982. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7027e2>
- (8) MacNeil JR, Su JR, Broder KR, et al. Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients — United States, (2021eko apirila). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:651-656. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7017e4external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7017e4external%20icon)
- (9) https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-AstraZeneca/UOxford-8-september-2021_en.pdf

- (10) Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fcovid-19%2Finfo-by-product%2Fclinical-considerations.html#janssen-vaccine-certain-populations
- (11) Renoud L, Khouri C, Revol B. Association of facial paralysis with mRNA COVID-19 vaccines. JAMA Intern Med 2021;383
- (12) Sato K, Mano T, Niimi Y, Toda T, Iwata A, Iwatsubo T. Facial nerve palsy following the administration of COVID-19 mRNA vaccines: analysis of self-reporting database. Int J Infect Dis. 2021 irailak 4: S1201-9712(21)00704-9. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.071
- (13) Shemer A, Pras E, Einan-Lifshitz A, Dubinsky-Pertsov B, Hecht I. Association of COVID-19 Vaccination and Facial Nerve Palsy: A Case-Control Study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2021;abuztuak 1; 147(8):739-743. doi: 10.1001/jamaoto.2021.1259. PMID: 34165512; PMCID: PMC8227442
- (14) Burrows A, Bartholomew T, Rudd J, et al. Sequential contralateral facial nerve palsies following COVID-19 vaccination first and second doses BMJ Case Rep 2021;14:e243829.doi:10.1136/bcr-2021-243829
- (15) Garcia de Leon R, Richard J, Galea L. Menstrual Irregularities and the COVID-19 Vaccine. Women's health blog. The University of British Columbia. 2021/09/08an berreskuratua. Hemen eskuragarri: <https://womenshealthresearch.ubc.ca/blog/menstrual-irregularities-and-covid-19-vaccine>

MEDIKAMENTUEN AURKAKO ERAGINEN 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/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 jakinaraz diezaiokezu **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEARI**

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

Helbide elektronikoa: farmacovigilancia@osakidetza.eus



Osakidetza

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

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

EUSKO JAURLARITZA



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 cincuenta y tres. Octubre 2021. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. ACTUALIZACIÓN DE LOS CASOS RECIBIDOS DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A LAS VACUNAS COVID-19

2. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS RELEVANTES

- MIOCARDITIS/PERICARDITIS
- ACONTECIMIENTOS TROMBOEMBOLICOS CON TROMBOCITOPENIA
- SINDROME GUILLAIN-BARRÉ
- PARALISIS FACIAL
- ALTERACIONES MENSTRUALES

ACTUALIZACIÓN DE LOS CASOS RECIBIDOS DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A LAS VACUNAS COVID-19

Para interpretar adecuadamente la información de este Boletín es importante tener presente que un acontecimiento adverso (AA) es cualquier problema de salud que ocurre, en este caso después de la vacunación, sin que necesariamente tenga que ser ocasionado por la vacuna, ya que puede tratarse de problemas médicos que coinciden en el tiempo o que estén relacionados con el propio acto de la vacunación. Por tanto, el número y el tipo de acontecimiento adverso no puede ser utilizado para comparar perfiles de seguridad entre las vacunas. Todos los casos se revisan continuamente para identificar posibles riesgos nuevos.

A fecha 12 de septiembre de 2021, en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAV y desde el inicio de la campaña de vacunación, se habían recibido **8.244 casos** de acontecimientos adversos a las vacunas Covid-19, en el contexto de 3.223.580 dosis administradas. La tasa de notificación de acontecimientos adversos por 1.000 dosis administradas en la CAV ha sido 2,56.

De los 8.244 casos, 4.574 eran de la vacuna Pfizer/BioNTech (380 eran graves), 1.728 de Moderna (67 graves), 1.751 de la vacuna de AstraZeneca/U. Oxford (197 graves) y 191 casos de la vacuna Janssen (22 graves) (tabla 1).

Tabla 1. Tasa de notificación de acontecimientos adversos (AA) por 1.000 dosis administradas hasta el 12 de septiembre

VACUNA	Nº dosis administradas	Nº casos de AA recibidos	Nº de casos recibidos/1000 dosis administradas
Pfizer/BioNTech	2.303.700	4.574	1,99
Moderna	337.911	1.728	5,11
AstraZeneca/U. Oxford	483.364	1.751	3,62
Janssen	98.605	191	1,94
TOTAL	3.223.580	8.244	2,56

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS RELEVANTES

MIOCARDITIS Y PERICARDITIS

Hasta el 12 de septiembre, se habían recibido en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco 9 casos de pericarditis, 1 caso de miocarditis y 1 caso de miopericarditis asociados a las vacunas Covid-19. De los 11 casos, 8 se han relacionado con la vacuna Pfizer/BioNTech, 2 con Moderna y 1 caso con la vacuna de AstraZeneca/U. Oxford. 7 eran hombres y la media de edad fue de $55 \pm 17,9$ años. Todos los casos se consideraron graves (3 casos requirieron ingreso hospitalario). En 7 pacientes ocurrió después de la 2ª dosis de la vacuna y en los otros 4 después de la 1ª dosis. La latencia estaba comprendida entre 3 y 14 días, excepto un caso cuya latencia fue de 26 días. Todos los pacientes se recuperaron o estaban en proceso de recuperación en el momento de la notificación del caso (Tabla 2).

¿EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE PERICARDITIS/MIOCARDITIS Y LAS VACUNAS COVID-19?

En mayo, el Comité Asesor de Vacunas (*Advisory Committee on Immunization Practices*, ACIP) de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estadounidense y el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) informaron que iniciaban la evaluación de los casos de miocarditis y/o pericarditis notificados en relación temporal con las vacunas Covid-19 ARNm (Pfizer/BioNTech y Moderna). Tras esta evaluación, se concluyó que pueden aparecer muy raramente cuadros de miocarditis y/o pericarditis tras la administración de estas vacunas.

En EEUU, hasta 11/junio/2021, de los aproximadamente 300 millones de dosis administradas de las vacunas Covid-19 ARNm, se habían notificado 1.226 casos de miocarditis/pericarditis, 67% con la segunda dosis. El 79% eran hombres y la mayoría en menores de 30 años. Los síntomas comenzaban a los pocos días de la administración de la vacuna (mediana: 3 días) (1). La tasa de notificación de miocarditis era de 40,6 casos por millón de segundas dosis administradas en hombres de 12 a 29 años y de 2,4 por millón de segundas dosis para hombres mayores de 30 años.

En la UE, hasta 31/mayo/2021, se habían administrado aproximadamente 177 millones de dosis de la vacuna Pfizer/BioNTech y se identificaron 145 casos de miocarditis y 138 casos de pericarditis. Para la vacuna Moderna, de los 20 millones de dosis administradas, se notificaron 19 casos de miocarditis y 19 de pericarditis. (2).

Además, se han publicado varios casos de miocarditis asociados con estas vacunas en revistas revisadas por pares (3-5). En general, estos pacientes presentaban dolor torácico 2-3 días después de la segunda dosis de la vacuna ARNm, algunos precedidos de fiebre y mialgia un día después de la vacunación. Predominaban los hombres jóvenes que requerían ingreso hospitalario y no tenían antecedentes de infección por Covid-19 o comorbilidades.

El mecanismo de acción por el que estas vacunas pueden desarrollar miocarditis se desconoce. El sistema inmunológico puede detectar el ARNm de la vacuna como antígeno, dando lugar a la activación de cascadas proinflamatorias y vías inmunológicas, pudiendo desempeñar un papel en el desarrollo de la miocarditis como parte de una reacción sistémica en ciertos individuos (6).

Sin embargo, a pesar de estos casos raros de pericarditis/miocarditis, el balance beneficio/riesgo de las vacunas Covid-19 sigue siendo favorable para todos los grupos de edad y sexo. De esta forma, el 6 de julio se publicaron datos relativos a la evaluación del ACIP/CDC del balance beneficio/riesgo en relación con la miocarditis. Por cada millón de segundas dosis de las vacunas Covid-19 ARNm administradas en varones menores de 30 años, se podría evitar 11.000 casos de Covid-19, 560 hospitalizaciones, 138 ingresos en UVI y 6 muertes debidas a infección por Covid-19, frente a 39-47 casos de miocarditis esperados después de la vacunación (7). De esta forma, los beneficios de la vacunación con estas vacunas superan los riesgos de miocarditis después de la vacunación.

Tabla 2. Descripción de los casos de pericarditis y miocarditis asociados a las vacunas frente a la Covid-19

Caso	Edad /Sexo	Antecedentes relevantes	Acontecimiento Adverso (AA)	Vacuna-Covid-19	Dosis	Tiempo hasta el AA (días)	Desenlace	Notas
1	86/M	Hipertensión arterial, pericarditis aguda, angina de esfuerzo	Pericarditis	Pfizer/BioNTech	1ª dosis	14	Recuperado	Elevación de marcadores inflamatorios
2	55/M	Enfermedad coronaria monovaso	Pericarditis	Pfizer/BioNTech	1ª dosis	5	Recuperado	ECG: descenso de PR con elevación del ST. Elevación de marcadores inflamatorios
3	53/F	Neoplasia del estroma gastrointestinal	Pericarditis	Moderna	2ª Dosis	5	Recuperada	Ecocardiograma: derrame de pericardio. Sospecha de pericarditis inicial. Aumento de marcadores inflamatorios

Caso	Edad /Sexo	Antecedentes relevantes	Acontecimiento Adverso (AA)	Vacuna-Covid-19	Dosis	Tiempo hasta el AA (días)	Desenlace	Notas
4	58/F	Sin antecedentes	Pericarditis	Pfizer/BioNTech	2ª Dosis	4	En recuperación	Pericardio hiperrefringente posterior ligeramente engrosado. Ausencia de reactantes fase aguda
5	42/M	Sin antecedentes	Pericarditis	Pfizer/BioNTech	1ª dosis	3	En recuperación	ECG: PR normal. Elevación difusa del segmento ST en DI, DII, aVL, aVF y precordiales
6	47/M	Sin antecedentes	Pericarditis	Pfizer/BioNTech	2ª dosis	3	En recuperación	ECG: Descenso de PR, elevación de ST en cara inferior y V5-V6. Aumento de marcadores inflamatorios
7	70/M	Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, enfermedad coronaria monovaso	Pericarditis	Moderna	2ª dosis	6	Recuperado	ECG: Elevación difusa de ST en I, II, aVL y V2-V6, con descenso de ST en aVR. Aumento de marcadores inflamatorios
8	20/M	Sin antecedentes	Pericarditis	Pfizer/BioNTech	2ª dosis	4	Recuperado	ECG: taquicardia sinusal a 109 lpm, descenso de PR
9	59/F	Desconocido	Pericarditis	AstraZeneca/U. Oxford	1ª dosis	-	En recuperación	
10	74/F	Hipertensión arterial	Miocarditis	Pfizer/BioNTech	2ª Dosis	4	Recuperada	Cardio RM: miocarditis
11	41/M	Sin antecedentes	Miopericarditis	Pfizer/BioNTech	2ª Dosis	26	En recuperación	Troponina I elevada. Cambios en ECG

ACONTECIMIENTOS TROMBOEMBÓLICOS CON TROMBOCITOPENIA

Hasta el 12 de septiembre, se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco 5 casos de acontecimientos tromboembólicos con trombocitopenia, 3 casos con la vacuna Covid-19 de AstraZeneca/U. Oxford y 2 con Janssen (Tabla 3). De los 5 casos, 2 casos (caso 1 y 2 de la tabla) cumplían criterios diagnósticos del Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia sin que existiera otra causa alternativa a la vacuna que podría explicar el acontecimiento.

El caso de la trombosis de la vena porta (caso 3), se consideró probable ya que los anticuerpos Anti-FP4 (ELISA) fueron negativos. El caso del tromboembolismo pulmonar (caso 4) se consideró posible debido a que no se pudo determinar el Dímero D y los Anticuerpos Anti-FP4 ya que el paciente falleció.

En el caso de la trombosis mural arterial (caso 5), los Anticuerpos Anti-FP4 fueron negativos y la trombosis arterial parecía crónica, por lo que se consideró no relacionado con la vacuna.

COMENTARIO: La trombosis con trombocitopenia (trombosis venosas en lugares inusuales como los senos venosos cerebrales, las venas esplánicas y trombosis arterial) es un efecto adverso muy raro (< 1/10.000) asociado con las vacunas frente a la Covid-19 de AstraZeneca/U. Oxford y de Janssen.

Es necesario tener en cuenta que una evaluación del ACIP/CDC estableció que por cada millón de dosis de la vacuna Covid-19 de Janssen administradas en mujeres de 18-49 años, se podría evitar 297 hospitalizaciones, 56 ingresos en UCI y 6 muertes debidas a la Covid-19, frente a 7 casos de trombosis con trombocitopenia después de la vacunación con esta vacuna. Del mismo modo, para mujeres ≥ 50 años, se podría evitar 2.454 hospitalizaciones, 661 ingresos en UCI y 394 muertes debidas a la Covid-19, frente a 1 caso de trombosis con trombocitopenia después de la vacunación (8). Estos datos reafirman que el balance beneficio/riesgo de esta vacuna es favorable.

Tabla 3. Descripción de los casos tromboembólicos con trombocitopenia asociados a las vacunas frente a la Covid-19

Caso	Edad /Sexo	Antecedentes relevantes	Acontecimiento Adverso (AA)	Vacuna-Covid-19	Dosis	Tiempo hasta el AA (días)	Anticuerpos Anti-FP4 (ELISA)	Clasificación*
1	55/F	Dislipidemia, Diabetes tipo II	Trombosis venosa cerebral	AstraZeneca/U. Oxford	1ª dosis	19	Positivos	Confirmado
2	48/F	Trastorno límite de la personalidad, anorexia nerviosa	Trombosis venosa cerebral	Janssen	Dosis única	13	Positivos	Confirmado
3	54/M	Hepatitis C crónica, cirrosis hepática, hipertensión portal, trombopenia	Trombosis aguda de vena portal	Janssen	Dosis única	10	Negativos Ac anti-FP4 en tarjeta: positivos	Probable
4	63/M	Dislipidemia, Hipertensión arterial	Tromboembolismo pulmonar bilateral	AstraZeneca/U. Oxford	1ª dosis	12	No realizado	Posible
5	68/M	Dislipidemia, epilepsia	Trombosis mural arterial	AstraZeneca/U. Oxford	1ª dosis	24	Negativos	La trombosis parecía crónica

* Según los criterios utilizados por el PRAC

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

El Síndrome de Guillain Barré (SGB) es un trastorno del sistema inmune muy poco frecuente, que causa inflamación de los nervios periféricos y generalmente se presenta con pérdida temporal de la sensibilidad, debilidad muscular y dificultad para la deambulación; en casos muy graves puede progresar a parálisis. La mayoría de los pacientes se recuperan de los síntomas. A menudo es desencadenado por una infección, aunque la causa no siempre se identifica.

Hasta el 12 de septiembre, se habían recibido en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco 5 casos de SGB, 4 casos asociados a la vacuna frente a la Covid-19 de AstraZeneca/U. Oxford y 1 caso con la vacuna de Janssen. Hasta ese momento se habían administrado en la CAV 483.364 dosis de la vacuna AstraZeneca/U. Oxford y 98.605 de Janssen.

Los 4 casos asociados a la vacuna AstraZeneca/U. Oxford, eran hombres. La media de edad fue de $63 \pm 2,4$ años. El tiempo entre la administración de la vacuna y el inicio de los síntomas del SGB fue 13, 18, 15 y 13 días respectivamente. El caso asociado a la vacuna Covid-19 de Janssen fue en un hombre de 47 años, 15 días después de la administración de la vacuna.

Si bien, en ningún de los 5 pacientes se han encontrado causas alternativas capaces de explicar per se la aparición del síndrome neurológico, no es posible establecer ni descartar una posible relación causal con la vacuna administrada ya que la vacunación podría tratarse de una mera coincidencia temporal.

COMENTARIO: Hasta el 31 de julio, se han notificado a nivel mundial 833 casos de SGB tras la administración de la vacuna AstraZeneca/U. Oxford, en el contexto de aproximadamente 592 millones de dosis administradas en todo el mundo (hasta el 25 de julio) (9). Basado en la evaluación de estos casos y con el asesoramiento de neurólogos, el PRAC concluyó que el SGB es un posible efecto adverso que ocurre muy raramente con la vacuna Covid-19 de AstraZeneca/U. Oxford (es decir, ocurre en menos de 1 de cada 10.000 personas).

De mismo modo, las agencias reguladoras también han identificado el SGB como una posible reacción adversa muy rara asociada a la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen. Además, los datos de EEUU sugieren que existe un aumento de riesgo de SGB durante los 42 días posteriores a la vacunación (10).

Por otra parte, hasta el momento, no se ha identificado una señal similar con las vacunas Covid-19 de Pfizer/BioNTech y Moderna.

PARÁLISIS FACIAL (PARÁLISIS DE BELL)

Hasta el 12 de septiembre, se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco 15 casos de parálisis facial asociados a las vacunas frente a la Covid-19. Las características de los casos se muestran en la tabla 3. El 80% (12 casos) se han notificado con la vacuna Pfizer/BioNTech. De los 15 casos, 8 eran mujeres y la media de edad fue 56,8

$\pm 17,7$ años. La latencia estaba comprendida entre 1 y 34 días. En el 80% (12 pacientes) de los casos ocurrieron con la 1ª dosis. De los 12 pacientes que presentaron parálisis facial con la 1ª dosis, 8 recibieron la 2ª dosis: no reapareció la parálisis facial (en 5 pacientes), empeoró (1 paciente) y se desconoce en 2 (tabla 4).

COMENTARIO: Un estudio que realiza un análisis de desproporcionalidad con los casos notificados de parálisis facial en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS, encontró que la tasa de notificación de parálisis facial con las vacunas Covid-19 ARNm no era mayor que el observado con otras vacunas virales y, concluyó que de existir una asociación entre vacunas Covid-19 RNaM y parálisis facial ésta sería muy pequeña (11). Otro estudio que analiza la base de datos de acontecimientos adversos notificados a las vacunas en EEUU, VAERS (*Vaccines Adverse Event Reporting System*) encuentra resultados similares (12).

En un estudio de casos y controles de 37 pacientes con parálisis del nervio facial de inicio agudo y un grupo control emparejado por edad, sexo y fecha de ingreso, no se observó un aumento del riesgo de parálisis del nervio facial después de la vacunación con la vacuna Pfizer/BioNTech (13).

Además, se están empezando a publicar casos de parálisis facial con una relación temporal compatible con las vacunas ARNm (14).

Por lo tanto, si bien los datos actuales sugieren que el riesgo de parálisis facial con las vacunas Covid-19 ARNm parece bajo, los profesionales sanitarios deben seguir notificando este efecto adverso con el fin de analizar mejor la relación de causalidad y la fisiopatología subyacente a la parálisis de Bell.

Tabla 4. Características de los casos de parálisis facial notificados asociados a las vacunas frente a la Covid-19

Características	Nº
Sexo (M/F)	7M, 8F
Edad (años), (media ± DS)	56,8 ± 17,7
Vacunas Covid-19	
Pfizer/BioNTech	12 (80%)
Moderna	1
AstraZeneca/U. Oxford	1
Janssen	1
Dosis	Dosis
1ª dosis	12 (80%)
2ª dosis	3 (20%)
Latencia (días), (media ± DS)	8,5 ± 8,9
Desenlace	Recuperado 9 (60%) En recuperación 3 (20%) No recuperado 1 (6,6%) Desconocido 2 (13,3%)

ALTERACIONES MENSTRUALES

La vacunación frente al Covid 19 empezó el 27/diciembre/2020. Debido a la estrategia de vacunación establecida por el sistema nacional de salud se realizó una priorización de grupos de población a vacunar. Algunas mujeres (en edad fértil) por su pertenencia a colectivos con una función esencial para la sociedad se vacunaron desde el inicio, aunque la vacunación masiva en mujeres en edad

fértil no se produjo hasta junio de 2021. Debido a estos condicionantes la notificación de casos de alteraciones menstruales recibidos en la Unidad de farmacovigilancia del País Vasco desde el inicio de la vacunación se ha producido con regularidad, excepto para la vacuna de Pfizer que se disparó a partir de junio, como puede observarse en la figura 1.

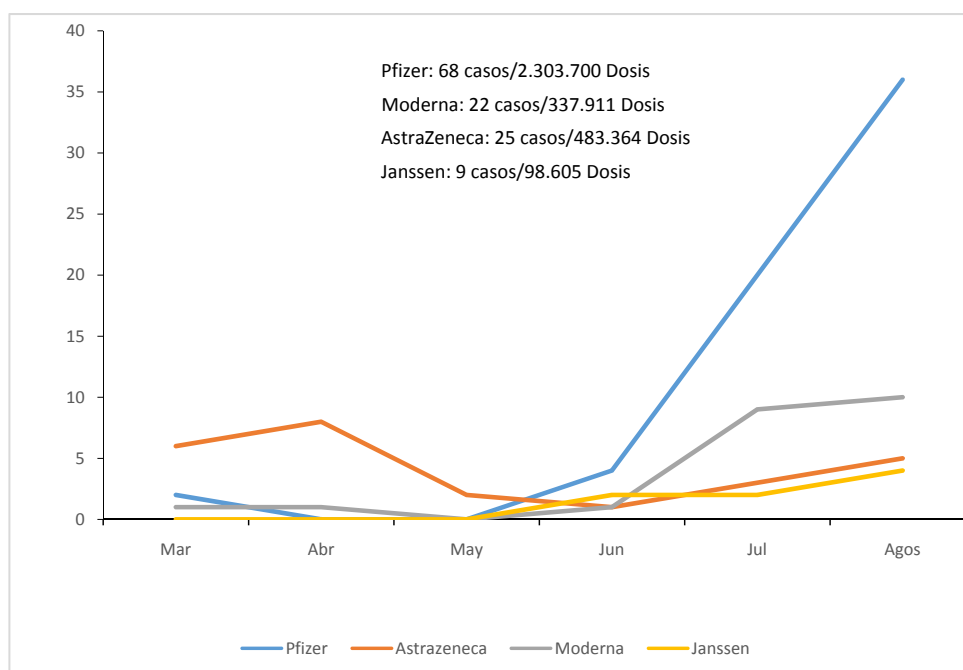


Figura 1. Evolución de casos notificados a la Unidad de farmacovigilancia del País Vasco por alteraciones del ciclo menstrual para cada vacuna hasta el 31/08/2021

Por otra parte, la vacunación frente a Covid 19 ha aumentado de forma muy importante la utilización de la notificación directa, vía web, de los ciudadanos, y en concreto de las mujeres afectadas por estas alteraciones, que han supuesto 91 de las 124 notificaciones recibidas por alteraciones del ciclo menstrual. De ellas, han sido 68 casos con la vacuna de Pfizer, 25 con la de AstraZeneca/U. Oxford, 22 con la de Moderna y 9 con la de Janssen.

La media de edad de las pacientes ha sido de $38,6 \pm 8,2$ años. En cuanto a las reacciones notificadas existe gran variabilidad, como se refleja en la tabla 5, así como en la latencia y duración de las mismas, que oscilan entre un día y varios meses.

Tabla 5. Características de los casos de alteraciones menstruales notificados asociados a las vacunas frente a la Covid-19

ACONTECIMIENTO ADVERSO (PT)*	Nº**
Sangrado menstrual intenso	36
Hemorragia intermenstrual	25
Amenorrea	18
Regla retrasada	14
Menstruación irregular	13
Dismenorrea	11
Trastorno menstrual	10
Polimenorrea	9
Hipomenorrea	4
Dolor premenstrual	3
Oligomenorrea	2
Hemorragia postmenopáusica	1
Menstruación prolongada	1
TOTAL	147

* PT: Término preferente en el diccionario regulatorio MedDRA

** Una notificación puede contener más de un acontecimiento adverso

COMENTARIO: Algunas vacunas (por ejemplo, contra la rubéola) pueden desencadenar irregularidades menstruales. El endometrio, que es el revestimiento del útero, es parte del sistema inmunológico. Este complejo órgano reproductor alberga una multitud de células inmunitarias y ofrece protección contra infecciones. Estas células inmunes también varían cíclicamente, según la fase del ciclo menstrual. Esto tiene sentido: el revestimiento del útero desprende tejido que resulta en sangrado menstrual. Puede ser que cuando se genera una respuesta inmune después de la vacunación, el endometrio reaccione adaptando su entorno inmune para proteger el útero. Este cambio abrupto puede desencadenar cambios menstruales anormales, como un aumento (o disminución) en la duración de la menstruación y el volumen sanguíneo.

Se desconoce si lo anterior sucede también con las vacunas de la Covid 19. Hasta el momento, se sabe que los receptores de la ECA2 involucrados en la infección por COVID-19 y en la vacuna, se encuentran en el tracto reproductivo, incluidos el endometrio y los ovarios. Los receptores de la ECA2 aumentan en el endometrio durante la fase lútea (el tiempo entre la ovulación y el inicio de la menstruación), lo que sugiere un mayor riesgo de infección viral durante este tiempo. Esto podría significar que los efectos adversos menstruales pueden depender de la etapa del ciclo en el momento de la administración de la vacuna. Pero hasta ahora ninguna investigación ha probado esta teoría (15).

Hasta el momento se desconoce si los cambios observados en la menstruación son un resultado indirecto de niveles más altos de estrés, debidos a la pandemia en curso, o una respuesta adversa a la vacunación. No se dispone de suficiente información para atribuir su causalidad a la vacuna y tampoco se puede descartar una combinación de los dos factores.

Finalmente, estas alteraciones del ciclo menstrual son conocidas por las autoridades reguladoras de medicamentos del mundo. El PRAC de la EMA está estudiando esta posible asociación, aunque hasta la fecha no ha elaborado comunicaciones específicas al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines Update. Date accessed: 8-9-2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-06.html>
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-14-july-2021_en.pdf
- Bautista García J, Peña Ortega P, Bonilla Fernández JA, Cárdenas León A, Ramírez Burgos L, Caballero Dorta E. Miocarditis aguda tras administración de vacuna BNT162b2 contra la COVID-19. Rev Esp Cardiol 2021 Sep;74(9):812-814. Spanish. doi: 10.1016/j.recesp.2021.03.009
- Marshall M, Ferguson ID, Lewis P et al. Symptomatic Acute Myocarditis in Seven Adolescents Following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination. Pediatrics 2021, Jun 4;e2021052478. doi: 10.1542/peds.2021-052478
- Abu MS, Roguin A, Hellou E et al. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. Vaccine 2021, Jun 29;39(29):3790-3793. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.087
- Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. Circulation. 2021, Aug 10;144(6):471-484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135.
- Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70 :977–982. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7027e2>
- MacNeil JR, Su JR, Broder KR, et al. Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients — United States, April 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:651-656. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7017e4external icon>
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-AstraZeneca/U-Oxford-8-september-2021_en.pdf



ANEXO III

Artículos en revistas

García M, Lertxundi U, Aguirre C. Tramadol-induced hiccups: a case–noncase study in the European pharmacovigilance database. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2021; 12: 1–11. doi:10.1177/20420986211021230



Tramadol-induced hiccups: a case–noncase study in the European pharmacovigilance database

Montserrat García , Unax Lertxundi and Carmelo Aguirre

Ther Adv Drug Saf

2021, Vol. 12: 1–11

DOI: 10.1177/
20420986211021230

© The Author(s), 2021.
Article reuse guidelines:
[sagepub.com/journals-](https://sagepub.com/journals-permissions)
permissions

Abstract

Background: Hiccups are usually benign and self-limiting, but can sometimes be persistent. If left untreated, they can provoke severe discomfort, and even death. Hiccups can be idiopathic, organic, psychogenic, and caused by drugs. Although some case reports have suggested a possible association between tramadol and hiccups, to our knowledge, no study has analyzed this possible relationship. The aim of this study was to analyze whether a disproportionate number of cases of hiccups are reported for tramadol in the EudraVigilance database.

Methods: A case–noncase study was conducted to assess the association between hiccups and tramadol, calculating reporting odds ratios (RORs) from 1 January 1995 to 11 September 2020. Cases were selected using the preferred term ‘Hiccups’. The noncases used as controls were all other adverse drug reaction reports recorded in EudraVigilance during the same period. Exposure was defined as exposure to tramadol among cases and noncases. To reduce the risk of confounding by indication, the RORs for tramadol compared with other opioids were obtained. Additionally, we performed a confirmatory analysis in the World Health Organization pharmacovigilance database, VigiBase®.

Results: There were 3089 cases of hiccups in the 7,213,623 reports. Tramadol was involved in 50 cases. The ROR for tramadol exposure was 3.35 [95% confidence interval (CI) 2.53–4.43]. This association persisted when comparing tramadol with other opioids; ROR: 2.13 (95% CI 1.52–2.99). Disproportionality was also observed in VigiBase®: ROR 1.69 (95% CI 1.47–1.93).

Conclusion: Our study confirms, for the first time, a possible signal for a tramadol–hiccups association. Nevertheless, observational analytical studies are needed to confirm these results

Correspondence to:
Montserrat García
Osakidetza Basque
Health Service,
Galdakao-Usansolo
Hospital, Basque Country
Pharmacovigilance Unit,
Biocruces Bizkaia Health
Research Institute, Barrio
Labeaga 46A, Galdakao,
48960, Spain
farmacovigilancia@osakidetza.eus

Unax Lertxundi
Araba Mental Health
Network, Araba
Psychiatric Hospital,
Pharmacy Service,
Bioaraba Health Research
Institute, Osakidetza
Basque Health Service,
Vitoria-Gasteiz, Araba,
Spain

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

Department of
Pharmacology, University
of the Basque Country,
Faculty of Medicine and
Nursing, Leioa, Spain

Plain Language Summary

Evaluation of the relationship between the tramadol and the risk of hiccups

Introduction: Hiccups are sudden involuntary contractions of the diaphragm. This involuntary contraction causes the vocal cords to close very briefly, which produces the characteristic sound of a hiccup. Hiccups are usually benign and self-limiting, but can sometimes be persistent. If left untreated, they can provoke severe discomfort, depression, disability, and in the most extreme cases, even death. Drugs are a rare cause of hiccups.

Methods: This study investigated the possible association between tramadol and hiccups (an unmentioned adverse drug reaction in the Summary of Product Characteristics) in the European pharmacovigilance database (EudraVigilance) and a confirming analysis in the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase).

Results: Our analysis shows that hiccups is relatively more frequently reported in association with tramadol than with other medicinal products, with EudraVigilance and VigiBase confirming this association.



Conclusion: Tramadol is an opioid analgesic indicated, alone or in combination with dexketoprofen or paracetamol for pain with various causes, so healthcare professionals and patients should be aware of this possible association.

Keywords: drug safety surveillance, EudraVigilance, hiccups, spontaneous reporting system, tramadol

Received: 9 November 2020; revised manuscript accepted: 6 May 2021.

Introduction

Hiccups are sudden involuntary contractions of the diaphragm and, in many cases, of the intercostal musculature, followed by an abrupt closure of the glottis causing the interruption of airflow. The classification of hiccups is by their duration: acute attack (<48 h), persistent hiccups (>2 days) and intractable hiccups (>1 month). Intractable hiccups can cause severe discomfort, depression, disability, and in the most extreme cases, it can lead to severe medical problems, including sleep deprivation, respiratory muscle fatigue, nutritional depletion, aspiration pneumonia, and can be fatal.¹ Despite being observed for centuries, the exact pathogenesis of hiccups remains a mystery. A phylogenetic hypothesis for its origin suggests that the ventilator central pattern generator of lower vertebrates (e.g. gills) provides the base upon which central pattern generators of higher vertebrates such as hiccups develop.²

The neural pathways of the reflex arc of hiccups are composed of three components: (1) an afferent branch that includes the phrenic, vagus, and sympathetic nerves; (2) the 'central unit' of hiccups, which includes the respiratory center, phrenic nerve nuclei, reticular formation, and hypothalamus; and (3) an efferent branch that carries motor fibers to the diaphragm and intercostal muscles.³

Hiccups can be idiopathic, organic, psychogenic or caused by drugs. The frequent causes of persistent or intractable hiccups are medical (including cerebrovascular disease, brain tumor, gastroesophageal reflux disease, hiatus hernia, myocardial infarction, pericarditis, aortic aneurysms, psychogenic and other causes) and surgical (pharyngeal intubation, endoscopy, thoracic and upper abdominal surgical).⁴

Drugs are a rare cause of hiccups. So far, the drugs that have been most frequently associated

with hiccups are corticosteroids (particularly dexamethasone), antineoplastic drugs (e.g. cisplatin), diazepam, midazolam, barbiturates, and dopamine agonists.^{3,4} Until now, healthcare authorities have published no safety signal associating this adverse reaction with any drug.

Tramadol is a centrally acting opioid analgesic indicated in the treatment of moderate to severe pain, first marketed by Grunenthal in Germany more than 40 years ago.⁵ Worldwide tramadol use has increased rapidly over the past decades. In the United States, data from Truven Health Analytics MarketScan showed that prescriptions of tramadol increased by 22.8% between 2012 and 2015.⁶ Its most common adverse reactions include: nausea, vomiting, constipation, dry mouth, headache, and hyperhidrosis. Respiratory depression can occur with high doses or when administered concomitantly with other drugs with central depressant actions. As far as we are concerned, so far, no study has analyzed the possible relationship between hiccups and tramadol. Also, in the Summary of Product Characteristics of tramadol brands, hiccups is not mentioned as adverse drug reaction. A better understanding of this phenomenon might help earlier recognition of this adverse effect, allowing treatment as soon as possible.

The aim of this study was to analyze the possible relationship between tramadol and the risk of hiccups, using the case–noncase method in the European pharmacovigilance database (EudraVigilance), as well as to describe the characteristics of the cases.

Methods

Data source

In this study, we used EudraVigilance as the data source. EudraVigilance is the centralized European

database of suspected adverse reactions to medicinal products that are authorized in the European Economic Area. EudraVigilance receives data from case reports filed by national drug regulatory agencies and pharmaceutical companies. EudraVigilance first operated in December 2001,⁷ although there are cases from 1 January 1995 onwards. Taken into account that tramadol has been available since 1977, in this study collected the spontaneous reports recorded in EudraVigilance between 1 January 1995 and 11 September 2020. Suspected adverse reactions are recorded in EudraVigilance according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). For each individual case safety report, we retrieved demographic and clinical characteristics of the case, comorbidities, and pharmacological treatment (including dose, route of administration, start date and duration, and indication). Additionally, it is possible to retrieve information on adverse reactions (seriousness, date of start of reaction, duration, and outcome), the country that reported the case, and the professional qualification of the reporter.

Furthermore, for each individual case safety report, we evaluated the temporal and biological plausibility, taking into account demographic and clinical characteristics of the case and the time to onset (time in days from the drug administration start date to the reaction start date). Second, we analyzed reported comorbidities to assess whether existing clinical conditions might be associated with the development of hiccups. Third, we looked at whether the patient was on any other drug that could be associated with hiccups, even if it was not considered suspicious in the report. If considered as not sufficiently informative after careful evaluation, the case was excluded.

In order to assess the quality of available information for each case, we used VigiGrade, a tool developed by the Uppsala Monitoring Center. This tool assesses the following data for each individual report: time to onset, age, sex, indication, outcome, report type, dose, country, primary reporter, and comments. Calculation is carried out by assigning penalties according to the availability of information and its clinical relevance for each item. A case is considered well documented when the score is greater than 0.8.⁸

Disproportionality analysis

A case–noncase analysis was performed to evaluate the association between exposure to tramadol

and hiccups. To that end, cases were selected using the preferred term ‘hiccups’ (from MedDRA, version 23.0). The noncases used as controls were all the remaining adverse drug reaction reports recorded in EudraVigilance during the same period. Exposure was defined as exposure to tramadol among cases and noncases.

The case–noncase analysis calculated reporting odds ratios (RORs) and their 95% confidence intervals (CIs) as a measure of disproportionality between a drug and a particular adverse drug reaction. The ROR was calculated using a two-by-two table, $ROR = ad/cb$ (where a = exposed cases; b = exposed noncases; c = nonexposed cases; and d = nonexposed noncases). According to the European Medicines Agency recommendations, to generate a safety signal, the lower bound of the 95% CI of the ROR is required to be ≥ 1 and the number of individual cases to be ≥ 3 .

We carried out analysis in which tramadol was compared with all the other drugs listed in the entire EudraVigilance database. Additionally, a similar analysis was performed for each combination separately. We also conducted a confirmatory analysis in the World Health Organization (WHO) pharmacovigilance database, VigiBase®.

Subsequently, in order to mitigate confounding by indication (opioids might be prescribed for conditions associated with hiccups *per se*) the ROR for tramadol compared with other opioids was obtained. For that purpose, opioids were defined as any drug from the N02A group in the Anatomical Therapeutic Chemical classification system.⁹ Finally, in order to exclude a notoriety bias, the evolution of the ROR over time (dynamic ROR) was analyzed.

Review of the literature

A systematic review following the steps recommended by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses checklist¹⁰ was performed to find out published cases of tramadol-associated hiccups.

A search for published reports in *Embase* and *PubMed* electronic databases was carried out in October 2020, using the following keywords: ‘hiccups’ (side effect) in *Embase*, and ‘hiccups/chemically induced’ (MeSH terms) in *PubMed*. The search was restricted to articles having abstracts and comprising human data, but no

Table 1. General characteristics of cases of hiccups associated with tramadol in EudraVigilance.

Drug	Cases (n)	Sex (M/F)	Age (years) mean $\pm$ SD	Latency (days) mean $\pm$ SD	Outcome	n cases (only suspect)	Considered serious by EU criteria
Tramadol	39	26M, 13F	52.2 $\pm$ 18.1 NS in 4 cases	9.4 $\pm$ 29.8 NS in 5 cases	Recovered 53.8% (21/39) Not recovered 23.1% (9/39) Unknown 23.1% (9/39)	35	11 cases hospitalization (2), disability (1), medically significant (8)
Tramadol + paracetamol	8 ^a	6M, 2F	46.0 $\pm$ 19.8	2.5 $\pm$ 2.8	Recovered 62.5% (5/8) Not recovered 12.5% (1/8), Unknown 25% (2/8)	8	Three cases hospitalization (1) ^a , medically significant (2)
Tramadol + dextketoprofen	4 ^a	4M	36.5 $\pm$ 6.8	1.7 $\pm$ 1.2 NS in 1 case	Recovered 75% (3/4), Unknown 25% (1/4)	3	1 case hospitalization (1) ^a

^aOne patient having taken both tramadol + paracetamol and tramadol + dextketoprofen.
EU, European Union; F, female; M, male; NS, not specified; SD, standard deviation.

language or temporal limits were established. Then, duplicates were excluded manually. A complementary search with the same terms was also performed in *Google Scholar* to increase sensitivity. Only studies where the title or abstract contained the term 'tramadol' were selected. The titles and abstracts were independently reviewed and compared against the selection criteria by two authors. Subsequently, this list was further reduced by accessing the full text to ensure that the hiccups were associated with tramadol. All papers that fulfilled the selection criteria were retrieved in full text and examined for relevant citations.

Results

Disproportionality analysis

During the study period, 7,213,623 spontaneous cases of adverse reactions were registered in EudraVigilance, of which 3089 (0.04%) were hiccups. Opioids were involved in 151 cases. Of these, 50 cases implicated tramadol (tramadol, $n=39$; tramadol + paracetamol, $n=8$; tramadol + dextketoprofen, $n=4$; one patient having taken both tramadol + paracetamol and tramadol + dextketoprofen). Two duplicate cases were detected and eliminated. In addition, using the

VigiGrade tool, 26 of the 50 cases (52%) had an information quality score > 0.8 .

The majority of cases were reported in the Netherlands ($n=16$; 31.4%), followed by France, Germany, and Spain ($n=5$; 9.8% each). Approximately half of the 50 cases were reported by consumers 21 (42%); 17 (34%) by doctors; 6 (12%) by pharmacists, and 6 (12%) by other healthcare professionals.

The general characteristics of cases are summarized in Table 1. Of the 50 patients, 35 (70%) were male. The mean age was 50.0 ± 18.2 years (24–85), and the mean latency period until the appearance of hiccups was 1.7–9.4 days. Tramadol daily dose was ≥ 150 mg/day in 24 cases, and < 150 mg/day in 17 cases (in 9 cases the dose was unknown). Fourteen cases were classified as serious according to EU criteria (12 of them were reported by healthcare professionals). At the time of the report, 28 (55%) cases were recovered. Tramadol was present as the only suspect drug in 45 cases, whereas other suspect drugs (in addition to tramadol) were present in 5 cases: gabapentin, insulin, oxycodone, fentanyl, and varenicline. Comorbidities described in the report were: no comorbidities (7), myocardial infarction (2), diabetes mellitus (2),

Table 2. RORs for tramadol and hiccups in EudraVigilance and WHO VigiBase®.

Exposure	EudraVigilance			WHO VigiBase®		
	Cases, <i>n</i>	Noncases, <i>n</i>	ROR (95% CI)	Cases, <i>n</i>	Noncases, <i>n</i>	ROR (95% CI)
All drugs	3089	7,210,534	Reference	16,087	23,243,426	Reference
Tramadol (alone or in combinations)	50	35,257	3.35 (2.53–4.43)	214	185,286	1.69 (1.47–1.93)
Tramadol	39	27,770	3.31 (2.41–4.54)	109	135,934	1.16 (0.96–1.41)
Tramadol + paracetamol	8 ^a	6847	2.73 (1.36–5.47)	102 ^b	49,168	3.02 (2.49–3.67)
Tramadol + dextketoprofen	4 ^a	640	14.61 (5.46–39.06)	5	982	7.39 (3.07–17.80)

^{a,b}One patient having taken both tramadol + paracetamol and tramadol + dextketoprofen.
^bOne patient having taken both tramadol and paracetamol + tramadol.
 CI, confidence interval; RORs, reporting odds ratios.

Table 3. ROR for tramadol and hiccups compared to other opioids in EudraVigilance.

Exposure	Cases, <i>n</i>	Noncases, <i>n</i>	ROR (95% CI)
All opioids	151	187,020	Reference
Tramadol (alone or in combinations)	50	35,257	2.13 (1.52–2.99)
Tramadol	39	27,770	2.00 (1.39–2.88)
Tramadol + paracetamol	8 ^a	6847	1.47 (0.72–3.00)
Tramadol + dextketoprofen	4 ^a	640	7.92 (2.93–21.46)

^aOne patient having taken both tramadol + paracetamol and tramadol + dextketoprofen.
 CI, confidence interval; ROR, reporting odds ratio.

gastroesophageal reflux disease (1), asthma (1), and chronic bronchitis (1); for 26 cases, no information was provided.

Hiccups was reported relatively more frequently in association with tramadol than with other medicinal products in EudraVigilance database. The ROR for tramadol (alone or in combination) exposure was 3.35 (95% CI 2.53–4.43). Disproportionality was also observed for each combination separately. On the other hand, disproportionality was also observed in VigiBase®; the ROR was 1.69 (95% CI 1.47–1.93) for tramadol (Table 2).

Disproportionality was still observed when comparing tramadol with other opioid drugs, with a ROR of 2.13 (95% CI 1.52–2.99) (Table 3).

The evolution of ROR over time (dynamic ROR) shows that the disproportionality remains constant for the association of tramadol and hiccups (Figure 1).

Review of the literature

Only five of the 1152 identified studies were included in the qualitative analysis. Four of them reported data from clinical trials and the other one was a report of two cases. The flowchart of identification, screening, and eligibility of studies for final inclusion is presented in Figure 2.

The first was an open-label phase I trial comparing the pharmacokinetic profile of the co-crystal of tramadol–celecoxib (29 patients) with tramadol (30 patients), celecoxib (28 patients), and tramadol + celecoxib (28 patients). Tolerability

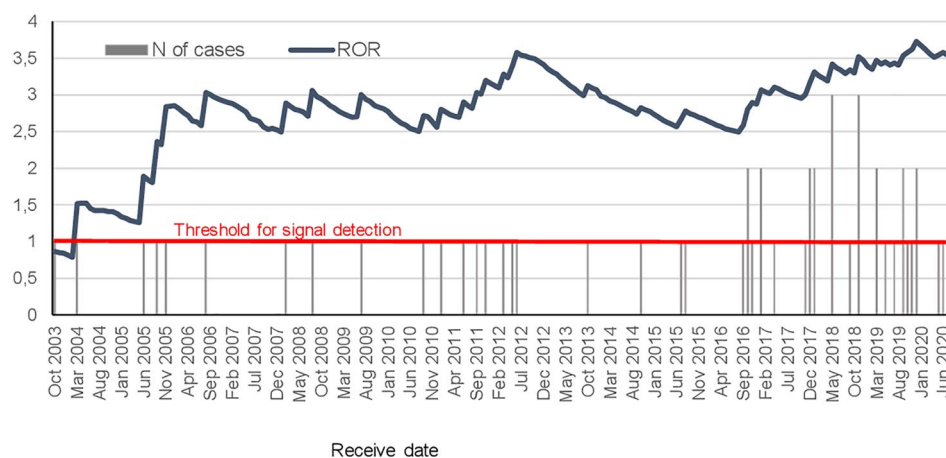


Figure 1. Number of reported cases and RORs for tramadol and hiccups. RORs, reporting odds ratios.

and safety was also evaluated. Three of the 28 patients in the tramadol + celecoxib group suffered from hiccups. No additional cases were reported in any of the other treatment arms.¹¹ The second study was a double-blinded phase I, four-way crossover study, controlled with placebo, which aimed to measure the impact of therapeutic and supra-therapeutic doses of tramadol on the QTc interval in healthy volunteers (aged 15–55 years). Of the 63 patients receiving 400 mg/day of tramadol, 4.8% reported hiccups. This proportion was higher in those on 600 mg/day, with 7.8% of them suffering from hiccups.¹²

The third clinical trial compared the efficacy and safety of tramadol *versus* fentanyl in pediatric patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. Patients were divided into three subgroups: 0–2 years, 2–12 years, and >12 years. One of the 16 patients aged 2–12 years reported hiccups.¹³ In the fourth trial, a multicenter, double-blind study, the analgesic efficacy of intravenous tramadol *versus* intravenous morphine was compared in post-operative pain. A high incidence of gastrointestinal adverse effects was observed with both treatments, consisting mainly of nausea, dry mouth, dyspepsia, and hiccups.¹⁴

The last report details two patients presenting hiccups 1 h and 2 h, respectively, after the administration of tramadol for cellulitis-related pain. Both patients recovered with withdrawal of tramadol and treatment with baclofen.¹⁵

Discussion

The disproportionality analyses in this case–non-case study based on the EudraVigilance and WHO VigiBase® databases confirm a signal between tramadol exposure and hiccups. An indication bias does not seem a likely explanation of our results, considering the signal persisted after comparing tramadol with opioid drugs.

Besides, we believe that a notoriety bias can be discarded based on two facts. First, until now, there are no safety signal published by healthcare authorities associating hiccups with any drug. Second, the dynamic ROR showed no clear variation over time.

Available evidence relating tramadol with hiccups is scarce. We only found five published articles of tramadol-associated hiccups, and a detailed description of the adverse reaction was exclusively available in the publication including the two case reports. The clinical trials only reported aggregate data on the number of patients with hiccups, with no individual information. However, it is remarkable that the four clinical trials collected cases of hiccups, which validates the signal detected in EudraVigilance and VigiBase®.

Nevertheless, opioid-related hiccups has been reported in several articles. A 63-year-old man with severe neck pain associated with a tonsil carcinoma developed persistent hiccups after taking oral sustained-release morphine. Hiccups

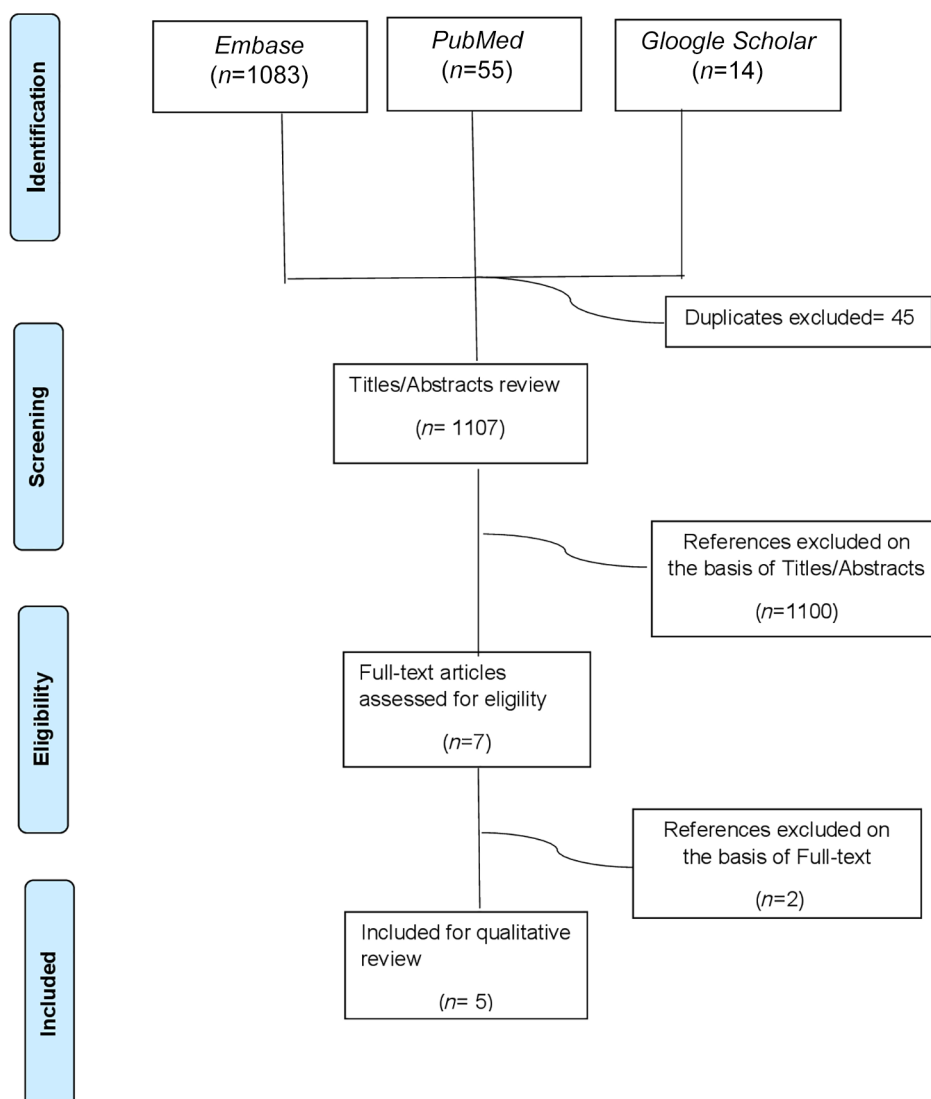


Figure 2. Flow diagram of a systematic review of the literature.

resolved, without recurrence, substituting morphine for fentanyl and oxycodone patches.¹⁶ A 55-year-old patient experienced persistent hiccups for 4 days after receiving hydrocodone (5 mg/4 h) for a dental problem, which resolved after withdrawal.¹⁷ Finally, two cases of persistent hiccups with intrathecal morphine were reported. In both, hiccups appeared 12 h after starting treatment with morphine and resolved when it was replaced by hydromorphone.^{18,19} Bagheri *et al.*²⁰ showed that opioids represented 6% of the 53 cases of drug-associated hiccups in the French pharmacovigilance database, between 1985 and 1997. However, due to the small sample size, 6%

would correspond to three cases in 12 years in France. In our study, of the 3089 drug-induced hiccups cases, 151 (4.9%) implicated opioids. In 101 of them, the suspicious drug was other than tramadol.

In this study, approximately half of the cases were patient-reported. The participation of patients in the notification of adverse drug reactions is important, as it adds new clinical and subjective information.²¹ In addition, it has also allowed the identification of previously unknown adverse reactions, leading to the strengthening of safety signals,²² such as in this study.

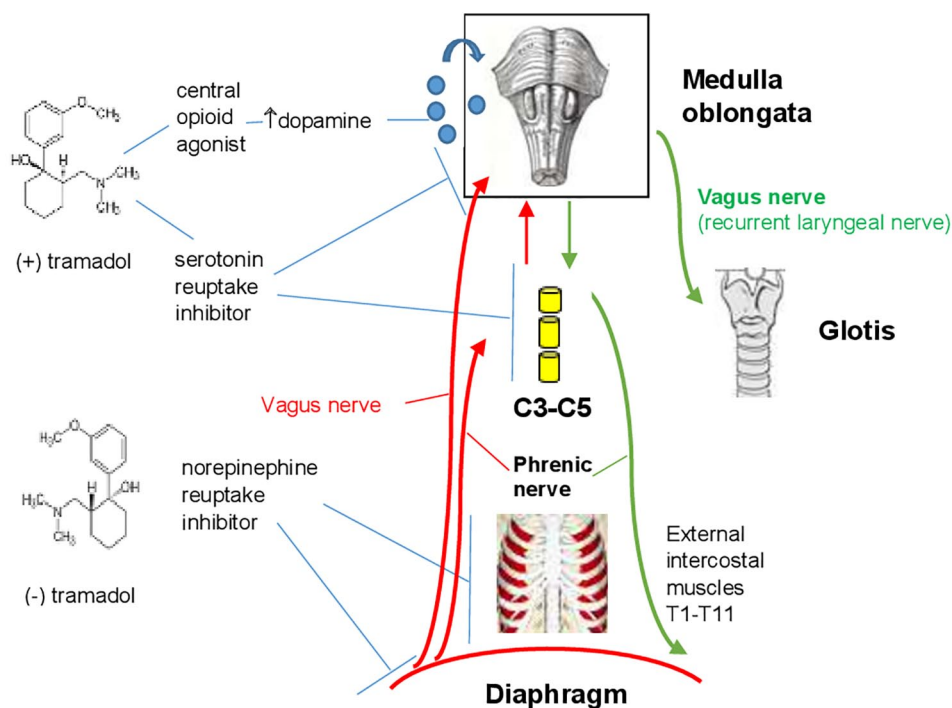


Figure 3. Possible mechanism of tramadol in the pathophysiology of hiccups.

Numerous studies describe higher incidence of hiccups in men.^{20,23} A systematic review and meta-analysis of case-control studies and case reports whose objective was to identify differences in sex in patients with hiccups, showed a male predominance [odds ratio (OR) = 2.42 (95% IC 1.40–4.17)]. This finding was particularly significant when the hiccups were not of central origin (non-CNS origin) (i.e. peripheral or drug-related causes): OR 11.72 (95% CI 3.16–43.50).²⁴ Our results are in line with these studies, since 70% of tramadol-associated hiccups cases (35) occurred in male patients. The cause of this difference in sex is unknown. Male susceptibility to hiccups could be attributed to a lower synaptic threshold and easier excitability of the afferent or efferent nerves, in the reflex arc of hiccups.²⁴ Some authors have suggested differences between male and female in the regulation of corticosteroid receptors and their coactivators in the brain and pituitary gland in hiccups cases associated with dexamethasone.²⁵

The study using supra-therapeutic doses of tramadol in health volunteers showed a relatively high proportion of patients suffering from hiccups,

suggesting that this adverse reaction might be dose related.¹² Accordingly, of the 50 available cases in EudraVigilance, the dose of tramadol was ≥ 150 mg/day in 24 cases (48%) and < 150 mg/day in 17 cases (dose was unknown for 9 cases).

In five cases reported in our study, an additional drug (apart from tramadol) was considered suspicious. Of the five involved drugs, hiccups have only been described for oxycodone and fentanyl. Gabapentin, indeed, is used to treat hiccups. On the other hand, seven cases had comorbidities that have been associated with the development of hiccups.⁴

The onset of hiccups can range from minutes to several hours after parenteral administration of drugs, and from hours to a few days after oral administration.²⁶ In our study, the mean latency ranged from 1.7 to 9.4 days (in 40 cases tramadol was administered orally, 2 intravenously, and 9 unknown).

The exact mechanism behind tramadol-associated hiccups is unknown. The reflex arc of hiccups has been reported to be regulated by central (serotonin, dopamine, and GABA) and

peripheral (epinephrine, norepinephrine, acetylcholine, and histamine) neurotransmitters. Tramadol is a weak selective μ -opioid receptor agonist and, at the same time, a weak inhibitor of serotonin and norepinephrine reuptake. This dual action can be attributed to the two enantiomers of the racemic mixture. The cis-enantiomer has a higher affinity for the μ -opioid receptor and is a more effective inhibitor of serotonin reuptake.²⁷ This inhibition in serotonin reuptake could stimulate the central component of the hiccup reflex arc, while stimulation of opioid receptors decreases the release of GABA, therefore increasing dopamine release. The trans-enantiomer of tramadol is a more effective inhibitor of norepinephrine reuptake and increases its release by activation of α_2 autoreceptors. Consequently, the increase in norepinephrine could also stimulate the reflex arc of hiccups and could lead to contractions of skeletal muscle, including the diaphragm¹⁵ (Figure 3).

Strength and limitations

The use of EudraVigilance, a database covering the entire European Union population in terms of reporting adverse reactions (7,213,623 spontaneous cases in total), can be considered a strength. Systematic collection of individual safety case safety reports in large pharmacovigilance electronic databases has allowed data mining and statistical screening (such as reporting ORs) for the detection of safety signals relevant for public health and therapeutic strategies.²⁸ In addition, disproportionality studies allow the study of rare adverse reactions (such as hiccups), since few exposed cases are necessary to perform the analysis. A validated method was used for the detection of signals in pharmacovigilance.²⁹ However, using data from spontaneous notification systems has important limitations that should not be neglected. Biases such as underreporting, lack of denominator, and the irregular quality of case information cannot be ruled out (in our study, only 52% were classified as well documented). Another weakness of spontaneous reporting databases is report duplication. Duplicates may mislead clinical assessment or distort statistical screening.²⁸ In our study, duplicate cases were detected by individual case review of all reports and then removed. The lack of detailed information for

each individual case is another major bias both in EudraVigilance and VigiBase®. This is in contrast with some national pharmacovigilance databases, where each case is individually assessed by pharmacovigilance experts.³⁰ On the other hand, EudraVigilance and VigiBase® are not independent sources of information and a certain overlap of cases between these two databases should also be considered, as reports to EudraVigilance may be included in VigiBase®. Finally, the RORs could not be adjusted by age and sex due to limitations in the extraction of data from the noncases from the databases, so it was not possible to establish whether advanced age is associated with a higher risk of hiccups.

Conclusion

To the authors' knowledge, this is the first study to show a relationship between tramadol and hiccups. Our findings showed high disproportionality for hiccups in patients treated with tramadol in EudraVigilance and VigiBase® databases. Tramadol is an analgesic used for pain with various causes. Furthermore, as many prescribers believe that this drug has a lower risk of addiction and a more favorable safety profile compared with other opioids, its use has increased around the world in recent years. In definitive, it is important that healthcare professionals and patients should be aware of this possible association. However, observational analytical studies will be needed to confirm these results.

Acknowledgements

The authors would like to thank Carmen Ibañez at Pharmacovigilance Centre of Madrid for her assistance in data review.

Conflict of interest statement

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Research ethics and patient consent

The authors state that no ethical approval was needed. As all data from EudraVigilance and VigiBase were deidentified, patient informed consent was not necessary.

ORCID iD

Montserrat García  <https://orcid.org/0000-0001-7026-1079>

Availability and data and material

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

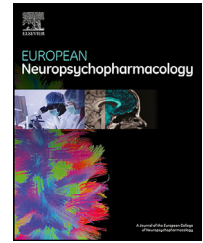
- Kim JE, Lee MK, Lee DK, *et al.* Continuous cervical epidural block: treatment for intractable hiccups. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e9444.
- Straus C, Vasilakos K, Wilson RJ, *et al.* A phylogenetic hypothesis for the origin of hiccup. *Bioessays* 2003; 25: 182–188.
- Nausheen F, Mohsin H and Lakhan SE. Neurotransmitters in hiccups. *Springerplus* 2016; 5: 1357.
- Sterger M, Schneemann M and Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1037–1050.
- Bravo L, Mico JA and Berrocoso E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. *Expert Opin Drug Discov* 2017; 12: 1281–1291.
- Bigal LM, Bibeau K and Dunbar S. Tramadol prescription over a 4-year period in the USA. *Curr Pain Headache Rep* 2019; 23: 76.
- Postigo R, Brosch S, Slaterry J, *et al.* EudraVigilance medicines safety database: publicly accessible data for research and public health protection. *Drug Saf* 2018; 41: 665–675.
- Bergvall T, Norén GN and Lindquist M. VigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. *Drug Saf* 2014; 37: 65–77.
- Who Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index 2011, https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accessed 21 October 2020).
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, *et al.*; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4: 1.
- Videla S, Lahjou M, Vaqué A, *et al.* Pharmacokinetics of multiple doses of co-crystal of tramadol-celecoxib: findings from a four-way randomized open-label phase I clinical trial. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 64–68.
- Massarella J, Ariyawansa J, Natarajan J, *et al.* Tramadol hydrochloride at steady state lacks clinically relevant QTc interval increases in healthy adults. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019; 8: 95–106.
- Bedirli N, Egritas O, Cosarcan K, *et al.* A comparison of fentanyl with tramadol during propofol-based deep sedation for pediatric upper endoscopy. *Paediatr Anaesth* 2012; 22: 150–155.
- Vickers MD and Paravicini D. Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12: 265–271.
- Panchal R, Bhutt V, Anovadiya A, *et al.* Tramadol-induced hiccups: a report of two cases. *Drug Saf Case Rep* 2018; 5: 3.
- Wilcox SK. Persistent hiccups after slow-release morphine. *Palliat Med* 2005; 19: 568–569.
- Lauterbach EC. Hiccup and apparent myoclonus after hydrocodone: review of the opiate-related hiccup and myoclonus literature. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 87–92.
- Loomba V, Gupta M and Kim D. Persistent hiccups with continuous intrathecal morphine infusion. *Clin J Pain* 2012; 28: 172–174.
- Ruan X, Couch JP, Shah R, *et al.* Persistent hiccup associated with intrathecal morphine infusion pump therapy. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86: 1019–1022.
- Bagheri H, Cismondo S and Montastruc JL. Drug-induced hiccup: a review of the France pharmacologic vigilance database. *Thérapie* 1999; 54: 35–39.
- Inácio P, Cavaco A and Airaksinen M. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 227–246.
- Hazell L, Cornelius V, Hannaford P, *et al.* Yellow Card Study Collaboration. How do patients contribute to signal detection?: a retrospective analysis of spontaneous reporting of adverse drug reactions in the UK's Yellow Card scheme. *Drug Saf* 2013; 36: 199–206.
- Hosoya R, Uesawa Y, Ishii-Nozawa R, *et al.* Analysis of factors associated with hiccups based on the Japanese Adverse Drug Event Report database. *PLoS One* 2017; 12: e0172057.

24. Lee GW, Kim RB, Go SI, *et al.* Gender differences in hiccup patients: analysis of published case reports and case-control studies. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 278–283.
25. Liaw CC, Wang CH, Chang HK, *et al.* Cisplatin-related hiccups: male predominance, induction by dexamethasone, and protection against nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 359–366.
26. Giudice M. Drugs may induce hiccups in rare cases. *Can Pharm J (Ott)* 2007; 140: 124–126.
27. Scott LJ and Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60: 139–176.
28. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on methodological standards in pharmacoepidemiology. *Spontaneous report database*, http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide3_4.shtml (accessed 15 January 2021).
29. Faillie JL. Case-non-case studies: principle, methods, bias and interpretation. *Thérapie* 2019; 74: 225–232.
30. Bihan K, Lebrun-Vignes B, Funck-Brentano C, *et al.* Uses of pharmacovigilance databases: an overview. *Thérapie* 2020; 75: 591–598.

Visit SAGE journals online
[journals.sagepub.com/
home/taw](http://journals.sagepub.com/home/taw)

 SAGE journals

Zazu L, Morera-Herreras T, Garcia M, Aguirre C, Lertxundi U. Do cariprazine and brexpiprazole cause impulse control symptoms? A case/non-case study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021 ;50:107-111. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.05.001. Epub 2021 May 31. PMID: 34082277.



SHORT COMMUNICATION

Do cariprazine and brexpiprazole cause impulse control symptoms? A case/non-case study

Leire Zazu^a, Teresa Morera-Herreras^{a,b}, Montserrat Garcia^c, Carmelo Aguirre^{a,c}, Unax Lertxundi^{d,*}

^aDepartment of Pharmacology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain

^bNeurodegenerative Diseases Group, BioCruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Bizkaia, Spain

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

^dBioaraba Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Araba Mental Health Network, Araba Psychiatric Hospital, Pharmacy Service, Vitoria-Gasteiz, Spain

Received 6 April 2021; received in revised form 4 May 2021; accepted 6 May 2021

KEYWORDS

Cariprazine;
Brexpiprazole;
Impulse control disorders;
Pharmacovigilance;
Adverse drug reactions

Abstract

Aripiprazole has been associated with impulse control symptoms (ICS). Recently, two drugs with similar pharmacological features have become available: cariprazine and brexpiprazole. All of them interact with the D₃ receptor, which plays a role in cerebral circuits involved in reward pathways. The objective of this study was to analyze whether a disproportionate number of cases of ICS are reported for cariprazine or brexpiprazole in EudraVigilance. A case/non-case study was conducted to assess the association between ICS and these antipsychotics, calculating reporting odds ratios (RORs) from their respective approval date to Nov 17, 2020. First, cases involving cariprazine or brexpiprazole were compared with those involving all other drugs. Second, to reduce the risk of confounding by indication, the RORs for cariprazine and brexpiprazole

* Corresponding author.

E-mail addresses: teresa.morera@ehu.eus (T. Morera-Herreras), unax.lertxundietxebarria@osakidetza.net (U. Lertxundi).

were compared with other antipsychotics. Besides, to evaluate a possible notoriety bias, a sensitivity analysis excluding aripiprazole was performed. Seven cases of ICS were reported for cariprazine and another seven for brexpiprazole. The ROR for cariprazine was 28.3 (95% confidence interval [CI], 13.4-59.8) and 33.4 (15.8-70.1) in the case of brexpiprazole. Nonetheless, this association disappeared for cariprazine when compared with other antipsychotics drugs. However, when excluding aripiprazole from the analysis, a safety signal emerged. Although our study is the first to suggest an association between cariprazine, brexpiprazole and ICS, these results should only be considered as exploratory in the context of safety signal detection. Further, well designed observational analytical studies will be needed to confirm these results.

© 2021 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

1. Introduction

Impulse control symptoms (ICS) include a wide spectrum of abnormal behaviors, such as pathological gambling, hypersexuality or compulsive shopping and eating. These adverse reactions can result troubling for patients and caregivers. ICS were found to frequently occur in Parkinson's disease (PD) patients treated with dopamine agonists (Voon et al., 2017). Some authors suggest that drugs with a higher relative affinity for dopamine 3 receptors (D_3) than dopamine 2 receptors (D_2), such as pramipexole, result in significantly higher rates of ICS in PD patients, since the D_3 receptor is predominantly found in cerebral circuits involved in reward pathways (Seeman, 2015; Moore et al., 2014).

Aripiprazole, an atypical antipsychotic drug with a high affinity for the D_3 receptor (Shapiro et al., 2003), has also been associated with ICS in several reports, including two pharmacovigilance studies (Lertxundi et al., 2018; Moore et al., 2014) and a large epidemiological study (Etminan et al., 2017). Several healthcare authorities like the FDA (FDA, 2016), Australian Government (Australian, 2017) and Health Canada (Health Canada, 2015) issued safety alerts to warn clinicians about this risk.

Recently, two new antipsychotics that share some pharmacological similarities with aripiprazole regarding their receptor binding profiles (especially D_2 receptor partial agonism) have become available: cariprazine and brexpiprazole (Citrome, 2015). Collectively they have been called as "dopamine stabilizers or dopamine-2/3 receptor partial agonists" (Frankel, 2017). Brexpiprazole shows similar affinity to aripiprazole at the D_3 receptor (Wong et al., 2020), and acts as a partial agonist at 5-HT_{1A} and D_2 receptors, as an antagonist of both 5-HT_{2A} and adrenergic α_1 / α_2 receptors, and shows less intrinsic agonist activity at D_2 receptor than aripiprazole. Cariprazine is a dopamine D_3 -preferring D_3 / D_2 receptor partial agonist. Its receptor binding profile is similar to aripiprazole, except for D_3 tenfold greater affinity than that for D_2 (Nbn2r - Neuroscience Based Nomenclature, 2020).

As far as we are concerned, no cases of ICS have been reported for brexpiprazole or cariprazine (Keks et al., 2020). Warnings concerning pathological gambling appear in the brexpiprazole product information (Brexpiprazole, 2021), but not in that for cariprazine (Cariprazine, 2021).

Therefore, the primary objective of this study was to analyze, using the European pharmacovigilance database, the potential disproportionality in reported cases of ICS associated with cariprazine and brexpiprazole.

2. Experimental procedures

We selected spontaneous reports of ICS in which cariprazine or brexpiprazole involvement was suspected, recorded in EudraVigilance up to November 17, 2020. For cariprazine, cases were collected since its approval in July 13, 2017 and from July 26, 2018 in the case of brexpiprazole. We then carried out a case/non-case study to assess the potential association between exposure to these antipsychotics and ICS.

Cases were identified using the following preferred terms from the Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 23.0: "gambling disorder," "hypersexuality," "compulsive shopping," "gambling," "compulsive sexual behavior," "binge eating," "excessive sexual fantasies," "excessive masturbation," "kleptomania" and "poriomania". Non-cases, used as controls, were all the other adverse drug reaction reports recorded in EudraVigilance during the same periods. Exposure was defined as exposure to cariprazine or brexpiprazole among cases and non-cases.

We performed a case/non-case analysis, which yielded the reporting odds ratio (ROR) with its 95% confidence interval (CI) as a measure of disproportionality between a drug and an adverse drug reaction. For this purpose, we created a 2-by-2 table for each antipsychotic, facilitating the calculation of the $ROR = ad/cb$ (a = exposed cases; b = exposed non-cases; c = non-exposed cases; d = non-exposed non-cases).

Then, in order to mitigate confounding by indication (many psychiatric disorders are a risk factor for ICS *per se* (Grall-Bronnec et al., 2016)), we calculated the ROR of both cariprazine and brexpiprazole compared with other antipsychotics. Moreover, previous studies have shown important influence of safety alerts on specific adverse reaction reporting (Pariente et al., 2012). Therefore, to reduce the possible notoriety, or "competition" bias (ICS cases associated with aripiprazole are reported more frequently since the FDA issued a safety warning in 2016, and artificially lower the ROR for other drugs is then obtained), we performed a sensitivity analysis excluding cases associated with this antipsychotic. The evolution of ROR over time was also analyzed for ICS-aripiprazole association.

3. Results

3.1. Cariprazine

Among 2.276.306 events of all types recorded in EudraVigilance from July 13, 2017 until November 17, 2020, seven cases of ICS associated with cariprazine were found. The median age of patients was 42 years (range 22-57; 1, age not specified). Four cases occurred in female patients, and three in males. The total number of reactions was 11* (* each case could contain >1 reaction). Three cases of hypersexuality, three of compulsive shopping and another three

Table 1 RORs for cariprazine and brexpiprazole and impulse control disorders in EudraVigilance ^{a,b}.

a) Compared to ALL other drugs			
Exposure	Cases, n	Non-cases, n	ROR (95% CI)
All drugs	746	2275,560	Ref
Cariprazine	7	761	28.3 (13.4–59.8)
All drugs	524	1558,757	Ref
Brexpiprazole	7	632	33.4 (15.8–70.7)
b) Compared to other ANTIPSYCHOTICS			
Exposure	Cases, n	Non-cases, n	ROR (95% CI)
All antipsychotics	328	69,688	Ref
Cariprazine	7	761	1.98 (0.9–4.2)
All antipsychotics	227	48,128	Ref
Brexpiprazole	7	632	2.39 (1.1–5.1)
c) Compared to other ANTIPSYCHOTICS (excluding aripiprazole)			
Exposure	Cases, n	Non-cases, n	ROR (95% CI)
All except aripiprazole	83	63,670	Ref
Cariprazine	7	761	7.6 (3.5–16.6)
All except aripiprazole	53	44,810	Ref
Brexpiprazole	7	632	10.7 (7.8–23.7)

^a Cariprazine: from July 13, 2017 to 17 November 2020.^b Brexpiprazole: from July 26 to 2018–17 November 2020.

of binge eating were reported. All cases had to be admitted to hospital and thus were considered serious according to the EU criteria.

Reasons for prescribing cariprazine were: schizoaffective disorder (5), psychotic disorder (1), and diagnosis not specified in the other. The dose was only available for four cases. Two patients were on 1.5 mg/day, one was on 4.5 mg/day and another one with 6 mg/day. No information about the latency period was available.

Cariprazine met the criteria to generate a safety signal (European Medicines Agency (EMA) 2021) suggesting that the number of cases in EudraVigilance is disproportionate, that is, that this adverse event (ICD) is reported relatively more frequently in association with this drug than with other pharmaceuticals; ROR (95% CI): 28.3 (13.4–59.8) (Table 1).

3.2. Brexpiprazole

Among 1.559.281 events of all types recorded in EudraVigilance from July 26, 2018 until November 17, 2020, seven cases of ICS associated with brexpiprazole were found. Median age of patients was 46 years (range 35–64 years; 1, age not specified). Four cases occurred in female patients, and three in males. The total number of reactions was 9* (* each case could contain >1 reaction), with six cases of pathological gambling and two cases of compulsive shopping and one case of hypersexuality. All cases had been considered serious according to the EU criteria, and three required hospitalization.

Reasons for brexpiprazole treatment were; major depression (4), anxiety (1), bipolar disorder (1) and diagnosis not specified in the other. The dose was only available for two

cases, who were on 1 mg/daily. No information about the latency period was available.

Brexpiprazole, like cariprazine, met the criteria to generate a safety signal; ROR (95% CI): 33.4 (15.8–70.1).

3.3. Sensitivity analysis

Compared with antipsychotics, the safety signal weakened for brexpiprazole: ROR (95% CI): 2.39 (1.1–5.1), and was no longer maintained for cariprazine: ROR (95% CI): 1.98 (0.9–4.2). However, when aripiprazole was excluded from the analysis, the safety signal emerged again for cariprazine.

The dynamic ROR for the association of ICS and aripiprazole can be consulted as supplementary material. Number of cases: 455 (Figure S1).

4. Discussion

In this pharmacovigilance study, we show, for the first time, that ICS are reported more frequently with cariprazine and brexpiprazole, and that they may be associated with these adverse reactions. Nevertheless, prudence is recommended when interpreting these results due to the multiple inherent limitations of this type of disproportionality analysis.

Both drugs share pharmacological properties with aripiprazole, a drug that has already been associated with ICS. In concrete, all these so called “third generation antipsychotics” show higher affinity for the D₃ receptor compared with other antipsychotics. Some authors believe that the interaction with D₃ may play a role in the genesis of these impulse behaviors, because of its presence in cerebral circuits involved in reward pathways. In fact, when used to treat

PD, dopamine agonists with more affinity for the D₃ receptor (especially pramipexole, but also ropinirole), are more frequently associated with this problem than other drugs (Seeman 2015; Moore et al., 2014). However, this mechanistic approach may be too simplistic, since these three antipsychotics, apart from D₃, interact with several other receptors with differing affinities (Frankel, 2017). Some authors have suggested that these adverse reactions might be dose related in the case of aripiprazole (Lertxundi et al., 2018; Mahapatra et al., 2016))

4.1. Limitations

Caution is needed to correctly interpret our results though, since the number of reported cases is small, (seven cases with each drug) and pharmacovigilance studies suffer from several biases that prevent us from drawing firm conclusions. This disproportionality analysis should only be considered exploratory in the context of signal detection, as ROR does not quantify the risk and does not demonstrate causality. Although there is no reason for major differential reporting among cases and non-cases, under-reporting is always an issue in spontaneous reporting pharmacovigilance studies. Moreover, the quality of the information available for each case in the database can vary widely. Although we have tried to minimize indication bias by selecting drugs from the same therapeutic group (antipsychotics) as the control group in a sensitivity analysis, the risk of suffering ICS may be different across different groups: that is, patients that are prescribed cariprazine or brexpiprazole have a higher basal risk than controls of suffering from ICS. Besides, information about dose was incomplete and average duration was missing.

Although ICS do not receive as much attention as other adverse effects provoked by antipsychotics, the consequences of impulse disorders on social life, family and health may be serious. Best clinical practice requires matching compound specificity against the characteristics of different subsets of patients, such as susceptibility to particular side effects. If the risk of ICS is confirmed for cariprazine and brexpiprazole in larger well-designed pharmacoepidemiological studies, a personal or family history of obsessive-compulsive disorder, impulse-control disorder, bipolar disorder, impulsive personality, alcoholism, drug abuse, or other addictive behaviors ought to be considered when starting these drugs (Solmi et al., 2020; Corponi et al., 2019)

Contributors

Author UL designed the study. Author LZ managed the literature searches and analyses. Authors MG and CA undertook the statistical analysis, and author UL wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Role of the funding source

There was no funding source to perform this study.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest

Acknowledgements

None

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.euroneuro.2021.05.001.

References

- Australian Government. Medicines Safety Update, Volume 8, Number 1, February 2017. Available at: <https://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-8-number-1-february-2017#a2>. [Accessed March 24, 2021]
- Citrome, L., 2015. The ABC's of dopamine receptor partial agonists - aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: the 15-min challenge to sort these agents out. *Int. J. Clin. Pract.* 69 (11), 1211-1220. doi:10.1111/ijcp.12752, Nov.
- Corponi, F, Fabbri, C, Bitter, I, Montgomery, S, Vieta, E, Kasper, S, Pallanti, S, Serretti, A., 2019. Novel antipsychotics specificity profile: a clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 29 (9), 971-985. doi:10.1016/j.euroneuro.2019.06.008, Sep.
- Etminan, M, Sodhi, M, Samii, A, Procyshyn, RM, Guo, M, Carleton, BC., 2017. Risk of gambling disorder and impulse control disorder with aripiprazole, pramipexole, and ropinirole: a pharmacoepidemiologic study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 37, 102-104.
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance data analysis system. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011437.pdf. [Accessed April 1, 2021].
- Cariprazine, 2021. European Medicines Agency (EMA). Summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reagila-epar-product-information_en.pdf. [Accessed March 24, 2021].
- Frankel, JS, Schwartz, TL., 2017. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 7 (1), 29-41. doi:10.1177/2045125316672136, Jan.
- Grall-Bronnec, M, Sauvaget, A, Perrouin, F, Leboucher, J, Etcheverrigaray, F, Challet-Bouju, G, Gaboriau, L, Derkinderen, P, Joliet, P, Victorri-Vigneau, C., 2016. Pathological gambling associated with aripiprazole or dopamine replacement therapy: do patients share the same features? a review. *J. Clin. Psychopharmacol.* 36 (1), 63-70.
- Keks, N, Hope, J, Schwartz, D, McLennan, H, Copolov, D, Meadows, G., 2020. Comparative tolerability of dopamine D2/3 receptor partial agonists for schizophrenia. *CNS Drugs* 34 (5), 473-507. doi:10.1007/s40263-020-00718-4, May.
- Lertxundi, U, Hernandez, R, Medrano, J, Domingo-Echaburu, S, Garcia, M, Aguirre, C., 2018. Aripiprazole and impulse control disorders: higher risk with the intramuscular depot formulation. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 33 (1), 56-58. doi:10.1097/YIC.0000000000000194.
- Mahapatra, A, Sharma, P, Sagar, R, 2016. Aripiprazole induced impulse control disorders: where do we stand? *Asian J. Psychiatry* 23, 128-130.

- Moore, T.J., Glenmullen, J., Mattison, D.R., 2014. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med.* 174, 1930-1933.
- Health Canada 2015. Safety information for antipsychotic drug Abilify and risk of certain impulse-control behaviours. Available at: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/55668a-eng.php>. [Accessed March 24, 2021].
- FDA Drug Safety Communication, 2016. Impulse-control problems associated with mental health drug aripiprazole (Abilify, Abilify Maintena, Aristada). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm498662.htm>. [Accessed March 24, 2021].
- Brexpiprazole, 2021. European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rxulti-epar-product-information_en.pdf. [Accessed March 24, 2021].
- NbN2r - Neuroscience Based Nomenclature, S.E.-R.N.B., 2020. <https://nbn2r.com/authors> [WWW Document].
- Pariente, A., Avillach, P., Salvo, F., Thiessard, F., Miremont-Salamé, G., Fourrier-Reglat, A., Haramburu, F., Bégaud, B., Moore, N. Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), 2012. Effect of competition bias in safety signal generation: analysis of a research database of spontaneous reports in France. *Drug Saf.* 35 (10), 855-864. doi:10.1007/BF03261981, Oct 1.
- Seeman, P., 2015. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse* 69, 183-189.
- Shapiro, D.A., Renock, S., Arrington, E., Chiodo, L.A., Liu, L.X., Sibley, D.R., Roth, B.L., Mailman, R., 2003. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 28, 1400-1411.
- Solmi, M., Bodini, L., Cocozza, S., Seeman, M.V., Vieta, E., Dragioti, E., Carvalho, A.F., Fusar-Poli, P., 2020. Aripiprazole monotherapy as transdiagnostic intervention for the treatment of mental disorders: an umbrella review according to TRANSD criteria. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 41, 16-27. doi:10.1016/j.euroneuro.2020.09.635, Dec.
- Voon, V., Napier, T.C., Frank, M.J., Sgambato-Faure, V., Grace, A.A., Rodriguez-Oroz, M., Obeso, J., Bezard, E., Fernagut, P.O., 2017. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol.* 16, 238-250.
- Wong, D.F., Raoufinia, A., Bricmont, P., Brašić, J.R., McQuade, R.D., Forbes, R.A., Kikuchi, T., Kuwabara, H., 2020. An open-label, positron emission tomography study of the striatal D2/D3 receptor occupancy and pharmacokinetics of single-dose oral brexpiprazole in healthy participants. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* doi:10.1007/s00228-020-03021-9, Nov 16.

González-Romero N, Morillo Montañes V, Vicente Sánchez I, García García M. Úlceras de Lipschütz tras la vacuna frente a la Covid-19 de Astrazeneca [Lipschütz Ulcers After the AstraZeneca COVID-19 Vaccine]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2021 Aug 2. Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2021.07.004

CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

Úlceras de Lipschütz tras la vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca

Lipschütz Ulcers after the AstraZeneca COVID-19 Vaccine

Sr. Director:

Una mujer de 24 años acudió a Urgencias presentando 4 úlceras tórpidas muy dolorosas en los labios mayores. Había recibido la vacuna de AstraZeneca (Vaxzevria®) 3 días antes, produciéndole un cuadro pseudogripal con fiebre y artroalgias generalizadas.

La paciente negaba haber tenido relaciones sexuales de riesgo en los meses previos y tampoco seguía ningún tratamiento. Sí refería haber padecido un cuadro similar 9 meses antes, constituido por la presencia de unas úlceras dolorosas vulvares, fiebre y malestar general, que se resolvió en unas pocas semanas con tratamiento sintomático, tras descartarse etiología infecciosa y no infecciosa.

En la exploración presentaba un edema vulvar y 4 úlceras redondeadas de borde eritematoso y centro de aspecto fibrinoso no supurativo, la mayor de ellas de 1,5 cm aproximadamente (fig. 1), distribuidas a ambos lados de la vulva (fig. 2). No presentaba lesiones en otras localizaciones cutáneas ni mucosas, ni se palpaban adenopatías. Se encontraba afebril, con un buen estado general, aunque muy dolorida.

Los cultivos tanto de las úlceras como del exudado vulvar y cervical fueron negativos, así como las PCR del frotis de las úlceras para virus herpes simple tipo 1 y 2, *Treponema pallidum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* y *Neisseria gonorrhoeae*. También fueron negativas las serologías para sífilis, VIH y virus de las hepatitis A, B y C. Además, el estudio de autoinmunidad fue negativo y no era portadora del alelo HLA B*51 ni HLA B*57.

Se trató con prednisona 30 mg, en pauta descendente, y analgésicos, con lo que presentó una mejoría rápida del dolor. En 3 semanas la paciente se encontraba asintomática y las lesiones se habían resuelto.

Con todo ello, se llegó al diagnóstico de úlcera genital aguda no infecciosa o de Lipschütz.

El caso fue comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia y, de acuerdo con su algoritmo de causalidad, la



Figura 1 Úlceras de Lipschütz. Lesiones redondeadas de bordes bien definidos y fondo grisáceo. Junto a introito vaginal, la de mayor tamaño (1,5 cm).

úlceras de Lipschütz se consideró como «posiblemente relacionada con la vacuna»¹.

En la base de datos de farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (EudraVigilance), había notificados hasta el 29/03/2021 134.372 casos de acontecimientos adversos para la vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca, de los cuales 4 casos eran úlceras vulvares (en 3 de ellos se especificaba úlcera de Lipschütz) (tabla 1).

La úlcera genital aguda no infecciosa o úlcera de Lipschütz afecta principalmente a mujeres menores de 20 años² y se caracteriza por la aparición repentina de una o varias úlceras genitales necróticas muy dolorosas de más de 1 cm, localizadas de forma simétrica característicamente en espejo o «en beso»³.

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.07.004>

0001-7310/© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1 Casos de úlcera vulvar tras vacuna frente a COVID-19 de AstraZeneca registrados en la base de datos de farmacovigilancia de la EMA (EudraVigilance) hasta el 29/03/2021

Caso	Sexo/edad (años)	Acontecimiento adverso	Tiempo hasta el acontecimiento adverso (días)	Otros síntomas	Desenlace	Exploraciones
1	F/18	Úlcera de Lipschütz	1	Fiebre Mialgia Cefalea	Recuperado	
2	F/25	Úlcera vulvar	2		Recuperado	
3	F/24	Úlcera de Lipschütz	1	Dolor de garganta	En recuperación	Negativo para: herpes, VEB, CMV, VIH, <i>Mycoplasma</i> , <i>Streptococcus A</i>
4	F/25	Úlcera de Lipschütz	2		No recuperado	
5 (caso propio)	F/24	Úlcera de Lipschütz	3	Fiebre Artromialgias generalizadas	Recuperado	Negativo para: VHS tipo 1 y 2, <i>Treponema pallidum</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> y <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Serología negativa: sífilis, VIH, virus hepatitis A, B y C



Figura 2 Detalle de las úlceras. Se aprecia la característica disposición «en beso».

Generalmente, aparecen en el contexto de un cuadro pseudogripal o tipo mononucleosis infecciosa y se resuelve espontáneamente en 3 semanas, por lo que el tratamiento es sintomático, basado en medidas higiénicas y analgésicas². El uso de corticoides sistémicos es controvertido, ya que podrían alargar la duración del cuadro², por lo que se reservan para los casos más graves en los que haya una inflamación importante⁴. Un tercio de los casos, como en el nuestro, presentan alguna recurrencia³.

El diagnóstico es clínico y de exclusión⁴. Se deben descartar, principalmente, infecciones de transmisión sexual³ y

algunas enfermedades sistémicas, como la de Behçet, la de Crohn, el exantema fijo medicamentoso o una neoplasia².

Se desconoce su etiopatogenia, aunque parece que podría tratarse de una reacción de hipersensibilidad desencadenada por un agente infeccioso vírico o bacteriano. De hecho, el 88% ocurren en el contexto de una infección. La mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr es la infección más frecuentemente asociada (en algunos casos se detecta también en las lesiones genitales), seguida de la infección por *Mycoplasma*. También se ha asociado con otras infecciones como por CMV o *Toxoplasma gondii*². Se han descrito casos aislados de úlceras genitales en el contexto de una infección por adenovirus^{5,6}.

La vacuna de AstraZeneca frente al SARS-CoV-2 es una vacuna monovalente compuesta por un vector de adenovirus de chimpancé recombinante y no replicativo que codifica la glucoproteína S del virus. Tras su inoculación, la expresión local de esta proteína induce una respuesta inmune humoral y celular que proporciona una protección frente a la infección por SARS-CoV-2⁷.

Tras una búsqueda exhaustiva, no hemos encontrado casos publicados de úlcera genital en el contexto de una vacunación.

Estos 5 casos de úlcera de Lipschütz (nuestro caso y los otros 4 notificados en EudraVigilance) refuerzan la hipótesis de que la respuesta inmunológica desencadenada por un agente infeccioso o sus partículas (las vacunas) sea la responsable del desarrollo de estas lesiones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a

- medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)*. 2016;147:461–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.06.012>.
2. Vismara SA, Lava SAG, Kottanattu L, Simonetti GD, Zraggen L, Clericetti CM, et al. Lipschütz's acute vulvar ulcer: A systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179:1559–67, <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-020-03647-y>.
3. Morgado-Carrasco D, Bosch-Amate X, Fustà-Novell X, Giavedoni P. Lipschütz ulcer: An acute noninfectious genital ulcer to bear in mind in adult women. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111:624–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2018.12.011>.
4. Sadoghi B, Stary G, Wolf P, Komericki P. Ulcus vulvae acutum Lipschütz: A systematic literature review and a diagnostic and therapeutic algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1432–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16161>.
5. Haidari G, MacMahon E, Tong CYW, White JA. Genital ulcers: It is not always simplex *Int J STD AIDS*. 2015;26:72–3, <http://dx.doi.org/10.1177/0956462414541241>.
6. Swenson PD, Lowens MS, Celum CL, Hierholzer JC. Adenovirus types 2, 8, and 37 associated with genital infections in patients attending a sexually transmitted disease clinic. *J Clin Microbiol*. 1995;33:2728–31, <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.33.10.2728-2731.1995>.
7. Vaxzevria suspensión inyectable. Vacuna frente a COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant]) [consultado 2 Abr 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_es.pdf.
- N. González-Romero^{a,*}, V. Morillo Montañes^a,
I. Vicente Sánchez^a y M. García García^b
- ^a *Servicio de Dermatología, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España*
^b *Unidad de Farmacovigilancia, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: nerea.gonzalezromero@osakidetza.eus
(N. González-Romero).

ANEXO IV

Comunicaciones a Congresos

Prieto Blanco M, Millán Ortuondo E, Seguro la Lazaro MB, Samper Ochotorena R, Parraza Diez N, Portu Zapiain JJ, Martinez Martinez C, Iribarren Loyarte JA, Aguirre Gomez C, Apiñaniz Fernandez De Larrinoa A. Tipología y tratamientos de pacientes ingresados PCR+ en Euskadi en la 1ª ola epidémica. 2º Congreso Nacional Multidisciplinar COVID 19 de las Sociedades Científicas de España. 12 al 16 de abril de 2021. Reunión virtual.

#892 - Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) / Comunicación

Tipología Y Tratamientos De Pacientes Ingresados Pcr+ En Euskadi En La Primera Ola.

MARÍA Prieto Blanco¹, **Eduardo Millán Ortuondo**¹, MARÍA BLANCA Seguro La Laza¹, RICARDO Samper Ochotorena¹, NAIARA Parraza Díez¹, JOSE JOAQUIN Portu Zapiain², CARLOS Martínez Martínez², Jose Antonio Iribarren Loyarte³, CARMELO Aguirre Gómez⁴, ANTIXON Apiñaniz Fernandez De Larrinoa⁵

1. Osakidetza- Dirección General, Vitoria-Gasteiz, España
2. HOSPITAL UNIVERSITARIO ALAVA, Vitoria-Gasteiz, España
3. HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA, Donostia, España
4. HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO, Galdakao, España
5. CENTRO SALUD LAKUABIZKARRA, Vitoria-Gasteiz, España

Keywords: Datos De Vida Real; Observacional; Tratamientos; Factores Asociados;

Cuerpo Comunicación

Objetivos: Descripción de características clínicas y abordaje terapéutico de los pacientes ingresados por COVID-19 en el Servicio Vasco de Salud (Osakidetza) durante la primera ola.

Métodos: Cohorte retrospectiva a partir de datos de la historia clínica electrónica de pacientes ingresados por COVID (primer PCR positiva 72 antes del ingreso o primeras 48 horas del ingreso) entre el 1 de marzo de 2020 hasta el 31 de mayo en estos servicios: medicina interna, neumología, infecciosas, medicina intensiva/reanimación en cualquiera de los hospitales de Osakidetza. Se recoge información sobre condiciones preexistentes al ingreso, medicamentos administrados y otras variables sociodemográficas.

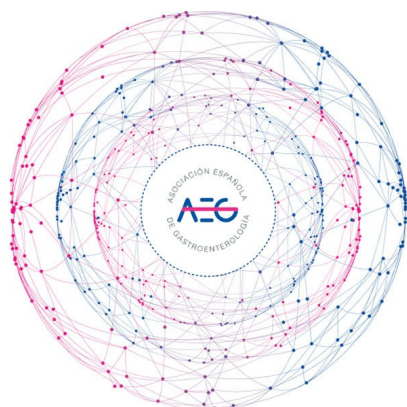
Se describen las características de pacientes, tiempo ingresado, supervivencia y tratamientos administrados según el servicio, el centro y momento de la ola. Los datos se presentan en forma de porcentajes para variables cualitativas y medias para cuantitativas.

Resultados: Se analizan 4 088 pacientes, 57% son hombres, la edad media de 68 años, El 7.6% son residenciados. La hipertensión (43%), diabetes (20%), EPOC (15%) y fibrilación auricular (11%) son las patologías al ingreso más prevalentes. La estancia media es de 10.5 días. 639 (15,6%) fallecen durante el ingreso. Los principales tratamientos fueron hidroxiclороquina (84%, 67% inicio de ola vs 25% al final), lopinavir (66%, 82% inicio vs 25% al final) y corticoides (35%, 29% inicio vs 25% al final). En menor proporción, se emplearon otros fármacos como Tocilizumab (7%), Anakinra (2%), Colchicina (3%) o Remdesivir (0,2%). Se evidencian también diferencias en el abordaje entre centros sanitarios y servicios.

Conclusiones: Durante la primera ola en el País Vasco los hombres y las personas de edad avanzada ingresaron más. Se refuerza lo publicado en otros estudios sobre la hipertensión, el EPOC y la Fibrilación auricular como una de las principales variables clínicas asociadas. Durante la primera ola, la

hidroxicloroquina y el lopinavir/ritonavir fueron los principales fármacos empleados pero su uso fue disminuyendo posiblemente a medida que se conocían los resultados de eficacia de las publicaciones. Sin embargo, no se aprecia la evolución opuesta esperada con los corticoides y es desigual en el resto de fármacos analizados.

Chao-Seijo B, Alegria-Lertxundi I, de Pancorbo MM, Bujanda L, Aguirre C, Fernández FJ, Polo F, Portillo I, Palencia-Madrid L, Etxezarraga MC, Saiz A, Segues NM, Portugal V, Barrero M, Rocandio AM, Arroyo-Izaga M. Pro- y antioxidantes relacionados con estilos de vida y el riesgo de cáncer colorrectal: estudio de casos y controles en el País Vasco. 24ª Reunión Anual. Asociación Española de Gastroenterología. 1 al 4 de junio de 2021. Reunión Virtual.



24^a REUNIÓN ANUAL

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE GASTROENTEROLOGÍA



del 1 al 4 de junio de 2021

24^a REUNIÓN ANUAL VIRTUAL 01-04 JUNIO 2021

Id Resumen: 00923

Área Temática: Oncología Gastrointestinal

Título:

Pro- y antioxidantes relacionados con estilos de vida y el riesgo de cáncer colorrectal: estudio de casos y controles en el País Vasco

Autores: Beatriz Chao-Seijo (1) | Iker Alegria-Lertxundi (1) | Marian M. de Pancorbo (2) | Luis Bujanda (3) | Carmelo Aguirre (4) | Francisco Javier Fernández (5) | Francisco Polo (6) | Isabel Portillo (7) | Leire Palencia-Madrid (2) | M^a Carmen Etxezarraga (8) | Alberto Saiz (9) | Nerea Miren Segues (10) | Vicente Portugal (11) | Maialen Barrero (12) | Ana M^a Rocandio (1,2) | Marta Arroyo-Izaga (1)

Filiaciones: 1- Departamento de Farmacia y Ciencias de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz. | 2- Grupo de Investigación BIOMICs, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz. | 3- Servicio de Gastroenterología, Hospital Donostia - Instituto BioDonostia, CIBERehd, Donostia-San Sebastián. | 4- Unidad de Farmacovigilancia, Hospital Galdakao-Usansolo, Instituto BioCrucesBizkaia, Osakidetza, Galdakao. | 5- Servicio de Gastroenterología, Hospital Galdakao-Usansolo, Instituto BioCrucesBizkaia, Osakidetza, Galdakao. | 6- Servicio de Gastroenterología, Hospital Basurto, Instituto BioCrucesBizkaia, Osakidetza, Bilbao. | 7- Programa de Detección Precoz de Cáncer Colorrectal, Osakidetza, Bilbao. | 8- Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Basurto, Instituto BioCrucesBizkaia, Osakidetza, Bilbao. | 9- Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Galdakao-Usansolo, Instituto BioCrucesBizkaia, Osakidetza, Galdakao. | 10- Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Donostia - Instituto BioDonostia, Donostia-San Sebastián. | 11- Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Galdakao-Usansolo, Instituto BioCrucesBizkaia, Osakidetza, Galdakao. | 12- Servicio de Oncología Médica, Fundación Onkologikoa, Donostia-San Sebastián.

Resumen:

Antecedentes:

Hasta la fecha los resultados de estudios de asociación entre factores pro- y antioxidantes y el riesgo de cáncer colorrectal (CCR) son contradictorios, probablemente debido al pequeño efecto individual de factores específicos. Por esta razón nos planteamos analizar la exposición individual y conjunta a factores pro- y antioxidantes en una muestra de casos y controles procedente del programa de cribado de CCR de Osakidetza - Sistema Vasco de Salud.

Pacientes y Métodos:

Este estudio observacional incluyó 308 pacientes diagnosticados de CCR y 308 controles emparejados por edad y sexo. Se registraron datos autodeclarados sobre la ingesta dietética mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos previamente validado, y sobre otros estilos de vida, así como información sobre variables antropométricas, socioeconómicas, demográficas y de estado de salud. Se estimó la ingesta de 5 prooxidantes (3 ácidos grasos, hierro y alcohol) y 14 antioxidantes dietéticos (4 ácidos grasos, 3 carotenoides, 2 vitaminas, 1 mineral, 2 polifenoles y 2 fitosteroles), y de un factor no dietético antioxidante (ejercicio físico) y 2 prooxidantes (tabaco y sobrepeso/obesidad). Se utilizó una adaptación del índice de balance oxidativo (IBO) desarrollado por Dash y col. (2015) para estimar un “IBO dietético” y otro “no dietético”. Se aplicaron regresiones logísticas condicionales para el riesgo de CCR a través de modelos: (I) no ajustados; (II) cada factor o IBO por separado, y ajustados a variables confusoras; y (III) todos los factores o IBOs conjuntamente y ajustados. Se aplicó la corrección de Bonferroni, fijando un nivel de significación de $P < 0,0023$.

Resultados:

La ingesta de fitoesteroles fue superior en el grupo control que en los casos (214,4(55,1) vs. 200,2(55,7) mg/día, $P = 0,002$). Pero no se encontró asociación entre el “IBO dietético” y el riesgo de CCR. El porcentaje de controles que realizaba ejercicio físico fue mayor que el de los casos (34,1% vs. 20,8%, $P < 0,001$). Y la puntuación para el “IBO no dietético” fue mayor en controles que en casos (1,0(0,2) vs. -1,0(0,2), $P < 0,001$). La puntuación del “IBO no dietético” se relacionó de forma inversa con el riesgo de CCR en el modelo I (OR: 2,54; 95% CI: 1,60-4,03; $P < 0,001$).

Conclusiones:

Los resultados de este estudio nos permiten concluir que existe asociación entre el “IBO no dietético” y el riesgo de CCR en la muestra estudiada. Estos datos pueden ser de interés para el diseño e implementación de estrategias preventivas, aunque son necesarios más estudios con tamaños muestrales mayores que permitan extrapolar los resultados a toda la población.

Agradecimientos: Departamento de Sanidad y Consumo de Gobierno Vasco (2011111153 y 2017222025), Programa Saiotek del Gobierno Vasco (S-PE12UN058) y beca predoctoral de Gobierno Vasco (PRE_2014_1_161, PRE_2015_2_0084, EP_2016_1_0098, EP_2016_1_0098 y PRE_2017_2_0006).