

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

2017

INDICE

	Pág.
Introducción.....	1
Gasto de funcionamiento de la Unidad	10
Comité Técnico de la Red Vasca de Farmacovigilancia.....	11
Presentaciones del Programa de Farmacovigilancia.....	11
Boletines de Farmacovigilancia.....	11
Reuniones de Coordinación de Centros. Comité Técnico	12
Curso de Farmacovigilancia	15
Estancia formativa en la Unidad de Farmacovigilancia	15
Monitorización de reacciones adversas en el Servicio de Urgencias del Hospital Galdakao-Usansolo	16
Notifica RAM	17
Otras actividades	17
Informe de Resultados	18
1. Monoferro® (hierro III isomaltósido) y reacciones de hipersensibilidad	18

INDICE

2. Sobredosis mortal por metotrexato por confusión de la pauta de dosificación	19
3. Resultados del Programa de Notificación	20
Distribución por territorios	21
Tarjetas Amarillas. Distribución por procedencia	22
Origen de las tarjetas amarillas	23
Conocimiento previo	25
Descripción de las notificaciones.....	26
Distribución de reacciones por órganos	30
Reacciones más notificadas	31
Medicamentos notificados	33
Notificaciones con medicamentos sujetos a seguimiento	35
adicional (▼)	
4. Producción Científica	37
5. Consultas telefónicas	38

ANEXO I	- Boletín de Tarjeta Amarilla nº 43
	- Boletín de Tarjeta Amarilla nº 44

INDICE

ANEXO II Capítulos de libros

Carvajal A, Falomir T, Aguirre C. En Edwards IR, Lindquist M (editors) Pharmacovigilance. Critique and ways forward. Adis 2017:31-33

ANEXO III Artículos en revistas

Lertxundi U, Marquinez AC, Domingo-Echaburu S, Solinis MA, Calvo B, Del Pozo-Rodriguez A, **García M, Aguirre C**, Isla A. Hiccups in Parkinson's disease: an analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database and a review of the literature. Eur J Clin Pharmacol 2017; 73(9):1159-1164. doi: 10.1007/s00228-017-2275-6.

Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, **García M, Aguirre C**. Clozapine-induced cardiomyopathy in Parkinson's disease. Mov Disord Clin Pract 2017. doi:10.1002/mdc3.12477.

ANEXO IV Comunicaciones en Congresos

Marquinez AC, Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Solinis MA, Calvo B, Del Pozo-Rodriguez A, **García M, Aguirre C**, Isla A. El hipo en la enfermedad de Parkinson. Comunicación al XIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG 2017): 195-196.

Alegria-Lertxundi I, Ordovás JM, Palencia L, de Pancorbo MM, **Aguirre C**, Bujanda L, Fernández FJ, Polo F, Portillo I, Etxezarraga MC, Zabalza I, Larzabal M, Rocandio AM, Arroyo-Izaga M. Asociación entre ingesta de folato, MTHFR y riesgo de cáncer colorrectal en el país vasco: estudio de casos y controles. Comunicación Oral al I Congreso de Alimentación, Nutrición y Dietética 10-11 nov 2017. Rev Esp Nutr Hum Diet 2017; 21(Suppl. 1):O-064.

UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

INTRODUCCION

Esta memoria describe la actividad y resultados principales de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco durante el año 2017.

A modo de resumen se destaca lo siguiente:

1º Número de notificaciones. El número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, cargadas en la base de datos durante 2017 (**1110** notificaciones), **se mantiene** en una cifra superior a mil durante los cinco últimos años (1190 en 2016, 1048 en 2015, 1001 en 2014, 1078 en 2013, 1050 en 2012):

- Se han recibido **863** notificaciones de profesionales sanitarios y ciudadanos (987 en 2016, 839 en 2015, 793 en 2014, 868 en 2013, y 852 en 2012), véase la figura 1.
- Se han recibido **359** notificaciones de la **Industria** farmacéutica (467 en 2016, 302 en 2015, 296 en 2014, 350 en 2013, y 308 en 2012). La industria remite seguimientos de un mismo caso, varios laboratorios pueden notificar un mismo caso y la información puede provenir de más de una vía). Además, no se contabilizan las notificaciones de la industria después del 3 de noviembre, ya que desde esa fecha entran directamente en Eudravigilance; por ello, la cifra de notificaciones de la Industria, recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia y registradas finalmente fue de **248**.
- Por otra parte, durante el año 2016 se ha continuado con la **monitorización** sistemática de las consultas al Servicio de urgencias del Hospital Galdakao-Usansolo, por parte de los técnicos de la Unidad, que se describe con más detalle en la página 16. Mediante esta vía se han recogido, como Estudios de Profesionales sanitarios, **8** notificaciones (8 en 2016, 47 en 2015, 72 en 2014, 14 en 2013).
- Además, se ha recibido **1** notificación de un grupo promotor de un estudio EPA.

Finalmente, debido a que un mismo caso puede notificarse doblemente, vía tarjeta amarilla e industria, a las cifras anteriores debe restarse 10 casos de notificación duplicada, por ello, el nº total de notificaciones cargadas en 2017 en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) ha sido de **1110**, véase la figura 2.

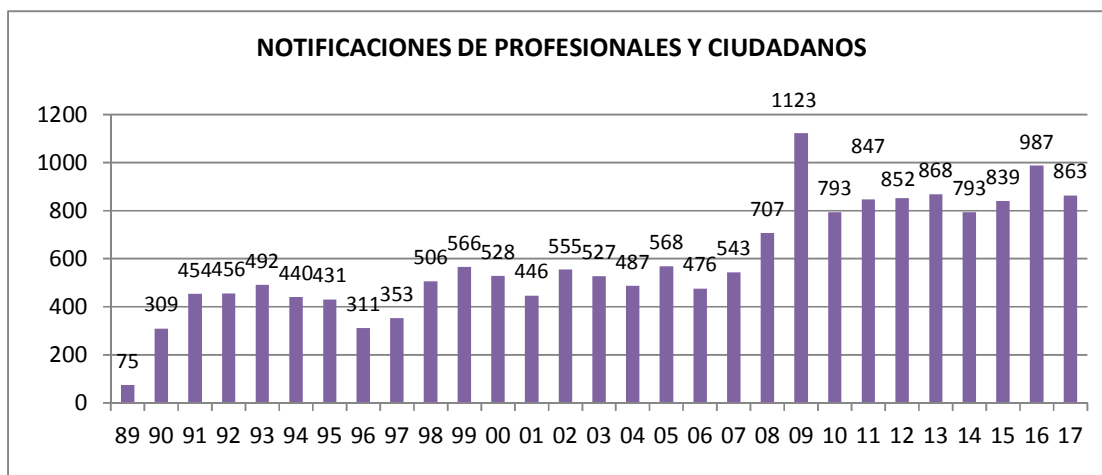


Figura 1. Evolución del número de tarjetas amarillas por año.

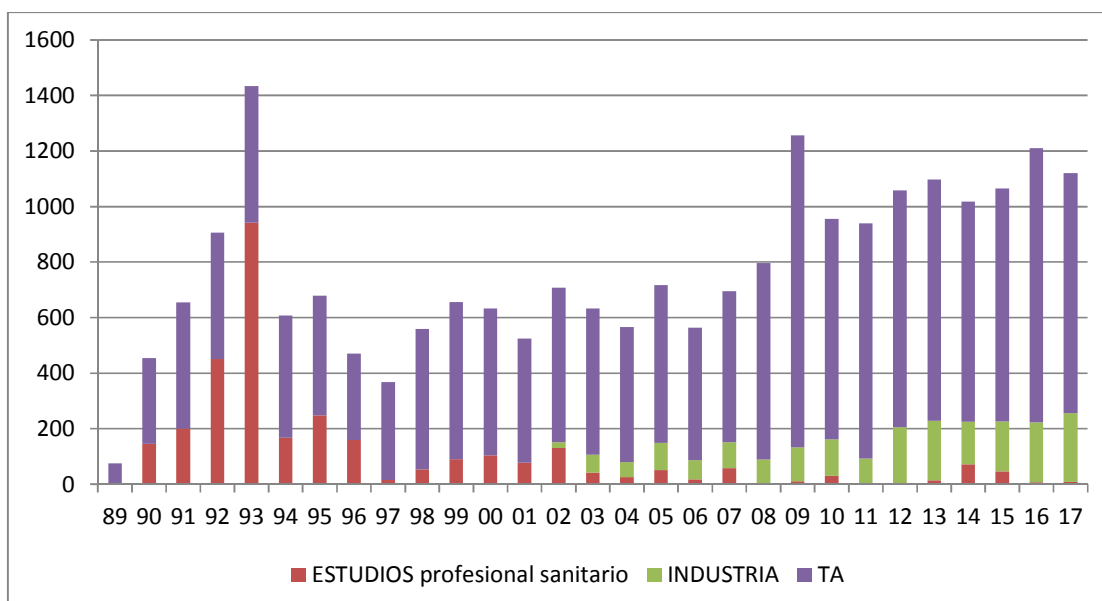


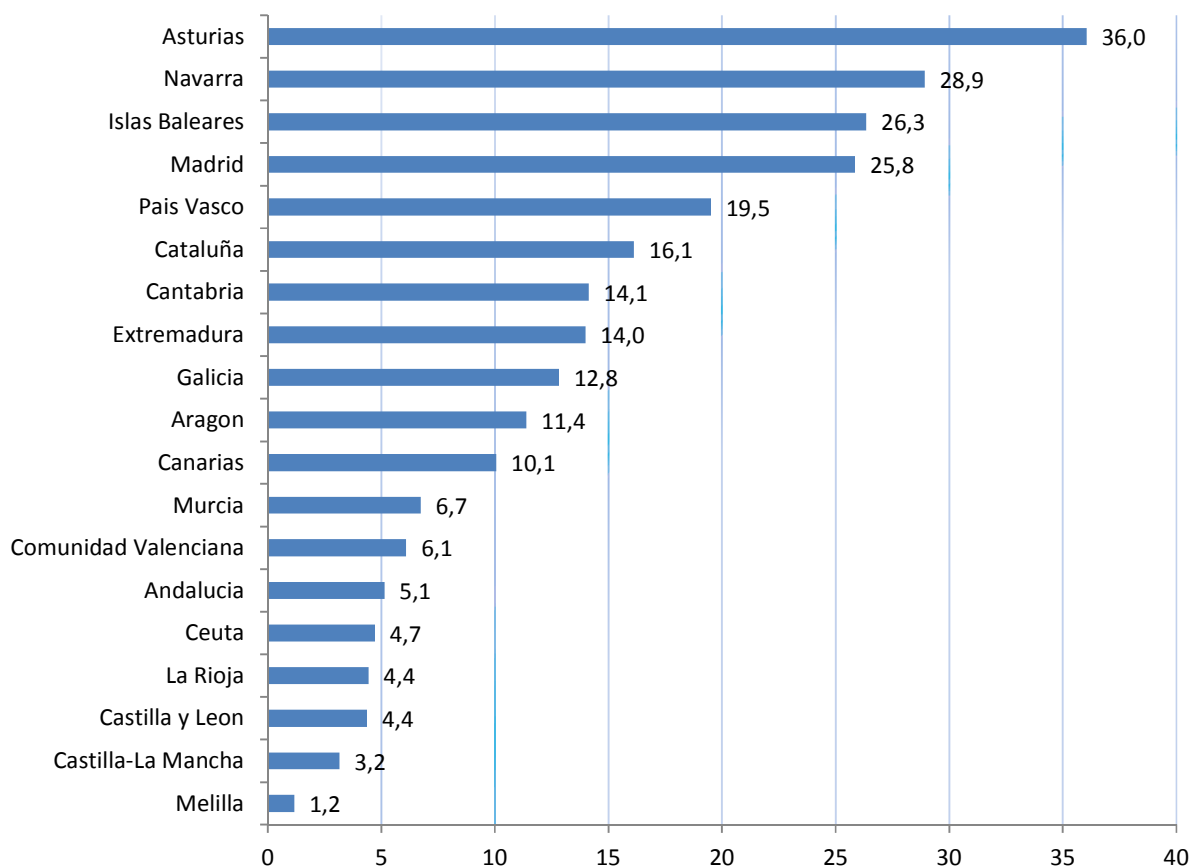
Figura 2. Evolución del número total de notificaciones (Estudios profesional sanitario, Industria, Tarjeta Amarilla) por año.

Además, y por segundo año consecutivo, es muy destacable que se ha conseguido hacer coincidir, casi completamente, el nº de notificaciones recibidas desde el 1 de enero de 2017

con el nº de notificaciones cargadas en la base de datos FEDRA hasta 31 de diciembre de 2017, ya que solamente 5 notificaciones recibidas en 2017 se han cargado durante la 1ª semana de 2018. Es decir nuestra Unidad ha conseguido eliminar el retraso en la carga de notificaciones, que afecta a la mayoría de Centros del SEFV. Para ello, en 2016 se implantaron diversas adaptaciones en el procedimiento de gestión de las notificaciones, entre ellas, modificaciones de los PNT de trabajo, lo que ha permitido atender a la demanda.

Notificaciones graves.

Tasa casos graves (x 100,000 habitantes) /profesionales sanitarios



Resulta destacable que la Unidad de Farmacovigilancia es la 5ª Comunidad Autónoma en tasa de casos graves, lo que indica que nuestros profesionales atienden nuestro requerimiento de priorizar éstos.

2º Notificadores nuevos. En el año 2017 ha habido 129 nuevos notificadores, 113 médicos, 7 farmacéuticos y 9 Diplomados Universitarios de Enfermería (DUE) (pag. 24), cifras ligeramente superiores a las de 2016, excepto en farmacéuticos.

3º Indicadores de notificación de las Organizaciones asistenciales de Osakidetza (Comunicación de reacciones adversas graves y/o desconocidas).

En 2008, el Departamento de Salud introdujo en los Contratos Programa con las Organizaciones de Servicios de Osakidetza, unos indicadores de notificación de efectos adversos graves y de efectos adversos desconocidos, con la finalidad de mejorar la notificación en la red pública. Las cifras establecidas para el cumplimiento de los indicadores, tanto en Asistencia Especializada como en Asistencia Primaria, fueron 30 notificaciones de efectos adversos graves por mil médicos y año y/o 30 notificaciones de efectos no descritos. Con la anterior cifra de cada Organización de Servicios Integrados (OSI) y la plantilla del grupo A1, proporcionada por Servicios Centrales, se han calculado las cifras correspondientes a cada OSI, corregidas por plantilla.

La Unidad de Farmacovigilancia ha enviado los datos de notificación y cumplimiento de dichos indicadores (**trimestralmente**) a las Inspecciones de Farmacia de cada Dirección Territorial de Salud, para que éstas los transmitieran a las Direcciones de las Organizaciones de Servicios de Osakidetza y otros hospitales.

Para las notificaciones graves, en el año 2017, como se puede observar en la Tabla 1, todas las OSI y hospitales alcanzaron o superaron el indicador establecido, excepto la OSI Arabako Errioxa y el Hospital de media estancia de Gorliz.

Tabla 1. Indicadores de notificación de reacciones adversas graves o desconocidas (01/01/2017 - 31/12/2017).

	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
OSI ARABA	36	15	≥25
OSI ARABAKO ERRIOXA	0	0	≥1
OSI URIBE	13	9	≥8
OSI EZKERRALDEA-ENKARTERRI CRUCES	41	12	≥30
OSI BARAKALDO SESTAO	14	11	≥7
OSI BARRUALDE-GALDAKAO	169	25	≥21
OSI BILBAO BASURTO	29	21	≥28
OSI ALTO DEBA	14	5	≥5
OSI BAJO DEBA	7	1	≥6
OSI BIDASOA	5	1	≥5
OSI GOIERRI ALTO UROLA	14	2	≥7
OSI DONOSTIALDEA	39	18	≥32
OSI TOLOSALDEA	3	2	≥2
HOSPITAL SANTA MARINA	1	0	≥1
HOSPITAL GORLIZ	0	0	≥1

Para las notificaciones desconocidas/poco conocidas, como se puede observar en la misma tabla, solo las OSI Uribe, Barakaldo-Sestao, Barrualde-Galdakao, Alto Deba y Tolosaldea, alcanzaron o superaron el indicador.

Respecto a la notificación desde la Asistencia Psiquiátrica, solamente la RSM Araba ha superado el estándar fijado para las notificaciones graves y/o desconocidas (Tabla 2).

Tabla 2. Indicadores de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (periodo 01/01/2017 - 31/12/2017). Salud Mental.

	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
RED DE SALUD MENTAL			
ARABA	6	0	≥2
BIZKAIA	4	3	≥6
GIPUZKOA	0	0	≥2

4º Comunicación procedente de Osatek. Desde 2006, la Dirección de Osatek centraliza las comunicaciones de reacciones adversas a medios de contraste acaecidas en sus diversos centros y las envía periódicamente a la Unidad de Farmacovigilancia. Durante el 2017 se han recibido 26 notificaciones (34 en 2016, 0 en 2015, 33 en 2014, 43 en 2013, 32 en 2012 y 24 en 2011).

5º Comunicación a través de Osabide Primaria. Desde el 15 de abril de 2009 la Unidad de Farmacovigilancia recibe semanalmente los episodios de reacciones adversas a medicamentos registrados en Osabide Primaria. El médico, al atender a un paciente en consulta puede abrir un episodio de acontecimiento adverso a medicamento en la historia clínica electrónica, con lo cual ya está notificando, y evita reescribir en un formulario (tarjeta amarilla) dichos datos. Durante el año 2017, se han recogido e incorporado al Sistema Español de Farmacovigilancia **308** casos (página 22). Teniendo en cuenta que fueron 387 en 2016, 339 en 2015, 276 en 2014, 227 en 2013, 202 en 2012, 215 en 2011, 111 en 2010 y 24 en 2009, cuando comenzó a utilizarse, resulta destacable que en la actualidad este sistema continúa siendo uno de los pilares de la notificación en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

6º Comunicación a través del registro Alertas en Osabide Global. Desde primeros de diciembre de 2015, se comenzaron a recibir semanalmente en la Unidad de Farmacovigilancia, los episodios de RAM registrados en el apartado Alertas de Osabide Global, para los que se ha hecho click en el icono de generación de notificación. Además, desde junio de 2016, se recibe en la Unidad de Farmacovigilancia mensualmente un Excel

con los episodios registrados en los que no se ha completado la generación de una notificación, generalmente por desconocimiento de su procedimiento.

La posibilidad de registrar RAM en Alertas de Osabide Global, supone un importante avance en facilitar la notificación de los profesionales de Osakidetza, utilizando la propia aplicación de trabajo (Hª Clínica en Osabide Global), sin que sea necesario utilizar formularios externos, sino únicamente marcar la casilla del medicamento que se considera relacionado con el episodio, y describir sucintamente lo sucedido. Además, este registro queda incorporado a la Hª Clínica como una alerta-antecedente. El procedimiento es perfectible, y en el futuro la Subdirección de Calidad e Información de Osakidetza realizará modificaciones al respecto.

Tras la recepción del caso, los profesionales de la Unidad de Farmacovigilancia consultan el resto de información que pueda ser necesaria. En esta primera fase se contesta por e-mail, si bien en una segunda fase se hará sobre la propia aplicación de Osabide Global. Durante el año 2017, se recibieron **182** notificaciones, fueron 77 notificaciones en 2016, lo que indica la progresiva implantación de este sistema de comunicación.

Además, aunque desde la Organización se preveía fusionar ambos sistemas de gestión, Osabide Primaria y Osabide Global, aún se mantienen en parte separados, por lo que a efectos de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, desde la Unidad de Farmacovigilancia mantenemos su contabilidad por separado.

7º Comunicación a través del formulario de tarjeta amarilla en la intranet de Osakidetza. Desde agosto de 2008 en que se incorporó en la web de Osakidetza el formulario de notificación on-line, que puede ser enviado a la Unidad de Farmacovigilancia, a través del correo electrónico (farmacovigilancia@osakidetza.eus), todo profesional que quiere notificar, puede hacerlo de forma fácil a través de la intranet. Así, se han recibido en 2017 en dicho formato 90 notificaciones (Tabla 5, página 21). Fueron 153 en 2016, 182 en 2015, 170 en 2014, 255 en 2013, 208 en 2012 y 2011, habiendo sido 184 notificaciones en 2010. El descenso en el uso de esta vía probablemente se corresponda con el aumento en otras vías (Osabide Primaria, Alertas de Osabide Global), las cuales, desde la Unidad de

farmacovigilancia recomendamos preferentemente al profesional, tanto cuando pregunta directamente como en nuestros Boletines.

8º Consultas telefónicas. Los profesionales sanitarios realizan un destacable número de consultas a los técnicos de la Unidad. Conscientes de su importancia, en términos no sólo informativos sino también educativos, se dedica un importante esfuerzo en la prontitud y calidad de la respuesta, contestando por teléfono en el mismo día y elaborando una respuesta escrita para remitir. Su descripción pormenorizada se encuentra en la página 38. En el año 2017 ha habido **71** consultas. Teniendo en cuenta que fueron 66 en el 2016, 61 en 2015, 62 en 2014, 89 consultas en 2013, 71 en 2012, 119 en 2011, 95 en 2010, 98 en 2009 y 131 en 2008, desde 2012 asistimos a una estabilización.

En el esquema adjunto, figura 3, puede observarse, de modo resumido, el flujo de la información recogida por la Unidad de Farmacovigilancia y los niveles de actividad, en relación con la misma, que se van realizando a lo largo del mismo.

9º Cumplimiento de los plazos de carga del RD 577/2013. La auditoría 2013-2015 detectó un retraso en el cumplimiento por la Unidad del plazo de 10 días, que impone el RD 577/2013, para la carga de las notificaciones graves en la base de datos FEDRA desde la fecha de entrada en la Unidad. Por ello, en julio de 2015 se implantaron medidas de corrección, continuadas en 2017.

Además, a partir del 9 de noviembre de 2017, la carga en FEDRA es simultánea con su envío diario a Eudravigilance, por lo que el plazo de 10 días se ha ampliado a 15 días, que es el tiempo establecido por la Directiva 2010/84/UE .

Durante el año 2017, **todas** las notificaciones **graves** (633, página 28), tanto de los profesionales sanitarios como de la Industria Farmacéutica, se han cargado en el plazo de 15 días.

Igualmente, todas las notificaciones leves (570, página 28) se cargaron en el plazo de 90 días, de acuerdo con la Directiva Comunitaria, **excepto una**, que se hizo en 95 días.

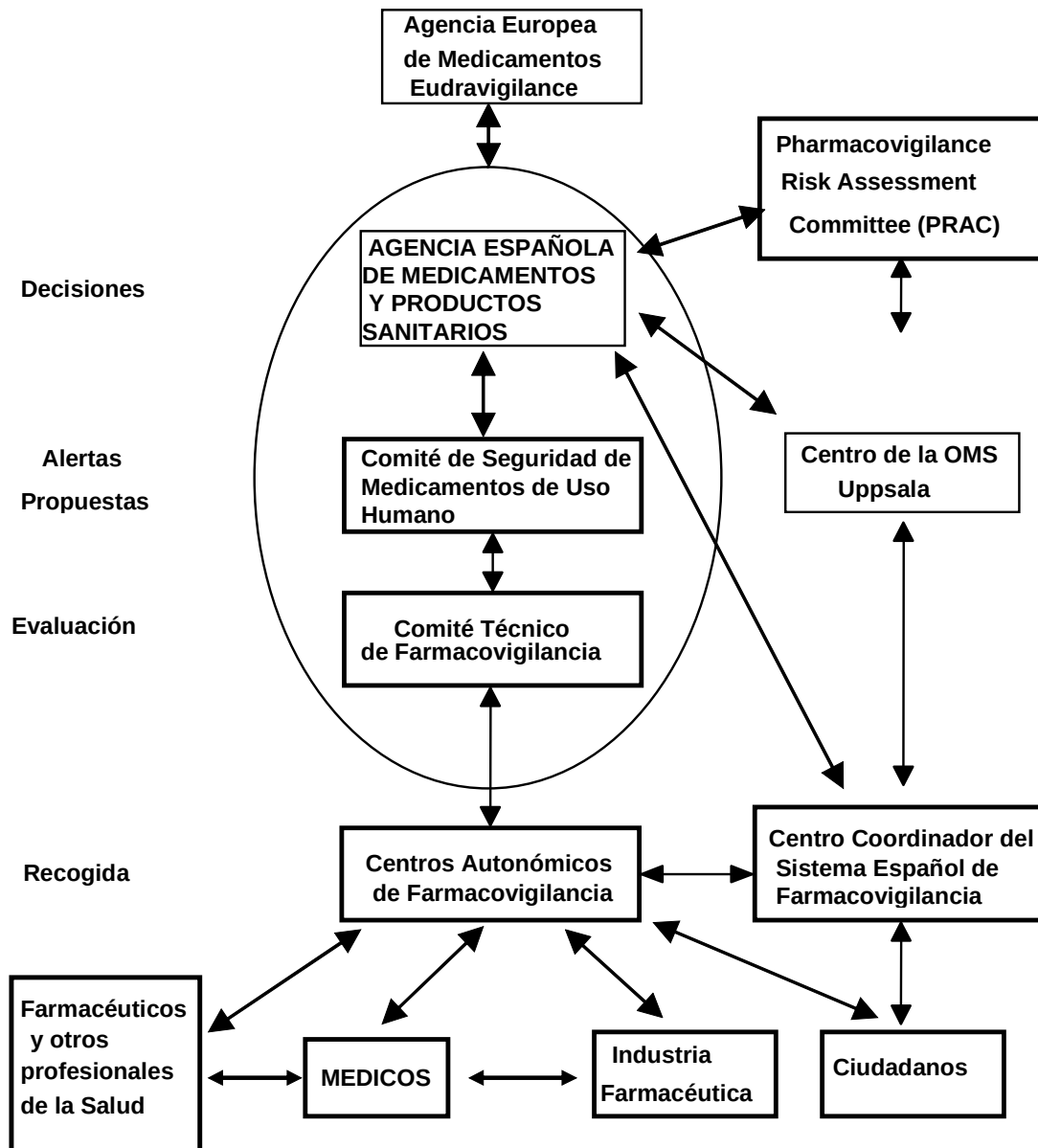


Figura 3. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad.

GASTO 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 Clínica) con categoría de auxiliar administrativa. Las retribuciones correspondientes a los mismos han sido:

170.679,23 €

Costes directos

Consumo otros aprovisionamientos: (Material oficina, material informático inventariable, edición de boletines y tarjetas etc.) 1.021,36 €

Servicios exteriores: (Viajes, comunicaciones, reuniones, libros, publicaciones, etc.) 228,52 €

Costes indirectos y/o estructurales

Utilización otros servicios del hospital: (Edificio, limpieza, lencería, mantenimiento, estructura, etc.). 21.424,22 €

TOTAL GASTOS 2017

193.353,33 €

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 Excmo Sr. 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 2017.

PRESENTACION DEL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA

El 10 de noviembre de 2017 se realizó una presentación, a través de una Sesión Clínica, en el Hospital de Urduliz, con el título: ¿Es útil notificar un caso de reacción adversa a un medicamento? Asistió una nutrida representación de profesionales del Hospital y Comarca Uribe Kosta. Durante el coloquio posterior a la charla, hubo oportunidad de intercambiar experiencias de forma enriquecedora.

BOLETINES DE TARJETA AMARILLA

Durante el año 2017, la Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios dos boletines generales, abril (boletín nº 43) y octubre (boletín nº 44) (**Anexo I**).

REUNIONES DE COORDINACION DE CENTROS. COMITE TECNICO

Dentro del organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) (véase el flujograma de la página 9), de acuerdo con el artículo 22 del Real Decreto 1275/2011, que aprueba el Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), existe un Comité Técnico de Farmacovigilancia (CTSEFV), 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 2017 se han celebrado 11 reuniones (19 enero, 15 febrero, 27 marzo, 19 abril, 26 mayo, 22 junio, 20 julio, 14 septiembre, 4 de octubre, 8 noviembre y 13 diciembre), 4 presenciales y 7 mediante teleconferencia. Algunos de los temas tratados en estas reuniones han sido:

19 de enero

- Temas para información:
 - o Estudio de la vacuna de la gripe (CAFV Extremadura)
 - o Auditoría 2017
 - o VI Seminario de Farmacovigilancia
 - o FEDRA 3.0: Actualización

15 de febrero

- Temas para información:
 - o Farmacovigilancia en las Fuerzas Armadas
 - o FEDRA 3.0: avances
- Actualización de los grupos de trabajo

27 de marzo

- Grupo de trabajo de CMBDH: Presentación del informe de actividades
- Grupo de Trabajo de Indicadores del SEFV-H: Presentación del Glosario de términos
- Publicación Buenas Practicas del SEFV
- Auditoría CAFV
- FEDRA 3.0: Actualización

19 de abril

- Señales
 - Interacción megestrol - acenocumarol y alteración de la coagulación
- Temas para información:
 - Proyecto SCOPE
 - FEDRA 3.0. Actualización
 - Pasarelas
 - VI seminario de Farmacovigilancia
 - Memorias de actividades de 2016 del CTSEFV-H

26 de mayo

- Temas para información:
 - Monoferro® (hierro III isomaltosido) y reacciones de hipersensibilidad
 - Conclusiones del VI Seminario de Farmacovigilancia
- Actualización de los grupos de trabajo

22 de junio

- Temas para información:
 - Memoria del SEFV-H
 - Aprobación de la GSEFVH 007 Área de trabajo de la eRoom
 - Proyecto FACEDRA: Presentación de www.notificaCentroamerica.net
 - VII Seminario de FV
 - Acceso a EVDAS por los CAFV

20 de julio

- Temas para información:
 - o FEDRA 3.0 Actualización
 - o Péñfigo por medicamentos: codificación con medDRA y análisis en FEDRA
 - o Monoferro® y reacciones de hipersensibilidad

14 de septiembre

- Temas para información:
 - o FEDRA 3.0: Novedades
 - o Presentación PNT para la utilización de datos de FEDRA: GTFEE

4 de octubre

- Plan de Formación 2017:
 - o Novedades en Codificación de notificaciones de sospechas de RAM

8 de noviembre

- Temas para información:
 - o Lupus eritematoso y vacunas del virus del papiloma humano
 - o FEDRA 3.0: Actualización
 - o Presentación del borrador de Plan de Formación 2018.

13 de diciembre

- Temas para información:
 - o Aprobación del Plan de Formación 2018
 - o FEDRA 3.0: Actualización
- Actualización de los grupos de trabajo

Grupos de Trabajo del Comité Técnico de Farmacovigilancia

Además de las reuniones anteriores, el Comité Técnico de Farmacovigilancia (CTSEFV) tiene en su Reglamento la existencia de Grupos de Trabajo, uno de ellos, el de Formación con

carácter permanente, y los demás temporales. Quiere ello decir que a lo largo del año se realizan buen nº de reuniones, mediante Teleconferencia, de los miembros de cada grupo de trabajo. Los técnicos de la Unidad han formado parte del GT “Indicadores de actividad en el SEFV-H”, que se ha reunido una vez, del GT “PNT de liberación de datos FEDRA” (6 reuniones), del GT “Diploma Avanzado en Farmacovigilancia” (2 reuniones).

CURSO DE FARMACOVIGILANCIA

El Curso de Farmacovigilancia *on line* es continuación del tradicional curso presencial que organizó la Unidad de Farmacovigilancia durante 23 años, y que tras las dos primeras ediciones realizadas en 2015 y 2016, se lanzaron dos nuevas ediciones durante 2017. El curso es convocado por Formación Continuada desde Servicios Centrales de Osakidetza, y puede realizarse a través de la plataforma de formación Jakinsarea, actualmente desde todas las Organizaciones de Servicios Integrados de Osakidetza.

Durante el año 2017, los alumnos que han completado el curso fueron 54. Además, el curso incluye una encuesta de satisfacción de aspectos cuantitativos y cualitativos. Con respecto a los aspectos cuantitativos, los ítems menos valorados son los relacionados con los aspectos técnicos del curso o de la plataforma, y los más valorados son la adquisición de nuevos conocimientos o utilidad práctica. La media de los ítems oscila de una edición a otra, de 5,56 (la encuesta la ha realizado una sola persona) a 7,56 de la edición de castellano de Gipuzkoa. Como aspectos cualitativos destacan, como lo más positivo, que la información es muy completa y que el curso sea *on line*; además, destacan lo visual que resulta el curso. Como aspectos a mejorar se mencionan los problemas técnicos para visualizar las presentaciones del curso, que ya han quedado reflejados en la parte cuantitativa.

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. 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.

Como objetivos específicos, el alumno ha de aprender, a través del proceso natural que siguen las notificaciones, las fases sucesivas de trabajo con las notificaciones recibidas. Además, ha de conocer y familiarizarse con la consulta en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) y otras bases de datos de farmacovigilancia, así como la consulta específica de datos de seguridad de medicamentos en las diversas fuentes de información. Igualmente, el alumno ha de adquirir la formación necesaria para contestar adecuadamente, mediante un informe estructurado, las peticiones de información adicional que acompañan a algunas notificaciones, así como las consultas en demanda de información que llegan a la Unidad de Farmacovigilancia.

El año 2017, la Unidad de Farmacovigilancia recibió el 6 de junio a una farmacéutica brasileña, alumna de master de la Universidad de Sevilla. Tanto previamente como con posterioridad a su estancia, solicitó materiales e informaciones diversas, que supusieron una dedicación de tiempo muy superior a lo que pudiera interpretarse como una simple visita.

MONITORIZACION DE REACCIONES ADVERSAS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

Al inicio de la actividad de la Unidad de Farmacovigilancia en el año 1989, se comenzó a recoger los casos de consultas en el Servicio de Urgencias del Hospital Galdakao-Usansolo motivadas por un efecto adverso de la medicación. Esta actividad que entonces se realizaba presencialmente y con una gran inversión de tiempo, debido a que a partir de diagnósticos de

sospecha se leían uno a uno los Informes de Alta en Urgencias para confirmar o no, que estaban relacionados con un efecto no deseado de la medicación; es posible realizarla, en la actualidad, mediante la aplicación Osabide Global (módulo Urgencias).

La revisión alfabética de los diagnósticos codificados al alta permite, mediante la consulta informática del Informe, verificar si se trata de un efecto adverso asociado a un medicamento, y en caso de que se considere relevante, su recogida.

Mediante esta vía se han recogido en 2017, como Estudios de Profesionales sanitarios, 8 notificaciones.

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 sistema, la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco recibió en 2017, **32** notificaciones (Tabla 5, página 21). Estas notificaciones procedían de 19 ciudadanos y 13 profesionales sanitarios de la Comunidad Autónoma.

OTRAS ACTIVIDADES

Como en años anteriores, la Unidad de Farmacovigilancia ha colaborado en la docencia pregrado de los estudiantes (**tres**) 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. Los estudiantes, han realizado una estancia de una semana en la Unidad y han conocido y participado de su actividad.

INFORME DE RESULTADOS

1.- Monoferro® (hierro III isomaltósido) y reacciones de hipersensibilidad

Desde enero de 2014, están disponibles en Osakidetza los preparados de hierro a altas dosis para el tratamiento de los pacientes no ingresados con déficit de hierro, que precisen de altas dosis de hierro (Dosis ≥ 1000 mg) en un breve período de tiempo (2-3 semanas). Desde diciembre 2014 estuvo disponible bajo expediente de contratación la marca comercial Ferinject®. Posteriormente, se inició otro nuevo expediente y desde el 23 de enero de 2017 estuvo disponible Monoferro® (hierro isomaltósido).

La Unidad de Farmacovigilancia recibió, hasta el 26/06/2017, 27 casos de sospechas de reacciones adversas a Monoferro®, y sin embargo, durante 2016 no había recibido ninguno de Ferinject®. De los 27 casos, 22 se consideraron reacciones de hipersensibilidad y se clasificaron, conforme a la definición de Ring y Messmer en: 2 casos de grado I, 18 casos de grado II, 1 caso de grado III y 1 caso de grado IV.

Se trata de una reacción adversa conocida para todos los preparados de hierro IV, que en 2013 llevó a la EMA y a la AEMPS a difundir Notas Informativas de seguridad, en las que se advertía de sus riesgos y se establecían condiciones para su administración. Sin embargo, en aquella fecha no se pudo establecer distinciones en la incidencia entre los diversos preparados, por lo que las advertencias fueron globales.

De acuerdo con los datos de Osakidetza, el nº de pacientes expuestos a Monoferro®, hasta el 26/06/2017 fue 691, por tanto, la frecuencia de casos notificados fue 3,9 por cada 100 pacientes, 3 casos graves por cada 100 pacientes y 1,4 por 1.000 pacientes para la parada cardiorrespiratoria. Sin embargo, tras la revisión de 13 estudios publicados con Monoferro®, los técnicos de la Unidad de Farmacovigilancia calcularon una incidencia de 0,95% de reacciones de hipersensibilidad, sensiblemente inferior a la notificada a la Unidad de Farmacovigilancia. Además, se supo que la situación en otras CCAA era diversa, ya que había varias sin consumo y otras con consumo escaso, salvo Asturias y Castilla y León, ambas con casos notificados.

El 26 de mayo se presentó el asunto en la reunión mensual del Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de la AEMPS, en Madrid. La respuesta de la AEMPS fue que se esperara a la información disponible en la evaluación del nuevo Informe Periódico de Seguridad (IPS) de todos los hierros intravenosos que se iba a recibir a primeros de julio.

El 5 de julio de 2017, la Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza comunicó a los Directores de todas las organizaciones sanitarias de Osakidetza, mediante circular interna, que a propuesta de la Comisión Corporativa de Farmacia, había decidido tener disponible también el hierro carboximaltosa. En términos prácticos esto significaba que a partir de esa fecha pasaban a estar disponibles en Osakidetza, el hierro sacarosa, hierro isomaltósido y hierro carboximaltosa.

El 19 de julio de 2017, la AEMPS emitió una Nota informativa de Seguridad en la que indicaba que tras completar la revisión de los IPS, los datos de notificación en FEDRA de reacciones a los preparados de hierro IV, y los datos de consumo estimados en España de hierro IV, había concluido que la tasa de notificación de reacciones graves de hipersensibilidad a hierro isomaltósido, es bastante más elevada que para otros hierros IV, y recomendaba no iniciar nuevos tratamientos con hierro isomaltósido (Monoferro®).

Finalmente, subrayar que a pesar de que aún no se ha dicho la última palabra sobre la comercialización de Monoferro®, suspendido temporalmente, estando a la espera de la decisión final de la Comisión Europea, se debe subrayar la eficacia de la notificación espontánea (caso a caso) de sospechas de reacciones adversas. Desde la primera notificación en la CAPV hasta la Nota Informativa de la AEMPS, transcurrieron 5 meses. Es lógica la cautela de las autoridades reguladoras de medicamentos, pero cuando los datos de una señal son consistentes, la señal resulta finalmente confirmada.

2.- Sobredosis mortal por metotrexato por confusión de la pauta de dosificación

En octubre de 2017 se recibió en la Unidad de Farmacovigilancia un caso de muerte por metotrexato por confusión de la pauta de dosificación. Una mujer de 88 años presentó un

brote de polimialgia reumática, con dolores generalizados, y un médico internista prescribió metotrexato oral a dosis de 5mg/semanal. Para metotrexato (oral) existen dos presentaciones: Metotrexato Wyeth® y Metotrexato Cipla®, y en la Oficina de Farmacia se le dispensó Metotrexato Cipla®. Días después la paciente ingresó por aplasia medular con sepsis, debida probablemente a sobredosis por metotrexato (parece que por error había tomado 5mg/día en vez de semanal).

En abril de 2016, debido a los casos de sobredosis por la administración diaria de la dosis única semanal de metotrexato oral, la AEMPS emitió una Nota de Seguridad informando que se modificaban las condiciones de autorización y debía incluirse una advertencia en el embalaje exterior del medicamento (caja). Metotrexato Wyeth®, además de la advertencia en el embalaje exterior del medicamento, también la incluyó en el blíster. Sin embargo, Metotrexato Cipla® sólo lleva esta advertencia en el embalaje.

Parece que las medidas tomadas por la AEMPS han sido insuficientes, como demuestra la presencia de este caso. Entendemos que dejar la responsabilidad de prevenir este efecto adverso grave, únicamente en los profesionales sanitarios y pacientes, no resulta justo. Se precisan medidas normativas por parte de la autoridad sanitaria, que garanticen los necesarios cambios por parte de las compañías farmacéuticas responsables del medicamento, como por ejemplo, que las diferentes presentaciones farmacéuticas de metotrexato oral comercializadas, se adecúen a las indicaciones.

3- Resultados del Programa de Notificación

Durante el año 2017 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV, un total de **863** notificaciones de **profesionales sanitarios y ciudadanos**.

La **industria farmacéutica** remitió **248 notificaciones**.

10 notificaciones fueron enviadas doblemente, por la industria y mediante tarjeta amarilla.

1 notificación procedió de un grupo de profesionales promotores de EPA.

TARJETAS AMARILLAS. DISTRIBUCION POR PROCEDENCIA

	Nº	Nº	%
CENTROS DE SALUD		398*	45,9%
Osabide Primaria	308		
HOSPITALES		398	45,9%
Hospital Galdakao-Usansolo	177		
Servicio de Farmacia	144		
Hospital Universitario Araba	37		
Hospital Zumarraga	22		
Hospital Universitario Cruces	44		
Hospital Universitario Basurto	22		
Hospital Universitario Donostia	24		
Hospital Gernika-Lumo	9		
Hospital Alto Deba	20		
Hospital San Eloy	8		
Hospital Bidasoa	6*		
Hospital Mendaro	5		
Hospital Psiquiátrico Araba	6		
Hospital Zaldibar	0		
Hospital Bermeo	0		
Hospital Zamudio	0		
Hospital Santa Marina	1		
Hospital Gorliz	0		
Hospital Urduliz	10*		
Otros hospitales	10		
OFICINAS DE FARMACIA		17	2%
OSATEK		26	3%
CENTROS DE SALUD MENTAL		8	0,9%
CIUDADANOS (notificaRAM)		20	2,3%
Otras procedencias		1	0,1%
TOTAL		868*	100,0%

*5 tarjetas notificadas a la vez por distintos profesionales del Centro

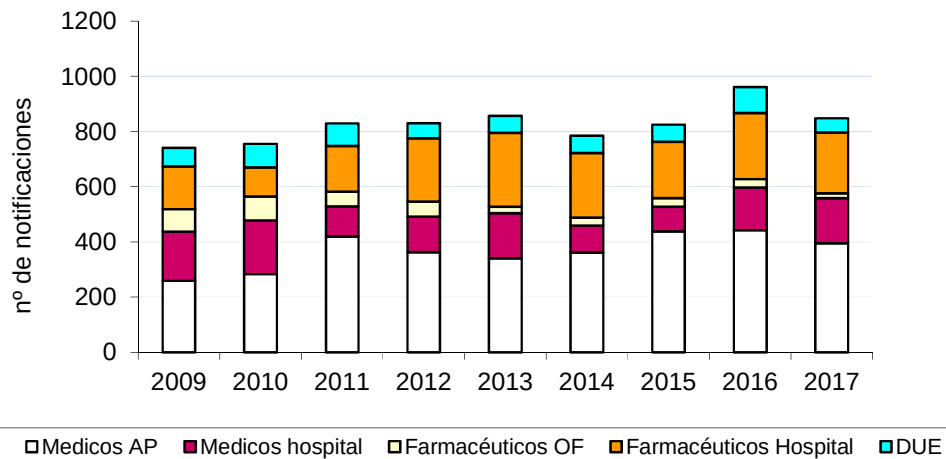
ORIGEN DE LAS TARJETAS AMARILLAS RECIBIDAS DESDE 2014

Profesión	Número de notificaciones n (%)			
	2014	2015	2016	2017
Médicos de Asistencia Primaria	362 (45,6)	438 (52,0)	442 (44,5)	396 (45,6)
Médicos Especialistas	98 (12,4)*	89 (10,6)	155 (15,6)*	163 (18,8)*
Farmacéuticos de oficina de farmacia	28 (3,5)	32 (3,8)	31 (3,1)	17 (2,0)
Farmacéuticos de AP	-	4 (0,5)	2 (0,2)	-
Farmacéuticos hospitalarios	234 (29,5)**	204 (24,2)	239 (24,1)**	221 (25,5)**
DUE	63 (7,9)	62 (7,4)	94 (9,5)	51 (5,9)
Ciudadano (notificaRAM)	8 (1,0)	14 (1,7)	24 (2,4)	20 (2,3)
Otros	-	-	6 (0,6)	-
Total	793 (100 %)	843 (100%)*	993 (100%)*	868 (100%)*

*se incluyen las procedentes de Osatek (33 en 2014, 34 en 2016 y 26 en 2017)

**incluyen las procedentes del Servicio de Farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo (165 en 2014, 129 en 2015, 157 en 2016 y 144 en 2017)

***4 TA (en 2015), 6 TA (en 2016) y 5 TA (en 2017) notificadas a la vez por varios profesionales



Notificadores

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

	2013		2014		2015		2016		2017	
	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	Total	nuevos
Médicos	270	93	254	63	298	90	326	94	320	113
Farmacéuticos	59	17	60	14	56	18	69	22	61	7
DUE	24	11	20	10	18	9	15	5	13	9
Total	353	121	334	87	372	117	408	121	394	129

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

Tarjetas	2013	2014	2015	2016	2017
1-2	317	277	310	356	317
3-5	33	45	54	55	58
>6	23	18	24	23	20

Correspondencia

Todos los remitentes de notificaciones recibieron contestación de acuse de recibo. De las notificaciones recibidas, sólo 11 (1,3%) precisaron información suplementaria (sobre todo acerca del desenlace de la reacción adversa, datos analíticos, etc.), que se pidió por escrito o telefónicamente. Además, se han remitido 65 informes adicionales a los notificadores (7,5% de las notificaciones de tarjeta amarilla) acompañando al acuse de recibo, acerca de las reacciones adversas enviadas, en los que se ampliaban datos respecto a las mismas. Estos informes son muy valorados por los notificadores y, si bien suponen una sobrecarga de trabajo para los técnicos, se prioriza su utilidad.

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 las 863 tarjetas amarillas evaluadas, en 731 (83,8%) la reacción era conocida, en 92 ocasiones (10,6%) no estaba descrita en la ficha técnica y en 49 (5,6 %) era poco conocida, es decir, existían comunicaciones aisladas de la misma en la literatura, en forma generalmente de casos. En la figura 4 se observa la evolución de este indicador a lo largo de los años (al tratarse de un evolutivo y dado que hasta 2002 las notificaciones de la industria eran enviadas exclusivamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el análisis se circunscribe a las tarjetas amarillas).

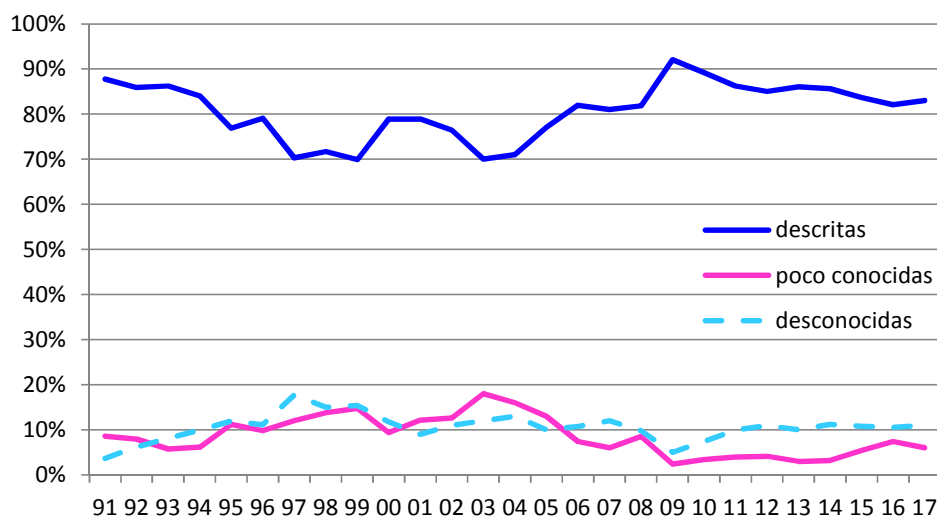


Figura 4. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en las tarjetas amarillas

DESCRIPCION DE LAS NOTIFICACIONES

En las páginas siguientes se describen las características más importantes del conjunto de notificaciones incorporadas a la base de datos (**1.110 notificaciones**), en términos de edad, sexo, tratamiento, desenlace, gravedad, órganos afectados, reacciones por aparatos, medicamentos notificados e indicación terapéutica.

Distribución por edad:

Rango de edad	Nº notificaciones	%
0 -27 días	1	0,1%
28 días - 23 meses	10	0,9%
2 años - 11 años	26	2,3%
12 años - 17 años	13	1,2%
18 años - 65 años	521	46,9%
Más de 65 años	460	41,4%
Desconocida	79	7,1%

Distribución por sexo

De las 1.110 notificaciones, 605 (54,5%) fueron mujeres, 469 (42,3%) hombres y 36 (3,2%) desconocidos. En la figura 5 se expresa esta distribución. Es destacable que, tal y como sucede habitualmente, el porcentaje de notificaciones referido a mujeres es superior al de hombres.

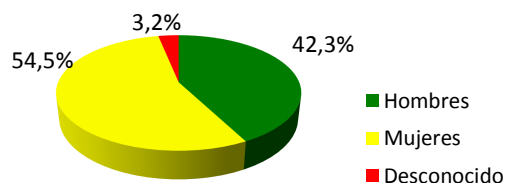


Figura 5. Distribución de las notificaciones del año 2017 por sexo

Tratamiento

Las reacciones adversas son cuadros clínicos que, como se señala en el apartado anterior, precisan asistencia sanitaria y por tanto tratamiento, además de obligar la mayoría de las veces a retirar el medicamento causante del efecto adverso. La descripción de los tratamientos, que precisaron los pacientes afectados, fue la siguiente:

No precisaron o desconocido	692	62,3%
Farmacológico	375	33,8%
Transfusión de sangre	16	1,4%
Higiénico-dietético	10	0,9%
Terapia invasiva no quirúrgica (intubación, angioplastia)	7	0,6%
Quirúrgico	6	0,5%
Terapia física (diálisis, rehabilitación)	4	0,4%

Desenlace

La descripción pormenorizada del desenlace en los 1.110 pacientes fue la siguiente:

Recuperado	694	62,5%
Desconocido	225	20,3%
En recuperación	83	7,5%
No recuperado	72	6,5%
Muerte	31	2,8%
Recuperado con secuelas	5	0,5%

En relación a los casos mortales, 12 proceden de tarjeta amarilla y 20 de la industria farmacéutica (1 caso notificado por ambos). Los casos de tarjeta amarilla están bien documentados, lo que permite su evaluación, mediante el algoritmo oficial del Sistema Español de Farmacovigilancia (Aguirre&García, 2016), aunque esta evaluación no prueba o refuta la causalidad o cuantifica la contribución de un medicamento al desarrollo de la reacción adversa: 1 caso pazopanib – fallo hepático agudo, 1 caso moxifloxacino – colitis pseudomembranosa, 3 casos acenocumarol – hemorragia cerebral, 1 caso hierro (III) isomaltosido – disnea+reacción infusional, 1 caso sertralina – suicidio consumado, 1 caso

rivaroxaban – hematoma cerebral, 1 caso metotrexato – síndrome de disfunción multiorgánica, 1 caso mebendazol – muerte fetal, 1 caso lorazepam – muerte repentina, 1 caso ipilimumab – insuficiencia suprarrenal.

Los casos mortales de la industria farmacéutica no se describen debido a que carecen de información suficiente para la evaluación de la causalidad.

Gravedad

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

Grave	633	57 %
No-grave	570	43 %

*Son reacciones adversas **graves**, cualquier reacción que:

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

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

<u>NIVELES DE GRAVEDAD</u>	<u>Nº NOTIFICACIONES</u>
Mortal	31
Pone en peligro la vida	18
Precisa ingreso hospitalario	222
Prolonga hospitalización	8
Discapacidad/Incapacidad	10
Anomalías o defectos congénitos	2
Medicamente significativa	357
Total	648*

* Una notificación puede cumplir más de un nivel de gravedad

Distribución de reacciones por órganos

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

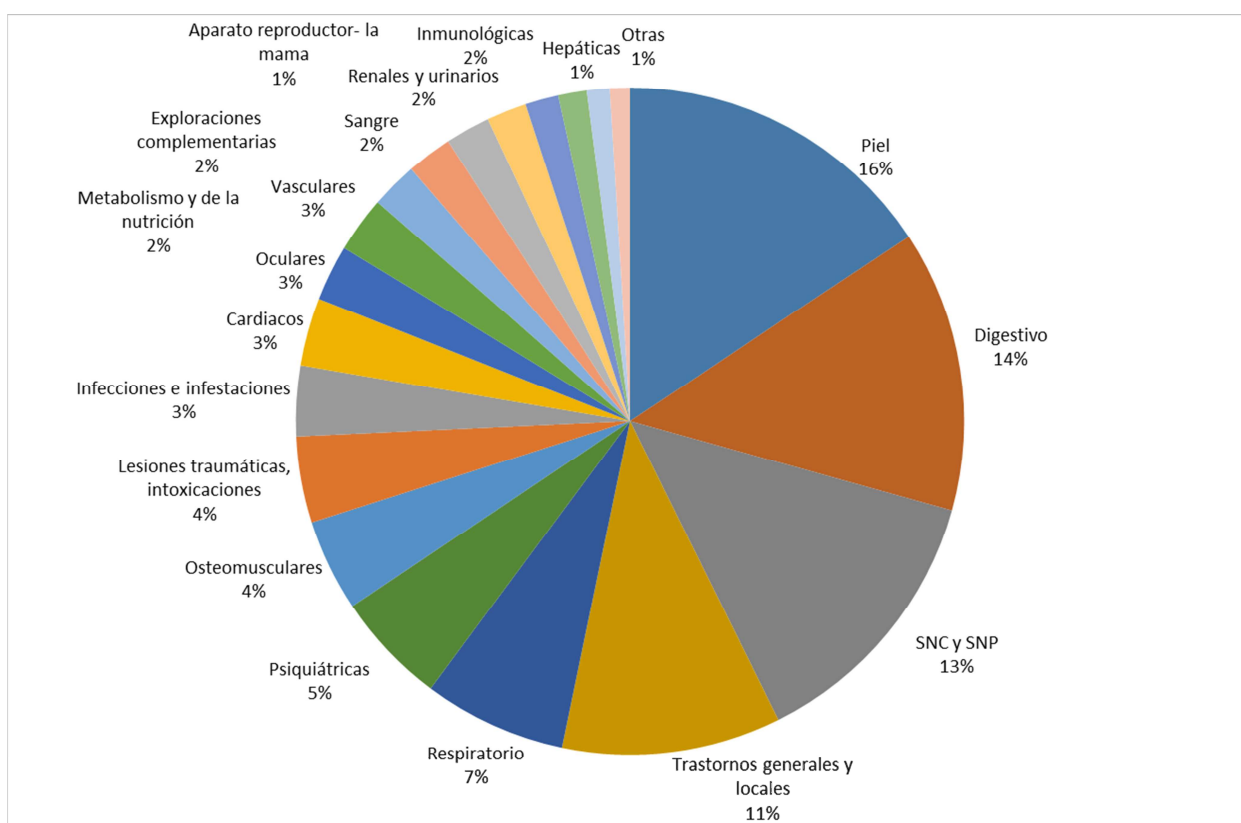


Figura 6. Distribución de las reacciones adversas del año 2017 por sistemas orgánicos, destacándose los que acumulan el mayor número: piel, digestivo, SNC y SNP, y generales

Las 1.110 notificaciones describían 2.262 reacciones adversas. Nótese que una notificación puede contener la descripción de varias reacciones adversas y diversos medicamentos.

Reacciones más notificadas

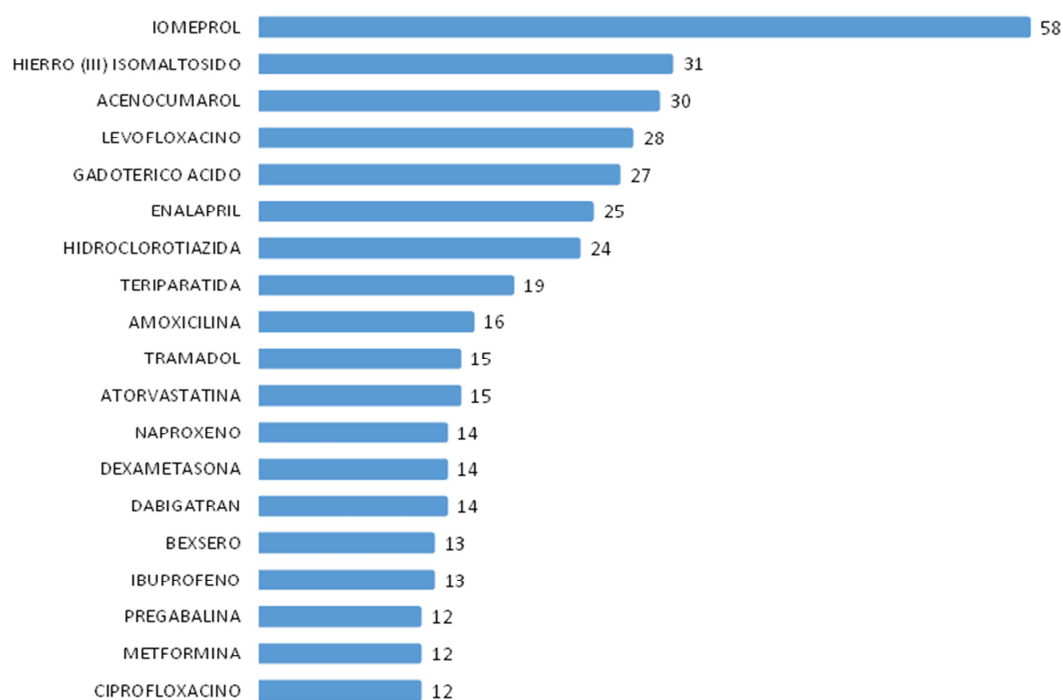
Las reacciones más numerosas en cada aparato o sistema han sido:

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT, MedDRA)	Frecuencia
Piel	Prurito	76
	Urticarias	72
	Erupciones, sarpullido y exantemas	50
	Eritema	48
	Angioedema	28
	Hiperhidrosis	15
Digestivo	Náuseas y vómitos	86
	Diarrea (excl. infecciosa)	40
	Hemorragias gastrointestinales	30
	Dolores gastrointestinales y abdominales	27
	Sequedad oral	14
SNC Y SNP	Signos y síntomas neurológicos	67
	Cefaleas	31
	Alteraciones del nivel de conciencia	24
	Parestesias y disestesias	20
	Temblores (excluido congénito)	19
	Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	18
Trastornos generales y locales	Trastornos asténicos	52
	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas (fármaco ineficaz, respuesta terapéutica disminuida)	25
	Sensaciones y percepciones subjetivas	24
	Edema	23
	Dolor y molestias	22
	Reacciones en la zona de inyección	20
	Trastornos febriles	16
Respiratorio	Anormalidades de la respiración	50
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	35
	Tos y síntomas asociados	16
	Broncoespasmo y obstrucción	15
Psiquiátricas	Síntomas de ansiedad	32
	Insomnio	21
	Alucinación	11
Musculo-esqueléticos	Dolor y molestias musculo-esqueléticos y del tejido conectivo	21
	Mialgia	20
	Tendinitis	13
	Artralgia, rigidez articular	11
	Espasmos musculares	9

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT)	Frecuencia
Sangre	Neutropenias	19
	Anemias	8
	Trombocitopenias	7
Infecciones e infestaciones	Infecciones NCOC	8
	Infecciones por <i>Clostridium</i>	8
	Infecciones del tracto urinario	6
	Infecciones por <i>Candida</i>	5
Cardiovascular	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	26
	Síntomas y signos cardiacos NCOC	13
	Arritmias ventriculares y parada cardiaca	10
	Alteraciones isquémicas de las coronarias	7
	Arritmias supra-ventriculares	6
Oculares	Trastornos visuales NCOC	13
	Infecciones, irritaciones e inflamaciones del párpado	9
	Edema corneal	6
	Hiperemia ocular, prurito en el ojo	6
Vasculares	Hipotensión	20
	Rubefacción	14
	Hemorragia NCOC (hematoma, hemorragia arterial)	8
	Hipertensión	5
Nutrición y metabolismo	Hiponatremia	8
	Trastornos del apetito	8
	Hipertrigliceridemia	6

MEDICAMENTOS NOTIFICADOS

Se han notificado un total de 5.320 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 1.240 como sospechosos de estar asociados con las reacciones adversas. De ellos, los principios activos más frecuentes en las notificaciones fueron los siguientes:

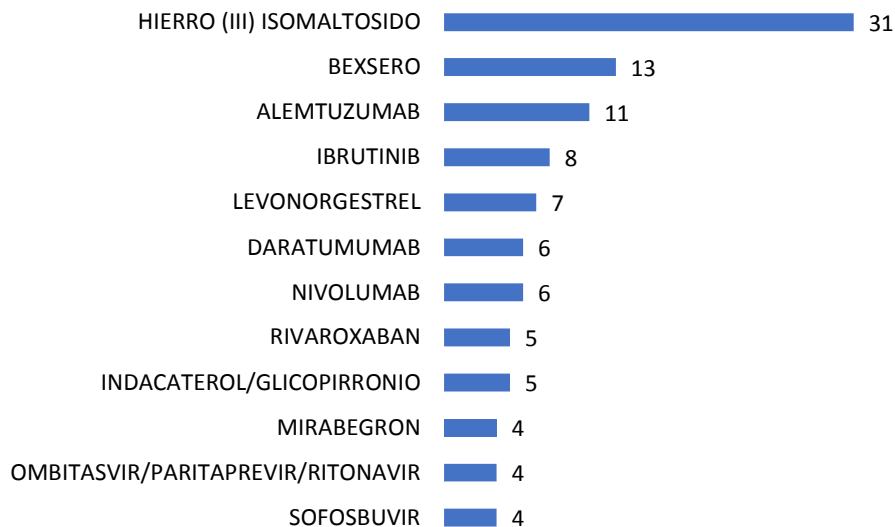


De acuerdo con la clasificación anatómica de especialidades farmacéuticas (ATC), ordenada por frecuencias, los medicamentos sospechosos fueron:

GRUPO TERAPEUTICO		nº	%
Nervioso (N)		202	16,3
Psicofármacos (N05, N06, N07)	103		
Antiepilépticos (N03)	33		
Analgésicos y antimigrañosos (N02)	40		
Antiparkinsonianos (N04)	10		
Anestésicos (N01)	16		
Antiinfecciosos y vacunas (J)		185	14,9
Vacunas (J07)	34		
Antineoplásicos (L)		176	14,2
Inmunosupresores (L04)	63		
Aparato Cardiovascular (C)		128	10,3
Hipolipemiantes (C10)	28		
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)		123	9,9
Aparato digestivo (A)		105	8,5
Agentes diagnósticos (V08)		90	7,3
Aparato genitourinario (G)		59	4,8
Antiinflamatorios y antirreumáticos (M)		44	3,5
Aparato respiratorio (R)		39	3,1
Hormonas (H)		34	2,7
Dermatológicos (D)		14	1,1
Organos de los sentidos (S)		14	1,1
Antiprotozoos, antipalúdicos (P)		2	0,2
Otros		25	1,6
Total		1.240	100

NOTIFICACIONES CON MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL (▼)

En 170 notificaciones (15,3%) había medicamentos sujetos a seguimiento adicional. Los medicamentos sometidos a seguimiento adicional son aquellos que contienen nuevos principios activos autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011, los medicamentos biológicos autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011, los medicamentos que se han autorizado de forma condicional o bajo circunstancias excepcionales y aquellos para los que se requieren estudios adicionales sobre su seguridad. Los más frecuentes fueron:



Indicación terapéutica

Las indicaciones de los medicamentos sospechosos se han clasificado de acuerdo con el Diccionario MedDRA. Las más frecuentes fueron:

Tomografía axial computerizada	58
Hipertensión Arterial	47
Fibrilación auricular	37
Vacunación	34
Anemia por déficit de hierro	31
Resonancia magnética nuclear	27
Esclerosis múltiple	27
Osteoporosis	24
Mieloma múltiple	22
Diabetes mellitus tipo II	20
Leucemia linfoblástica aguda	11
Hepatitis C	10
Artritis reumatoide	8
Enfermedad de Crohn	7

4.- Producción científica

Capítulos de libros. Anexo II

Carvajal A, Falomir T, **Aguirre C**. En Edwards IR, Lindquist M (editors) Pharmacovigilance. Critique and ways forward. Adis 2017:31-33

Artículos en revistas. Anexo III

Lertxundi U, Marquinez AC, Domingo-Echaburu S, Solinis MA, Calvo B, Del Pozo-Rodriguez A, **García M, Aguirre C**, Isla A. Hiccups in Parkinson's disease: an analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database and a review of the literature. Eur J Clin Pharmacol 2017. DOI 10.1007/s00228-017-2275-6. Factor de impacto JCR : 2,902. Cuartil: Q2

Lertxundi U, Hernández R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, **García M, Aguirre C** Clozapine-Induced Cardiomyopathy in Parkinson's Disease. Mov Disord Clin Pract. 2017;4 (4):643–645

Comunicaciones a Congresos. Anexo IV

Marquinez AC, Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Solinis MA, Calvo B, Del Pozo-Rodriguez A, **García M, Aguirre C**, Isla A. El hipo en la enfermedad de Parkinson. Comunicación al XIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG 2017): 195-196.

Alegria-Lertxundi I, Ordovás JM, Palencia L, de Pancorbo MM, **Aguirre C**, Bujanda L, Fernández FJ, Polo F, Portillo I, Etchezarraga MC, Zabalza I, Larzabal M, Rocandio AM, Arroyo-Izaga M. Asociación entre ingesta de folato, MTHFR y riesgo de cáncer colorrectal en el país vasco: estudio de casos y controles. Comunicación Oral al I Congreso de Alimentación, Nutrición y Dietética 10-11 nov 2017. Rev Esp Nutr Hum Diet 2017; 21(Suppl. 1):O-064

5.- Consultas telefónicas

Tal y como se señalaba en la introducción de esta Memoria, una de las actividades de la Unidad consiste en la atención de consultas realizadas frecuentemente a través del teléfono. Durante el año se han realizado 71 consultas a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla siguiente se recoge el nº de consultas a lo largo de los últimos 10 años:

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Consultas	131	98	95	119	71	89	62	61	66	71

En cuanto al tipo de profesional que realizó la consulta:

Farmacéuticos	22	31%
Médicos	35	49,3%
Otros profesionales sanitarios	14	19,7%

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	40	56,3%
Farmacoterapia	18	25,4%
Otros	13	18,3%

La procedencia de las consultas telefónicas fue la siguiente:

Bizkaia	43	60,6%
Araba	13	18,3%
Gipuzkoa	11	15,5%
Otros	4	5,6%

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

ANEXOS

ANEXO I
Boletines de Farmacovigilancia

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 43

B U L E T I N A

Berrogeita hirugarren zenbakia. 2017ko apirila. EAEko Farmakozainketako Unitatea

A U R K I B I D E A

1. RAM ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

2. SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

- B TALDEKO MENINGOKOKOAREN KONTRAKO TXERTOIA (BEXSERO®) ETA KAWASAKIREN GAIXOTASUNA
- TENOFOVIRRA ETA HAUSTURAK

3. SEGURTASUN-ARRAZOIENGATIKO FITXA TEKNIKOEN EGUNERAKETA. PRAC-EN GOMENDIOAK

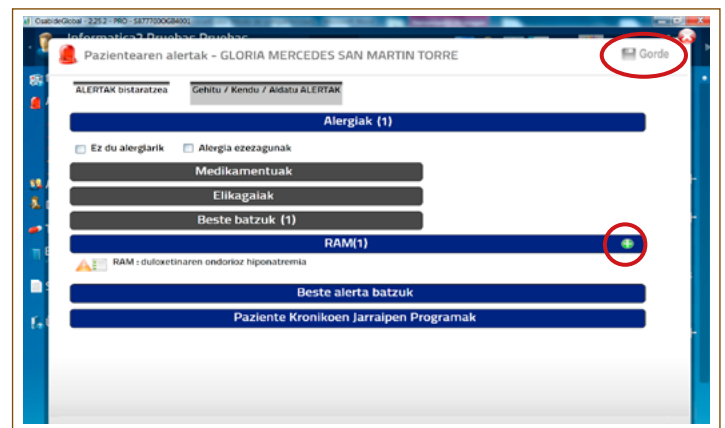
RAM ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

Barrualde-Galdakao ESlaren etengabeko prestakuntzaren laguntzarekin, bideo labur bat egin dugu medikamentuekiko kontrako erreakzioak Osabide Globalen erregistratu eta jakinarazteko modua azaltzeko.

Hona hemen bideoen estekak (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>



SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

B TALDEKO MENINGOKOKOAREN KONTRAKO TXERTOIA (BEXSERO®) ETA KAWASAKIREN GAIXOTASUNA

Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateak jakin duenez, Kawasakiren gaixotasunaren bi kasu gertatu dira, seguruenik B meningokokokoaren kontrako txertoarekin lotuta.

Lehen kasua 3 urte eta 6 hilabeteko neska bat da. 2016/08/04an Bexsero®-ren lehen dosia eman zioten. 2016/08/05ean sukarra (>39°C), exantema eskarlatiniformea eta odinofagia zituen. Estreptokokoari antzemateko test azkar bat egin zitzaion, eta emaitza zalantzazkoa izan zen; eskarlatina izan zezakeelakoan, amoxicilina bidezko tratamendua eman zitzaion. Sukar altuak (41°C artekoa) bere horretan iraun zuen, exantema handitu zen, prurito arina eta konjuntibako hiperemia bilateralak agertu ziren. Hori dela eta,

ospitaleratzea erabaki zen. Kawasakiren gaixotasunaren diagnostikoa egin zen eta tratamendua abiarazi zen azido azetilsalizilikoarekin eta immunoglobulinekin. Ikerketa kardiologiko bat egin zen, eta ez zen patologiarik aurkitu. Ospitaleratzean neurtutako datuak: ALT/GPT 149 U/L, fosfatasa alkalinoa 694 U/L. Eboluzio ona izan zuen eta alta eman zitzaion ospitaleratu eta 6 egunera. Diagnostikoa: Kawasakiren gaixotasuna eta hipertransaminasemia.

Bigarren kasua 18 hilabeteko neska bat da. 2016/11/07an Bexsero®-ren bigarren dosia jaso zuen (Lehen dosia 2016/05/31n). 2017/01/09an ospitaleratu zen, 40°C arteko sukarrekin eta 5 eguneko eboluzioa zuen exantema orokortuarekin. Hasierako diagnos-

Mesedez, **medikamentu berri** hauekiko kontrako erreakzioen susmorik baduzue, jakinaraziezazkiguzue kasu **guztiak**:

Aklidinioa (▼ Eklira Genuair®, ▼ Bretaris Genuair®,
▼ Duaklir Genuair®, ▼ Brimica Genuair®)
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Incresync®)
Dapagliflozina (▼ Ebymect®, ▼ Edistride®, ▼ Forxiga®,
▼ Xigduo®)

Edoxaban (▼ Lixiana®)
Empagliflozina/Metformina (▼ Synjardy®)
Idarucizumab (▼ Praxbind®)
Nivolumab (▼ Opdivo®)
Vilanterol (▼ Rellvar Ellipta®, ▼ Anoro®)

tikoa eskarlatina izan zen, eta amoxicilina bidezko tratamendua eman zitzaion. Hala ere, sintomatologiak ez zuen hobera egin (estreptotestaren eta faringeko frotsaren testaren emaitza negatiboa). VRS eta gripearen test azkarrak egin zitzaizkion, emaitza negatiboekin, aurkikuntzarik gabeko toraxeko erradiografia, eta analitika, emaitza hauekin: PCE 32 mg/dl, PCT 10,06 ng/dl, GOT 32 U/L, GPT 445 U/L, Hb 11,4 g/dl, Hto %33,3, leukozitoak 5380/mm³, plaketak 246.000/mm³. Ospitaleratzean, Kawasakiren gaixotasunaren irizpideak betetzen dituenek, immunoglobulinak eta azido azetilsalizilikoak eman zitzaizkion. Haur-kardiologiako unitateak baloratu zuen: ez zen aneurisma koronariorik aurkitu, eta gutxiegitasun arina antzeman zen bi balbula aurikulobentrikularretan, normalizazio altuarekin. Alta jaso zuen 2017/01/16an. Diagnostikoa: Kawasakiren gaixotasuna.

Azalpena

Bexsero® txerto bat da, 2 hilabetetik gorako haurrei ematekoa, B serotaldeko *Neisseria meningitidis* bakterioak eragindako gaixotasun meningokozikoaren kontrakoak. Bexsero® da Europar Batasunean B serotaldeko *Neisseria meningitidis* bakterioaren kontra erabiltzeko baimendutako lehen txertoa eta bakarra.

Txertoa ez da herrialde bakar batean ere erabili modu sistematikoa, Erresuma Batuan izan ezik. Han, haurren immunizazio-programan sartu zuten 2015eko irailean. Erresuma Batuko osasun-agintariak 2015eko maiatzaren 1etik aurrera jaiotako haur guztiei txertoa ematea gomendatu zuten, hiru dosi emanez: 2. eta 4. hilabeteetan lehen biak, eta oroitzapen-dosi bat 12-13 hilabeteetan (1). Duela gutxi, programaren lehen 10 hilabeteetako emaitzak argitaratu dira. Estaldura %95ekoa izan da lehen dosirako, eta %88koa lehen bi dosietarako. Txertoak %82,9ko eraginkortasuna izan du B meningokokoaren edozein anduiaren aurrean, eta %94koa txertoaren xede diren B meningokokoaren anduiaren aurrean, lehen bi dosiak jaso zituzten bularreko haurren kasuan (2). B meningokokoak eragindako gaixotasun meningokozikoaren kasuak %50 jaitsi ziren txertoaren xede zen populazioan, txertaketaren aurreko 4 urteekin alderatuz gero. Azterlan horrek ebaluatu du lehen aldiz txerto horren eraginkortasuna eta inpaktua. Alabaina, beharrezkoa da epe luze-ragoko jarraipena egitea emaitza horiek berresteko, eta zehaztea zenbat luzatzen den immunitatea 12 hilabeteetako oroitzapen-dosiaren ondoren.

Lehenago, immunogenizitate-azterketen bidez bakarrik ebaluatu zen eraginkortasun klinikoa. Horretarako, gizakiak sortutako antigorputz bakteriziden erantzuna aztertzen zen txertoaren antigeno bakoitzaren aurrean, eta erakutsi zen txertoa immunogenikoa dela bularreko haurren, haurren, nerabeen eta helduen txertoan adierazitako B meningokokoaren anduiaren aurrean (3). Alabaina, 2013an Estatu Batuetako bi unibertsitatetako B serotaldeko gaixotasun meningokozikoaren agerraldi batean txertoan erabili zenean, ikusi zen bi dosi jaso zituzten ikasleen herenak ez zuela agerraldiko anduiaren kontrako immunitaterik lortzen (4). Horrenbestez, txertoaren erantzunaren irismenari buruzko zalantza planteatu ziren. Hori dela eta, oso garrantzitsuak dira populazioa ardatz duten ikerlan epidemiologikoak (Erresuma Batukoa, adibidez), txerto berri honek txertaketa-programetan duen eraginkortasunaren eta inpaktuaren inguruko ebidentzia eskuratzeko.

Bexseroren® segurtasuna kontrolatutako 14 saiakuntza klinikotan ebaluatu zen; guztira bi hilabetetik gora zituzten 8.776 pertsona erabili ziren, guztien Bexsero® dosi bat eman zitzaion, eta guztietatik 5.849 bularreko haurrak eta bi urtetik beherako haurrak izan ziren. Adin-talde horretan kontrako efektu lokal eta sistemiko ohikoenak izan ziren: presioaren aurreko min akutua, eritema injekzio-gunean, sukarra eta suminkortasuna (5). Parazetamolaren erabilera profilaktikoa sukarraren intzidentzia eta larritasuna murriztu zuen, txerto honen edo txertaketa-egutegiko gainerakoan immunogenizitatean eragin negatiborik izan gabe.

Nerabeen eta helduen artean, hauek izan ziren saiakuntza klinikotik maiz hautemandako kontrako erreakzio lokalak eta sistemikoak: mina injekzio-gunean (%86), ondoez orokorra (%51) eta zefalea (%42) (3).

Bexsero® txertoaren kontrako efektu ezohiko eta larri hauek erregistratu ziren saiakuntza klinikotik: konbultsioak, sukarraren ondoriozkoak zein bestelakoak eta Kawasakiren gaixotasuna.

Kawasakiren gaixotasuna baskulitis sistemiko bat da. Normalean automugatua izaten da, sukarra eta inflamazio akutuen zeinuak dira sintomak eta terapia gabe sendatzen da, gutxi gorabehera 12 egunetan. Alabaina, konplikazio larriak ager daitezke: aneurisma koronarioak, miokardioaren uzkurkortasunaren murrizketa, bihotz-gutxiegitasuna, miokardio-infartua, arritmia eta hodieta buxadura periferikoa (6).

Txertoarekin egindako saiakuntza klinikotik Kawasakiren gaixotasunaren 7 kasu aurkitu ziren: 6 txertoa jaso zuten pertsonengan eta 1 C antimeningokokokoaren kontrako txertoa jaso zuen kontrolaldean. Gaixotasuna txertoa jaso eta 1 egun-5,5 hilabetera agertu zen: 3 kasu hilabete bat igaro baino lehen agertu ziren, eta beste 3 txertoa jaso eta hilabete bat baino gehiago igarota (7). Gerora, txertoa Estatu Batuetako bi unibertsitatetako B serotaldeko gaixotasun meningokozikoaren bi agerralditan (8) eta Saguenay-Lac-Saint-Jean distrituko (Quebec, Kanada) agerraldi batean (9) erabili zenean, ez zen Kawasakiren gaixotasunaren kasu bakar bat ere gertatu.

EMAREN Farmakozainketako datu-basean (EudraVigilance), 2017ko martxoaren 21ean, Bexseroren® 3.427 kontrako efektuen susmoen jakinarazpenak daude. Horietatik, 16 Kawasakiren gaixotasunaren kasuak dira (1. taula). Gainera, proportzionaltasun-falta dago [PRR (%95eko KT) =39,76 (24,23-65,25)], hau da, kontrako efektu hori beste medikamentuei lotuta baino maizago jakinarazi da Bexserorekin®. Nabarmendu behar da proportzionaltasun-falta hori seinaleak hautemateko testuinguruan bakarrik hartu behar dela kontuan, eta ez duela benetako arriskua kuantifikatzeko balio.

Kontuan izanik Bexserorekin® saiakuntza klinikotako paziente-kopurua txikiegia zela ezohiko kontrako efektuen (adibidez, Kawasakiren gaixotasuna) kausalitate-harremana ezartzeko, beharrezkoa da kontrako efektuak monitorizatzea farmakozainketako jardueren bidez eta merkaturatu osteko segurtasunaren behaketa-azterlanen bidez.

1. taula. Kawasakiren gaixotasunaren eta Bexseroren® kasuen laburpena EudraVigilancen

Kasua	Adina (urteak)	Sexua	Latentzia (egunak)	Amaiera
1	3	G	13	sendatua
2	ezezag	G	4	sendatua, sekuelekin
3	ezezag	E	ezezag	ezezaguna
4	4	G	3	sendatua, sekuelekin
5	4	E	35	sendatua
6	ezezag	G	13	sendatu gabe
7	ezezag	E	ezezag	sendatu gabe
8	5	G	ezezag	ezezaguna
9	ezezag	E	13	sendatua
10	3	E	1	sendatua
11	1	E	37	sendatua
12	ezezag	G	5	sendatua, sekuelekin
13	2	E	32	sendatua
14	3	E	2	sendatzen
15	2	G	ezezag	ezezaguna
16	1	E	58	sendatua

1. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/437906/150622_MenB_bipartite_letter.pdf

2. Parikh S.R., Andrews N.J., Beebejaun K., Campbell H., Ribeiro S., Ward C., White J.M., Borrow R., Ramsay M.E., Ladhani S.N. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet* 2016; 388(10061):2775-82.

3. Nolan T., O'Ryan M., Wassil J., Abitbol V., Dull P. Vaccination with a multicomponent meningococcal B vaccine in prevention of disease in adolescents and young adults. *Vaccine* 2015; 33(36):4437-45.

4. Basta N.E., Mahmoud A.A., Wolfson J., Ploss A. et al. Immunogenicity of a Meningococcal B Vaccine during a University Outbreak. *N Engl J Med* 2016; 375(3):220-8.

5. Ficha técnica de Bexsero http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf

6. Sundel R. *Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis*. This topic last updated: Feb 22, 2016 http://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=kawasaki&selectedTitle=1%7E150

7. O'Ryan M., Stoddard J., Toneatto D., Wassil J., Dull P.M. A multi-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): the clinical development program. *Drugs* 2014; 74(1):15-30.

8. McNamara L.A., Shumate A.M., Johnsen P., MacNeil J.R., Patel M., Bhavsar T. et al. First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics* 2015; 135(5):798-804.

9. Rapport intérimaire de surveillance de la sécurité de la première dose du vaccin contre le méningocoque de sérotype B au Saguenay-Lac-Saint-Jean. Gouvernement du Québec (2014). https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1885_Vaccin_Meningocoque_SerogroupeB.pdf

Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateak lau jakinarazpen jaso ditu, hezur-hausturak eta Tenofovir Disoproxil Fumaratoaren (TDF) erabilera lotuz. GIB infekzioa duten pazienteak dira, eretrobirusen kontrako tratamendua (EKT) jasotzen ari direnak, eta haustura patologikoak izan dituzte (1. taula).

1. kasua. Gizonezkoa, 53 urte. AP esanguratsuak: Erretzailea, bide parenteraleko droga-mendekotasuna zuen, GIB eta C hepatitisaren birusarekin koinfektatua, disfuntzio hipofisarioa du, eta horrek gutxiegitasun suprarrenal eta hipogonadismo hipogonadotropikoa eragiten dio. 20 mg ahotiko hidrokortisona eta EKT da haren eguneroko tratamendua. Iazera mekanikoko dortsolunbaliarekin 6 hilabete pasa ostean (eragin erradikular edo medularrik gabe), klasika bat dauka eremu lunbarrean, eta horren ondorioz ezin da ibili. Erradiografian eta erresonantzia nuklear magnetikoan ornoetako aplastamendu kronikoak behatzen dira bizkarrezur dortsalean, osteoporosia iradokitzen duten irudiek.

2. kasua. 55 urteko emakumea. AP esanguratsuak: Erretzailea, bide parenteraleko droga-mendekotasuna zuen, GIB infekzioarako EKT hartzen ari da, C hepatitisaren birusaren infekzioa (2015ean tratatua daklatasvir eta sofosbuvirrekin), osteoporosia (hezur-dentsitometria-rekin berretsia) eta D bitaminaren defizita, tratamendu farmakologikoarekin. Bi oinetako min kronikoak areagotu zaizkio. Erresonantzia

nuklear magnetikoan gutxiegitasuna/estresagatiko haustura epifisiario ugari antzeman zaizkio. Modu bilateralean eragin diete tibiako epifisi distalari, astragaloaren gorputzari, kalkaneoari eta kuboideari.

3. kasua. 53 urteko emakumea. AP esanguratsuak: erretzailea, GIB infekzioarako EKT hartzen ari da; osteoporosia duela uste da, baina hezur-dentsitometria egiteke dago oraindik. Ohiko tratamendua: kaltzioa eta D bitamina. Esfortzu fisikoa egin ostean gonalgia du ezkerrean eta ezin da ibili. Larrialdietako zerbitzuan erradiografia bat egin zioten, eta tibia-mesetan haustura ez-desplazatua aurkitu zioten.

4. kasua. Gizonezkoa, 67 urte. AP esanguratsuak: erretzailea, GIB infekzioa tratamendu farmakologikoarekin, B hepatitisaren birusak eragindako hepatitis kronikoa birus-karga detektatuz gaitzarekin, D bitaminaren defizita tratamendu farmakologikoarekin. Pazienteak bihurtura bat du ezker-oinetan. Larrialdietako zerbitzuan 5. metatartsianoaren oinarriaren hausturaren diagnostikoa egin diote, eta igeltsuarekin immobilizatu dute. Hiru hilabete geroago edema eta ezintasun funtzionala ditu orkatilak. Erresonantzia nuklear magnetikoan hezur-edema zabala aurkitu diote tartsoaren egituretan eta tibia eta peronearen eremu distalean, eta haustura ez-konsolidatua 5. metatartsianoaren oinarrian. Bateria garria da osteoporosi iragankorra/hezur-edema iragankorrarekin.

1. taula. Tenofovir eta hausturen lau kasuen laburpena

Kasua	Sexua	Adina (urteak)	GIB infekzioaren iraupena (urteak)	Erretrobirusen kontrako tratamenduaren urteak	Tenofovirren latentzia (urteak)	CHBren koinfekzioa	MKE
1	Gizona	53	>24	21	13	Bai	Orno hausturak
2	Emakumea	55	24	24	9	Bai	Bi orkatilak haustea
3	Emakumea	53	10	7	7	Ez	Tibiako mesetaren haustura
4	Gizona	67	13	13	11	Ez	5. metatartsianoaren haustura

Azalpena

GIB infekzioa duten pazienteen bizi-itxaropena handitu egin da EKTri esker, eta zaharrago izatera iristen direnez, osteopenia eta osteoporosiaren prebalentzia handitu egin da. 20 azterlan transbertsal barne hartu zituen metaanalis batek erakutsi zuen osteopeniaren prebalentzia %67koa dela GIB pazienteen kasuan, eta osteoporosiarena, berriz, %15koa (1). GIB pazienteen kasuan, hainbat faktorek eragiten du hezuraren dentsitatearen galera. Arrisku-faktore tradizionalekin batera (emakumezkoa, adina, gorputz-masaren indize baxua, sedentarietatea, esteroideen erabilera), GIBekin lotutakoak ager daitezke (hipogonadismoa edo malnutrizioa, adibidez). Paziente hauen artean, ohikoak dira sedentarietatea, behar baino kaltzio eta D bitamina gutxiago hartzea, tabakoa, alkohol eta opiozkoen erabilera, depresioa eta testosterona-maila baxuak (2). Gainera, badirudi GIBek berak ere hezur-galera eragiten duela, T linfozitoen aktibazio kronikoa eragiten baitu. Horiek zitokinak sortzen dituzte, eta osteoklastoak aktibatzen dituzte ondorioz.

EKTaren hasieran hezuraren dentsitatea galtzen dela deskribatu izan da, baina galera hori %1-3 handiagoa da TDF (3) duten erregimenetan. Efectu hori tratamenduaren lehen urtean gertatzen da, eta egonkortu egiten da ondoren.

TDF nukleotidoen analogo bat da, eta GIBen alderantzizko transkriptasa eta BHBren polimerasa inhibituz funtzionatzen du. Haren erabilera GIB eta B hepatitisaren infekzioa tratatzeko gomendatzen da. TDF eta haustura-arriskuaren dagokionez, hainbat azterlan argitaratu dira, emaitza kontrajarriekin. Atzera begirako kohorte-azterlan baten arabera, haustura osteoporotikoaren arriskua %12 igotzen da TDFren esposiziopean emandako urte bakoitzeko (4); kasu eta kontrolen azterlan batek, ordea, arriskuaren murrizketa bat aurkitu zuen (5). Azkenik, bi kohorte-azterlanek (6,7) eta kontrol eta kasuen azterlan batek (8) ez zuten loturarik aurkitu.

Ez dago argi tenofovirrak nola eragiten dion hezurari; zuzeneko efektua izan liteke (osteoklasto eta/edo osteoblastoen gainekoa) edo, aitzitik, zeharkakoa (giltzurruneko tubulu proximalaren eta/edo D bitaminaren metabolismoaren gainekoa). In vitro ikerlanek gene-adierazpen aldatua erakutsi dute osteoklasto eta osteoblastoetan, zelula-seinalezioaren eta aminoazidoen metabolismoan parte hartzen duten geneei dagokienez, tenofovirren dosi fisiologikoen esposiziopean ipini eta gero. Bestalde, tenofovirrek zeharkako eragina izan dezake hezuraren gainean, giltzurrun-sistemaren bidez. Horren kausa tubulopatia proximala izan liteke, Fanconi-ren sindromea barne hartzen baitu, eta hori osteomalaziarekin lotuta dago (3). Hormona paratiroidoaren serum-kontzentrazioaren igoerekin ere lotu da (9). Tenofovirra zuen (n=118) edo tenofovirrik ez zuen (n=85) tratamendu egonkorra jasotzen ari ziren GIB paziente gazteekin egindako zentro anitzeko azterlan batean, lotura bat aurkitu zen tenofovirren plasma-kontzentrazio handiagoen eta D bitamina proteina finkatzailearen kontzentrazio handiagoen artean. Horrek kaltzitriol askearen kontzentrazio apalagoa dakar eta, beraz, D bitaminaren eskasia funtzionala iradokitzen du, eta horrek azalduko luke zergatik handitzen den tenofovirrekin lotutako hormona paratiroidoia (10).

Tenofovirren formulazio berriago batek, tenofovir alafenamidak (TAF), TDFren baino baxuagoa ez den eraginkortasuna du, eta hark baino eragin txikiagoa hezuraren dentsitatean, eta orain arte ez da hausturekin lotzen duen datuik jakinarazi. Bi formulazioak profarmakoak izan arren, TAF eman ondoren tenofovirren plasma-kontzentrazioak TDFekin lortzen direnak baino apalagoak dira. Hori dela eta lotzen da giltzurrun eta hezurretako toxikotasun txikiagoarekin, seguruenik (11).

Laburbilduz, GIB duten pazienteengan handiagoa izaten da osteoporosiaren arrisku-faktoreen prebalentzia, eta TDFren esposiziopean egoteak haustura osteoporotikoaren arriskua areagotu dezake.

1. Brown T.T., Qaqish R.B. *Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review*. AIDS 2006; 20:2165.
2. Weinberg M., Schambelan M. *Bone and calcium disorders in HIV-infected patients*. This topic last updated: Sep 14, 2016. http://www.uptodate.com/contents/bone-and-calcium-disorders-in-hiv-infected-patients?source=search_result&search=Bone+and+calcium+disorders+in+HIV-infected+patients&selectedTitle=1%7E150
3. Grant P.M., Cotter A.G. *Tenofovir and bone health*. Current Opinion in HIV and AIDS 2016, 11(3), 326-332.
4. Bedimo R., Maalouf N.M., Zhang S., Drechsler H., Tebas P. *Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents*. AIDS 2012; 26: 825-831.
5. Mundy L.M., Youk A.O., McComsey G.A., Bowlin S.J. *Overall benefit of antiretroviral treatment on the risk of fracture in HIV: nested case-control analysis in a health-insured population*. AIDS 2012; 26:1073-1082.
6. Sharma A., Shi Q., Hoover D.R. *et al. Increased fracture incidence in middle-aged HIV-infected and HIV-uninfected women: updated results from the women's interagency HIV study*. J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 70:54-61.

7. Gedmintas L., Wright E.A., Dong Y., Lehmann E., Katz J.N., Solomon D.H., Losina E. *Factors associated with fractures in HIV-infected persons: which factors matter?* Osteoporosis International 2017; 28:239-244.
8. Yong M.K., Elliot J.H., Woolley I.J., Hoy J.F. *Low CD4 count is associated with an increased risk of fragility fracture in HIV-infected patients*. J Acquir Immune Defic Syndr 2011; 57: 205-210.
9. Masiá M., Padilla S., Robledano C., López N., Ramos J.M., Gutiérrez F. *Early changes in Parathyroid Hormone Concentrations in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy with Tenofovir*. AIDS Research and Human Retroviruses 2012; 28(3): 242-246.
10. Havens P.L., Kiser J.J., Stephensen C.B., Hazra R. *et al. Association of higher plasma vitamin D binding protein and lower free calcitriol levels with tenofovir disoproxil fumarate use and plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics: cause of a functional vitamin D deficiency?* Antimicrob Agents Chemother 2013; 57(11):5619-5628.
11. Sax P.E., Wohl D., Yin M.T. *et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials*. Lancet 2015; 385:2606.

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

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

Zerrenda osoa ikusteko, sartu hemen:

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

Propofola, valproatoa – Propofolaren esposizio handiagoa eragiten duen interakzio farmakozinetikoa	Egiaztatu da valproatoa hartzen duten pazienteek propofol-dosi txikiagoak behar dituztela. Dosi horiek modu konkomitantean ematen direnean, propofol-dosia murriztea komeni den aztertu behar da.
Azenokumarola – Kaltzifilaxia	Kaltzifilaxia ezohiko sindrome bat da, hodian kaltzifikazioa eragiten du larruazaleko nekrosiarekin, eta hilkortasun handiarekin lotuta dago. Nahasmendu honek, nagusiki, honako hauei eragiten die: fase terminaleko giltzurruneko gaixotasuna duten eta dialisia jasotzen duten pazienteek edo arrisku-faktore ezagunak dituzten pazienteek (adibidez, C edo S proteinen eskasia, hiperfosfatemia, hiperkaltzemia edo hipoalbuminemia). Kaltzifilaxi-kasu arraroak jakinarazi dira, giltzurruneko gaixotasunik izan ez arren K bitaminaren antagonistak hartzen zituzten pazienteengan.
Vildagliptina – Penfigoidea	Larruazaleko lesio exfoliatibo eta builosoak jakinarazi dira, penfigoide builoso barne, vildagliptinarekin lotuta, maiztasun ezezagunarekin.
Flukonazola – Berezko abortua eta fetuaren heriotza	Behaketa-ikerketa batean jaso da lehen hiru hilabeteetan flukonazolekin tratatutako emakumeek berezko abortua izateko arrisku handiagoa dutela. Sortzetiko malformazio anitzen kasuak (brakizafalia, belarriko displasia, aurreko fontanela handia, femurraren okerdura eta erradio-humeroko sinostosis) jakinarazi dira haur batzuen kasuan, baldin eta kokzidioidomikosisia tratatzeko amek hiru hilabetez edo gehiagoz flukonazol-dosi altuak (400-800 mg/egun) hartzen bazituzten. Ez dago argi zer lotura dagoen aipatutako efektuen eta flukonazolaren erabileraren artean. Ez da flukonazolik erabili behar haurdunaldian, ohiko dosietan eta epe laburreko tratamenduetan, guztiz ezinbestekoa ez bada.
Metilfenidatoa – Priapismoa	Erekzio luze eta mingarriak jakinarazi dira metilfenidatoa duten sendagaien erabilerarekin lotuta, oro har tratamendu-pautaren aldaketa batekin erlazionatuta.
Olantzapina – Zango urdurien sindromea	Zango urdurien sindromea gehitu da kontrako efektuen deskribapenean, ohikoak ez diren efektuen artean (>1/1000).

HARPIDE ZAITEZ BULETIN ELEKTRONIKORA

Buletina bide elektronikoa erabiliz soilik banatuko da. Osakidetza osasun-langileek helbide elektronikoa jasoko dute, eta **ez dute harpidetu behar**.

Buletina jaso nahi duten gainerako profesionalak email-a bidali behar dute farmacovigilancia@osakidetza.eus helbidera, buletina jaso nahi duten helbide elektronikoa adieraziz.

Argitaratutako buletinak (18. zenbakitik aurrerakoak) kontsulta ditzakezu esteka honi jarraituz:

http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/farma03.html

Kontsultak egiteko, txartelak eskatzeko edo horiek betetzeko denborarik ez baduzu, telefonoz edo emailaz jar zaitezke harremanetan **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEAREKIN**
 Telefonoa : 94 400 7070 • Fax : 94 400 7103 • **Emaila: 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
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Salud
Dirección de Farmacia

Erredakzioa: Carmelo Aguirre, Montserrat García. "Tenofovir eta hausturak" artikuluan Unai Larrinagaren laguntza izan dugu. Ezkerralde Enkarterri Gurutzeta ESiko Medikuntza Prebentibo eta Osasun Publikoko egoiliarra da.

Batzorde editoriala: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpurua, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.

Lege-gordailua BI-2154-07

Farmakojagoletzako Espainiar Sistema

BOLETÍN

Número cuarenta y tres. Abril 2017. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- VACUNA FRENTE AL MENINGOCOCO DEL GRUPO B (BEXSERO®) Y ENFERMEDAD DE KAWASAKI
- TENOFOVIR Y FRACTURAS

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

REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Con la colaboración de Formación Continuada de la OSI Barrualde-Galdakao, se ha elaborado un breve video explicativo del proceso de registro y notificación de RAM en Osabide Global.

Los enlaces a las versiones (euskera, castellano) del mismo 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>



NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

VACUNA FRENTE AL MENINGOCOCO DEL GRUPO B (BEXSERO®) Y ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de dos casos de enfermedad de Kawasaki probablemente asociada a la vacuna frente al meningococo B.

El primer caso se trata de una niña de 3 años y 6 meses. El 04/08/2016 se le administra la 1ª dosis de Bexsero®. El 05/08/2016 comienza con fiebre (>39°C), exantema escarlatiniforme y odinofagia. Se realiza test rápido de estreptococo con resultado dudoso; ante sospecha de escarlatina se inicia tratamiento con amoxicilina. Dada la persistencia de fiebre alta (hasta 41°C), aumento del exantema, con leve prurito e hiperemia conjuntival bilateral, ingresa. Se

le diagnostica de enfermedad de Kawasaki e inicia tratamiento con ácido acetilsalicílico e inmunoglobulinas. Se realiza estudio cardiológico sin hallazgos patológicos. Durante el ingreso se constata ALT/GPT 149 U/L, fosfatasa alcalina 694 U/L. Ante buena evolución es dada de alta a los 6 días de ingreso. Diagnósticos: enfermedad de Kawasaki e hipertransaminasemia.

El segundo caso se trata de una niña de 18 meses. El 07/11/2016 recibe la 2ª dosis de Bexsero® (1ª dosis el 31/08/2016). El 09/01/2017 ingresa por cuadro febril de hasta 40°C con exantema generalizado de 5 días de evolución. Diagnosticada inicialmente de escarlatina, recibe tratamiento con amoxicilina, a pesar de lo cual

Por favor comunicar **todas** las sospechas de reacciones a estos **nuevos medicamentos**:

Acidinio (▼ Eklira Genuair®, ▼ Bretaris Genuair®,
▼ Duaklir Genuair®, ▼ Brimica Genuair®)
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Incresync®)
Dapagliflozina (▼ Ebymect®, ▼ Edistride®, ▼ Forxiga®,
▼ Xigduo®)

Edoxaban (▼ Lixiana®)
Empagliflozina/Metformina (▼ Synjardy®)
Idarucizumab (▼ Praxbind®)
Nivolumab (▼ Opdivo®)
Vilanterol (▼ Rellvar Elipta®, ▼ Anoro®)

persiste la sintomatología (estreptotest y frotis faríngeo negativos). Se realiza test rápido de VRS y gripe, que son negativos, radiografía de tórax sin hallazgos, y analítica con PCR de 32 mg/dl, PCT 10.06 ng/dl, GOT 32 U/L, GPT 45 U/L, Hb 11.4 gr/dl, Hto 33.3%, Leucocitos 5380/mm³, plaquetas 246.000/mm³. A su ingreso, dado que cumple criterios de Enfermedad de Kawasaki, se administran inmunoglobulinas y ácido acetilsalicílico. Es valorada por cardiología infantil, no observándose aneurismas coronarios, presentando únicamente insuficiencia leve de ambas válvulas AV, con normalización al alta. Alta el 16/01/2017. Diagnóstico: enfermedad de Kawasaki.

Comentario

Bexsero® es una vacuna indicada para la inmunización activa, a partir de los 2 meses de edad, frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* serogrupo B. Bexsero® es la primera y única vacuna frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B actualmente autorizada en la Unión Europea.

Esta vacuna no se ha introducido de manera sistemática en ningún país hasta el momento, excepto en el Reino Unido que la incluyó en su programa de inmunización infantil en septiembre/2015. Las autoridades sanitarias del Reino Unido recomendaron la vacunación a todos los niños nacidos a partir del 1/mayo/2015, a los 2 meses de edad, a los 4 meses y una dosis de recuerdo a los 12-13 meses (1). Recientemente, se han publicado los resultados recogidos en los primeros 10 meses del programa, con una cobertura del 95% para la primera dosis y 88% para las dos primeras dosis. La efectividad de la vacuna fue del 82,9% frente a cualquier cepa de meningococo B y del 94% frente a las cepas de meningococo B cubiertas por la vacuna, en los lactantes que recibieron las dos primeras dosis de la vacuna (2). Los casos de enfermedad meningocócica por meningococo B se redujeron en un 50% en la población objeto de vacunación, comparado con los 4 años anteriores a la vacunación. Este es el primer estudio que evalúa la efectividad e impacto de esta vacuna. Sin embargo, es necesario un seguimiento a más largo plazo para confirmar estos resultados, y determinar cuánto tiempo podría durar la inmunidad después de la dosis de recuerdo de los 12 meses.

Previamente, su eficacia clínica se había evaluado solamente mediante estudios de inmunogenicidad, estudiando la respuesta de anticuerpos bactericidas mediada por complemento humano frente a cada uno de los antígenos de la vacuna, mostrando que la vacuna es inmunogénica frente a las cepas de meningococo B expresados en la vacuna en lactantes, niños, adolescentes y adultos (3). Sin embargo, en 2013, el uso de la vacuna en un brote de enfermedad meningocócica por serogrupo B, en dos universidades de Estados Unidos, mostró que un tercio de los vacunados con dos dosis no desarrollaron aparentemente una inmunidad protectora frente a la cepa del brote (4), planteando dudas sobre el alcance de la respuesta de la vacuna. De ahí, la importancia de los estudios epidemiológicos basados en la población, como el del Reino Unido, para proporcionar evidencia sobre la efectividad e impacto de esta nueva vacuna en los programas de vacunación.

La seguridad de Bexsero® se evaluó en 14 ensayos clínicos controlados, incluyendo 8.776 sujetos, a partir de 2 meses de edad, que recibieron al menos una dosis de Bexsero®, de los cuales 5.849 fueron lactantes y niños menos de dos años. En este grupo de edad la reacción adversa local y sistémica más comúnmente observada fue dolor agudo a la presión, eritema en el lugar de inyección, fiebre e irritabilidad (5). El uso profiláctico de paracetamol redujo la incidencia y gravedad de la fiebre, sin afectar a la inmunogenicidad de la vacuna ni tampoco del resto de vacunas de calendario administradas simultáneamente.

En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos

fueron dolor en el lugar de inyección (86%), malestar general (51%) y cefalea (42%) (3).

Los efectos adversos raros y graves registrados en ensayos clínicos con Bexsero® incluyen: convulsiones febriles y no febriles y enfermedad de Kawasaki.

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica, generalmente autolimitada, que se manifiesta con fiebre y signos de inflamación aguda y que se resuelve sin terapia, aproximadamente en 12 días. Sin embargo, pueden desarrollarse graves complicaciones como aneurismas coronarios, disminución de la contractilidad miocárdica e insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, arritmias y oclusión arterial periférica (6).

En los ensayos clínicos con esta vacuna se notificaron 7 casos de Kawasaki, 6 en sujetos que habían recibido la vacuna y 1 en grupo control que recibió vacuna antimeningococo C. El comienzo varió entre 1 día a 5,5 meses después de la vacunación; 3 casos ocurrieron dentro del mes y los otros 3 casos después del mes post-vacunación (7). Posteriormente, cuando la vacuna se utilizó en dos brotes de enfermedad meningocócica por serogrupo B en dos universidades de Estados Unidos (8) y un brote en Saguenay-Lac-Saint-Jean, distrito de Quebec, Canadá, (9) no se registró ningún caso de enfermedad de Kawasaki.

En la base de datos de Farmacovigilancia de la EMA (EudraVigilance), a fecha 21/marzo/2017, hay 3.427 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a Bexsero® y de éstas, 16 casos son enfermedad de Kawasaki (tabla 1). Además, existe desproporcionalidad [PRR (IC95%) =39,76 (24,23-65,25)], es decir este efecto adverso se ha comunicado más frecuentemente asociado a Bexsero® que a otros medicamentos. Es importante recordar que esta desproporcionalidad solo debe ser considerada en el contexto de la detección de señales, y no permite la cuantificación del verdadero riesgo.

Teniendo en cuenta que el número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos con Bexsero® es insuficiente para establecer una relación de causalidad con los efectos adversos raros, como la enfermedad de Kawasaki, es necesario una monitorización de estos efectos adversos mediante actividades de farmacovigilancia y estudios observacionales de seguridad post-comercialización.

Tabla 1. Resumen de los casos de enfermedad de Kawasaki y Bexsero® en EudraVigilance

Caso	Edad (años)	Sexo	Latencia (días)	Desenlace
1	3	M	13	recuperado
2	desc	M	4	recuperado con secuelas
3	desc	F	desc	desconocido
4	4	M	3	recuperado con secuelas
5	4	F	35	recuperado
6	desc	M	13	no recuperado
7	desc	F	desc	no recuperado
8	5	M	desc	desconocido
9	desc	F	13	recuperado
10	3	F	1	recuperado
11	1	F	37	recuperado
12	desc	M	5	recuperado con secuelas
13	2	F	32	recuperado
14	3	F	2	recuperándose
15	2	M	desc	desconocido
16	1	F	58	recuperado

1. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/437906/150622_MenB_bipartite_letter.pdf

2. Parikh S.R., Andrews N.J., Beebejaun K., Campbell H., Ribeiro S., Ward C., White J.M., Borrow R., Ramsay M.E., Ladhani S.N. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet* 2016; 388(10061):2775-82.

3. Nolan T., O'Ryan M., Wassil J., Abitbol V., Dull P. Vaccination with a multicomponent meningococcal B vaccine in prevention of disease in adolescents and young adults. *Vaccine* 2015; 33(36):4437-45.

4. Basta N.E., Mahmoud A.A., Wolfson J., Ploss A. et al. Immunogenicity of a Meningococcal B Vaccine during a University Outbreak. *N Engl J Med* 2016; 375(3):220-8.

5. Ficha técnica de Bexsero http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf

6. Sundel R. *Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis*. This topic last updated: Feb 22, 2016 http://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=kawasaki&selectedTitle=1%7E150

7. O'Ryan M., Stoddard J., Toneatto D., Wassil J., Dull P.M. A multi-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): the clinical development program. *Drugs* 2014; 74(1):15-30.

8. McNamara L.A., Shumate A.M., Johnsen P., MacNeil J.R., Patel M., Bhavsar T. et al. First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics* 2015; 135(5):798-804.

9. Rapport intérimaire de surveillance de la sécurité de la première dose du vaccin contre le méningocoque de sérotype B au Saguenay-Lac-Saint-Jean. Gouvernement du Québec (2014). https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1885_Vaccin_Meningocoque_SerogroupeB.pdf

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha recibido cuatro notificaciones de fracturas óseas asociadas al uso de Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF). Se trata de pacientes con infección por VIH, en tratamiento antirretroviral (TAR), que han padecido fracturas patológicas (tabla 1).

Caso 1. Varón de 53 años. AP relevantes: Fumador, exADVP coinfectado con VIH y VHC, presenta una disfunción hipofisaria que condiciona una insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo hipogonadotropo. Toma 20 mg de hidrocortisona oral y TAR como tratamiento diario. Tras 6 meses con dorsolumbalgia de características mecánicas, sin afectación radicular ni medular, presenta un chasquido en zona lumbar que le imposibilita caminar. En radiografía y RNM se objetivan aplastamientos vertebrales crónicos en columna dorsal con imágenes sugestivas de osteoporosis.

Caso 2. Mujer de 55 años. AP relevantes: Fumadora, exADPV, infección del VIH en TAR, infección por VHC (tratada en 2015 con daclatasvir y sofosbuvir), osteoporosis (confirmada por densitometría ósea) y déficit de vitamina D en tratamiento farmacológico. Presenta agudización de dolores crónicos en ambos pies. En RNM se ob-

servan múltiples fracturas epifisarias por insuficiencia/stress, afectando de forma bilateral epífisis distal tibial, cuerpo del astrágalo, calcáneo y cuboides.

Caso 3. Mujer de 53 años. AP relevantes: fumadora, infección del VIH en TAR, sospecha de osteoporosis pendiente de densitometría ósea. Tratamiento habitual: calcio y vitamina D. Tras esfuerzo físico presenta gonalgia izquierda e imposibilidad para caminar. En el servicio de urgencias realizan radiografía donde se observa fractura de meseta tibial no desplazada.

Caso 4. Varón de 67 años. AP relevantes: fumador, infección del VIH en tratamiento farmacológico, hepatitis crónica por VHB con carga viral indetectable, déficit de vitamina D en tratamiento farmacológico. El paciente sufre una torsión de pie izquierdo. En el servicio de urgencias es diagnosticado de fractura de base del 5º metatarsiano e inmovilizan con botín de yeso. Tres meses más tarde presenta edema e impotencia funcional de tobillo. Se realiza RNM donde se observa extenso edema óseo de las estructuras del tarso y región distal de tibia y peroné, junto con fractura no consolidada de base de 5º metatarsiano, compatible con osteoporosis transitoria/edema óseo transitorio.

Tabla 1. Resumen de los 4 casos de tenofovir y fracturas

	Sexo	Edad (años)	Duración infección VIH (años)	Años tratamiento antirretroviral	Latencia tenofovir (años)	Coinfección con VHC	RAM
1	Hombre	53	>24	21	13	Sí	Fracturas vertebrales
2	Mujer	55	24	24	9	Sí	Fractura ambos tobillos
3	Mujer	53	10	7	7	No	Fractura meseta tibial
4	Hombre	67	13	13	11	No	Fractura 5º metatarsiano

Comentario

Los pacientes con infección por VIH han visto aumentada su esperanza de vida gracias al TAR, y al llegar a edades más avanzadas, la osteopenia y la osteoporosis han pasado a ser más prevalentes. Un meta-análisis que incluyó 20 estudios transversales mostró una prevalencia del 67% para osteopenia y 15% para osteoporosis en pacientes VIH (1). La pérdida de densidad mineral ósea en los pacientes VIH suele ser multifactorial. Los factores de riesgo tradicionales (género femenino, edad avanzada, índice de masa corporal bajo, sedentarismo, uso de esteroides) pueden interactuar con factores relacionados con el VIH como hipogonadismo o malnutrición. El sedentarismo, ingesta subóptima de calcio y vitamina D, tabaco, uso de alcohol y opiáceos, depresión y bajos niveles de testosterona son prevalentes en estos pacientes (2). Además, parece que el propio VIH contribuye a la pérdida ósea al provocar activación crónica de linfocitos T, los cuales producen citoquinas que activan los osteoclastos.

Durante el inicio del TAR se ha descrito una disminución de la densidad mineral ósea, aunque la magnitud de esta pérdida es aproximadamente 1-3% mayor con regímenes que contienen TDF (3). Este efecto ocurre durante el primer año de tratamiento, y posteriormente se estabiliza.

El TDF es un análogo de nucleótidos que actúa inhibiendo la transcriptasa inversa del VIH y la polimerasa del VHB. Su uso está indicado para la infección por VIH y la hepatitis B crónica. En cuanto a la relación entre TDF y riesgo de fractura, se han publicado distintos estudios con resultados contradictorios. Un estudio de cohortes retrospectivo encontró un aumento del riesgo de fractura osteoporótica del 12% por año de exposición a TDF (4); sin embargo, un estudio de casos y controles mostró disminución del riesgo (5). Finalmente, dos estudios de cohortes (6, 7) y uno de casos y controles (8) no encontraron asociación.

El mecanismo por el que el tenofovir puede afectar al hueso no está claro, puede ser por un efecto directo (sobre los osteoclastos y/o osteoblastos) o bien por un efecto indirecto (en el túbulo proximal renal y/o sobre el metabolismo de la vitamina D). Estudios in-vitro han demostrado la expresión alterada de los genes implicados en la señalización celular y en el metabolismo de aminoácidos en osteoclastos y osteoblastos expuestos a dosis fisiológicas de tenofovir. Por otra parte, el efecto indirecto del tenofovir sobre el hueso, a través del sistema renal, puede deberse a una tubulopatía proximal que incluye el Síndrome de Fanconi, la cual está asociada a osteomalacia (3). También se ha asociado a aumentos en la concentración sérica de hormona paratiroidea (9). En un estudio multicéntrico de pacientes jóvenes HIV en tratamiento estable con regímenes conteniendo tenofovir (n=118) o sin tenofovir (n=85), las concentraciones plasmáticas más altas de tenofovir se asociaron con concentraciones más altas de proteína fijadora de vitamina D, que conduce a menor concentración de calcitriol libre, lo cual sugiere una deficiencia funcional de la vitamina D, que explicaría el aumento de la hormona paratiroidea asociada a tenofovir (10).

Una formulación más reciente del tenofovir, tenofovir alafenamida (TAF), presenta una eficacia no inferior y menor efecto sobre la densidad mineral ósea que TDF, y no existen hasta ahora datos de que se asocie con fracturas. Aunque ambas formulaciones son pro-fármacos, tras la administración de TAF se alcanzan concentraciones plasmáticas de tenofovir más bajas que con TDF, lo que probablemente se relacione con menor toxicidad renal y ósea (11).

En conclusión, los pacientes con infección VIH tienen una más alta prevalencia de factores de riesgo para desarrollar osteoporosis y la exposición a TDF puede contribuir a incrementar el riesgo de fracturas osteoporóticas.

- Brown T.T., Qaqish R.B. *Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review.* AIDS 2006; 20:2165.
- Weinberg M., Schambelan M. *Bone and calcium disorders in HIV-infected patients.* This topic last updated: Sep 14, 2016. http://www.uptodate.com/contents/bone-and-calcium-disorders-in-hiv-infected-patients?source=search_result&search=Bone+and+calcium+disorders+in+HIV-infected+patients&selectedTitle=1%7E150
- Grant P.M., Cotter A.G. *Tenofovir and bone health.* Current Opinion in HIV and AIDS 2016; 11(3), 326-332.
- Bedimo R., Maalouf N.M., Zhang S., Drechsler H., Tebas P. *Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents.* AIDS 2012; 26: 825-831.
- Mundy L.M., Youk A.O., McComsey G.A., Bowlin S.J. *Overall benefit of antiretroviral treatment on the risk of fracture in HIV: nested case-control analysis in a health-insured population.* AIDS 2012; 26:1073-1082.
- Sharma A., Shi Q., Hoover D.R. *et al. Increased fracture incidence in middle-aged HIV-infected and HIV-uninfected women: updated results from the women's interagency HIV study.* J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 70:54-61.

- Gedimantas L., Wright E.A., Dong Y., Lehmann E., Katz J.N., Solomon D.H., Losina E. *Factors associated with fractures in HIV-infected persons: which factors matter?* Osteoporosis International 2017; 28:239:244.
- Yong M.K., Elliot J.H., Woolley I.J., Hoy J.F. *Low CD4 count is associated with an increased risk of fragility fracture in HIV-infected patients.* J Acquir Immune Defic Syndr 2011; 57: 205-210.
- Masiá M., Padilla S., Robledano C., López N., Ramos J.M., Gutiérrez F. *Early changes in Parathyroid Hormone Concentrations in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy with Tenofovir.* AIDS Research and Human Retroviruses 2012; 28(3): 242-246.
- Havens P.L., Kiser J.J., Stephensen C.B., Hazra R. *et al. Association of higher plasma vitamin D binding protein and lower free calcitriol levels with tenofovir disoproxil fumarate use and plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics: cause of a functional vitamin D deficiency?* Antimicrob Agents Chemother 2013; 57(11):5619-5628.
- Sax P.E., Wohl D., Yin M.T. *et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials.* Lancet 2015; 385:2606.

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

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

La lista completa se puede consultar en:

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

Propofol, valproato – Interacción farmacocinética que conduce a una mayor exposición a propofol	Se ha comprobado la necesidad de dosis inferiores de propofol en pacientes a los que se administra valproato. Cuando se administran de forma concomitante, se debe considerar una reducción de la dosis de propofol.
Acenocumarol – Calcifilaxis	La calcifilaxis es un síndrome raro de calcificación vascular con necrosis cutánea asociado a una elevada mortalidad. Esta afección se desarrolla principalmente en pacientes con una enfermedad renal en fase terminal sometidos a diálisis o en pacientes con factores de riesgo conocidos tales como deficiencia de proteína C o S, hiperfosfatemia, hipercalcemia o hipoalbuminemia. Se han notificado casos raros de calcifilaxis en pacientes que tomaban antagonistas de la vitamina K aunque no padecieran una enfermedad renal.
Vildagliptina – Penfigoide	Se han notificado lesiones de la piel exfoliativas y bullosas, incluido el penfigoide buloso, asociadas a vildagliptina con frecuencia no conocida.
Fluconazol – Aborto espontáneo y muerte fetal	Un estudio observacional ha indicado un mayor riesgo de aborto espontáneo en las mujeres tratadas con fluconazol durante el primer trimestre. Se han notificado casos de malformaciones congénitas múltiples (como braquicefalia, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radio-humeral) en lactantes cuyas madres habían sido tratadas durante 3 meses o más con dosis altas (400-800 mg/día) de fluconazol debido a coccidioidomicosis. La relación entre los efectos mencionados y el empleo de fluconazol no está clara. No debe utilizarse fluconazol durante el embarazo, a las dosis habituales y en tratamientos a corto plazo, a menos que sea claramente necesario.
Metilfenidato – Priapismo	Se han notificado erecciones prolongadas y dolorosas asociadas al uso de medicamentos con metilfenidato, relacionadas de forma principal con un cambio en la pauta de tratamiento.
Olanzapina – Síndrome de piernas inquietas	Se ha incluido en la descripción de las reacciones adversas el síndrome de piernas inquietas como poco frecuente (>1/1000).

SUSCRÍBASE AL BOLETÍN EN FORMATO ELECTRÓNICO

Este boletín sólo se distribuye por vía electrónica. Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y **no necesitan** suscribirse.

El resto de profesionales que deseen recibir el boletín deben enviar un e-mail a farmacovigilancia@osakidetza.eus indicando la dirección de correo electrónico en la que desean recibirlo.

Puede consultar los números publicados (a partir del nº 18) en:

http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/farma03.html

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



Osakidetza

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

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

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Salud
Dirección de Farmacia

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 44

B U L E T I N A

Berrogeita laugarren zenbakia. 2017ko urria. Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitatea

A U R K I B I D E A

1. MONOFERRO®-REKIKO HIPERSENTIKORTASUN-ERREAKZIOAK: NEURRI ERREGULATZAILEAK HARTZEKO PROZESU LUZEA

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

MONOFERRO®-REKIKO HIPERSENTIKORTASUN-ERREAKZIOAK: NEURRI ERREGULATZAILEAK HARTZEKO PROZESU LUZEA

Sendagai bat merkaturatu ostean hura zaintzeak helburu nagusi bi ditu funtsean: merkaturatu aurretik egindako saiakuntza klinikoetan ikusi gabeko efektu kaltegarriak (ezezagunak) antzema-tea edo sendagai batean ikusitako (ezaguna) efektu kaltegarri baten arrisku konparatibo handiagoa antzema-tea, haren taldeko beste sendagai batzuen aldean. Gainera, bigarren helburua dela eta, ohikoa da *me too* delakoaren uste faltsua, hau da, sendagai baten efektu kaltegarriak talde bereko beste sendagai batzuetan ezagunak direnen antzekoak izango direla eta haien intzidentzia antzekoa dela pentsatzea.

Merkaturatu ostean sendagai batek ezezaguna den efektu kaltegarri bat izan dezakeelako susmoa berez jakinarazteak efektu kaltegarri berri baten arrastoa jar dezake, lehen helburua-rekiko, eta horrek, berez, jadanik, balio handia du. Hala ere, bigarren helburua dela eta, zailagoa da lortu nahi den helburua iristea, ez baitira oso ohikoak taldeko beste sendagai batzuen merkaturatu aurreko eta osteko azterketa konparatiboak, edo lagin nahikoa handia dutenak; horrek, praktikan, berez jakinara-zitako kasuak metatze hutsarekin, efektu kaltegarri baten gehie-gizko arriskua frogatzea zailtzen du, salbu eta hori oso deigarria bada.

Jarraian, kronologikoki, deskribatuta dago Monoferro®-ren kasua; prozesuaren konplexutasuna erakusten du, hasi senda-gai bati lotutako arrisku posibleari antzematek eta neurri erre-gulatzaileak hartzeraino:

- 2013ko uztaila. Sendagaien eta Osasun Produktuen Espai-niako Agentziak (AEMPS), informazio-ohar baten bidez, eta Europar Batasuneko gainerako agentziekin adostuta, osasu-neko profesionalei jakinarazi zien hipersentikortasun-erreakzio larrien berri eman zela zainetik burdina jaso zuten pazienteengan. Prestakinen artean segurtasun-profila kon-paratzerik ez zegoenez, jakinarazpen espontaneoak baitira,

gomendioak zain barneko prestakin guztietara zabaltu zi-tuen [2].

- 2014ko urtarrila. Osakidetzako Farmaziako Batzorde Kor-poratiiboak Ferinject®-en (karboximaltosa burdina) eta Monoferro®-ren (burdina isomaltosidoa) ordezeko aukera terapeutikoen berri eman zuen, burdinaren defizita duten eta ospitaleratuta ez dauden pazienteen tratamendurako, burdin dosi handiak behar dituztenerako (≥ 1000 mg) epealdi labur batean (2-3 aste). Lehen kontratazio-prozedura irekian (2014ko abendutik), Ferinject® esleitu zen eta bigarrenean (2017ko urtarrilaren 23tik) Monoferro®.
- 2017ko apirilak 30. EAEko Farmakozainketako Unitatean, Monoferro®-rekiko 17 hipersentikortasun-erreakzioen jaki-narazpen (bat bihotz-biriketako geldialdiarekin) jaso ziren Osakidetzako 6 ospitaletatik. Ordura arte, Osakidetzan, 487 paziente tratatu zituzten Monoferro®-ekin. 2016ko urtarrila-ren 1etik 2017ko urtarrilaren 31ra, Osakidetzan, 1.350 pa-ziente tratatu zituzten Ferinject®-ekin, eta Farmakozainke-tako Unitateari ez zitzaion erreakzio kaltegarririk izan zuen kasurik jakinarazi.

Literatura berrikustean, baimen osteko 13 azterketa aurkitu ziren burdina isomaltosidoarekin; hainbat diseinu zituzten (5 kontrol-talderik gabe), hainbat indikaziotan, epe laburrekoak, horietako batzuk fabrikatzaileak bultzatuak. Azterketa horietan 3.339 paziente aztertu zituzten (2.431 burdina isomaltosidoa-rekin) eta 23 hipersentikortasun-erreakzio deskribatu ziren (%0,95eko intzidentzia). Haietako azterketa batek bakarrik konparatu zuen hipersentikortasun-erreakzioak eta hipofosfa-temia agertzea karboximaltosa burdinaren eta burdina isomal-tosidoaren artean. Gainera, zain barneko bi burdinen arteko erreakzio kaltegarrien tasan desberdintasunak ikusteko 6.600 paziente beharko zirela jotzen zen [2].

Mesedez, **medikamentu berri** hauekiko erreakzioen susmorik baduzue, jakinaraziezazkiguzue **guztia**k:

Aklidinioa (▼ Eklira Genuair®, ▼ Bretaris Genuair®,
▼ Duaklir Genuair®, ▼ Brimica Genuair®)
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Incresync®)
Dapagliflozina (▼ Ebymect®, ▼ Edistride®, ▼ Forxiga®,
▼ Xigduo®)

Edoxaban (▼ Lixiana®)
Empagliflozina/Metformina (▼ Synjardy®)
Idarucizumab (▼ Praxbind®)
Nivolumab (▼ Opdivo®)
Vilanterol (▼ Rellvar Ellipta®, ▼ Anoro®)

FEDRAn (Farmakozainketako Espainiako Sistemaren datu-basea) Monoferro®-ren 47 jakinarazpen zeuden. Urteen eta autonomia-erkidegoen arabera banaketa ez zen uniformea izan eta lau toki eta aldi hauetan jaso ziren jakinarazpen gehien: Gaztela eta Leonen (2013), Murtzian (2016), Asturiasen eta Euskal Autonomia Erkidegoan (2017). Gainerako autonomia-erkidegoetan jakinarazpen bakarra zegoen, edo bat ere ez.

Eudravigilance-n (Europako Farmakozainketako datu-basea), burdina isomaltosidoari zegokionez, hipersentikortasunen 631 jakinarazpen zeuden 782 jakinarazpenetik; karboximaltosa burdinari zegokionez, hipersentikortasunen 1.668 jakinarazpen 2.582 jakinarazpenetik. Analisi konparatiboak hipersentikortasunen jakinarazpenen alde txiki baina esanguratsua adierazi zuen, burdina isomaltosidoaren eta karboximaltosa burdinaren artean.

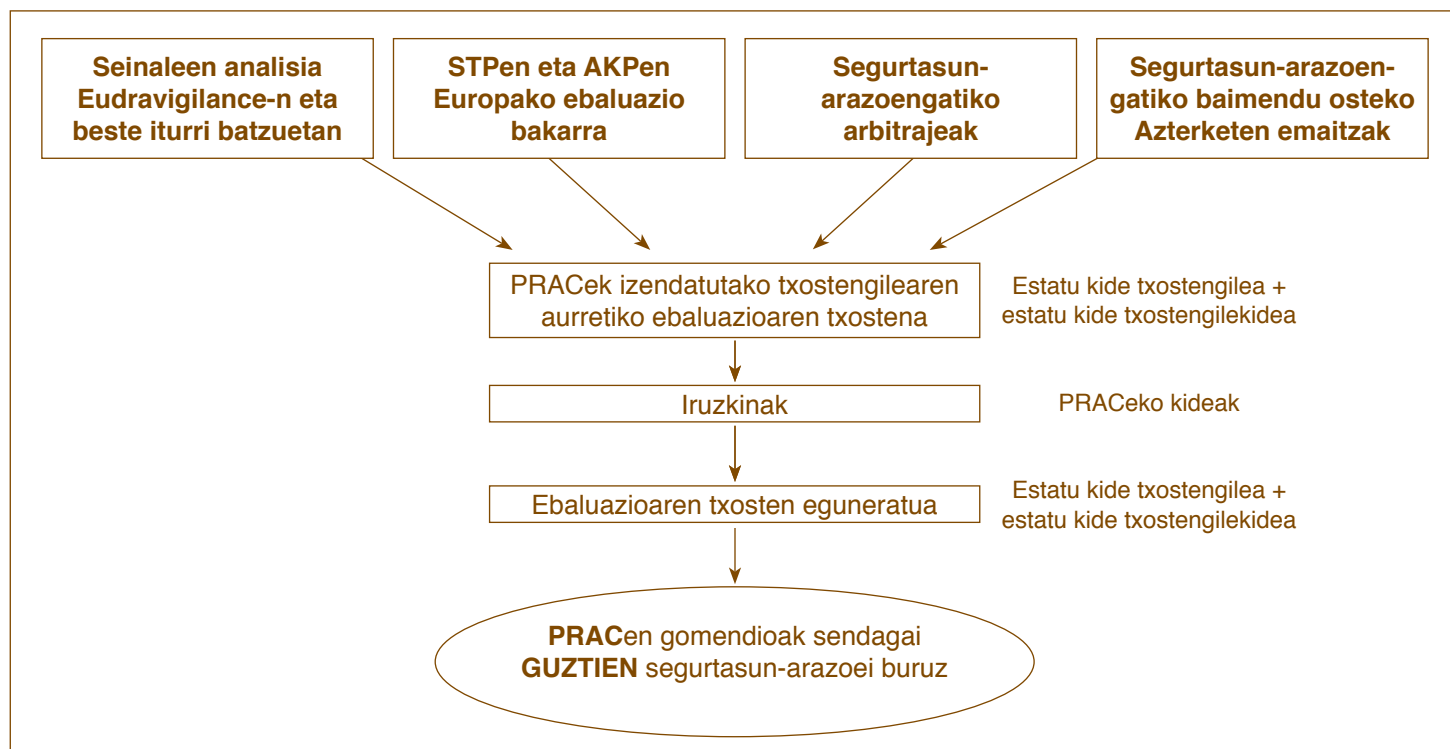
- 2017ko maiatzak 26. EAEko Farmakozainketako Unitateak, Madrilén, Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzian (AEMPS), Espainiako Sistemaren Farmakozainketako Batzorde Teknikoaren bilera arruntean, txosten bat aurkeztu zuen aurretik aipatutako datuekin. AEMPSeK zegoen kezka gogoan hartu eta uztailako lehen egunetako zain barneko burdinen prestakin guztien (isomaltosidoak barne) Segurtasuneko Txosten Periodikoak (STP) berrikusiko zituela adierazi zuen.
- 2017ko ekainak 26. Osakidetza Farmaziako Batzorde Korporatiboak eskatuta, Farmakozainketako Unitateak lehen txosten bat egin zuen datu eguneratuekin (27 kasu); txosten horretan adierazi zen, gainera, AEMPSeK berrikusketa bukatu bitartean, zentzuzkoa izan zitekeela zain barneko burdina-prestakin horien infusio motela gomendatzea, hipersentikortasun-erreakzioen prebalentzia txikitzen saiatzeko.
- 2017ko ekainak 30. Espainian burdina isomaltosidoa banatzen duen laborategiak FEDRA datu-baseari EAEtik zetozen hipersentikortasun-erreakzioaren bi kasu berri jakinarazi zizkion, pazientearen heriotza eragin zutenak. Horren berri izatean, Farmakozainketako Unitateak deitu egin zien kasuak zein ospitaletan izan ziren jakiteko, eta Osakidetza sarean izan zirela jakin zuten. Zegokien eguneko ospitaleko

erizain baten bidez, bi kasuen informazio guztia lortu zen: bata, arnas geldialdiarekin; bizkortu ondoren suspertu zen, baina 12 egun beranduago hil egin zen. Bestea, aldiz, sendagaia hartu eta berehala hil zen.

- 2017ko uztailak 3. Farmakozainketako Unitateak ekainaren 26ko txostena eguneratu zuen (29 kasu), eta Eusko Jaurlaritzaren Farmaziako Zuzendaritzaren bidez, Osakidetza Farmaziako Batzorde Korporatiboaren idazkaritzari bidali zitzaion.
- 2017ko uztailak 5. Osakidetza Osasun Laguntzako Zuzendaritzak Osakidetza osasun-erakunde guztietako zuzendariei jakinarazi zien, barruko zirkular baten bidez, Farmaziako Batzorde Korporatiboak proposatuta, karboximaltosa burdina ere eskura izatea erabaki zuela. Ikuspegi praktikotik, horrek esan nahi zuen data horretatik aurrera, Osakidetza, sakarosa burdina, burdina isomaltosidoa eta karboximaltosa burdina izango zirela eskura.
- 2017ko uztailak 19. AEMPSeK segurtasuneko informazio-ohar bat igorri zuen [3]; han adierazten zuen, Segurtasuneko Txosten Periodikoaren, FEDRAn zain barneko burdina-prestakinen erreakzioei buruz jakinarazitako datuen eta Espainiako zain barnekoen kontsumoaren datuen berrikusketa bukatu ondoren, ondorioztatu zuela isomaltosidoarekiko hipersentikortasun-erreakzio larrien jakinarazpenen tasa zain barneko beste burdina batzuen baino nahiko handiagoa zela, eta tratamendu berriak burdina isomaltosidoarekin (Monoferro®) ez hastea gomendatzen zuela.

Puntu honetara iritsita, okerra da prozesua bukatu dela pentsatzea. Hala ere, Monoferro®-ekin tratamendu berriak ez hasteko erabakia aldi baterako da, Sendagaien Europako Agentziaren *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) seinalearen ebaluazioa osatu arte. Sendagaia Europar Batasuneko hainbat herrialdetan baimendua eta merkaturatua dagoenez, eta estatuak aldi baterako eteteko eskumena baino ez dutenez, besterik ezean Europako Batzordea izango da azken erabakia hartuko duena. Prozedura hobeto ulertzeko, ikus 2014ko iraileko 38. Buletina eta erantsitako irudia.

1. irudia. Baimendu osteko arriskuen ebaluazio-prozesua Europako Batasunean. STP (Segurtasuneko Txosten Periodikoa), AKP (Arriskuak Kudeatzeko Plana), PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)



Iruzkina

Lehenik eta behin, kasu honetan erreakzio kaltegarrien susmoen jakinarazpen espontaneo (kasu kasu) eraginkortasuna azpimarratu behar da. EAEko lehen jakinarazpenetik AEMPSen informazio-oharrera 5 hilabete igaro ziren. Logikoa da sendagaiak erregulatzen dituzten autoritateen zuhurtzia, baina seinale baten datuak sendoak direnean, seinalea, azkenean, egiaztatuta geratzen da.

Bigarrenik, literaturan argitaratutako datuek, kasu honetan, zain barneko burdina batek bere taldeko beste sendagai batzuek baino arrisku konparatibo handiagoa dutela antzemateko zailtasuna berresten dute, azterketetan parte hartu zuen paziente-kopurua eskasa izan baitzen (3.339 paziente), azterketa konparatibo bakarra argitaratu baita eta ez baita beharrezko paziente-kopuru minimoa lortu (6.600) zain barneko burdina-prestakinen artean alderik ikusteko.

Hirugarrenik, azpimarratu behar da «lehen ez nuen arazo bat dut, konpondu» planteamendua logikoa bada ere, tokiko erakundeek, presiorik jasoko balute ere, ezin dutela merkaturatua dagoen sendagai bat erabiltzea eragotzi, ez bada erosteko erabakia ospitale bakar hartu duela, baina autonomia-erkidegoetako osasun-zerbitzuetan gero eta gutxiagotan gertatzen den zerbait da hori. Gainera, baldin eta Monoferro®-ren kasuan bezala, osasun-zentro batek lehiaketa bidez sendagai baten erosketa zentralizatua egitea erabakitzen badu, sendagai horren

alarma-seinale potentzial baten lehen datuen aurrean, ezin du alde bakarretik kontratua deuseztatu, ez badu sendagaietan eskudun den autoritate baten (AEMPS, Espainian) erabaki erregulatzaile baten babesa. Izan ere, inongo autonomia-erkidego ez da merkaturatutako sendagai bat eteteko erabakia hartzeko eskudun.

Laugarrenik, eta guretzat bakarrik (Euskal Autonomia Erkidegoa) interesgarria izanda ere, interesgarria da Monoferro®-ren jakinarazpenak Farmakozainketako Unitatera zein formatutan iritsi ziren deskribatzea: **txartel horiak paperean** (8), **online imprimakia** Osakidetzako intraneten (8), **erregistroa Osabide Globalen** (8), **mezu elektronikoak** (6) eta **laborategi banatzaileak** (2). Azpimarratu behar da bide guztiak direla baliozkoak, baldin eta kasua behar bezala identifikatzea eta baliozkotzea ahalbidetuko duen gutxieneko informazioa badute. Hain zuzen, jakinarazpen guztiek bete dute hori, salbu eta larrietenako bik, biak laborategitik iritsiak, Osakidetzako ospitale batean gertatu arren. Bi kasu horietan, laborategiaren laguntza ezinbestekoa izan zen beharrezko informazioa jasotzeko, jatorrizko ospitalea identifikatu baitzuen.

Beraz, sendagaiekiko erreakzio kaltegarrien susmorik edukiz gero, behar-beharrezkoa da horiek jakinaraztea, batez ere larriak eta jarraipen gehigarria duten medikamentuei dagozkienak (▼ triangelu beltza), kasu honetan ikusten den bezala, neurri erregulatzaileak hartzeko orduan balio handia dute-eta.

1. AEMPSen informazio-oharra, hemen eskuragarri: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_20-2013-hierro_intravenoso.pdf.
2. Critchly J.U., Dunbar Y.E. Adverse events associated with intravenous iron infusion (low

molecular-weight iron dextran and iron sucrose): a systematic review. *Transfus Altern Transfus Med* 2007; 9:8-36.

3. AEMPSen informazio-oharra, hemen eskuragarri: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_08-2017-hierro_isomaltosido.pdf.

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

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

Zerrenda osoa ikusteko, sartu hemen:

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

Pramipexola – Distonia	Batzuetan distonia axiala jakinarazi da, antekolisa, kanptokormia eta pleurotonoa (Pisako sindromea) barne, Parkinson-en gaixotasuna duten pazienteengan, pramipexolen hasierako dosiaren ondoren edo dosia pixkanaka handitu ondoren.
Mesalazina – Fotosentikortasun-erreakzioak	Erreakzio larriak jakinarazi dira lehendik larruazaleko gaitzak zituzten pazienteengan, adibidez, dermatitis atopikoa eta ekzema atopikoa.
Epoetinak – Larruazaleko erreakzio kaltegarri larriak, adibidez, Stevens-Johnson-en sindromea eta Nekrolisi epidermiko toxikoa	Larruazaleko erreakzio kaltegarri larriak ikusi dira, adibidez, Stevens-Johnson-en sindromea eta nekrolisi epidermiko toxikoa. Epoetinak hartuta, hilgarriak dira. Kasu larriagoak ikusi dira ekinaldi luzeko epoetinak hartuta.
Gabapentina – Arnas depresioa opioideen erabilera konkomitanterik gabe	Gabapentina arnas depresio larriarekin lotu da. Arnas funtzio konprometitua, arnas gaixotasuna edo gaixotasun neurologikoa, giltzurrun-gutxiegitasuna duten pazienteek, NSZren depresoreen erabilera konkomitante egiten dutenek eta adin aurreratuko pertsonen erreakzio kaltegarri larri hau izateko arrisku handiagoa izan dezakete. Paziente horien dosia doitu beharko litzateke.
Albiglutida – Giltzurruneko lesio akutua	Deshidratazioa deskribatu da, batzuetan giltzurrun-gutxiegitasuna eta giltzurrun-narriadura dakarrena, albiglutidarekin tratatutako pazienteengan, eta urdail-hesteetako erreakzio kaltegarri gabeko pazienteengan gertatzen da. Albiglutidarekin tratatutako pazienteei deshidratatzeko egon daitekeen arriskuaren berri eman behar zaie, eta fluidorik gabe ez geratzeko neurriak hartu behar dira.
Nibolumaba, penbrolizumaba – transplanteen errefusa	Merkaturatu ondoren, PD-1en inhibitzaileekin tratatutako pazienteengan organo solidoen transplanteen errefusa jakinarazi da. Nibolumabekin tratatzeak errefusatzeko arriskua handitu dezake organo solidoen transplanteen hartzaileetan. Paziente horiekin nibolumabekin tratatzearen onurak kontuan hartu behar dira organoa errefusatzeko arriskuaren aurrean.

SENDAGAIEN ERREAKZIO KALTEGARRIEN 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>

HARPIDE ZAITEZ BULETIN ELEKTRONIKORA

Buletina bide elektronikoa erabiliz soilik banatuko da. Osakidetzako osasun-langileek helbide elektronikoa jasoko dute, eta **ez dute harpidetu behar**.

Buletina jaso nahi duten gainerako profesionalek email-a bidali behar dute farmacovigilancia@osakidetza.eus helbidera, buletina jaso nahi duten helbide elektronikoa adieraziz.

Argitaratutako buletinak (18. zenbakitik aurrerakoak) kontsulta ditzakezu esteka honi jarraituz:

<https://www.osakidetza.euskadi.eus/farmacovigilancia-boletines/r85-pkfarm06/es/>

Kontsultak egiteko, txartelak eskatzeko edo horiek betetzeko denborarik ez baduzu, telefonoz edo emailaz jar zaitezke harremanetan **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEAREKIN**
Telefonoa: 94 400 7070 • Fax: 94 400 7103 • Emaila: 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

Idazketa: Carmelo Aguirre, Montserrat García.

Batzorde editoriala: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpurua, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.

Lege-gordailua: BI-2154-07

Farmakozainketako Espainiar Sistema

BOLETÍN

Número cuarenta y cuatro. Octubre 2017. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A MONOFERRO®: EL LARGO PROCESO DE LA TOMA DE MEDIDAS REGULADORAS

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

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A MONOFERRO®: EL LARGO PROCESO DE LA TOMA DE MEDIDAS REGULADORAS

Los objetivos principales de la vigilancia postcomercialización de un medicamento son básicamente dos: detectar efectos adversos no observados (desconocidos) durante los ensayos clínicos precomercialización o detectar un riesgo comparativo mayor, frente a otros medicamentos de su grupo, de un efecto adverso observado (conocido) para un medicamento. Además, respecto al segundo objetivo, es frecuente la falsa presunción del *me too*, es decir, asumir que los efectos adversos de un medicamento serán similares a los que se conoce que producen otros medicamentos del mismo grupo y que su incidencia será similar.

La notificación espontánea postcomercialización de la sospecha de un efecto adverso no conocido para un medicamento, puede, respecto al primer objetivo, poner en la pista de un efecto adverso nuevo y esto *per se* ya tiene un gran valor. Respecto al segundo objetivo, sin embargo, es más difícil llegar a la meta deseada, dada la habitual inexistencia pre y postcomercialización de estudios comparativos, o con suficiente tamaño muestral, frente a otros medicamentos de su grupo, lo que en la práctica hace difícil demostrar el exceso de riesgo de un efecto adverso, salvo que éste sea muy llamativo, mediante la simple acumulación de casos espontáneos notificados.

A continuación se describe cronológicamente el caso de Monoferro®, que ilustra la complejidad del proceso desde la identificación de un posible riesgo asociado a un medicamento hasta la toma de medidas reguladoras:

- Julio 2013. La Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), mediante una Nota Informativa y de común acuerdo con las demás agencias de la UE, informó a los profesionales sanitarios que se habían comunicado reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes que habían recibido hierro intravenoso, y al no poderse comparar el perfil de seguridad entre los diversos prepara-

dos, debido a que se trata de notificaciones espontáneas, hizo las recomendaciones extensibles a todos los preparados IV [2].

- Enero 2014. La Comisión corporativa de Farmacia de Osakidetza declara alternativas terapéuticas a Ferinject® (hierro carboximaltosa) y Monoferro® (hierro isomaltósido) para el tratamiento de los pacientes no ingresados con déficit de hierro que precisen de altas dosis ($\geq 1000\text{mg}$) en un breve periodo de tiempo (2-3 semanas). En el primer procedimiento abierto de contratación (desde diciembre 2014) resultó adjudicado Ferinject®, y en el segundo (desde el 23/enero/2017) resultó adjudicado Monoferro®.
- 30 de abril de 2017. En la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV se habían recibido 17 notificaciones de reacción de hipersensibilidad a Monoferro® (una de parada cardio-respiratoria) desde 6 hospitales de Osakidetza. Hasta esa fecha se habían tratado en Osakidetza 487 pacientes con Monoferro®. Desde el 1/01/2016 a 31/01/2017 se trataron en Osakidetza® 1.350 pacientes con Ferinject®, sin que se hubiera notificado a la Unidad de Farmacovigilancia ningún caso de reacción adversa.

En la revisión de la literatura se encontraron 13 estudios con hierro isomaltósido posteriores a la autorización, con diversos diseños (5 sin grupo control), en diversas indicaciones, de corta duración, algunos de ellos promovidos por el fabricante. En estos estudios se incluyeron 3.339 pacientes (2.431 hierro isomaltósido) y se describieron 23 reacciones de hipersensibilidad (incidencia 0,95%). Solo un estudio comparó la aparición de reacciones de hipersensibilidad y de hipofosfatemia entre hierro carboximaltosa y hierro isomaltósido. Además, se estimaba que para ver diferencias en la tasa de efectos adversos entre dos hierros IV se necesitarían 6.600 pacientes [2].

Por favor comunicar **todas** las sospechas de reacciones a estos **nuevos medicamentos**:

Acidinio (▼ Eklira Genuair®, ▼ Bretaris Genuair®,
▼ Duaklir Genuair®, ▼ Brimica Genuair®)
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Incresync®)
Dapagliflozina (▼ Ebymect®, ▼ Edistride®, ▼ Forxiga®,
▼ Xigduo®)

Edoxaban (▼ Lixiana®)
Empagliflozina/Metformina (▼ Synjardy®)
Idarucizumab (▼ Praxbind®)
Nivolumab (▼ Opdivo®)
Vilanterol (▼ Rellvar Eliipta®, ▼ Anoro®)

En FEDRA (base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia) había 47 notificaciones de Monoferro®. Su distribución por años y CCAA era no uniforme y se observaban cuatro picos de notificación, Castilla y León (2013), Murcia (2016), Asturias y País Vasco (2017). En el resto de CCAA había una o ninguna.

En Eudravigilance (base de datos europea de farmacovigilancia) había 631 notificaciones de hipersensibilidad para Hierro isomaltósido, de un total de 782 notificaciones; para Hierro carboximaltosa 1668 casos de hipersensibilidad sobre un total de 2582 notificaciones. El análisis comparativo indicó una pequeña, pero significativa desproporción de notificaciones de hipersensibilidad para hierro isomaltósido frente a carboximaltosa.

– 26 de mayo de 2017. La Unidad de FV de la CAPV presenta en Madrid en la Agencia española de medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS), en la reunión ordinaria del Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia, un informe con los datos reseñados anteriormente. La AEMPS toma nota de la preocupación existente e indica que revisará los informes periódicos de seguridad (IPS) de todos los preparados de hierro intravenoso (incluido isomaltósido) en los primeros días de julio.

– 26 de junio de 2017. A petición de la Comisión corporativa de Farmacia de Osakidetza la Unidad de Farmacovigilancia elaboró un primer Informe con datos actualizados (27 casos) en el que además se señaló que podría ser prudente, en tanto la AEMPS finalizaba su revisión, recomendar que se administre estos preparados de hierro IV a velocidades de infusión lentas para intentar reducir la prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad.

– 30 de junio de 2017. El laboratorio distribuidor en España de hierro isomaltósido notifica a la base de datos del SEFV dos nuevos casos de reacciones de hipersensibilidad procedentes de la CAPV, con desenlace mortal. Al tener conocimiento de ello desde la Unidad de Farmacovigilancia se les llamó para conocer el hospital de origen, que resultó ser de la red de Osakidetza. A través de una enfermera del hospital de día concernido se tuvo acceso a la información completa de los dos casos, que resultaron ser un caso de

parada respiratoria, que se recuperó tras reanimación, aunque falleció 12 días después, y otro, con desenlace mortal inmediato tras la administración.

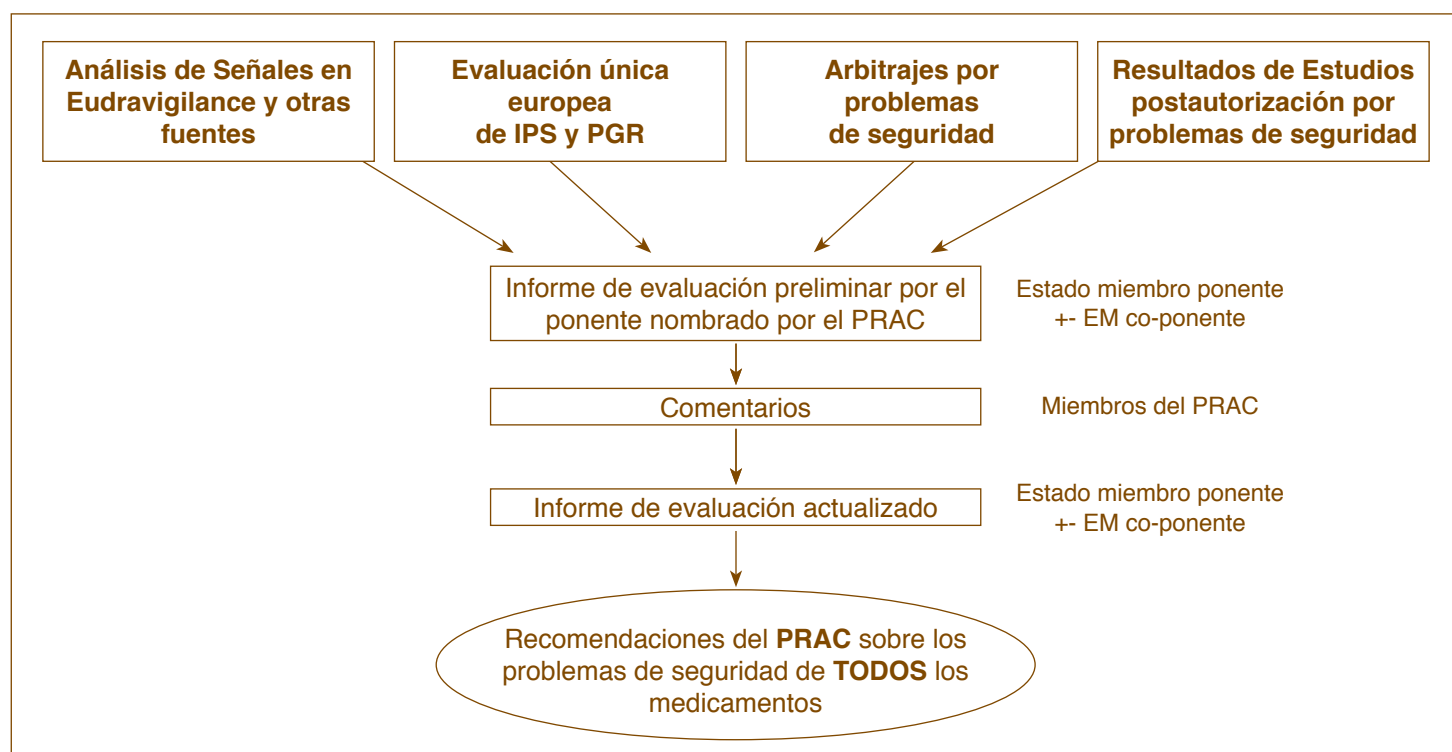
– 3 de julio de 2017. La Unidad de Farmacovigilancia actualiza el Informe de 26 de junio (29 casos), que a través de la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco es enviado a la secretaria de la Comisión Corporativa de farmacia de Osakidetza.

– 5 de julio de 2017. La Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza comunica a los Directores de todas las organizaciones sanitarias de Osakidetza, mediante circular interna, que a propuesta de la Comisión Corporativa de farmacia, ha decidido tener disponible también el hierro carboximaltosa. En términos prácticos esto significaba que a partir de esa fecha pasaban a estar disponibles en Osakidetza, el hierro sacarosa, hierro isomaltósido y hierro carboximaltosa.

– 19 de julio de 2017. La AEMPS emite una Nota informativa de Seguridad [3] en la que indica que tras completar la revisión de los IPS, los datos de notificación en FEDRA de reacciones a los preparados de hierro IV, y los datos de consumo estimados en España de hierro IV, ha concluido que la tasa de notificación de reacciones graves de hipersensibilidad a isomaltósido es bastante más elevada que para otros hierros IV y recomienda no iniciar nuevos tratamientos con hierro isomaltósido (Monoferro®).

Llegados a este punto erróneamente se podría interpretar que el proceso ha finalizado. Sin embargo, la decisión de no iniciar tratamientos nuevos con Monoferro® es temporal hasta que se complete la evaluación de la señal por el *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos. Debido a que el medicamento está autorizado y comercializado en varios países de la Unión Europea y la competencia de los estados únicamente alcanza a las suspensiones temporales, será en última instancia la Comisión Europea la que tendrá la decisión final. Para una mejor comprensión del procedimiento véase el Boletín 38, de setiembre 2014 y la figura adjunta.

Figura 1. Proceso de evaluación de riesgos post-autorización en la Unión Europea. IPS (Informe periódico de seguridad), PGR (Plan de Gestión de Riesgos), PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)



Comentarios

En primer lugar subrayar en este caso la eficacia de la notificación espontánea (caso a caso) de sospechas de reacciones adversas. Desde la primera notificación en la CAPV hasta la Nota Informativa de la AEMPS, transcurrieron 5 meses. Es lógica la cautela de las autoridades reguladoras de medicamentos, pero cuando los datos de una señal son consistentes la señal resulta finalmente confirmada.

En segundo lugar, los datos publicados en la literatura corroboran en este caso la dificultad de detectar un riesgo comparativo mayor de un hierro IV frente a otros medicamentos de su grupo, ya que el nº de pacientes participantes en los estudios fue escaso (3.339 pacientes), solo se ha publicado un estudio comparativo, y no se ha alcanzado el nº mínimo de pacientes necesario (6600) para observar diferencias entre preparados de hierro IV.

En tercer lugar, señalar que aun resultando lógico el planteamiento local, “tengo un problema que antes no tenía, resuélvase”, salvo que la decisión de compra sea de un único hospital, algo cada vez menos frecuente en los Servicios de Salud de las CCAA, las autoridades locales, aunque fueran presionadas, no pueden impedir el uso de un medicamento comercializado. Además, si como es el caso de Monoferro®, un Servicio de Salud decide realizar una compra centralizada por concurso de un medicamento, ante los primeros datos de una potencial señal de alarma con dicho medicamento no puede unilateralmente

rescindir un contrato, en tanto no disponga del respaldo de una decisión reguladora de la autoridad competente en medicamentos (AEMPS en España), ya que ninguna CCAA es competente para adoptar una decisión de suspensión de un medicamento comercializado.

En cuarto lugar, y aun cuando sea de interés exclusivamente local (Comunidad Autónoma Vasca) es interesante describir el formato por el que las notificaciones del Monoferro® llegaron a la Unidad de Farmacovigilancia: **tarjetas amarillas en papel** (8), **formulario on line** en la intranet de Osakidetza (8), **registro en Osabide Global** (8), **e-mail** (6) y **laboratorio distribuidor** (2). Subrayar en este punto que todas las vías son válidas, siempre y cuando contengan la información mínima que permita la correcta identificación y validación del caso, algo que en esta señal se ha producido en todas las notificaciones, excepto en dos de las más graves, ambas llegadas a través del laboratorio, a pesar de haberse producido en un hospital de Osakidetza. En estos dos casos, sólo gracias a la colaboración del laboratorio identificando el hospital de origen, se pudo finalmente disponer de la información mínima necesaria.

En conclusión, subrayar la necesidad de la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, sobre todo las graves y las de los medicamentos sometidos a seguimiento adicional (▼ triángulo negro), y como se refleja en este caso, su utilidad para la toma de medidas reguladoras.

1. Nota Informativa de la AEMPS accesible en: https://www.aemps.gob.es/informa/nota-informativa/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_20-2013-hierro_intravenoso.pdf.
2. Critchly J.U., Dunbar Y.E. Adverse events associated with intravenous iron infusion (low

molecular-weight iron dextran and iron sucrose): a systematic review. *Transfus Altern Transfus Med* 2007; 9:8-36.

3. Nota Informativa de la AEMPS accesible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_08-2017-hierro_isomaltosido.pdf.

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

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

La lista completa se puede consultar en:

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

Pramipexol – Distonía	Se ha notificado ocasionalmente distonía axial, incluidos antecolis, camptocormia y pleurotónos (síndrome de Pisa), en pacientes con enfermedad de Parkinson después de la dosis de inicio o tras el aumento progresivo de pramipexol.
Mesalazina – Reacciones de fotosensibilidad	Se han notificado reacciones graves en pacientes con afecciones cutáneas preexistentes, como dermatitis atópica y eccema atópico.
Epoetinas – Reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica	Se han observado reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, que pueden ser potencialmente mortales, con la administración de epoetinas. Los casos más graves se han observado con las epoetinas de acción prolongada.
Gabapentina – Depresión respiratoria sin uso concomitante de opioides	La gabapentina se ha asociado a depresión respiratoria grave. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal o uso concomitante de depresores del SNC y las personas de edad avanzada podrían correr un mayor riesgo de sufrir esta reacción adversa grave. En estos pacientes podría ser necesario ajustar la dosis.
Albigrutida – Lesión renal aguda	En pacientes tratados con albigrutida se ha descrito deshidratación, que a veces conduce a insuficiencia y deterioro renal agudo, y se ha producido sin efectos gastrointestinales. Los pacientes deben ser informados sobre el riesgo potencial de deshidratación y adoptar precauciones para evitar quedarse sin fluidos.
Nivolumab, pembrolizumab – Rechazo de trasplante	Tras la comercialización se ha notificado el rechazo de trasplantes de órganos sólidos en pacientes tratados con inhibidores de la PD-1. El tratamiento con nivolumab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplantes de órganos sólidos. En estos pacientes se debe tener en cuenta el beneficio del tratamiento con nivolumab frente al riesgo de un posible rechazo del órgano.

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>

SUSCRÍBASE AL BOLETÍN EN FORMATO ELECTRÓNICO

Este boletín sólo se distribuye por vía electrónica. Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y **no necesitan** suscribirse.

El resto de profesionales que deseen recibir el boletín deben enviar un e-mail a farmacovigilancia@osakidetza.eus indicando la dirección de correo electrónico en la que desean recibirlo.

Puede consultar los números publicados (a partir del nº 18) en:

<https://www.osakidetza.euskadi.eus/farmacovigilancia-boletines/r85-pkfarm06/es/>

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



Osakidetza

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

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

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

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

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García.

Comité Editorial: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpurua, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.

Depósito Legal BI-2154-07

Sistema Español de Farmacovigilancia

ANEXO II

Capítulos en libros

Carvajal A, Falomir T, Aguirre C. En Edwards IR, Lindquist M (editors) Pharmacovigilance. Critique and ways forward. Adis 2017:31-33

I. Ralph Edwards
Marie Lindquist *Editors*

Pharmacovigilance

Critique and Ways Forward

Contents

1 Teaching Pharmacovigilance in University	1
Raquel Herrera Comoglio and Luis Alesso	
2 Lost in Regulation	9
Pia Caduff-Janosa	
3 What Is the Future of Pharmacovigilance and How Can We Make It as Good as Possible?	21
Bruce Carleton	
4 Some Other Ideas About the Future of Pharmacovigilance	31
Alfonso Carvajal, Teresa Falomir, and Carmelo Aguirre	
5 Best Safety Practices Now and in the Future	35
Brian Edwards	
6 Is There a Benefit from the Medical Literature Monitoring Service of the EMA?	49
Willibert Franzen	
7 The Unified Drug Safety-Clinical Database	55
Giovanni Furlan and Barry Burnstead	
8 Behind the Scenes: ‘Silent Factors’ Influencing Pharmacovigilance Practice and Decisions	67
Ulrich Hagemann	
9 Shaking Up Culture and Communication in PV [V6]	81
Bruce Hugman	
10 Pharmacovigilance Indicators: Desiderata for the Future of Medicine Safety	99
Ambrose O. Isah and Ivor Ralph Edwards	

11	Thoughts on Pharmacovigilance in the Future: There Are More Weber-Effects	115
	Ronald H.B. Meyboom, Hubert G.M. Leufkens, and Eugène P. van Puijenbroek	
12	Effective Treatment Matters: Revitalizing Pharmacovigilance	121
	Emmanuel Obi Okoro	
13	Broadening the Scope of Pharmacovigilance	131
	Eugène P. van Puijenbroek and Linda Harmark	
14	Herbal and Traditional Medicines, Now and Future.	145
	Souad Skalli and Scott A. Jordan	
15	The Concept of ‘Health’	161
	Shirley-Ann van der Spuy	
16	Impact of Referral Procedures on the Interaction of RMP and PSUR	173
	Elizabeth Storz	
17	Other Sources of Information for Monitoring Drug Safety: Now and in the Future	181
	Marco Tuccori and Magnus Wallberg	
18	Ecopharmacovigilance	195
	Giampaolo Velo	

Chapter 4

Some Other Ideas About the Future of Pharmacovigilance

Alfonso Carvajal, Teresa Falomir, and Carmelo Aguirre

It is perceived that, during this century, pharmacovigilance has evolved to a more complex discipline: new technological developments, a refinement in its methods, new tasks and, overall, new legislations have been the most remarkable landmarks. A big corpus of legislation has been implemented in the last few years, particularly those coming from the main regulatory agencies—the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. Particularly remarkable have been the 16 volumes of legislation released by the European Medicines Agency, intended to regulate these activities. While legislation tries to control activities, we do not know the exact amount of normative control that is necessary to improve these activities; in fact, we do not really know if a new legislation is able by itself to improve these activities. What is certain is that the workload in the pharmacovigilance centres has been considerably increased along these last years; a substantial part of this workload is devoted to paperwork.

On the other hand, agencies are claiming for independence and transparency. Independence is one of the most used words in the headquarters of big agencies. However, in addition to the official national pharmacovigilance systems, they are in parallel and sometimes interconnected, the corresponding systems set up by each pharmaceutical company. Through these systems, pharmaceutical companies collect safety information upon their products and are able to conduct pharmacoepidemiological studies. It is notoriously known that studies conducted by the industry systematically favour the industry itself.

A. Carvajal
Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León, Valladolid, Spain

T. Falomir
Centro de Farmacovigilancia de las Islas Baleares, Palma de Mallorca, Spain

C. Aguirre (✉)
Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, Galdakao, Spain
e-mail: carvajal@ife.uva.es

In order to improve pharmacovigilance activities for the coming years—regardless of other technological or methodological improvements—we suggest the following proposals:

1. Global regulation for a global market. For a global community which has access to learn through the Internet the new developments in medicine, it is nonsense a local or regional (i.e. European) regulation. For what matters to us, and as a general rule, it is not for the best that in a country or zone, a particular medicine is to be withdrawn and in other countries to remain on the market or just to insert different safety information, as it currently happens, in the summary of product characteristics. In addition, a global regulation might account for, though not necessarily, more independence from local powers and, overall, for more efficiency in terms of time and money.
2. To diminish bureaucracy. There is duplicity of legislation, bodies and resources; for instance, there exist national, European (EudraVigilance) and international (VigiBase) databases. There exists a general perception that in the digital era, there is an increase in bureaucracy. Since the possibility to store data is unlimited, more and more data are gathered, and, in accordance, more and more data are requested from the citizens. An intelligent and ethical sharing of data among administrations should be desirable.
3. A world unique body to control, and coordinate, drug safety (safety of the patients)—for instance, WHO-Uppsala Monitoring Centre. This point has in fact to do with the first one. However, it emphasizes the already happy existence of an international reference of authority in this field, that is, the WHO-UMC.
4. True independence. Pharmacovigilance activities are carried out by independent centres and independent investigators. As for studies, an independent study has been defined as that ‘conducted—as far as possible—free from biases and commercial, financial and personal influences’. The best way to achieve that goal is for those studies to be conducted by a third party, an independent group: independent from the industry and independent from the government. No more studies are conducted by the industry itself.
5. Avoid complacency. Complacency is one of the sins mentioned by Inman to explain underreporting; accordingly, only safe drugs are allowed on the market. The existence of risk management and risk minimization plans has the risk themselves to favour complacency; in a way, these plans could be a reason to avoid stringent surveillance or deferral. On occasions, these plans are more focused on protecting medications than in protecting patients.
6. Prevention. From passive collection of ADRs—which is quite necessary to generate new signals—to a more proactive anticipation to prevent the already known ADRs to occur. It is obvious that the likelihood of an ADR occurrence increases as the number of medications in the treatments increase; similarly, most of the hospital admissions in elderly patients due to ADRs are tied to a handful of well-known medications. We all have the ethical imperative to avoid them. In this latter manner, pharmacovigilance crosses the border, becoming a specialized

clinical activity; there is room for this discipline to expand: it would go from the rear to the clinical ground, closer to the patients.

Our *momentum* in the world is that of autonomy; this word comes from the Greek *auto* (self) and *-nomos* (rule). Individuals and peoples are claiming for autonomy, a more direct involvement—a say—in all affairs that concern them. It is definitely the time of patients. As for pharmacovigilance, it has to move from its current headquarters to the street, from the regulators to the patients: it has to be conducted for the sake of the patients, for the sake of the persons. Our proposals are for these objectives and for this time.

ANEXO III
Artículos en revistas

Lertxundi U, Marquinez AC, Domingo-Echaburu S, Solinis MA, Calvo B, Del Pozo-Rodriguez A, **Garcia M, Aguirre C**, Isla A. Hiccups in Parkinson's disease: an analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database and a review of the literature. Eur J Clin Pharmacol 2017. DOI 10.1007/s00228-017-2275-6. Factor de impacto JCR : 2,902. Cuartil: Q2

Hiccups in Parkinson's disease: an analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database and a review of the literature

U. Lertxundi¹ · A.C Marquínez² · S. Domingo-Echaburu³ · M.Á Solinís² · B. Calvo² · A. Del Pozo-Rodríguez² · M. García⁴ · C. Aguirre⁴ · A. Isla²

Received: 31 January 2017 / Accepted: 26 May 2017 / Published online: 9 June 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Abstract

Background Some reports have suggested an association between dopamine agonists and hiccups, involuntary contractions that merit full clinical attention because they can be very debilitating. Many drugs frequently used to treat hiccups are formally contraindicated in Parkinson's disease due to their liability to worsen motor symptoms, making the treatment of hiccups problematic in this disease. The objective of the present study was to analyze all spontaneous reports of hiccups from the European Pharmacovigilance Database in patients with Parkinson's disease and/or on dopaminergic drugs. Finally, we sought to identify evidence-based recommendations on the management of hiccups in Parkinson's disease. **Methods** We searched for all reports of hiccups in the European Pharmacovigilance Database (EudraVigilance) and calculated proportional reporting ratios for dopamine agonists and hiccups. We reviewed the literature on Parkinson's

disease, dopamine agonists, and hiccups, searching for specific treatment recommendations for hiccups in this disease.

Results Both rotigotine and pramipexole fulfilled the criteria to generate a safety signal. We found 32 and 13 cases of hiccups associated with dopamine agonists in EudraVigilance and the literature, respectively. There were no specific recommendations for the management of hiccups in Parkinson's disease in the clinical guidelines consulted.

Conclusions We have found evidence that rotigotine and pramipexole are associated with the appearance of hiccups and that this adverse reaction occurs predominantly in males. Given the scarce information available, specific recommendations are needed in clinical guidelines for the adequate management of hiccups in Parkinson's disease.

Keywords Adverse drug reaction · Hiccups · Parkinson's disease (PD) · Dopamine agonist · Pharmacovigilance

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00228-017-2275-6) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ U. Lertxundi
Unax.lertxundi@osakidetza.net

¹ Pharmacy Service, Araba Mental Health Network, C/Alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz, Alava, Spain

² Pharmacokinetic, Nanotechnology and Gene Therapy Group (PharmaNanoGene), Faculty of Pharmacy, Lascaray Research Center, University of the Basque Country UPV/EHU, Paseo de la Universidad, 7, 01006 Vitoria-Gasteiz, Spain

³ Pharmacy Service, Alto Deba Integrated Health Organization, Avda. Nafarroa 16, 20500 Arrasate Gipuzkoa, Spain

⁴ Basque Pharmacovigilance Unit, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Spain

Introduction

Hiccups are sudden, involuntary, spasmodic contractions of the diaphragm and external intercostal muscles that result in inspiration, which abruptly end with the closure of the glottis. Although little is known about the pathophysiological mechanisms underlying hiccups, it has been found that the causes are heterogeneous, both peripheral and central factors contributing to their induction [1].

Some reports have suggested an association between dopamine agonists and hiccups, although the information is scarce [2–8]. Interestingly, a study carried out in Japan including 90 patients with Parkinson's disease (PD) showed that hiccups were more prevalent in individuals with the disease than in healthy volunteers (20% in PD versus 3%). The authors suggested that not only pharmacological (extrinsic) but also

intrinsic factors may be associated with hiccups in PD, since some of the patients reported suffering from hiccups before starting antiparkinsonian treatment [1]. Other authors have stated that hiccups might represent an overlooked non-motor symptom of the disease [9, 10]. One hypothesis is that dopamine receptors could be involved in generating hiccups. In this context, some authors have described that a relationship between dopamine agents and D₃ dopamine receptor plays a role in the generation of hiccups [7].

Although hiccups have often been regarded as a negligible symptom in clinical practice, they merit full clinical attention because they can be very debilitating. Indeed, intractable hiccups can be associated with potentially fatal consequences, and safe management may be challenging [7]. Numerous agents have been tried for the treatment of hiccups. In a 2015 systematic review of pharmacological treatments for persistent/intractable hiccups, Steger et al. noted that treatment of the underlying condition was the most successful approach, but there were no high-quality data on which to base specific recommendations on pharmacologic treatment [11]. However, considering the limited data available, the researchers indicated that baclofen and gabapentin should be considered the first-line therapy for persistent/intractable hiccups, owing to their lower risk of adverse effects, keeping metoclopramide and chlorpromazine in reserve. Given the aforementioned conclusions, the treatment of hiccups in PD patients may be problematic, because many of these frequently used drugs are contraindicated in Parkinson's disease, given their liability to worsen motor symptoms [12].

Considering the scarce knowledge about the management of hiccups in PD patients, the objective of the present study was to gain deeper insight into the problem of hiccups in this population. First of all, we analyzed all the spontaneous reports of hiccups from the European Pharmacovigilance Database (EudraVigilance) in patients with PD and/or undergoing treatment with dopaminergic drugs. Secondly, we reviewed all the available literature focusing on cases of hiccups associated with dopaminergic agents and/or PD. Finally, we sought in the main guidelines to identify evidence-based recommendations on the management of hiccups in PD.

Methods

Hiccups as an adverse drug reaction in the European pharmacovigilance database (EudraVigilance)

Firstly, we searched all reports of hiccups recorded in the European Pharmacovigilance Database (EudraVigilance). EudraVigilance is the centralized European database of suspected adverse reactions to medicinal products that are authorized or being studied in clinical trials in the

European Economic Area (EEA). This database receives data from case reports filed by the national drug regulatory agencies and pharmaceutical companies. Suspected adverse reactions are recorded in EudraVigilance according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) classification.

We searched for all cases of hiccups (this being the preferred term in MedDRA, version 17.1) from 1st January 2001 to 15th May 2016. Later, we selected cases of hiccups associated with any dopamine agonist (N04B ATC code group) and also any occurring in PD patients, these cases being detected by analyzing the structured medical history records in EudraVigilance. Patients under 18 years old were excluded from the analysis. Data on country, sex, age, severity, causality, and drug involved were analyzed for each patient. Causality assessment was performed with the official method of the Spanish Pharmacovigilance System, which is based on the modified Karch-Lasagna probability scale [13]. Each case was classified into one of the following categories: probable, possible, or doubtful. Severity assessment was performed according to the European Union (EU) criteria. Specifically, the EU Codification Directive (directive 2001/83/EEC) defines a serious reaction as an adverse reaction that results in death, is life-threatening, requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent or significant disability or incapacity, or is a congenital anomaly/birth defect.

Secondly, a case/non-case analysis was performed to evaluate the association between exposure to dopamine agonists and hiccups by calculating the proportional reporting ratios (PRRs) for dopamine agonists and hiccups. This involves calculation of a specified reaction, in this case hiccups, for drugs of interest, in our study dopamine agonists, where the comparator is all other drugs in the database as a measure of disproportionality. The expected or null value for a PRR is 1, and values generated are a measure of strength of association, behaving in a similar way to relative risks. Measures of statistical association may be calculated using a confidence interval around the PRR [14]. In EudraVigilance, to generate a safety signal, which is information on a new or known adverse event that is potentially caused by a drug, the lower bound of the 95% CI of the PRR is required to be ≥ 1 and the number of individual cases to be ≥ 3 . All calculations were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (Armonk, NY).

Review of the literature

We performed a review of the literature on PD, dopamine agonists, and hiccups. A systematic search of MEDLINE was conducted in May 2016 with the following PubMed query MeSH terms: “Parkinson disease” AND “hiccups” OR “dopamine agonists” AND “hiccups” with no language

restrictions. We also retrieved additional publications from the reference list of the selected articles. All selected studies retrieved in the MEDLINE search were used as a starting point for the “related citation” strategy of PubMed. Moreover, we used Google Scholar to perform a citation analysis of the selected studies, with a check of the content of the relevant retrieved citations. We excluded studies that did not refer to hiccups associated with dopaminergic drugs. A flowchart of the search strategy can be consulted as supplementary data, Fig. 1.

Review of hiccups treatment and management in PD

We searched for the following terms: “hiccups,” “hiccup,” “hiccoughs,” and “hiccough” in the TRIP Database, Cochrane Database of Systematic Reviews, NICE and UpToDate in order to identify evidence-based recommendations on the management of this condition in PD.

Finally, we analyzed the official label (the Summary Product Characteristics in Europe and the US Package Insert in the USA) for the drugs most commonly recommended to treat hiccups to find out whether hiccups was an authorized use [15, 16]. We also checked whether PD appeared as a formal contraindication [15].

Results

Hiccups as an adverse drug reaction in the European pharmacovigilance database (EudraVigilance)

Considering hiccups associated with any drug, 1723 cases were found in EudraVigilance. The vast majority of these cases occurred in male patients: 1291 in men vs 364 in women.

A dopamine agonist was involved in 32 of these cases (Table 1), and among this group, 22 were in male patients. The mean age in this group was 73 ± 9 years. Japan and France were the countries that provided the most cases, with five notifications from each. Twenty-four of the 32 cases occurred in PD patients, while in six notifications, patients had restless legs syndrome (RLS), and in the other two, no clear diagnosis was described in the report. Pramipexole was the most frequently implicated drug, appearing in 16 reports (50%), followed by rotigotine with 6 notifications (19%), levodopa with 5 (16%), pergolide with 2 (6%), ropinirole with 2 (6%), and piribedil with 1 (3%). More than a half of the events (56%) were considered severe. In nine cases, patients developed a disability, in seven cases, patients needed hospitalization, and in one case, the patient died.

We found five cases of hiccups affecting PD patients where the suspicious agents were not a dopamine agonist, all of them in male patients (Table 1 supplementary data). All but one of

these events (80%) were considered severe. Two patients needed hospitalization, one developed a disability, and the other died.

As shown in Table 2, we calculated PRRs to assess the association between exposure to dopaminergic agonists (pramipexole, rotigotine, or levodopa) and hiccups. Both rotigotine and pramipexole met the criteria to generate a safety signal, suggesting that this adverse event (hiccups) is reported relatively more frequently in association with these drugs than with other medicinal products. The association was strongest for rotigotine, with a PRR of 9.59 and a 95% CI of 4.31 to 21.35.

Review of the literature

We found a total of 14 cases of hiccups associated with dopamine agonists published in the literature (Table 2 supplementary data). All of them were described in male patients. The mean age in this group was 74 ± 6 years. The first report of hiccups associated with dopamine agonists came from an analysis of the French Pharmacovigilance Database carried out in 1999 [2]. This analysis identified five cases, piribedil being involved in three notifications and levodopa in two. We also found another seven studies which described a further nine cases in which hiccups were associated with dopamine agonists. Pramipexole is the dopamine agonist drug most frequently involved in cases of hiccups and PD published in the literature, appearing in four reports [3, 4, 7, 8], while levodopa appeared in three cases [5, 6, 17], pergolide in one case [3], and piribedil in another case [7].

Review of hiccup treatment and management in PD

After reviewing the main available clinical guidelines of the literature on hiccups, we were not able to find any specific recommendations on the management of this condition in PD [18–20].

The only formally approved drugs for treating hiccups are haloperidol in the EU and chlorpromazine in the USA. Sadly, both drugs are formally contraindicated in PD according to their respective labels [15, 16]. Therefore, the use of all other drugs frequently administered for hiccups, including metoclopramide, gabapentin, amantadine, baclofen, amitriptyline, and carbamazepine, should be considered off-label.

Discussion

Our findings show, for the first time, a disproportionality in the reporting of hiccups in patients treated with dopamine agonists, which supports and extends the evidence suggesting that these drugs are associated with this

Table 1 Dopamine agonists associated with hiccups in Eudravigilance database

Suspicious drug	Year	Age	Sex	Country	Causality	Severity	Disease	Observations
Pramipexole	2007	75	M	Belgium	Doubtful	Yes	PD	–
	2008	66	M	Japan	Probable	No	PD	–
	2009	81	M	Germany	Probable	No	PD	–
	2009	69	F	Chile	Possible	No	PD	–
	2010	62	M	Italy	Probable	No	PD	(Moja et al. [8])
	2010	64	F	Japan	Doubtful	No	PD	–
	2011	75	F	UK	Doubtful	Yes	PD	–
	2012	–	M	Japan	Possible	No	PD	–
	2013	66	M	Sweden	Possible	Yes	PD	–
	2013	65	M	Sweden	Possible	Yes	PD	–
	2013	66	M	Germany	Possible	No	PD	–
	2008	83	M	USA	Possible	No	RLS	–
	2009	–	F	France	Doubtful	No	RLS	–
	2009	75	M	Netherlands	Possible	No	RLS	–
	2010	79	M	Belgium	Doubtful	Yes	RLS	Latency 3 h
	2012	52	F	Netherlands	Probable	No	RLS	Latency 2 days
	2010	68	M	Netherlands	Probable	No	–	–
Rotigotine	2013	75	F	Japan	Probable	No	PD	Latency 30 min
	2013	80	M	Italy	Doubtful	No	PD	–
	2014	73	M	France	Possible	Yes	PD	Latency 15 days
	2014	85	M	UK	Doubtful	Yes	PD	–
	2016	96	F	UK	Possible	Yes	PD	–
	2014	68	M	USA	Possible	Yes	RLS	–
Levodopa	2004	75	M	France	Doubtful	Yes	PD	–
	2008	72	M	UK	Doubtful	Yes	PD	(Wilcox et al. [17])
	2011	65	F	France	Doubtful	Yes	PD	–
	2014	70	F	Russia	Doubtful	Yes	PD	–
	2015	77	M	Germany	Doubtful	Yes	PD	–
Ropinirole	2005	74	F	USA	Possible	Yes	PD	–
	2014	63	M	Switzerland	Possible	Yes	PD	–
Pergolide	2001	79	M	Japan	Probable	Yes	PD	–
	2006	76	M	USA	Probable	Yes	PD	(Sharma et al. [3])
Piribedil	2013	84	M	France	Possible	Yes	–	–

M male, F female, UK United Kingdom, USA United States of America, PD Parkinson's disease, RLS restless legs syndrome

adverse event. Both pramipexole and rotigotine met the criteria to generate a safety signal, the association being strongest for rotigotine, with a PRR of 9.59 and 95% CI of 4.31 to 21.35. This disproportionality analysis should be recognized to be only exploratory in the context of signal detection, as it does not allow a quantification of the true risk. Nevertheless, we consider that this finding warrants further investigation.

Another notable finding is the high percentage of male patients among cases of hiccups reported to EudraVigilance both in general and in the cases in which dopamine agonists were the implicated drugs. This is in line with the results of the systematic review carried out by Lee et al. [21], who

reported a male predominance (88.3%) after reviewing all studies about hiccups published between January 1990 and December 2013. This disproportion mainly occurred in hiccups of non-central nervous system (CNS) origin, such as those caused by drugs like dexamethasone [21]. The authors showed that this gender difference for hiccups was strongly associated with hiccups of non-CNS origin (OR 11.72, $P < 0.001$), whereas there was no significant association when the condition was of CNS origin (OR 1.74, $P = 0.072$).

We believe that the slightly higher prevalence of PD disease in male patients [22] is not sufficient to explain the disproportion of hiccup cases affecting male PD

Table 2 PRRs for dopamine agonists and hiccups in EudraVigilance

Dopamine agonist	PRR (95% CI); number of reports
Pramipexole ^a	5.34 (3.31–8.61); <i>n</i> = 17
Rotigotine ^a	4.31 (9.59–21.35); <i>n</i> = 6
Levodopa	1.38 (0.62–3.07); <i>n</i> = 6

^a Fulfill criteria to generate a safety signal. Lower boundary of PRR ≥ 1 and number of individual cases ≥ 3

patients found in our study. We hypothesize that dopamine agonists provoke hiccups affecting afferent or efferent nerves in the hiccup reflex arc rather than acting in the CNS and that male patients are more susceptible than women to this effect.

We also found that the great majority of the cases of hiccups associated with dopamine agonists found in EudraVigilance (91%) are not available in the published literature. Specifically, only three cases had been published in the biomedical literature [3, 8, 17]. This underlines the fact that the analysis of pharmacovigilance databases can provide valuable information for clinicians and researchers, since many notifications are only recorded there. On the other hand, spontaneous notification does not allow for a precise estimation of the real number of cases of hiccups, because of underreporting and the risk of incomplete information in such reports. Therefore, information provided by pharmacovigilance databases only represents a small sample of what occurs in a whole population [23].

Finally, we have to consider that the appearance of hiccups in a patient with PD may be problematic because many of the frequently used drugs for treating intractable hiccups are formally contraindicated in the disease due to their liability to worsen motor symptoms. Authors of a recently published study note that medication errors, including contraindicated antidopaminergic drugs, such as haloperidol, have a deleterious effect on PD patients [24]. Specific recommendations on the management of this potentially debilitating symptom in PD (as there are for psychotic and gastrointestinal symptoms) would be warmly welcomed.

In conclusion, analysis of data from the EudraVigilance database has allowed us to detect, firstly, a safety signal for rotigotine and pramipexole and hiccups, which supports the evidence that these drugs are associated with this adverse effect, and secondly, a male predominance in reported cases of hiccups both in general and in cases associated with dopamine agonists. Our results also highlight the need to include specific recommendations in clinical guidelines on how to manage hiccups in PD patients.

Author contributions Unax Lertxundi, Ana Marquinez, Saioa Domingo-Echaburu, Maria Angeles Solinis, Ana del Pozo, Begoña Calvo, Montserrat García, and Carmelo Aguirre participated in the conception, manuscript preparation, writing the first draft, and the review and critique of the manuscript. Montserrat Garcia and Carmelo Aguirre searched for hiccup cases in Eudravigilance database.

Compliance with ethical standards

Financial disclosures Financial disclosure related to research covered in this article: The Departamento de Salud. Gobierno Vasco provided a grant of 20.300€ to the investigators.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Miwa H, Kondo T (2010) Hiccups in Parkinson's disease: an overlooked non motor symptom? *Parkinsonism Relat Disord* 16: 249–251
2. Bagheri H, Cismondo S, Montastruc JL (1999) Hoquet d'origine médicamenteuse: enquête à partir de la Banque Nationale de Pharmacovigilance. *Therapie* 54:35–39
3. Sharma P, Morgan JC, Sethi KD (2006) Hiccups associated with dopamine agonists in Parkinson disease. *Neurology* 66:774
4. Kim MJ, Chung EJ (2011) Hiccups associated with dopaminergic treatments in Parkinson's disease. *Alzheimer's and Parkinson's diseases: advances, concepts and new challenges neurodegenerative* 8: 1. [Poster]
5. Collins DR, Wanklyn P (2002) Hiccoughs, an unusual dyskinetic side-effect of L-dopa. *Age Ageing* 31:405–406
6. Gerschlagel W, Bloem BR (2009) Hiccups associated with levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24:621
7. Lester J, Raina GB, Uribe-Roca C (2007) Hiccup secondary to dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 22:1667–1668
8. Moja MC (2010) Hiccups associated with non-ergoline dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25:1292
9. Yardimci N, Benli S, Zileli T (2008) A diagnostic challenge of Parkinson's disease: intractable hiccups. *Parkinsonism Relat Disord* 14:446–447
10. Giugni J, Seijo D, Micheli F (2010) Are hiccups non-motor symptoms? *Parkinsonism Relat Disord* 10:690
11. Steger M, Schneemann M, Fox M (2015) Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther* 42:1037–1050
12. Lertxundi U, Peral J, Mora O et al (2008) Antidopaminergic therapy for managing comorbidities in patients with Parkinson's disease. *Am J Health Syst Pharm* 65:414–419
13. Capellá D, Laporte JR (1993) La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G (eds) *Principios de epidemiología del medicamento*, 2nd edn. p 147–170
14. Evans SJW, Waller PC, Davis S (2001) Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 10: 483–486
15. Summary of product characteristics. Available from <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 15 May 2016
16. US Package Insert. Available form: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>. Accessed 15 May 2016

17. Wilcox SK, Garry A, Johnson M (2009) Novel use of amantadine: to treat hiccups. *J Pain Symptom Manag* 38:460–465
18. Lembo AJ, Aronson MD, Park L. Overview of hiccups. UpToDate. Available from www.uptodate.com. Last updated May 2, 2016. Accessed 9 May 2016
19. NICE clinical guideline 35. Parkinson's disease. Diagnosis and management in primary and secondary care. Available from www.guidance.nice.org.uk/CG35. Accessed 20 May 2016
20. Moretto EN, Wee B, Wiffen PJ, Murchison AG (2013) Interventions for treating persistent and intractable hiccups in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. Available from www.tripdatabase.com. Accessed 11 May 2016
21. Lee G, Kim RB, Go SI et al (2016) Gender differences in hiccup patients: analysis of published case reports and case-control studies. *J Pain Symptom Manag* 51:278–283
22. Kalia LV, Lang AE (2015) Parkinson's disease. *Lancet* 29:386:896–386:912
23. Lertxundi U, Isla A, Solinís MA, Domingo-Echaburu S, García M, Aguirre C, García-Moncó JC (2015) Adverse reactions to antipsychotics in Parkinson disease: an analysis of the Spanish pharmacovigilance database. *Clin Neuropharmacol* 38:69–84
24. Lertxundi U, Isla A, Solinís MA, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral-Aguirregoitia J, Medrano J, García-Moncó JC Medication errors in Parkinson's disease inpatients in the Basque Country. *Parkinsonism Relat Disorde*. doi:[10.1016/j.parkreldis.2016.12.028](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.12.028)

Lertxundi U, Hernández R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, **García M,**
Aguirre C Clozapine-Induced Cardiomyopathy in Parkinson's Disease. *Mov*
Disord Clin Pract. 2017;4 (4):643–645

Clozapine-Induced Cardiomyopathy in Parkinson's Disease

Unax Lertxundi, PhD,^{1,*} Rafael Hernández, MD,² Juan Medrano, MD,³ Saioa Domingo-Echaburu, PharmD,⁴ Montserrat García, PharmD,⁵ Carmelo Aguirre, MD, PhD^{5,6}

Cardiomyopathy is a potentially fatal adverse drug reaction (ADR) associated with clozapine in psychotic patients, although it is considered very rare.¹ However, one recent study has reported an incidence of echocardiographic evidence of clozapine-induced cardiomyopathy of 4.65%. This suggests that the real incidence of this reaction might be greatly underestimated.²

To date, this ADR has been described in relatively young psychotic patients, with higher incidence rates reported in Oceania.¹ But, in addition to its main use in treatment-resistant schizophrenia, clozapine is also considered to be the gold-standard treatment for psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease (PD),^{3,4} disease in which the prevalence and incidence increase nearly exponentially with age. Although some reports have shown that clozapine is seldom used in these patients,⁵ 1 study carried in France estimated that approximately 25% of all new clozapine prescriptions were indeed for patients with PD.⁶

Concern about this ADR affecting patients with PD in addition to young schizophrenic patients was raised as early as 2000.⁷ However, to the best of our knowledge, to date, only one case of myocarditis associated with clozapine has been reported in a patient with PD,⁸ whereas no cases of clozapine-associated cardiomyopathy have been reported in individuals with this disease.

The Pharmacovigilance Unit of the Basque Country was searched for spontaneously reported cases of cardiomyopathy associated with clozapine among patients with PD in the European pharmacovigilance database (EudraVigilance), which includes ADRs reported from the European Economic Area and, in the case of clozapine (the product of a marketing authorization holder based in Switzerland [Novartis]), notifications from anywhere in the world.

First, we performed the search using a standardized MedDRA query for "cardiomyopathy" in the EudraVigilance database until February 2015. Then, cases that involved patients

with PD were selected and further analyzed. Patients with PD were identified by analyzing the structured medical history record in EudraVigilance.

We identified 5 cases of cardiomyopathy in patients with PD (see Table 1). The mean age of these patients was 70 ± 11.4 years (range, 54–86 years), and all 5 patients were men. Two patients were identified in Ireland, and one patient each was identified in France, Germany, and the United States. The clozapine dose was known in only in 3 patients and was 12.5, 25, and 100 mg/day. Latency was 6 years in one patient and unknown in all others. The ADR was considered severe in all patients, and one patient died. Although it was not possible to establish causality in any of the cases, and important data were lacking, our analysis of the EudraVigilance database indicates that the risk of clozapine-associated cardiomyopathy might not be limited to young schizophrenic patients.

The mean age of patients with PD who suffered from cardiomyopathy associated with clozapine was 70 years, compared with a mean age of 33.5 years in the systematic review of published cases affecting young psychotic patients.¹ Recognizing this rare ADR in PD is not easy because of the high prevalence of present comorbidities, such as coronary heart disease, arrhythmia, and congestive heart failure, which make it difficult to identify small increases in these problems and also increase the possibility of a coincidental association. Furthermore, apart from these age-related comorbidities, other important causes of cardiac disease were possible in at least 2 of the 5 reported patients. The second patient was being treated with pergolide, which was withdrawn from the US market in 2007 because of its effect on cardiac valves. The fourth patient had the 22q11 deletion syndrome, which has a known association not only with PD but also with congenital cardiac disease and often requires cardiac surgery.⁹

As expected, the mean clozapine dose was considerably lower in patients who had PD compared with psychotic patients (45.8

¹Pharmacy Service, Araba Mental Health Network, Vitoria-Gasteiz, Araba, Spain; ²Internal Medicine Service, Araba Mental Health Network, Vitoria-Gasteiz, Araba, Spain; ³Psychiatry Service, Bizkaia Mental Health Network, Portugalete, Bizkaia, Spain; ⁴Pharmacy Service, Alto Deba Integrated Health Care, Arrasate, Gipuzkoa, Spain; ⁵Basque Pharmacovigilance Unit, Hospital Galdakao-Usánsolo, Bizkaia, Spain; ⁶Pharmacology Department, School of Medicine and Nursing, University of the Basque Country, Leioa-Bizkaia, Spain

***Correspondence to:** Dr. Unax Lertxundi, C/Alava 43 01006 Vitoria-Gastiez, Alava, Spain; E-mail: unax.lertxundietxebarria@osakidetza.net
Relevant disclosures and conflicts of interest are listed at the end of this article.

Received 21 December 2016; revised 1 January 2017; accepted 19 January 2017.

Published online xx XXXXX 2017 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI:10.1002/mdc3.12477

TABLE 1 Cases of cardiomyopathy in Parkinson's disease associated with clozapine in the EudraVigilance database

Year	Sex	Age, y	Country	Clozapine indication	Comorbidity	Other drugs	Antiparkinsonian treatment	Dose, mg/d	Latency	Severe by EU Criteria ^a	Causality
2004	Man	67	Germany	Psychotic disorder	Unknown	—	Levodopa/benserazide	25	Unknown	Yes	Unknown
2005	Man	72	France	Erotomantic delusion	Unknown	—	Pergolide, levodopa/carbidopa	12.5	6 y	Yes	Unknown
2010	Man	86	USA	Unknown	Dementia	—	Unknown	Unknown	Unknown	Yes ^b	Unknown
2010	Man	54	Ireland	Unknown	Schizophrenia, chromosomal deletion (22q11), affective disorder	Valproic acid	Levodopa/carbidopa	100	Unknown	Yes	Unknown
2013	Male	71	Ireland	Unknown	Dementia, depression, anxiety	Clarithromycin, donepezil, clonazepam, escitalopram	Unknown	Unknown	Unknown	Yes	Unknown

^aSeverity was assessed according to European Union (EU) criteria. The EU Codification Directive (2001/83/EEC) defines a serious reaction as an adverse reaction that results in death, is life-threatening, requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent or significant disability or incapacity, or is a congenital anomaly/birth defect.

^bThe patient died as a consequence of the adverse reaction.

vs. 360 mg, respectively). All patients with PD and the vast majority of psychotic patients were men.

Many possible different mechanisms for this ADR have been proposed, including accumulated α -adrenergic blocking effects, direct toxicity similar to that from anthracycline-induced cardiotoxicity, and selenium depletion and high ozone concentrations, leading to increased rates of cholinergic M₂ receptor blockade. Nevertheless, to date, the mechanism for the association between clozapine and cardiomyopathy remains unknown. Alternative drugs to treat psychotic symptoms in patients with PD (quetiapine, pimavanserin) have not demonstrated the same risk to date.⁴ We disagree with the latest version of the Beers Criteria about aripiprazole being on the same level as clozapine and quetiapine.¹⁰

In conclusion, this potentially fatal ADR ought to be considered when prescribing clozapine to elderly patients, such as those with PD who suffer from psychotic symptoms or tremor.¹¹

Author Roles

1. Research Project: A. Conception, B. Organization, C. Execution; 2. Statistical Analysis: A. Design, B. Execution, C. Review and Critique; 3. Manuscript Preparation: A. Writing the First Draft, B. Review and Critique.

U.L.: 1A, 3A, 3B

R.H.: 1A, 3A, 3B

J.M.: 1A, 3A, 3B

S.D.: 1A, 3A, 3B

M.G.: 1A, 1B, 3A, 3B

C.A.: 1A, 1B, 3A, 3B

Disclosures

Ethical Compliance Statement: We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this work is consistent with those guidelines.

Funding Sources and Conflict of Interest: This study was supported by a grant from the Araba Mental Health Network.

Financial Disclosures for the previous 12 months: The authors report no sources of funding and no conflicts of interest.

References

- Alawami M, Wasywch C, Cicovic A, Kenedi C. A systematic review of clozapine induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014;176:315–320.
- Youssef DL, Narayanan P, Gill N. Incidence and risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy at a regional mental health service in Australia. *Australas Psychiatry* 2016;24:176–180.
- By the American Geriatrics Society. Beers criteria update expert panel. American geriatrics society. Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;2015:2227–2246.
- Lertxundi U, Ruiz AI, Aspiazu MÁ, Domingo-Echaburu S, García M, Aguirre C, García-Moncó JC. Adverse reactions to antipsychotics in Parkinson's disease: an analysis of the Spanish pharmacovigilance database. *Clin Neuropharmacol* 2015;38:69–84.

5. Weintraub D, Chen P, Ignacio RV, Mamikonyan E, Kales HC. Patterns and trends in antipsychotic prescribing for Parkinson's disease psychosis. *Arch Neurol* 2011;68:899–904.
6. Verdoux H, Pambrun E. Clozapine use pattern in persons with and without treatment for Parkinson's disease in real-world conditions: a naturalistic study in a community-based sample. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:487–497.
7. Serrano-Dueñas M. Atypical antipsychotics: clozapine-related cardiac complications [letter]. *Mov Disord* 2000;15:1300.
8. Masopust J, Urban A, Valis M, Malý R, Tůma I, Hosák L. Repeated occurrence of clozapine-induced myocarditis in a patient with schizoaffective disorder and comorbid Parkinson's disease. *Neuro Endocrinol Lett* 2009;30:19–21.
9. Tang KL, Antshel KM, Fremont WP, Kates WR. Behavioral and psychiatric phenotypes in 22q11.2 deletion syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2015;36:639–650.
10. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernández R, Peral-Aguirregoitia J, Medrano J. Beers 2015 Criteria: aripiprazole in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:920–921.
11. Yaw TK, Fox SH, Lang AE. Clozapine in parkinsonian rest tremor: a review of outcomes, adverse reactions, and possible mechanisms of action. *Mov Disord Clin Pract* 2015;3:116–124.

ANEXO IV
Comunicaciones en congresos

Marquinez AC, Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Solinis MA, Calvo B, Del Pozo-Rodriguez A, **García M, Aguirre C**, Isla A. El hipo en la enfermedad de Parkinson. Comunicación al XIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG 2017): 195-196.

El hipo en la enfermedad de Parkinson

Ana Carmen MARQUÍNEZ¹, Unax LERTXUNDI²,
Saioa DOMINGO ECHABURU³, María Ángeles SOLINÍS¹,
Begoña CALVO¹, Ana DEL POZO RODRÍGUEZ¹, Montserrat GARCÍA⁴,
Carmelo AGUIRRE⁴, Arantxa ISLA¹

1. Grupo Farmacocinética, Nanotecnología y Terapia génica (PharmaNanoGene), Facultad de Farmacia, Centro de Investigación Lascaray Ikerguea, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). Vitoria-Gasteiz
2. Servicio de Farmacia. Red de Salud Mental de Araba. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Vitoria-Gasteiz
3. Servicio de Farmacia; OSI Alto Deba. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Arrasate
4. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco. Hospital de Galdakao-Usansolo

Email de contacto: marian.solinis@ehu.eus

1. Introducción

El hipo es una contracción espasmódica, involuntaria y repetitiva del diafragma y los músculos intercostales, que provoca una inspiración súbita de aire que termina con el cierre de la glotis. El hipo persistente se prolonga más de 48 horas pudiendo causar efectos graves en los pacientes. Los medicamentos habitualmente utilizados para tratar el hipo están contraindicados en pacientes que toman fármacos antiparkinsonianos [1]. Además, se ha descrito en la literatura una posible asociación de este síntoma con la enfermedad de Parkinson (EP) [2] y con la toma de agonistas dopaminérgicos [3].

El objetivo de este estudio fue profundizar en el conocimiento sobre el manejo del hipo en pacientes con EP. En primer lugar se analizaron las notificaciones registradas en la base de datos europea de farmacovigilancia (Eudravigilance) sobre hipo en pacientes con EP y en aquellos tratados con agonistas dopaminérgicos. Además, se llevó a cabo una revisión de la literatura sobre los casos de hipo asociados con agentes dopaminérgicos y por último se identificaron recomendaciones basadas en la evidencia científica sobre el manejo de este síntoma en la EP.

2. Material y métodos

2.1. Revisión de casos de Eudravigilance

Se analizaron los casos de hipo (término preferente

de la clasificación MedDRA) registrados en Eudravigilance desde el 1 de enero de 2001 hasta el 15 de mayo de 2016. Se seleccionaron los que afectaban a enfermos de Parkinson y a pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos mayores de 18 años. Se recogió información sobre edad, sexo, gravedad, causalidad, país y medicamento sospechoso de causar hipo en cada caso. Se calcularon las razones de notificación proporcional (PRR) para comprobar si existía relación entre los agonistas dopaminérgicos y la generación de hipo. Se considera que se genera una señal de seguridad cuando el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de la PRR es superior a 1 y existen 3 o más notificaciones para un medicamento en concreto [4].

2.2. Revisión de la literatura

Se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos Medline desde 1966 hasta la actualidad para identificar los casos de hipo asociados a pacientes con EP o en tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

2.3. Revisión de la farmacoterapia del hipo

Se realizó una búsqueda en las bases de datos TRIPdatabase, NICE y en UptoDate para identificar las recomendaciones basadas en la evidencia científica sobre el manejo del hipo en la EP. Además, se revisaron las fichas técnicas de los medicamentos utilizados habitualmente para tratar el hipo.

3. Resultados

3.1. Revisión de casos de Eudravigilance

Se encontraron 32 casos de hipo en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos; 24 en pacientes con EP, 6 en pacientes con síndrome de piernas inquietas y otros 2 en pacientes sin diagnóstico definido. El 75% de las notificaciones fueron en hombres.

Pramipexol estuvo implicado en 16 casos, rotigotina en 6, levodopa en 5, ropirinol y pergolida en 2 y piribedil en 1. Se describieron 5 casos de hipo en enfermos de Parkinson en los que el medicamento sospecho no era un agonista dopaminérgico.

Más de la mitad de los casos de hipo relacionados con la toma de agonistas dopaminérgicos (56%) se consideraron graves, con base a los criterios de codificación de la UE (Directiva 2001/83/EEC). En cuanto a los casos de este síntoma en pacientes con EP pero que estaban relacionados con otra medicación, se consideraron graves el 80% de los casos.

La Tabla 1 recoge los valores de PRR, donde se observa que rotigotina y pramipexol generan una señal de seguridad.

Agonistas dopaminérgicos	PRR (95% IC)	n
Rotigotina*	9.59 (4.31-21.35)	6
Pramipexol*	4.99 (3.09-8.04)	16
Levodopa	1.38 (0.62-3.07)	5

Tabla 1: Valores de PRR. * Señal de seguridad.

3.2. Revisión de la literatura

Se encontraron 13 casos que relacionaban el hipo con la toma de agonistas dopaminérgicos. En los 8 casos donde se indicaba el sexo, los pacientes eran varones. Pramipexol, piribedil y levodopa aparecían como medicamentos sospechosos de causar hipo en 4 casos cada uno y pergolida en otro.

3.3. Revisión de la farmacoterapia del hipo

En las fuentes consultadas no se encontraron recomendaciones específicas para el manejo del hipo en pacientes con EP. De acuerdo con las fichas técnicas, en la UE únicamente haloperidol está indicado para el tratamiento de hipo. En

Estados Unidos, el único fármaco indicado para el tratamiento del hipo es clorpromazina.

4. Discusión

Nuestro estudio proporciona la primera evidencia de que existe una mayor proporción de casos notificados de hipo para rotigotina y pramipexol. El hecho de que ambos fármacos hayan generado una señal de seguridad refuerza la hipótesis de que se asocian con este efecto adverso.

Cabe destacar la desproporción observada entre casos de hipo en hombres y mujeres, notificándose tres casos de hipo en hombres por cada caso en mujeres.

No existen especificaciones en las bases de datos consultadas sobre el manejo del hipo en enfermos de Parkinson o en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos. Además los únicos tratamientos con indicación en ficha técnica para tratar el hipo, haloperidol y clorpromazina, están contraindicados en dichos pacientes.

5. Conclusiones

Este trabajo evidencia por primera vez que rotigotina y pramipexol generan una señal de seguridad, reforzando la hipótesis de que ambos fármacos se asocian con la aparición de hipo. Asimismo, queda patente la necesidad de incluir recomendaciones específicas sobre el tratamiento del hipo en las guías clínicas sobre la EP.

6. Agradecimientos

Este proyecto ha sido financiado por el Gobierno Vasco (SAN15/09).

Referencias

- [1] U. LERTXUNDI, y cols. "Antidopaminergic therapy for managing comorbidities in patients with Parkinson's disease". *Am Health-Syst Pharm*, 65, 414-419, 2008.
- [2] H. MIWA, y cols. "Hiccups in Parkinson's disease: an overlooked non motor symptom?" *Parkinsonism Relat Disord*, 16, 249-251, 2010.
- [3] J. LESTER, y cols. "Hiccup secondary to dopamine agonists in Parkinson's disease". *Mov Disord*, 22, 1667-1668, 2007.
- [4] S.J.W. EVANS, y cols. "Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports". *Pharmacoevidem Drug Saf*, 10, 483-486, 2001.

Alegria-Lertxundi I, Ordovás JM, Palencia L, de Pancorbo MM, **Aguirre C**, Bujanda L, Fernández FJ, Polo F, Portillo I, Etxezarraga MC, Zabalza I, Larzabal M, Rocandio AM, Arroyo-Izaga M. Asociación entre ingesta de folato, MTHFR y riesgo de cáncer colorrectal en el país vasco: estudio de casos y controles. Comunicación Oral al I Congreso de Alimentación, Nutrición y Dietética 10-11 nov 2017. Rev Esp Nutr Hum Diet 2017; 21(Suppl. 1):O-064



Revista Española de **Nutrición Humana y Dietética** // Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

I Congreso de Alimentación, Nutrición y Dietética

Vol. 21(Supl. 1)

Noviembre 2017

I CONGRESO DE ALIMENTACIÓN, NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

EL DIETISTA- NUTRICIONISTA: PRO-MOTOR DE SALUD PÚBLICA

Zaragoza,
10 | 11 noviembre 2017



Scimago Journal Rank (SJR): 0.133

Organiza:



ACADEMIA
ESPAÑOLA DE
NUTRICIÓN
Y DIETÉTICA

Colegio Profesional de
**Dietistas-Nutricionistas
de Aragón**



Colabora:



CGD-NE
Consejo General de
Dietistas-Nutricionistas
de España

[www.
renhyd.org](http://www.renhyd.org)

OPEN ACCESS

la Mmagra, y la concentración de leucocitos eran predictores independientes del FEV₁ (R=0,89, p<0,05). **Conclusiones:** La función pulmonar está asociada con el estado nutricional e inflamatorio en adultos con FQ. Nuevos estudios longitudinales son requeridos para conocer los parámetros predictivos de riesgo nutricional en FQ.

CONFLICTO DE INTERESES: Los autores expresan que no hay conflictos de interés al redactar el manuscrito.

O-064: Asociación entre ingesta de folato, MTHFR y riesgo de cáncer colorrectal en el país vasco: estudio de casos y controles

Iker Alegria-Lertxundi^{1,2,*}, José M^a Ordovás³, Leire Palencia², Marian M de Pancorbo², Carmelo Aguirre^{2,4}, Luis Bujanda⁵, Francisco Javier Fernández⁶, Francisco Polo⁷, Isabel Portillo⁸, M^a Carmen Etxezarraga⁹, Iñaki Zabalza¹⁰, Mikel Larzabal¹¹, Ana M^a Rocandio^{1,2}, Marta Arroyo-Izaga^{1,2}

¹Departamento de Farmacia y Ciencias de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco, Vitoria, España. ²Grupo de Investigación Consolidado BIOMICS, Universidad del País Vasco, Leioa, España. ³Nutrition and Genomics Laboratory, Jean Mayer Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, Boston, Massachusetts, Estados Unidos. ⁴Unidad de Farmacovigilancia, Hospital Galdakao-Usansolo, Osakidetza, Galdakao, España. ⁵Servicio de Gastroenterología, Hospital Donostia - Instituto BioDonostia, CIBERehd, San Sebastián, España. ⁶Servicio de Gastroenterología, Hospital Galdakao-Usansolo, Osakidetza, Galdakao, España. ⁷Servicio de Gastroenterología, Hospital Basurto, Osakidetza, Bilbao, España. ⁸Programa de Detección Precoz de Cáncer colorrectal, Osakidetza, Bilbao, España. ⁹Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Basurto, Osakidetza, Bilbao, España. ¹⁰Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Galdakao-Usansolo, Osakidetza, Galdakao, España. ¹¹Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Donostia - Instituto BioDonostia, San Sebastián, España.

*lertxundi83@gmail.com

Introducción: La ingesta insuficiente de folato está relacionada con uno de los posibles mecanismos de desarrollo y progresión del cáncer colorrectal (CCR). Sin embargo, las posibles interacciones entre polimorfismos de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y la ingesta de folato siguen siendo controvertidas. El objetivo de este trabajo fue determinar posibles interacciones entre polimorfismos de MTHFR, el nivel de ingesta de folato, y el riesgo de CCR. **Metodología:** En este estudio casos-control participaron 310 casos y 331 controles del Programa de Cribado de CCR de Osakidetza (Servicio Vasco de Salud). A partir de muestras de saliva y tejido se analizaron los siguientes polimorfismos: rs1537514, rs4846049, rs1476413, rs17375901, rs1801131, rs1801133 y rs17421462. La ingesta de folato se evaluó a través de un cuestionario de frecuencias validado y del software DIAL 2.12. El análisis estadístico se llevó a cabo con el SPSS 22.0. Se utilizaron modelos de regresión ajustados teniendo en cuenta las frecuencias alélicas de los polimorfismos analizados. **Resultados:** Los niveles de ingesta de folato y el porcentaje de participantes cuyas ingestas superaban las recomendadas por la FESNAD fueron similares en casos que en controles (P>0,05). Aunque ninguna de las interacciones gen-dieta resultó ser significativa, el riesgo de padecer CCR en aquellos participantes cuya ingesta de folato era más elevada (vs. ingesta más baja) se vio incrementada por la presencia de ciertas variantes alélicas en seis loci polimórficos: rs1537514 (OR: 1,63; 95%IC: 1,10–2,40), rs4846049 (1,71; 1,10–2,68), rs17375901 (1,62; 1,12–2,36), rs1801131 (1,78; 1,15–2,77), rs1801133 (1,82; 1,05–3,17) y rs17421462 (1,53; 1,05–2,25). **Conclusiones:** Determinadas variantes alélicas en ciertos polimorfismos del MTHFR junto con una elevada ingesta de folato parecen incrementar el riesgo a desarrollar un CCR. Estos resultados contrastan con la literatura, las diferencias podrían deberse a factores modificadores del efecto como la ingesta de alcohol y de otras vitaminas del grupo B.

CONFLICTO DE INTERESES: Los autores expresan que no hay conflictos de interés al redactar el manuscrito.

