



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

2019

INDICE

	Pág.
Introducción	1
Tasa de notificación de casos graves de profesionales sanitarios y ciudadanos.....	3
Tasa de notificación de cada Organización Asistencial de Osakidetza.....	4
Gasto de funcionamiento de la Unidad	9
Comité Técnico de la Red Vasca de Farmacovigilancia.....	10
Boletines de Farmacovigilancia	10
Reuniones de Coordinación de Centros. Comité Técnico de Farmacovigilancia	11
Formación continuada	14
Curso de Farmacovigilancia	15
Estancia formativa en la Unidad de Farmacovigilancia	16
Notifica RAM	17
Otras actividades	17

INDICE

	Pág.
Informe de Resultados	18
1. Sacubitrilo/valsartan y arritmias ventriculares	18
2. Tramadol e hipo	20
3. Resultados del Programa de Notificación.....	21
3. 1 Casos de profesionales sanitarios y ciudadanos	22
Distribución por territorios.....	22
Distribución por procedencia.....	22
Origen de los casos.....	23
Conocimiento previo.....	25
Distribución por grupo de edad y sexo.....	26
Distribución por desenlace global.....	27
Distribución por gravedad y criterio de gravedad.....	27
Distribución de reacciones por Órganos.....	29
Reacciones más notificadas.....	30
Medicamentos notificados.....	32
Medicamentos sujetos a seguimiento adicional (▼).....	34
Casos Alertantes.....	34
Distribución por tipo de cualificación de los casos.....	35
Contribución de la Unidad de Farmacovigilancia al SEFV-H...	36
4. Incidentes con productos sanitarios.....	37
5. Consultas telefónicas.....	40
6. Producción Científica.....	41
ANEXOS	42
ANEXO I Descripción de los casos procedentes de la industria farmacêutica	43



INDICE

ANEXO II. Boletines de Farmacovigilancia	49
Boletín de Tarjeta Amarilla nº 47	50
Boletín de Tarjeta Amarilla nº 48	55
ANEXO III. Artículos en revistas	65
Aguirre C, García M. Respuesta a: Sobre la seguridad de las formulaciones de hierro intravenoso. Med Clin (Barc) 2019; 52(5):203- 206. Factor de impacto JCR (2018): 1,277.	
ANEXO IV. Comunicaciones a Congresos	97
Manita P, Lertxundi U, Palacios I, Cardenas M, García M, Aguirre C. Severe hypersensitivity reactions associated with iron (iii) isomaltoside and carboxymaltose. Analysis of Eudravigilance database. Abstracts of the 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT), 29 June – 2 July 2019, Stockholm, Sweden. Eur J Clin Pharmacol 2019; 75(Suppl 1):S102- S103	
Lindner N, Hervelle I, Portes Cruz JM, Lertxundi U, Hernandez R, García M, Aguirre C. Clozapine and myoclonus: Sistematic analysis of the European Pharmacovigilance database (Eudravigilance). Abstracts of the Summer Meeting of the British Association for Psychopharmacology, 14 – 17 July 2019, Manchester, UK. J Psychopharmacol 2019; 33(8):A67	

UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

INTRODUCCION

Esta memoria describe la actividad y resultados principales de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco (UFVPV) durante el año 2019.

La primera Memoria de la Unidad de Farmacovigilancia se hizo en 1991, y el modelo elegido fue descriptivo de las notificaciones recibidas en la Unidad. Sin embargo, desde noviembre de 2017, los centros del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), y lógicamente también la UFVPV, dejaron de recibir las notificaciones de la Industria Farmacéutica, las cuales, por decisión de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), entran directamente en la base de datos europea de farmacovigilancia (EudraVigilance). Por tanto, dado que es impropio decir que se han recibido en la UFVPV, en la Memoria de 2018 se optó por continuar con el modelo de descripción **en detalle** de las notificaciones recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia procedentes de los profesionales y de los ciudadanos, que son las únicas sobre las que la Unidad tiene capacidad de interacción y separar en el **Anexo I** las notificaciones originadas en el territorio de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV), y por tanto cargadas en EudraVigilance, por la Industria Farmacéutica, sobre las que la Unidad no tiene capacidad de interacción, aunque sí han podido, en muchos casos, generar trabajo, sobre todo de unificación de duplicados. Entre los datos más destacables se señalan:

Número de notificaciones (por fecha de alta):

- La Unidad de Farmacovigilancia ha recibido **941** casos de profesionales sanitarios y ciudadanos (1110 en 2018, 860 en 2017, 1077 en 2016, 837 en 2015).
- La Industria Farmacéutica ha cargado en EudraVigilance 754 casos (945 en 2018, 240 en 2017, 216 en 2016, 182 en 2015).
- Se han recibido 7 casos del servicio *Medical Literature Monitoring* (MLM) de la EMA, a través del cual la EMA hace un seguimiento de la literatura médica para identificar posibles reacciones adversas a medicamentos autorizados en la Unión Europea, con el objetivo de introducir dichos casos en EudraVigilance.

En conjunto, en **2019**, EudraVigilance ha contabilizado 1.702 casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos procedentes de la CAPV (véase figura 1).

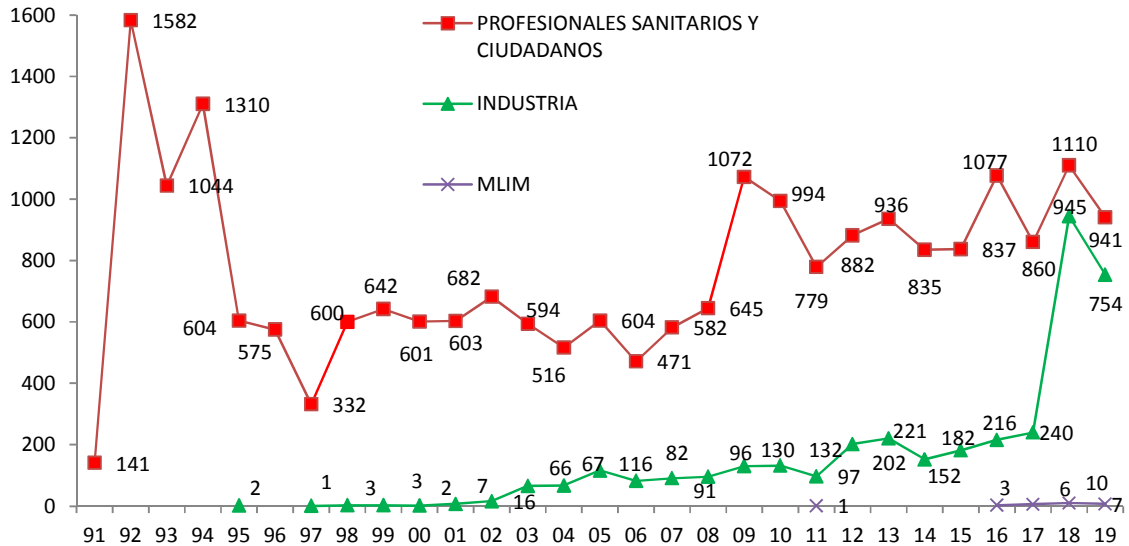


Figura 1. Evolución del número total de casos: profesionales sanitarios y ciudadanos, Industria y MLM por año.

Por otra parte, los profesionales pueden comunicar espontáneamente o casos recogidos en estudios específicos. En el año 2019 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia 930 casos espontáneos y 11 casos de estudios (3 en 2018, 9 en 2017, 10 en 2016) (Figura 2).

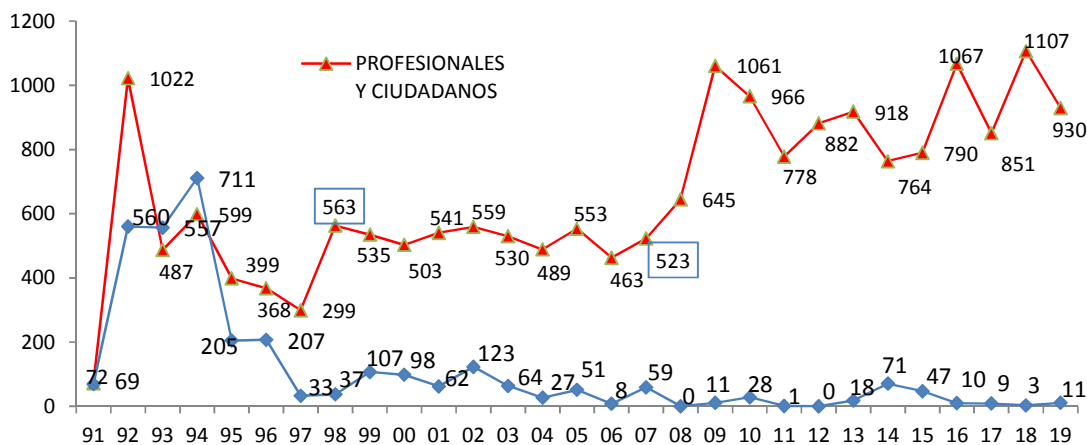


Figura 2. Evolución del número de casos (espontáneos y de estudios) recibidos de los profesionales sanitarios y ciudadanos por año.

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

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

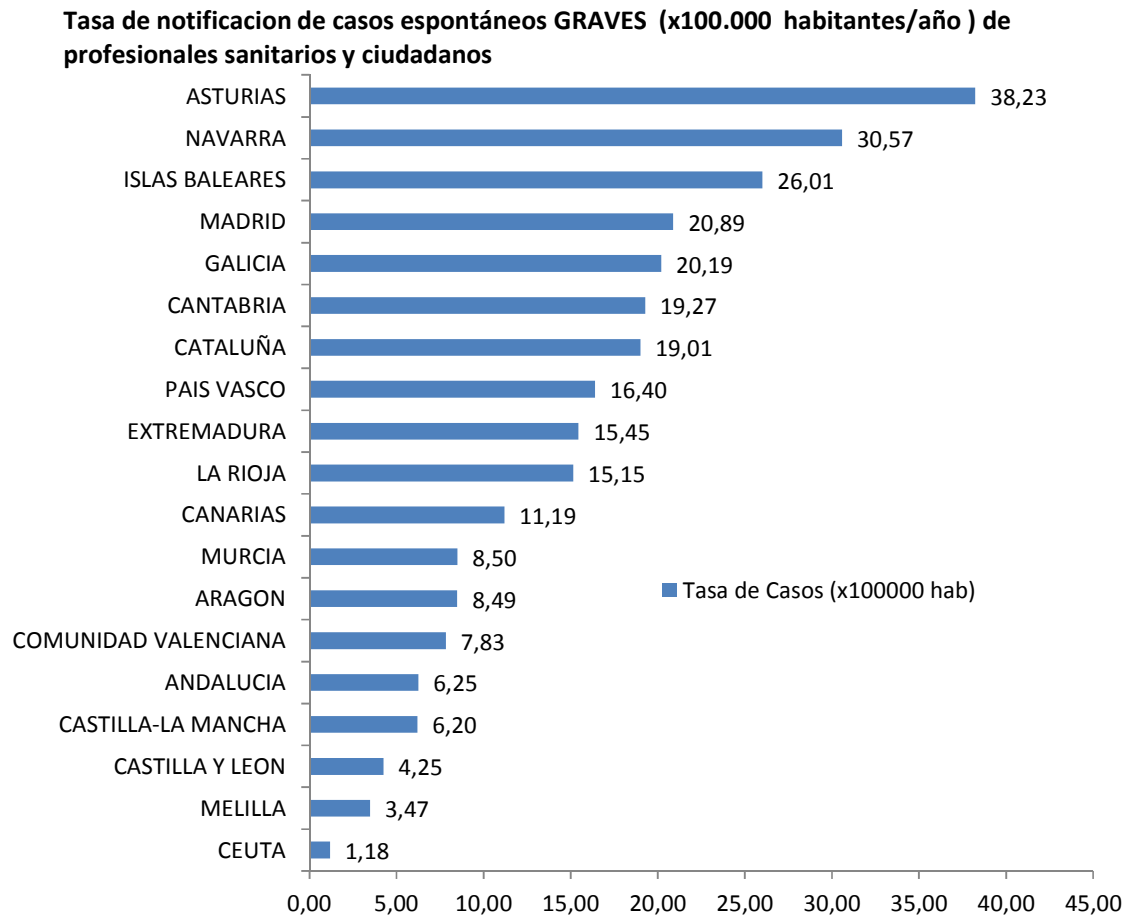


Figura 3. Tasa de notificación de casos espontáneos graves (x 100.000 habitantes) de profesionales sanitarios y ciudadanos.

2º Notificadores nuevos. En el año 2019 ha habido 112 nuevos notificadores, 84 médicos, 17 farmacéuticos y 11 Graduados en Enfermería (pág. 24), cifras ligeramente inferiores a las de 2018.

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

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

Tabla 1. Tasas de notificación de reacciones adversas graves o desconocidas (01/01/2019 - 31/12/2019) de cada Organización Sanitaria de Osakidetza

	Graves		Desconocidas	
	nº	nº x mil facultativos	nº	nº x mil facultativos
OSI ARABA	36	41,7	11	12,7
OSI ARABAKO ERRIOXA	0	0	0	0
OSI URIBE	23	62,8	11	30,1
OSI EZKERRALDEA-ENKARTERRI CRUCES	28	28,1	6	6
OSI BARAKALDO SESTAO	21	87,9	9	37,7
OSI BARRUALDE-GALDAKAO	127	180,4	22	31,3
OSI BILBAO BASURTO	19	20,3	20	21,4
OSI ALTO DEBA	16	100	2	12,5
OSI BAJO DEBA	4	19,5	2	9,8
OSI BIDASOA	4	22,2	2	11,1
OSI GOIERRI ALTO UROLA	14	59,8	10	42,7
OSI DONOSTIALDEA	21	19,8	9	8,5
OSI TOLOSALDEA	8	129	3	48,4
HOSPITAL SANTA MARINA	4	95,2	0	0
HOSPITAL GORLIZ	0	0	0	0

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

Tabla 2. Tasas de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (periodo 01/01/2019 - 31/12/2019) en las redes de Salud Mental

RED DE SALUD MENTAL	Graves		Desconocidas	
	nº	nº x mil facultativos	nº	nº x mil facultativos
ARABA	3	55,6	0	0
BIZKAIA	3	14,4	1	4,8
GIPUZKOA	1	12,8	1	12,8

4º Comunicación procedente de Osatek. La Dirección de Osatek centraliza las comunicaciones de reacciones adversas a medios de contraste de resonancia magnética que suceden en sus diversos centros y las comunica a la Unidad de Farmacovigilancia. Durante 2019 se han recibido 34 notificaciones (24 en el 2018, 26 en 2017, 34 en 2016, 0 en 2015, 33 en 2014, 43 en 2013, 32 en 2012 y 24 en 2011).

5º Comunicación a través de Osabide Primaria y mediante el registro de Alertas en Osabide Global. Desde el 15 de abril de 2009 la Unidad de Farmacovigilancia ha recibido semanalmente los episodios de reacciones adversas a medicamentos registrados en Osabide Primaria. El médico, al atender a un paciente en consulta podía abrir un episodio de acontecimiento adverso a medicamento en la historia clínica electrónica, con lo cual ya estaba notificando, y evitaba reescribir en un formulario (tarjeta amarilla) dichos datos. Desde mediados de noviembre de 2019 Atención Primaria genera los episodios de consulta a través de Osabide Global, por lo que desde entonces los médicos de Primaria ya no pueden notificar a través de Osabide Primaria y han pasado a hacerlo desde las Alertas de Osabide Global.

La posibilidad de registrar RAM en Alertas de Osabide Global, creada en diciembre de 2016, es otro 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 se han propuesto a la Subdirección de Calidad e Información de Osakidetza, responsable de las actualizaciones de Osabide Global, algunas modificaciones al respecto.

Como quiera que durante el año 2019 ambos sistemas de notificación han confluído, a los efectos de la Memoria se ha sumado el nº de notificaciones recibidas desde ambos sistemas..

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

Durante el año 2018, se han recogido e incorporado al Sistema Español de Farmacovigilancia **614** casos (página 21), constituyendo en la actualidad uno de los pilares de la notificación a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

6º Comunicación a través del formulario de tarjeta amarilla en la intranet de Osakidetza. En agosto de 2008 se incorporó en la web de Osakidetza el formulario de notificación *on-line*, que puede ser enviado a la Unidad de Farmacovigilancia, a través del correo electrónico (farmacovigilancia@osakidetza.eus). Desde entonces, todo profesional de Osakidetza, que quiere notificar, puede hacerlo de forma fácil a través de la intranet. Así, se han recibido en 2019 en dicho formato **70** notificaciones (Tabla 5, página 21). Fueron 99 en 2018, 90 en 2017, 153 en 2016, 182 en 2015, 170 en 2014, 255 en 2013, 208 en 2012 y 2011, habiendo sido 184 notificaciones en 2010. El descenso en la utilización de esta vía, que necesita rellenar un formulario, seguramente se corresponda con el aumento en otras vías (Osabide Primaria, Alertas de Osabide Global), que son las que desde la Unidad de farmacovigilancia recomendamos preferentemente a los profesionales, tanto cuando preguntan, como en nuestros Boletines.

7º Consultas telefónicas. Los profesionales sanitarios realizan un destacable número de consultas a los técnicos de la Unidad. Conscientes de su importancia, en términos no sólo informativos sino también educativos, se dedica un importante esfuerzo en la prontitud y

calidad de la respuesta, contestando por teléfono en el mismo día y elaborando una respuesta escrita para remitir. Su descripción pormenorizada se encuentra en la página 40. En el año 2019 ha habido **63**; fueron 56 en 2018, 71 en 2017, 66 en el 2016, 61 en 2015, 62 en 2014, 89 consultas en 2013, 71 en 2012, Teniendo en cuenta la comparación anual desde 2012, se observa una cierta estabilización.

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

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

Durante el año 2019, **todas** las notificaciones **graves** (362, página 27), procedentes de profesionales o ciudadanos, recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia, se han cargado en FEDRA en el plazo de 15 días.

Igualmente, todas las notificaciones leves (579, página 27) se cargaron en el plazo de 90 días, de acuerdo con la Directiva Comunitaria.

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

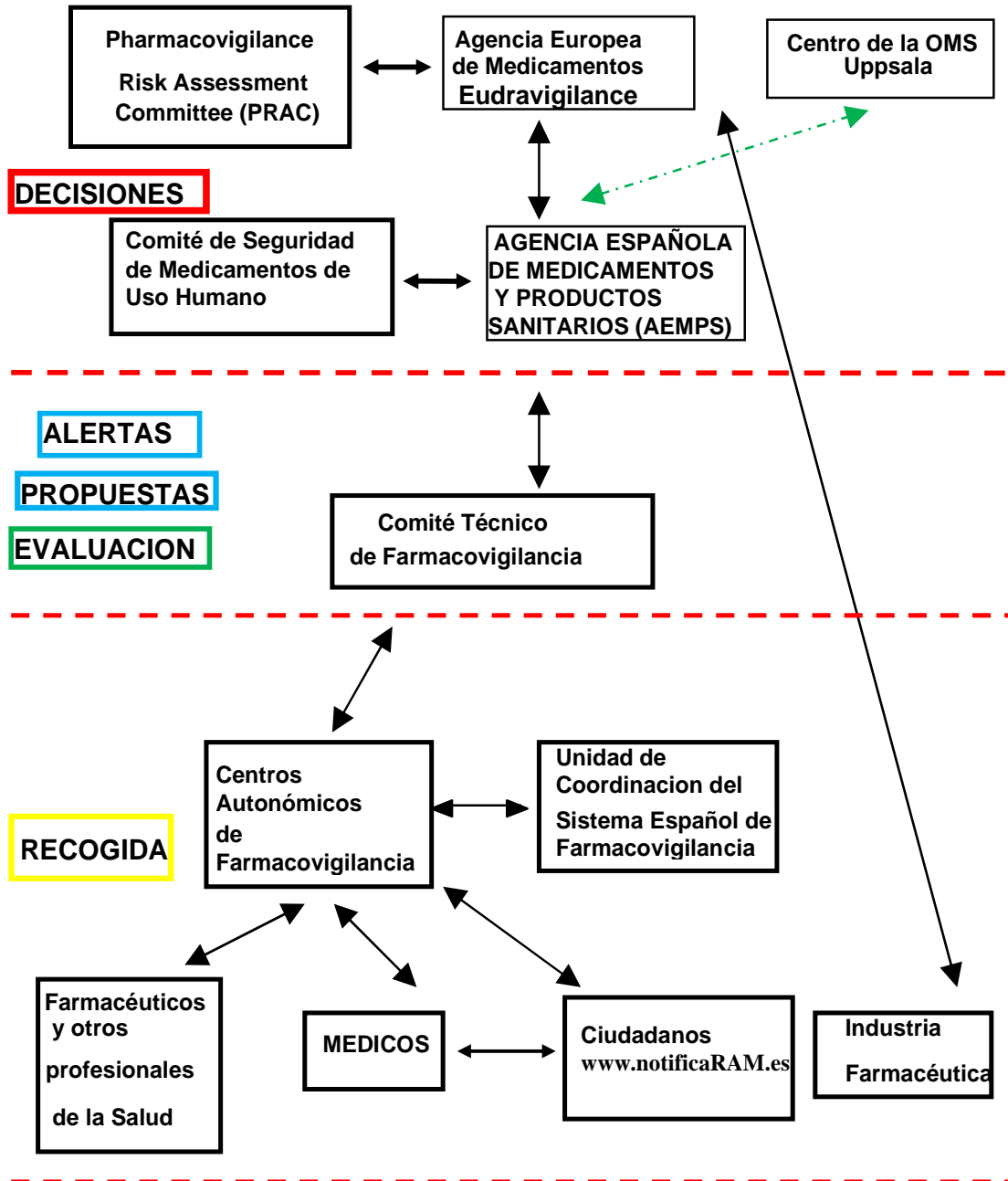


Figura 3. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad

COSTE DE FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

Costes de personal

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

184.551,09 €

Costes directos

Consumo otros aprovisionamientos: (Material de oficina, material informático inventariable, edición de boletines etc.)	761,80 €
Servicios exteriores: (Viajes, comunicaciones, reuniones etc.)	1.691,12 €

Costes indirectos y/o estructurales

Utilización otros servicios del hospital: (Edificio, limpieza, lencería, mantenimiento, estructura, etc.).	28.929,26 €
--	-------------

TOTAL COSTES 2019 **215.933,27 €**

COMITE TECNICO DE LA RED VASCA DE FARMACOVIGILANCIA

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

- D. Jon Iñaki Betolaza San Miguel. Director de Farmacia
- D. Carmelo Aguirre Gómez. Unidad de Farmacovigilancia
- Dña. Montserrat García García. Unidad de Farmacovigilancia
- D. Iñigo Aizpurua Imaz. Dirección de Farmacia
- D. Jesús Fernández de Mendiola Espino. Médico Atención Primaria
- D. Ramón Saracho Rotaache. Nefrólogo Hospital.
- Dña Pilar Manrique Martínez. Dermatóloga Hospital.

El Comité Técnico no se ha reunido durante el año 2019.

BOLETINES DE TARJETA AMARILLA

Durante el año 2019, la Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios dos boletines, abril (boletín nº 47) y diciembre (boletín nº 48) (**Anexo II**).

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

Durante el año 2019 el CTSEFV-H ha celebrado 11 reuniones (24 enero, 15 febrero, 6 marzo, 4 abril, 22 mayo, 19 junio, 18 julio, 26 septiembre, 25 octubre, 14 noviembre y 12 diciembre), 4 de ellas presenciales y 7 mediante teleconferencia. Algunos de los temas tratados en estas reuniones fueron:

24 de enero

- Señales
 - Hipercalcemia con calcifediol por error de medicación
 - Hipercalcemia con colecalciferol por error de medicación en población pediátrica
- Temas para información:
 - Aprobación del Procedimiento de generación de señales
 - Aprobación de las Instrucciones para la gestión de duplicidades

15 de febrero

- Temas para información:
 - Memoria de Actividades del CTSEFV-H 2018
 - Auditorías
 - Trasladar la posibilidad de posponer el periodo para la realización de las auditorías

- Remitir el cuestionario definitivo de la auditoría
- Remitir a cada Centro Autónomo de Farmacovigilancia sus datos de desviación de plazos en el envío a EudraVigilance

6 de marzo

- Temas para información
 - Publicación de datos de FEDRA en la web de la AEMPS. Información pública
 - Aprobación de la Memoria de Actividades del CTSEFV-H 2018
 - FEDRA 3. Actualización

4 de abril

- Temas para información:
 - Publicación de datos de FEDRA en la web de la AEMPS. Información pública
 - FEDRA 3. Actualización

22 de mayo

- Señales
 - Sacubitrilo/valsartan y arritmias ventriculares.
- Temas para información
 - Guía de codificación, versión 4
 - VIII Seminario de Farmacovigilancia en Castilla y León
- Actualización de los grupos de trabajo
 - GT de Formación, Estudios y Estrategias

19 de junio

- Señales:
 - Bexsero® y vasculitis: seguimiento de la señal. Se cierra la señal
- Temas para información
 - Guía de codificación. Versión 4
 - FEDRA 3.0. Actualización
 - Aprobar la versión 2 del Procedimiento de generación de señales

18 de julio

- Señales:
 - Ticagrelor y hepatotoxicidad.
 - Infliximab y sarcoma de Kaposi.
- Temas para información:
 - FEDRA 3.0. Actualización
- Actualización de los grupos de trabajo
 - Renovación del GT Formación, Estudios y Estrategias y ratificación del ponente

26 de septiembre

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

25 de octubre

- Temas para información
 - Conclusiones del VIII Seminario de Farmacovigilancia
 - Taller “Experiencia en la aplicación del Procedimiento de Generación de señales”
 - Taller “Aprendiendo de la experiencia, ¿Cómo diseñar un plan para fomentar la notificación?”

14 de noviembre

- Señales:
 - Propofol y hepatitis
- Actualización de los grupos de trabajo:
 - Grupo de Trabajo de Formación, Estudios y Estrategias: Presentación del borrador de Plan de Formación 2020

12 de diciembre

- Señales:
 - Distonías con cleboprida por errores de medicación
 - Tramadol e hipo
- Temas para información
 - Revisión del Procedimiento de generación de señales Actualización de los grupos de trabajo
- Actualización de los grupos de trabajo:
 - Grupo de Trabajo Formación, Estudios y Estrategias (GTFEE): aprobación del Plan de Formación 2020
 - GT Armonización de criterios de codificación

FORMACION CONTINUADA

El Grupo de Trabajo de Formación Estudios y Estrategias elabora anualmente un Plan de Formación del SEFV-H, que es aprobado por el Comité Técnico. Durante el año 2019 se han llevado a cabo dos módulos y un Seminario:

- Módulo 1. Reacciones adversas cutáneas graves. Con 2 sesiones:
 - Reacciones adversas cutáneas graves a medicamentos. Dr. Carlos González Herrada. Ex Jefe de Sección de Dermatología. HU Getafe.
 - Reacciones adversas cutáneas graves. Aplicación Guía SCAR. Dña. Gabriela Elizondo Rivas. Centro de Farmacovigilancia de Navarra.
- Módulo 2. Inmunoterapia en paciente oncológico. Con 3 sesiones:
 - Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer. Dra. Almudena García Castaño. Servicio de Oncología Médica HUM Valdecilla.

- Inmunoterapia en oncología: principios básicos, actividad y toxicidad. Dra. Esther Holgado Martín. Oncología Médica, IOB, Madrid. Complejo Hospitalario Ruber Juan Bavo.
- Efectos adversos inmunorrelacionados: a propósito del tratamiento del cáncer con inmunoterapia. Dña. Ana Cris Cercos. Servicio de Farmacia. HU Doctor Peset. Valencia.

VIII Seminario de Farmacovigilancia en Tordesillas: Se celebró la 8ª edición del Seminario de Farmacovigilancia, del 23 al 25 de octubre de 2019. Esta edición del Seminario tuvo la particularidad de ser la primera vez que se realizó de forma conjunta con el Sistema Portugués de Farmacovigilancia, y la elección de Tordesillas para su celebración se debió al antecedente histórico de la firma del Tratado de Tordesillas por ambos países hace 525 años.

Asistieron cincuenta y cuatro profesionales, 35 españoles y 19 portugueses, que compartieron métodos de trabajo y experiencias para mejorar y establecer lazos que permitan trabajar juntos en un futuro. Todo ello con el fin principal de mejorar la seguridad de los medicamentos.

Los técnicos de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco completaron ambos módulos de Formación y asistieron al Seminario en Tordesillas.

CURSO DE FARMACOVIGILANCIA

El Curso de Farmacovigilancia *on line* es convocado por Formación Continuada desde Servicios Centrales de Osakidetza, y puede realizarse a través de la plataforma de formación Jakinsarea, desde todas las Organizaciones de Servicios Integrados de Osakidetza. El curso *on line*, continuación del curso presencial que organizó la Unidad de Farmacovigilancia durante 23 años, comenzó a convocarse en 2015, lanzándose nuevas ediciones en 2016, 2017 (dos ediciones), 2018 (5 ediciones).

Durante el año 2019, hubo problemas técnicos con la plataforma Jakinsarea que impidieron subir el curso a la misma. Aunque se realizaron intentos de subida a la plataforma, varias veces a lo largo del año, no fue hasta el final del año 2019 que se solucionaron esos

problemas, de forma que se tiene previsto lanzar una edición que comenzará el 10 de febrero de 2020 y estará abierta hasta el 29 de junio.

ESTANCIA FORMATIVA EN LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

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

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

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 2019, la Unidad de Farmacovigilancia recibió desde el 10 de diciembre de 2018 al 13 de enero de 2019 a una farmacéutica residente (FIR2), del servicio de farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo.

NOTIFICA RAM

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

Mediante este procedimiento de notificación, la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco recibió en 2019, **64** notificaciones (Tabla 5, página 21). Estas notificaciones procedían de 22 ciudadanos y 42 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.

Además, en noviembre, recibimos también a una estudiante estonia de farmacia, que realizaba una estancia en el Servicio de Farmacia del HGU, desde setiembre.

INFORME DE RESULTADOS

1.- Sacubitrilo/valsartan y arritmias ventriculares

En abril 2019 se recibieron en la Unidad de Farmacovigilancia dos casos de arritmia ventricular (un caso de tormenta arrítmica con taquicardia ventricular y otro de síncope por taquicardia ventricular) asociados a sacubitrilo/valsartan.

Caso 1: Hombre de 78 años con antecedentes de cardiopatía isquémica con FEVI 35% y portador de DAI, debido a una taquicardia ventricular monomorfa sostenida, en 2005. Posteriormente, en 2008 y enero/2017 presentó dos nuevos ingresos por tormenta arrítmica con varias ablaciones. Tratamiento habitual: sacubitrilo/valsartan (Entresto®) 49/51 mg/12h, pantoprazol 20 mg/24h, Seguril 20 mg/24h, Inspra® 25 mg/24h, Emconcor Cor® 5 mg/24h, atorvastatina 80 mg/24h, Zyloric® 300 mg/24h, Foster Nexthaler® 100/6mcg 1 inhalación/12 horas, Sintrom® 4 mg spl Colchimax® 0,5/5mg/8h. El 14/03/2019, 14 días después de iniciar tratamiento con sacubitrilo/valsartan, ingresa por tormenta arrítmica, con varias rachas de taquicardia ventricular, requiriendo desfibrilación externa. Se inicia perfusión de amiodarona, continuándose por vía oral, sin nuevos episodios de taquicardia ventricular. Al alta continua con sacubitrilo/valsartan.

Caso 2: Hombre de 63 años con antecedentes de miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica ventricular izquierda moderada-severa (FEVI 36%). En diciembre/2018 presentó un episodio de taquicardia ventricular monomorfa sostenida, que cedió de manera autolimitada. Tratamiento habitual: Inspra® 25 mg/24h, Emconcor cor® 7,5 mg/24h, sacubitrilo/valsartan 49/51 mg/12h, bromazepam 1,5 mg/24h, Sintrom® spl. Ingresa el 25/04/2019, 15 días después de iniciar tratamiento con sacubitrilo/valsartan, por episodio de taquicardia ventricular monomorfa sostenida sincopal, decidiéndose cardioversión, que es efectiva. El día 01/05/2019 presenta nuevo episodio de taquicardia ventricular monomorfa sostenida de aproximadamente 7 min de duración, asintomático, por lo que se inicia tratamiento con amiodarona intravenosa. El día 02/05/2019 se realiza implante de DAI. El 03/05/2019 se decide alta hospitalaria. Impresión diagnóstica: taquicardia ventricular monomorfa sostenida sincopal con morfología de bloqueo de rama izquierda del haz de His y eje derecho. Al alta continua con sacubitrilo/valsartan.

Las arritmias ventriculares (taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) asociadas a sacubitrilo/valsartan no se describen en la ficha técnica, Micromedex® y Uptodate®.

Una búsqueda en PubMed, encontró tres publicaciones de casos [13 casos del Servicio de Cardiología del Hospital Gregorio Marañón (Vicent L et al. *Cardiology*. 2018;139:119-123); Vicent L et al. *Cardiology*. 2019;142:26-27) y 1 caso del Hospital Memorial Ankara, Turquía (Okutucu S et al. *Cardiology*. 2019;142:24-25)]. Todos los casos eran hombres, y más de la mitad tenía antecedentes de cardiopatía isquémica y portaban un DAI. La mitad tenían antecedentes de arritmia ventricular, aunque todos estaban estables en los 6 meses previos al suceso. En todos los pacientes, excepto en uno, se retiró el sacubitrilo/valsartan. De los 14 casos, 9 casos no volvieron a presentar nuevos episodios de arritmias ventriculares, en el resto no hay información. En ningún paciente se encontró posibles desencadenantes de la arritmia, ya que estaban hemodinámicamente estables antes del suceso. Tampoco presentaban alteraciones electrolíticas.

El análisis de desproporcionalidad [*Reporting odds ratio* (ROR)] en las bases de datos de farmacovigilancia (FEDRA, EudraVigilance), mostró una señal entre la exposición a sacubitrilo/valsartan y arritmias ventriculares.

El 22 de mayo se presentó el asunto en la reunión mensual del Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de la AEMPS, en Madrid. La decisión fue validar la posible señal de sacubitrilo/valsartan y arritmias ventriculares. Posteriormente, la señal fue confirmada por el país ponente (Dinamarca), y en septiembre de 2019, comenzó su evaluación por el *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) de la EMA. Finalmente, en enero 2020, la evaluación concluyó que teniendo en cuenta todos los datos evaluados (literatura, ensayos clínicos, datos post-comercialización) no parece evidenciarse en este momento la necesidad de acciones específicas, argumentándose que existe confusión con la indicación y apuntándose que podría tratarse de un problema de eficacia en un grupo de pacientes concretos. Por ello, se consideró que son suficientes las actividades rutinarias de farmacovigilancia para seguir este riesgo. España discrepó de las recomendaciones.

2. Tramadol e Hipo

En mayo 2019 se recibió en la Unidad de Farmacovigilancia 1 caso grave de hipo asociado a tramadol. Se trataba de un hombre de 39 años. Antecedentes médicos: Asma bronquial leve intermitente, en tratamiento con Symbicort® (formoterol/budesonida) a demanda. Por presentar dolor en hombro derecho comenzó tratamiento con Zaldiar® 1 comp/8h (tramadol+paracetamol), desde 27/03/2019 hasta 03/04/2019. Posteriormente, por persistencia del dolor, se le sustituyó por Enanplus® 1 comp/8h (tramadol+dexketoprofeno), desde 03/04/2019 hasta el 06/04/2019. El 04/04/2019 comenzó con hipo. El hipo era persistente, aunque los primeros días le dejaba dormir, posteriormente, lo presentaba también por la noche, motivo por el que ingresa en un hospital el 09/04/2019. Le provocaba vómitos alimenticios de escasa cuantía. No presentaba otra sintomatología. TAC Tórax: normal. TAC abdomen-pelvis: cambios de hígado graso, mielolipoma suprarrenal derecho. Durante el ingreso fue tratado con baclofeno con desaparición del hipo. Se concluyó que la causa probable del hipo fue el tramadol.

El hipo asociado a tramadol no se describe en las fichas técnicas de sus especialidades, tampoco en Micromedex® y UptoDate®.

Una búsqueda en PubMed, encontró dos publicaciones. En la primera, se trata de 2 casos (Panchal R et al. Drug Saf Case Rep. 2018;5:3). La segunda publicación (Vickers MD et al. Eur J Anaesthesiol. 1995;12:265-71), es un estudio multicéntrico, doble ciego, en el que se comparó la eficacia analgésica del tramadol IV frente a la morfina IV, en el dolor post-operatorio. Se observó una alta incidencia de efectos adversos gastrointestinales con ambos tratamientos, que consistieron principalmente en náuseas, sequedad de boca, dispepsia e hipo.

El análisis de desproporcionalidad [*Reporting odds ratio* (ROR)] en las bases de datos de farmacovigilancia: FEDRA, WHO-Vigilyze y EudraVigilance mostró una señal entre la exposición a tramadol e hipo, es decir el hipo se notifica relativamente con más frecuencia con tramadol que con el resto de fármacos de las bases de datos.

El 12 de diciembre se presentó el asunto en la reunión mensual del Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de la AEMPS, en Madrid. La decisión fue validar la

posible señal de tramadol e hipo. En enero de 2020 ha sido confirmada por el país ponente (Francia) y pasa a ser evaluada por el PRAC.

3- Resultados del Programa de Notificación

Durante el año 2019 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV, un total de **941** casos de sospechas de reacciones adversas de **profesionales sanitarios y ciudadanos**, (930 casos espontáneos + **11** casos procedentes de **estudios de profesionales** sanitarios). Además, no se validaron por no cumplir criterios mínimos 6 notificaciones, y se detectaron 5 duplicados, realizándose sus correspondientes casos master.

Por su parte, la **industria farmacéutica** cargó en EudraVigilance **754** (348 casos espontáneos + 406 casos procedentes de estudios) originados en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Desde EudraVigilance los casos de la Industria farmacéutica fueron reenviados a la base de datos FEDRA del SEFV-H, así como **7** casos del Servicio **MLM** de EudraVigilance.

En total, durante el año 2019 han entrado en la base de datos FEDRA **1.702 casos** de sospecha de reacciones adversas a medicamentos, producidos en la Comunidad Autónoma del País Vasco (Tabla 5).

Tabla 5. Procedencia y tipo de notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos ocurridas en la Comunidad Autónoma del País Vasco en 2019.

Procedencia y Tipo	Recibidas	Total nuevas
Casos espontáneos profesionales sanitarios/ciudadanos	930	930
Osabide Primaria y Alertas Osabide Global	614	
Casos <i>on line</i> intranet Osakidetza	70	
NotificaRAM	64	
Otros tipos de notificación (tarjetas amarillas, etc.)	182	
Estudios profesional sanitario		11
MLM Servicio		7
Industria Farmacéutica		754
Total cargadas en FEDRA	-	1.702

A continuación se describen **en detalle** los casos procedentes de profesionales sanitarios y ciudadanos (941 casos) y en el **Anexo I** los casos de la industria farmacéutica.

3.1. CASOS DE PROFESIONALES SANITARIOS Y CIUDADANOS

DISTRIBUCION POR TERRITORIOS

ARABA	84
BIZKAIA	635
GIPUZKOA	222
Total	941

DISTRIBUCION POR PROCEDENCIA

	Nº	Nº	%
CENTROS DE SALUD		544	57,8%
HOSPITALES		299	31,8%
Hospital Galdakao-Usansolo	129		
Servicio de Farmacia	91		
Hospital Universitario Araba	30		
Hospital Zumarraga	11		
Hospital Universitario Cruces	28		
Hospital Universitario Basurto	14		
Hospital Universitario Donostia	15		
Hospital Gernika-Lumo	3		
Hospital Alto Deba	19		
Hospital San Eloy	14		
Hospital Bidasoa	3		
Hospital Mendaro	3		
Hospital Eibar	-		
Hospital Psiquiátrico de Araba	4		
Hospital Zaldibar	-		
Hospital Bermeo	-		
Hospital Zamudio	-		
Hospital Santa Marina	4		
Hospital Gorniz	-		
Hospital Urduliz	14		
Hospital de Leza	1		
Otros hospitales	7		
OFICINAS DE FARMACIA		25	2,7%
OSATEK		34	3,6%
CENTROS DE SALUD MENTAL		6	0,6%
CIUDADANOS (notificaRAM)		26	2,8%
Otras procedencias		7	0,7%
TOTAL		941	100,0%

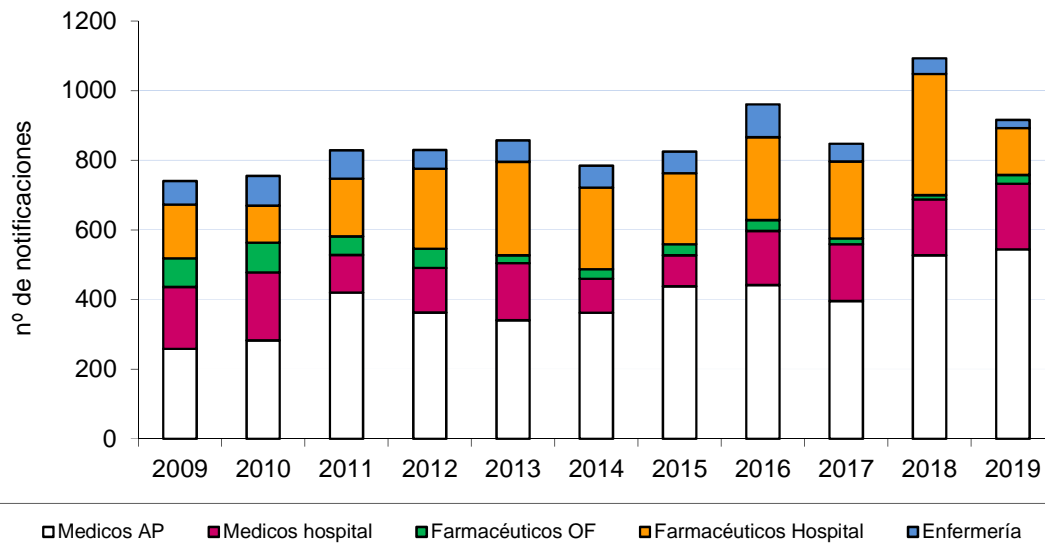
ORIGEN DE LOS CASOS RECIBIDOS DESDE 2016

Profesión	Número de notificaciones n (%)			
	2016	2017	2018	2019
Médicos de Asistencia Primaria	442 (44,5)	396 (45,6)	527 (47,2)	545 (57,9)
Médicos Especialistas	155 (15,6)*	163 (18,8)*	161 (14,4)*	188 (20,0)*
Farmacéuticos de oficina de farmacia	31 (3,1)	17 (2,0)	12 (1,1)	25 (2,7)
Farmacéuticos de atención primaria	2 (0,2)	-	-	-
Farmacéuticos hospitalarios	239 (24,1)**	221 (25,5)**	348 (31,2)**	135 (14,3)
Enfermería	94 (9,5)	51 (5,9)	45(4,0)	23 (2,4)
Ciudadano (notificaRAM)	24 (2,4)	20 (2,3)	20 (1,8)	26 (2,8)
Otros	6 (0,6)	-	3 (0,3)	-
Total	993 (100%)*	868 (100%)*	1116 (100%)*	942 (100%)*

*se incluyen las procedentes de Osatek (34 en 2016, 26 en 2017, 24 en 2018 y 34 en 2019)

**incluyen las procedentes del Servicio de Farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo (157 en 2016, 144 en 2017, 230 en 2018 y 91 en 2019)

***6 TA (en 2016), 5 TA (en 2017), 6 TA (en 2018) y 1 TA (en 2019), 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.

	2015		2016		2017		2018		2019	
	total	nuevos	total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos
Médicos	298	90	326	94	320	113	336	110	304	84
Farmacéuticos	56	18	69	22	61	7	59	11	54	17
Enfermería	18	9	15	5	13	9	13	4	17	11
Total	372	117	408	121	394	129	406	125	375	112

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

Notificaciones	2015	2016	2017	2018	2019
1-2	310	356	317	331	314
3-5	54	55	58	64	55
>6	24	23	20	35	32

Correspondencia

Todos los remitentes de notificaciones recibieron contestación de acuse de recibo, en su mayoría por e-mail. De las notificaciones recibidas, **sólo a 45** (4,8%) se les pidió, por escrito o telefónicamente, información suplementaria (sobre todo identificativa del paciente). Esto no quiere decir que la información codificada e introducida en la base de datos FEDRA fuera exclusivamente la recibida originalmente, sino que en la mayoría de los casos (salvo imposibilidad manifiesta), los técnicos de la Unidad verificaron la información recibida, confirmaron la recogida de las medicaciones en la oficina de farmacia, incorporando

información de los antecedentes del paciente y realizaron, cuando el caso era grave, una síntesis-narración del caso, que se cargó en FEDRA. Esta actividad, singular en el SEFV-H, y cuya carga de trabajo es difícilmente valorable en los indicadores existentes, entendemos aporta un valor añadido a la calidad de las notificaciones que la CAPV incorpora a Eudravigilance.

Además, acompañando al acuse de recibo se envió información adicional a los notificadores en **152** casos (16,1 % de las notificaciones), bien mediante **informes**, en los que se ampliaban datos respecto a las mismas, que son muy valorados por los notificadores, o mediante párrafos adicionales añadidos en los e-mail. Todo lo anterior, si bien supone una sobrecarga de trabajo para los técnicos, se prioriza por su 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 los 941 casos evaluados, en 833 (86,6%) la reacción era conocida, en 94 ocasiones (9,8%) no estaba descrita en la ficha técnica y en 34 (3,5%) era poco conocida, es decir, existían comunicaciones aisladas de la misma en la literatura, en forma generalmente de casos. En la figura 4 se observa la evolución de este indicador a lo largo de los años.

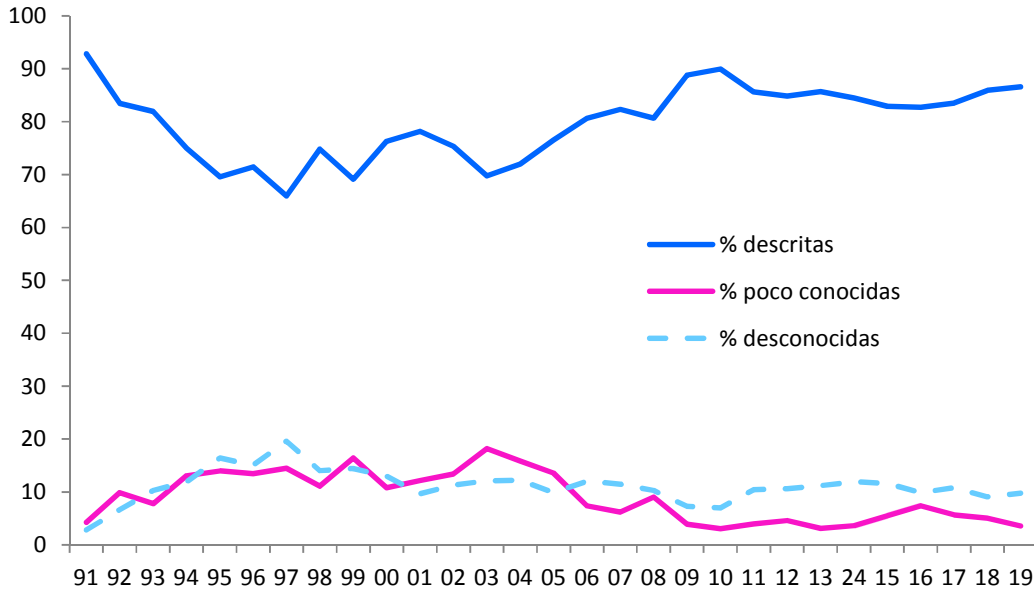


Figura 4. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en los casos notificados por profesionales sanitarios y ciudadanos.

DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD Y SEXO

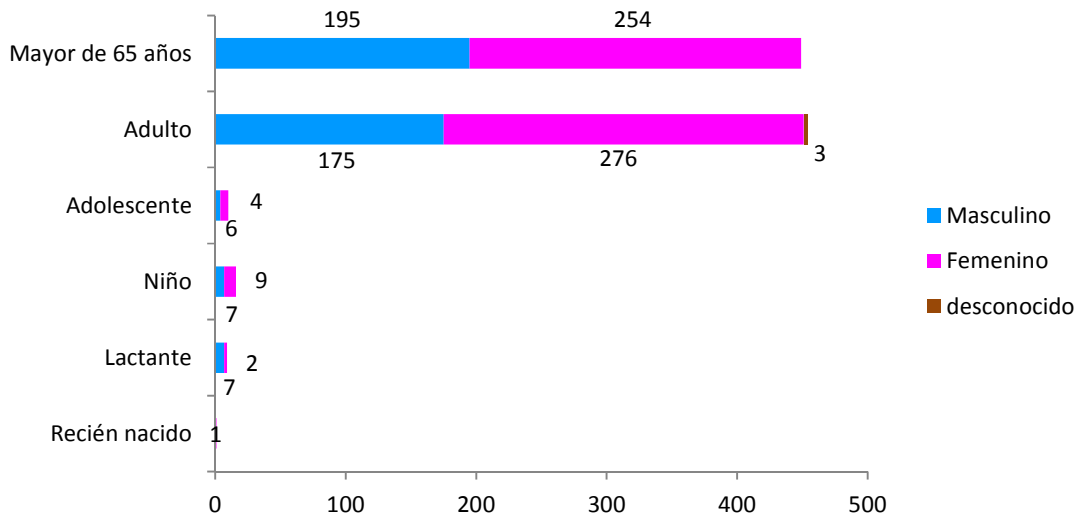
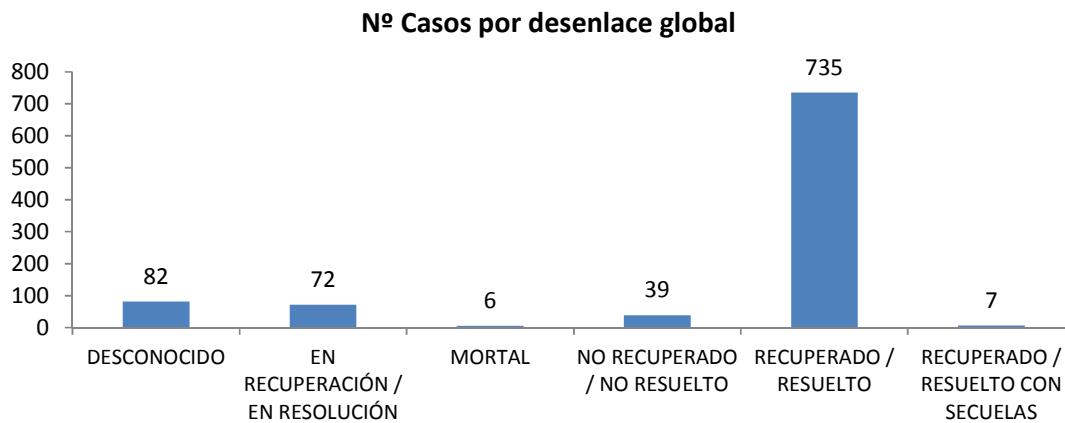


Figura 5. Distribución de las notificaciones del año 2019 por grupo de edad y sexo

DISTRIBUCION POR DESENLACE GLOBAL

La descripción pormenorizada del desenlace en los 941 pacientes fue la siguiente:



En relación a los 6 casos mortales, están bien documentados, lo que permite su evaluación, mediante el algoritmo oficial del Sistema Español de Farmacovigilancia (Aguirre&García, 2016), aunque esta evaluación no prueba o refuta la causalidad o cuantifica la contribución de un medicamento al desarrollo de la reacción adversa: acenocumarol – hemorragia cerebral, enoxaparina – hematoma del músculo recto abdominal/shock hemorrágico, acenocumarol + enoxaparina – hemorragia cerebral, guselkumab – muerte súbita, morfina + gabapentina + venlafaxina – disminución nivel del conciencia/toxicidad por opiáceos, acenocumarol – ictus hemorrágico.

DISTRIBUCION POR GRAVEDAD Y CRITERIO DE GRAVEDAD

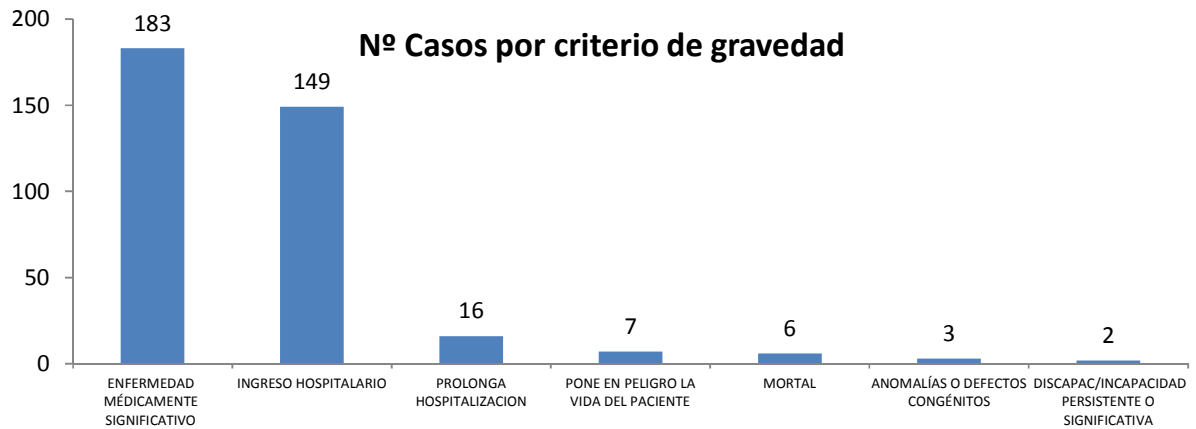
De acuerdo con la clasificación de gravedad de la Unión Europea las reacciones adversas se clasifican en graves* y no-graves:

Grave	362	38,5%
No-grave	579	61,5%

*Es una reacción adversa **grave**, 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:



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:

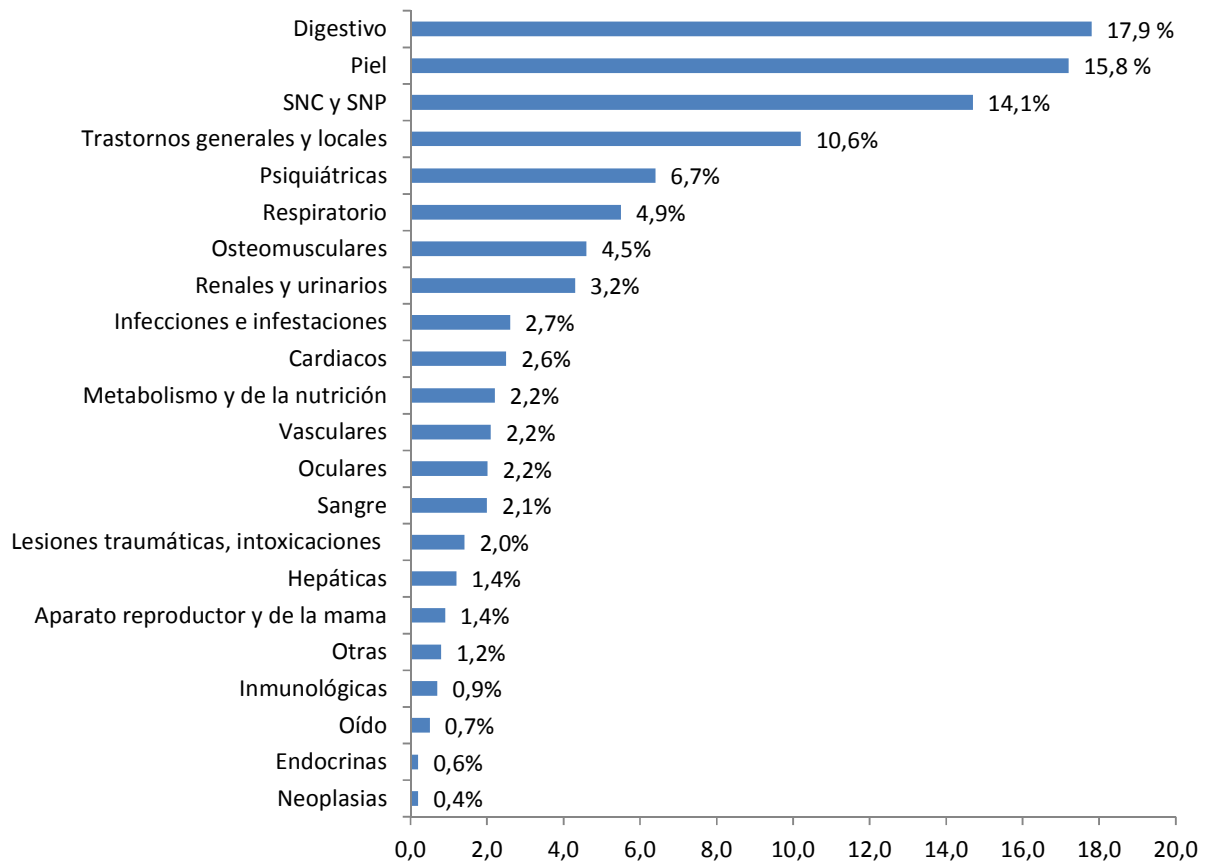


Figura 6. Distribución de las reacciones adversas del año 2019 por sistemas orgánicos, destacándose que cuatro acumulan el mayor número: digestivo, piel, SNC y SNP, y generales

Las 941 notificaciones describían 1.638 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:

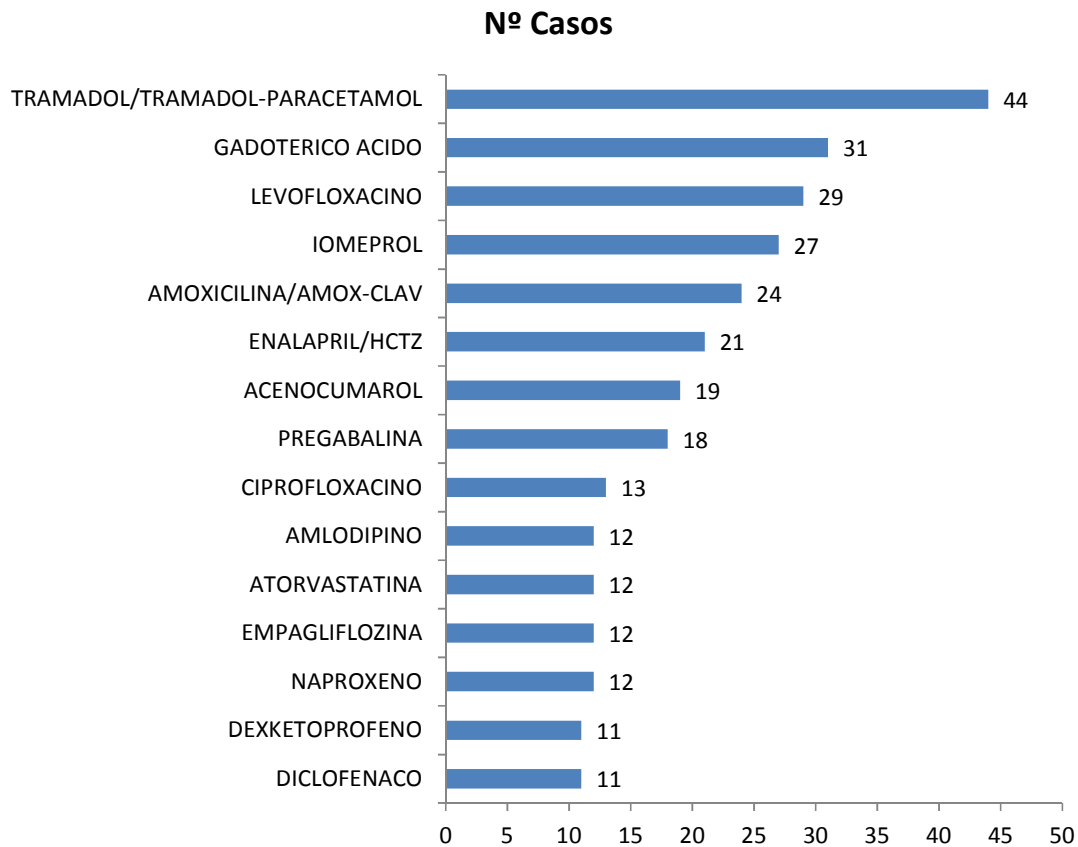
Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT, MedDRA)	Frecuencia
Digestivo	Náuseas y vómitos	82
	Diarrea (excl. infecciosa)	58
	Dolores gastrointestinales y abdominales	31
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad	16
	Síntomas y signos gastrointestinales	13
	Sequedad oral y alteración de la saliva	11
Piel	Prurito	63
	Erupciones, sarpullido y exantemas	51
	Urticarias	49
	Eritema	44
	Angioedema	16
SNC Y SNP	Signos y síntomas neurológicos (mareo, presincope)	71
	Cefaleas	36
	Alteraciones del nivel de conciencia	33
	Parestesias y disestesias	19
	Tembler (excluido congénito)	15
	Hemorragias del SNC y accidentes cerebrovasculares	12
Trastornos generales y locales	Trastornos asténicos	52
	Edema	26
	Reacciones en la zona de inyección	21
	Sensaciones y percepciones subjetivas	14
	Dolor y molestias	13
	Trastornos febriles	12
Psiquiátricas	Síntomas de ansiedad	35
	Confusión y desorientación	20
	Alucinaciones (excluidas las relacionadas con el sueño)	12
	Alteraciones del inicio y mantenimiento del sueño	10
Respiratorio	Anormalidades de la respiración (disnea, depresión respiratoria)	25
	Tos y síntomas asociados	21
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	21
	Trastornos nasales	7
	Síntomas y signos del tracto respiratorio bajo	4
Musculo-esqueléticos	Dolores musculares	17
	Trastornos tendinosos	12
	Dolor y molestias musculo-esqueléticas y del tejido conectivo	9
	Artralgia	9
	Rigidez muscular	7

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT)	Frecuencia
Renales y urinarios	Síntomas vesicales y uretrales (retención urinaria, incontinencia urinaria, disuria)	28
	Insuficiencia y deterioro renales	25
	Anormalidades de la orina (hematuria, hiperoxaluria, cromaturia)	6
	Síntomas y signos del tracto urinario (poliuria, nicturia)	6
Infecciones e infestaciones	Infecciones pulmonares y del tracto respiratorio inferior	5
	Infecciones por Cándida	5
	Infecciones por virus del herpes	4
	Infecciones del tracto urinario	3
Cardiovascular	Trastornos de la frecuencia y ritmo (taquicardia, bradicardia)	18
	Síntomas y signos cardiacos NCOC (palpitaciones)	12
	Arritmias ventriculares y parada cardiaca	4
	Alteraciones isquémicas de las coronarias	5
Nutrición y metabolismo	Hiponatremia	9
	Hiperpotasemia	6
	Trastornos del metabolismo del calcio	4
	Trastornos del apetito	4
Oculares	Trastornos oculares (edema periorbitario, dolor ocular)	9
	Edema palpebral	8
	Hiperemia ocular, prurito en el ojo	4
	Visión borrosa	4
Sangre	Neutropenias	8
	Anemias	6
	Leucopenias	5
	Trombocitopenias	4



MEDICAMENTOS NOTIFICADOS

Se han notificado un total de 4.349 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 1.023 como sospechosos de estar asociados con las reacciones adversas. De ellos, los principios activos más frecuentes en las notificaciones fueron los siguientes:

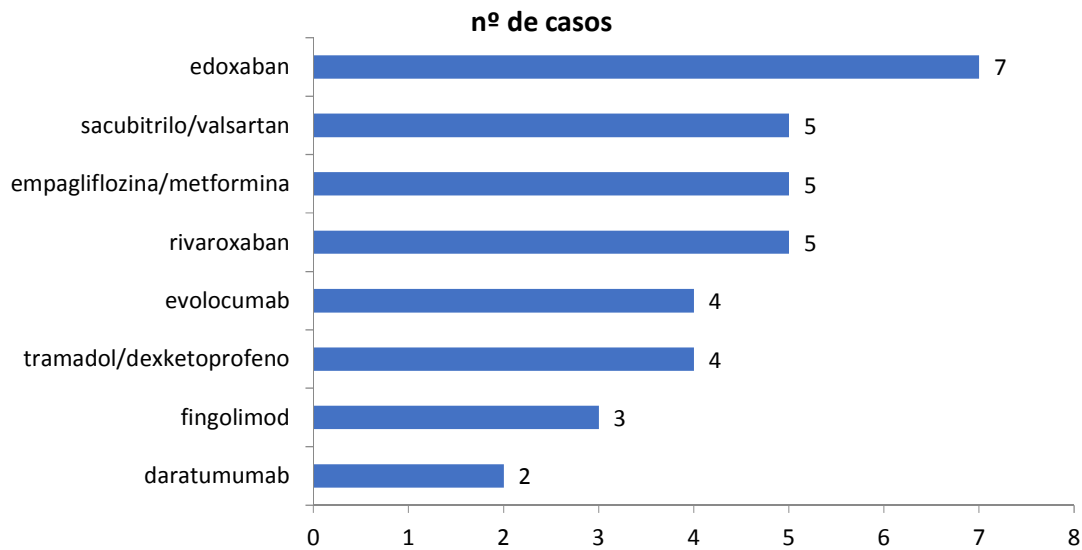


De acuerdo con la clasificación anatómica de especialidades farmacéuticas (ATC), ordenada por frecuencias, los medicamentos sospechosos fueron:

GRUPO TERAPEUTICO	nº	%
Nervioso (N)	214	20,92
Psicofármacos (N05, N06, N07)	83	
Antiepilépticos (N03)	31	
Analgésicos y antimigrañosos (N02)	87	
Antiparkinsonianos (N04)	1	
Anestésicos (N01)	12	
Antiinfecciosos y vacunas (J)	176	17,20
Vacunas (J07)	31	
Antineoplásicos (L)	83	8,11
Inmunosupresores (L04)	39	
Aparato Cardiovascular (C)	138	13,49
Hipolipemiantes (C10)	29	
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	61	5,96
Aparato digestivo (A)	87	8,50
Agentes diagnósticos (V08)	73	7,14
Aparato genitourinario (G)	30	2,93
Antiinflamatorios y antirreumáticos (M)	79	7,72
Aparato respiratorio (R)	42	4,11
Hormonas (H)	19	1,86
Dermatológicos (D)	9	0,88
Organos de los sentidos (S)	7	0,68
Antiprotozoos, antipalúdicos (P)	2	0,20
Otros	3	0,29
Total	1023	100

MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL (▼)

En 66 casos (7%) había medicamentos sujetos a seguimiento adicional. Los medicamentos sometidos a seguimiento adicional son aquellos que contienen nuevos principios activos autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011, los medicamentos biológicos autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011, los medicamentos que se han autorizado de forma condicional o bajo circunstancias excepcionales y aquéllos para los que se requieren estudios adicionales sobre su seguridad. Los más frecuentes fueron:



CASOS ALERTANTES

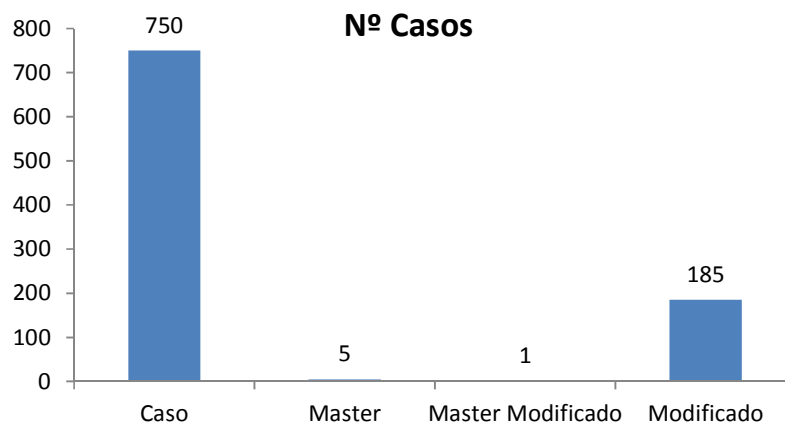
Se consideran casos alertantes aquellos que cumplen alguna de las siguientes características:

- Caso GRAVE y [en el algoritmo de causalidad, de al menos uno de los fármacos sospechosos, (1 o 3) haya un conocimiento previo 3 (RAM desconocida) y causa alternativa 2, 3 o 4].
- Fármacos con triángulo negro que tengan sospecha 1 o 3 y que en el algoritmo de causalidad tengan conocimiento previo 2 o 3 (poco o nada conocido).

De los 941 casos evaluados, 50 (5,31%) casos fueron casos alertantes.

DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE CUALIFICACION DE LOS CASOS

De los 941 casos evaluados, 750 fueron casos nuevos, 185 casos modificados, 5 casos master (duplicados de casos que se tuvieron que unificar) y 1 caso master modificado.



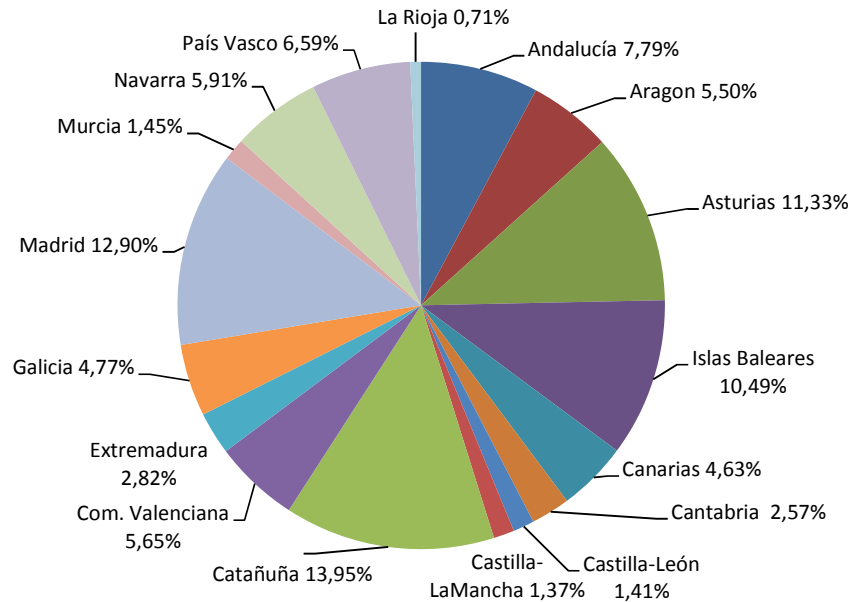
NUMERO DE SEGUIMIENTOS DE CADA CASO

De los 941 casos evaluados, 796 (84,6%) no precisaron seguimiento, 143 casos necesitaron 1 seguimiento, 1 caso 2 seguimientos y 1 caso 4 seguimientos.

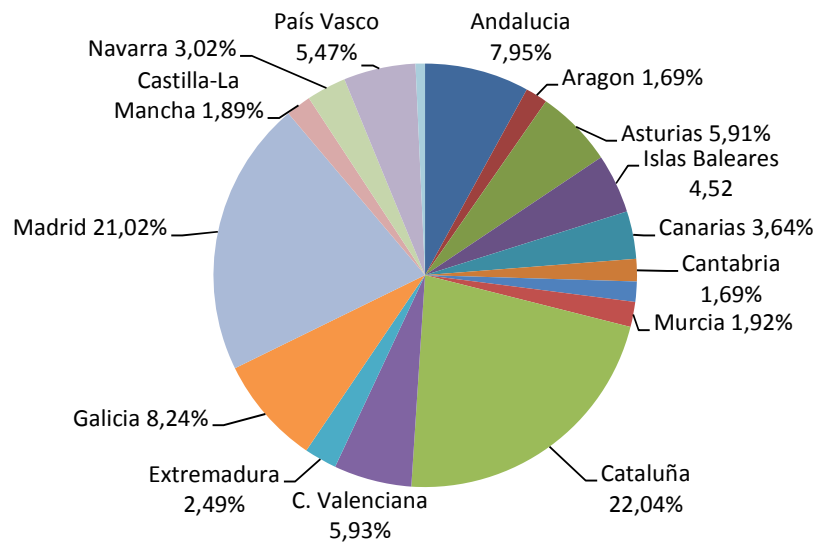
Para interpretar adecuadamente este dato conviene señalar que la política de la Unidad de Farmacovigilancia (salvo excepciones) es la de cargar cada caso cuando se dispone de toda la información, evitando las sucesivas incorporaciones de información (seguimiento), lo que explicaría el alto % de casos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

CONTRIBUCION DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA AL SEFV-H

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco contribuyó al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) en 2019 con el 6,59% de los casos de profesionales sanitarios.



En relación con los casos graves, la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco contribuyó al SEFV-H con el 5,47%.



4. INCIDENTES CON PRODUCTOS SANITARIOS

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco está designada por la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco como punto de contacto para la recepción de incidentes con productos sanitarios, producidos en la Comunidad Autónoma. En razón de dicha designación, la Unidad recibe incidentes, que debe transmitir a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), División de Productos Sanitarios. Estos incidentes tienen un Formulario propio de notificación, uno por cada afectado, que deben rellenar los notificadores, para lo que se les facilita el Formulario. No obstante, en muchos casos, eran los propios técnicos de la Unidad quienes los rellenaban, con la información facilitada por los profesionales en otros formatos. Tanto en un caso (rellenado por el profesional) como en el otro (pre-rellenado por los técnicos), tras la conformidad del profesional en los datos, el incidente era remitido por e-mail (psvigilancia@aemps.es) a la División de Productos Sanitarios de la AEMPS.

En 2019 la División de Productos Sanitarios de la AEMPS ha cambiado el Formulario (Word) por un Formulario en red, por lo que desde entonces la labor de la Unidad consiste en: por una parte reconducir al notificador hacia la red, por otra, validar las notificaciones cargadas, que la AEMPS comunica a la Unidad corresponden a la CAPV y en algunos casos, en que el incidente se recibe mediante otro tipo de procedimiento o formularios (Alertas en Osabide por ejemplo), transferir la información al formulario.

Durante 2019 la Unidad de Farmacovigilancia recibió 43 incidentes con productos sanitarios. De ellos 10 se refirieron a Essure® (implante contraceptivo), 3 incidentes con prótesis mamaria, 1 mascarilla de anestesia, 1 incidente con el sensor para control de glucosa intersticial, 1 incidente con aguja pluma insulina y 27 incidentes de microburbujas de silicona, asociados con las microjeringas utilizadas en la inyección intravítrea de medicamentos antiangiogénicos (todos ellos del mismo hospital).

Todos los incidentes fueron comunicados a la División de Productos Sanitarios de la AEMPS, detallándose los mismos en la Tabla 6.

Tabla 6. Incidentes con productos sanitarios notificados a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco en 2019

CENTRO	TIPO PRODUCTO	NOMBRE	FECHA
H ALTO DEBA	CONTRACEPTIVO INTRATUBARICO	ESSURE	08/01/2019
HU GALDAKAO-USANSOLO	CONTRACEPTIVO INTRATUBARICO	ESSURE	05/02/2019
HU GALDAKAO-USANSOLO	CONTRACEPTIVO INTRATUBARICO	ESSURE	17/03/2019
OSI BIDASOA	CONTRACEPTIVO INTRATUBARICO	ESSURE	18/02/2019
OSI BIDASOA	CONTRACEPTIVO INTRATUBARICO	ESSURE	18/02/2019
OSI BIDASOA	CONTRACEPTIVO INTRATUBARICO	ESSURE	18/02/2019
OSI BIDASOA	CONTRACEPTIVO INTRATUBARICO	ESSURE	18/02/2019
OSI BIDASOA	CONTRACEPTIVO INTRATUBARICO	ESSURE	18/02/2019
OSI BIDASOA	CONTRACEPTIVO INTRATUBARICO	ESSURE	18/02/2019
HU CRUCES	CONTRACEPTIVO INTRATUBARICO	ESSURE	31/12/2019
ONKOLOGIKOA	PROTESIS MAMARIA	PROTESIS ALLERGAN	19/02/2019
CS OIARTZUN	PROTESIS MAMARIA	PROTESIS ALLERGAN	22/03/2019
HU GALDAKAO-USANSOLO	PROTESIS MAMARIA	PERTHESE REF. TX 260 CC	27/05/2019
H SANTIAGO	MASCARILLA DE ANESTESIA Nº 3	ECONOMY, MASCARILLA DE ANESTESIA.	29/08/2019
PACIENTE	SENSOR PARA CONTROL DE GLUCOSA INTERSTICIAL	FREESTYLE LIBRE	30/09/2019
H ZUMARRAGA	AGUJA PLUMA INSULINA	NOVOFINE AUTOCOVER 30G	03/10/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		15/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		15/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		23/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		23/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		23/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		23/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		23/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		23/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		29/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		29/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		29/04/2019

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

H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		29/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		29/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		29/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		29/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		29/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		29/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		29/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		29/04/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		02/05/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		14/05/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		14/05/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		15/05/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		15/05/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		15/05/2019
H SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		15/05/2019
H. SANTIAGO	JERINGA INSULINA BD SAFETY 0,3ML CON AGUJA SEGURIDAD 31G 8MM.		27/06/2019

5. Consultas telefónicas

Tal y como se señalaba en la introducción de esta Memoria, una de las actividades de la Unidad consiste en la atención de consultas realizadas, frecuentemente a través del teléfono o mediante e-mail. Durante el año se han realizado 63 consultas a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla siguiente se recoge el nº de consultas a lo largo de los últimos 10 años:

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Consultas	98	95	119	71	89	62	61	66	71	56	63

En cuanto al tipo de profesional que realizó la consulta:

Farmacéuticos	24	38%
Médicos	33	52%
Otros profesionales sanitarios	6	10%

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	28	44%
Farmacoterapia	25	40%
Otros	10	16%

La procedencia de las consultas telefónicas fue la siguiente:

Bizkaia	35	55%
Araba	13	21%
Gipuzkoa	13	21%
Otros	2	3%

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

6.- Producción científica

Artículos en revistas. Anexo III

Aguirre C, García M. Respuesta a: Sobre la seguridad de las formulaciones de hierro intravenoso. Med Clin (Barc) 2019;52(5):203-206. Factor de impacto JCR (2018): 1,277.

Comunicaciones a Congresos. Anexo IV

Manita P, Lertxundi U, Palacios I, Cardenas M, **García M, Aguirre C.** Severe hypersensitivity reactions associated with iron (iii) isomaltoside and carboxymaltose. Analysis of Eudravigilance database. Abstracts of the 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT), 29 June – 2 July 2019, Stockholm, Sweden. Eur J Clin Pharmacol 2019; 75(Suppl 1):S102-S103

Lindner N, Hervelle I, Portes Cruz JM, Lertxundi U, Hernandez R, **García M, Aguirre C.** Clozapine and myoclonus: Sistematic analysis of the European Pharmacovigilance database (Eudravigilance). Abstracts of the Summer Meeting of the British Association for Psychopharmacology, 14 – 17 July 2019, Manchester, UK. J Psychopharmacol 2019; 33(8):A67

ANEXOS

ANEXO I
Descripción de los casos procedentes de la
industria farmacéutica

DESCRIPCION DE LOS CASOS DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Durante el año 2019, se han cargado en EudraVigilance 954 casos de la Industria Farmacéutica y 7 casos de MLM, procedentes del País Vasco. De los 945 casos, 354 son casos espontáneos y 406 son casos procedentes de estudios (figura 1).

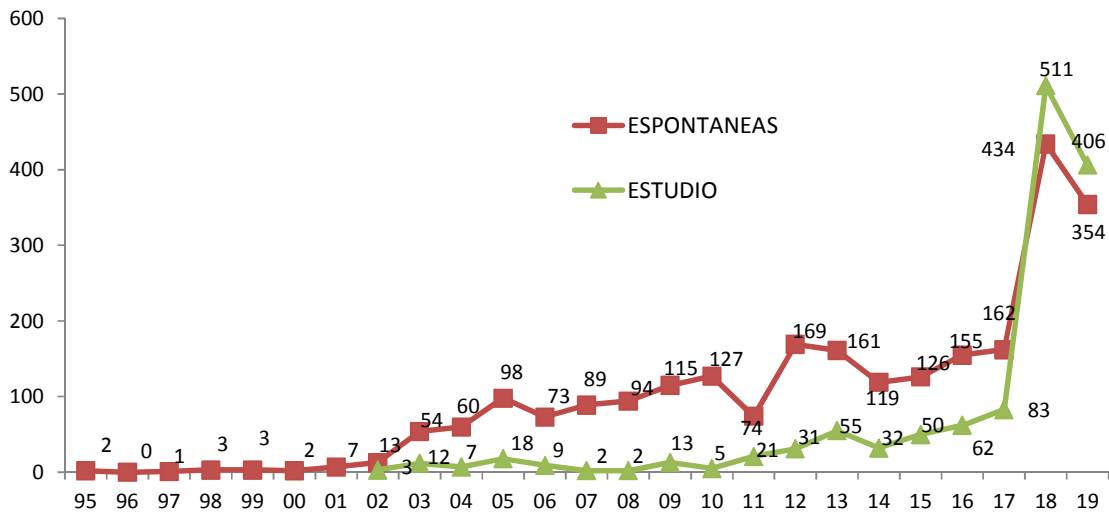


Figura 1. Evolución del número de casos (espontáneos y de estudios) recibidos de la industria farmacéutica en la base de datos FEDRA por año.

Número de seguimientos

Nº Casos

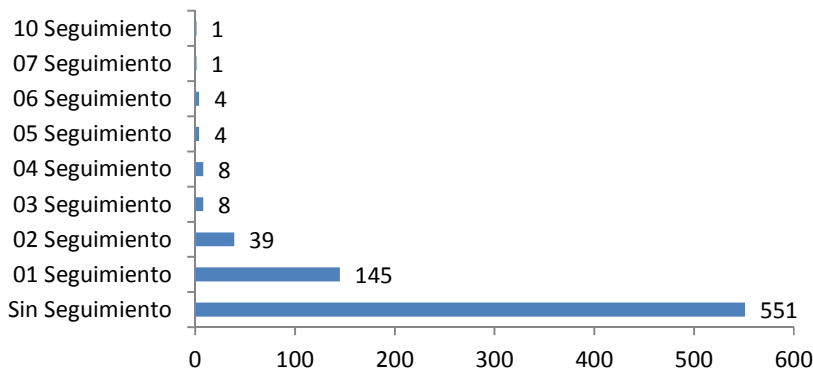


Figura 2. Número casos por número de seguimientos

➤ **Contribución al SEFV-H**

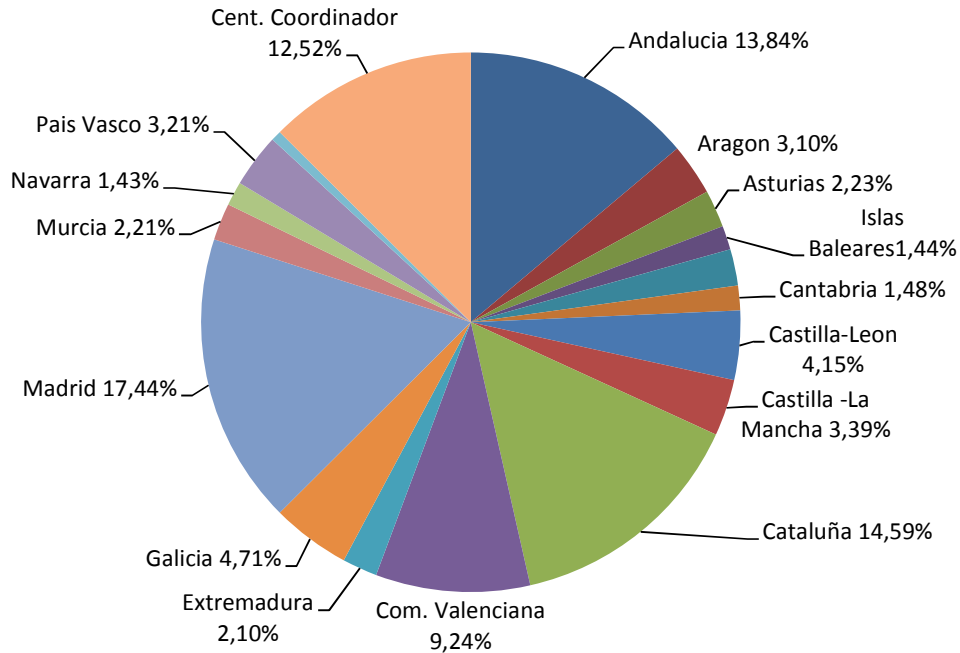


Figura 3. Contribución de cada Comunidad Autónoma en los casos procedentes de la Industria o MLM

➤ **Tipo de Notificador**

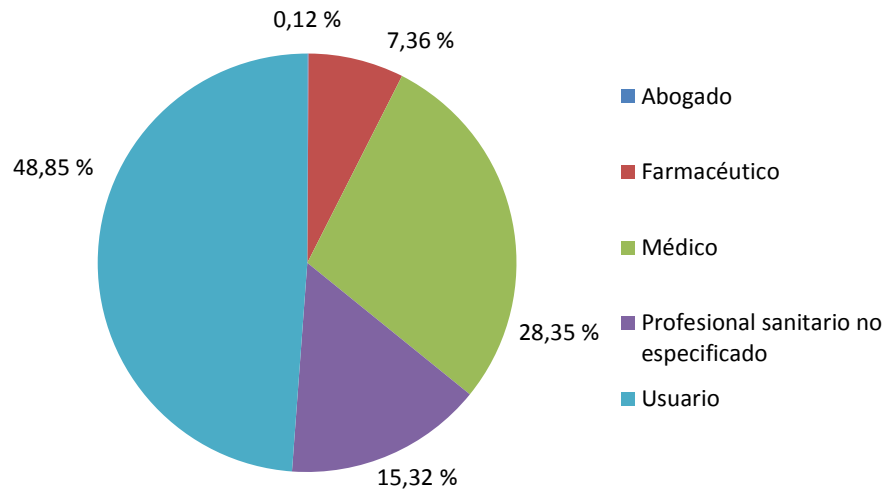


Figura 4. Porcentaje de casos por Tipo de notificador

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

De los 761 casos, 745 fueron casos automáticos y 16 casos máster automático

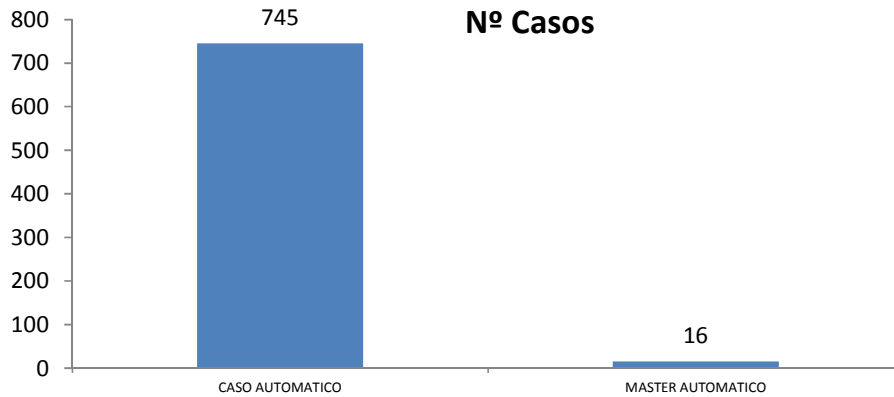


Figura 5. Distribución de los casos por tipo de cualificación

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

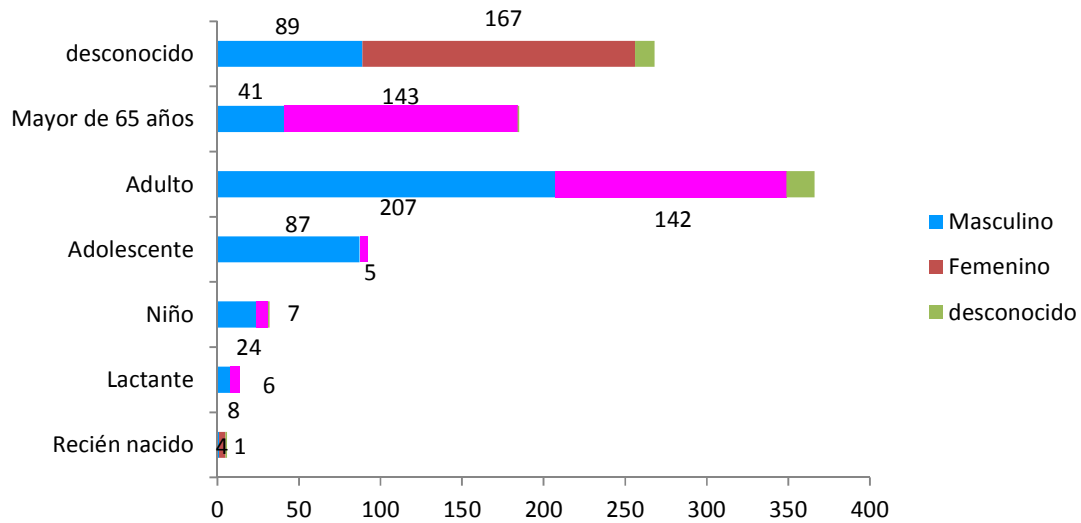


Figura 6. Distribución de los casos por grupo de edad y sexo

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

De los 761 casos, 235 (30,88%) fueron graves y 526 (69,12%) no graves.

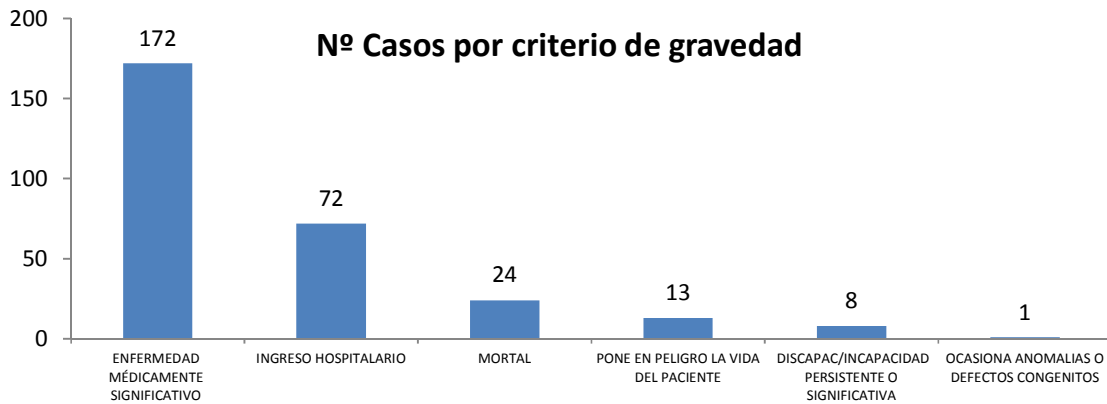


Figura 7. Número de casos por criterio de gravedad

➤ **Casos por desenlace global**

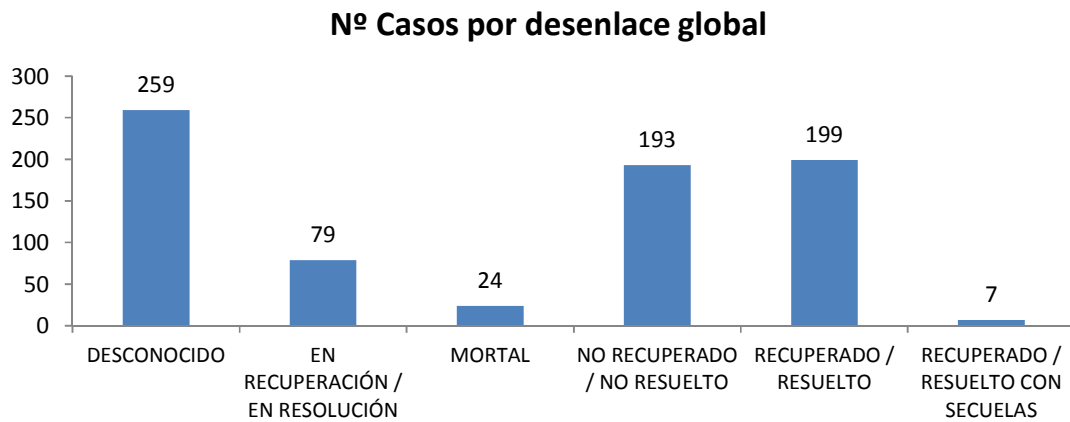


Figura 8. Distribución de los casos por desenlace global

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

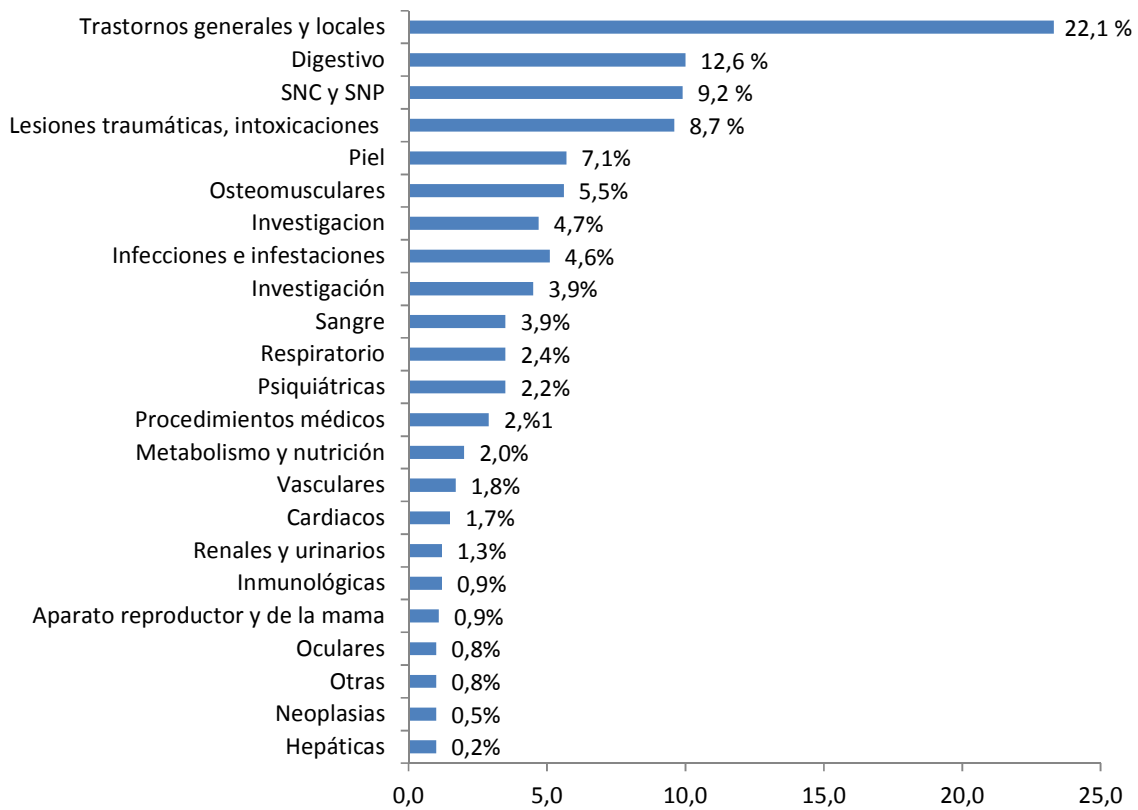


Figura 9. Distribución de las RAM de los casos de la Industria Farmacéutica por órgano.

ANEXO II
Boletines de Farmacovigilancia

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 47

BULETINA

Berrogeita zazpigarren zenbakia. 2019ko uztaila. EAEko Farmakozaintetako Unitatea

AURKIBIDEA

1. SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

- SAKUBITRILO/BALSARTAN ETA BENTRIKULU-ARRITMIAK. LOTURA BERRI BAT?
- GABAPENTINOIDEA ETA ABUSUA

2. MEDIKAMENTUEN AURKAKO ERREAKZIOEN SUSMOAK ANTZEMAN DIREN KASUEI BURUZKO INFORMAZIOA ESKURATZEA

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

SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

SAKUBITRILO/BALSARTAN ETA BENTRIKULU-ARRITMIAK. LOTURA BERRI BAT?

Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintetako Unitateak sakubitrilo/balsartan bidez tratatutako arritmia bentrikularreko bi kasu jaso ditu (bata, krisi arritmikoa, takikardia bentrikularrarekin; bestea, takikardia bentrikularrak eragindako sinkopea).

1. kasua: 78 urteko gizon bat. Kardiopatia iskemikoaren aurrekariak ditu, % 35eko EBEF dauka, eta desfibriladore automatiko ezargarria (DAE), 2005. urtean izandako takikardia bentrikular monomorfo iraunkor baten ondorioz. Horren ostean, 2008an eta 2017ko urtarrilean, ospitaleratu egin zuten krisi arritmikoen ondorioz, eta hainbat ablazio egin zizkioten. Ohiko tratamendua: sakubitrilo/balsartan (Entresto®) 49/51 mg/12 h, pantoprazol 20 mg/24 h, Seguril® 20 mg/24 h, Inspra® 25 mg/24 h, Emconcor Cor® 5 mg/24 h, atorbastatina 80 mg/24 h, Zyloric® 300 mg/24 h, Foster Nexthaler® 100/6 mcg 1 inhalazio/12 h, Sintrom® 4 mg/spl, Colchimax® 0,5/5 mg/8 h. 2019ko martxoaren 14an, sakubitrilo/balsartanekin tratamendua hasi eta 14 egunera, abiarazle argirik ez zuen krisi arritmikoagatik ospitaleratu zuten, eta hainbat takikardia bentrikular pairatu zituen, eta kanpoko desfibriladore bat behar izan zuen. Amiodarona ematen hasi zitzaion, zain barnetik, eta, ondoren, ahoz. Horren ostean, ez du izan takikardia bentrikularreko beste gertakaririk. Alta eman ondoren, sakubitrilo/balsartan hartzen jarraitu zuen.

2. kasua: 63 urteko gizon bat. Miokardiopatia kongestiboaren aurrekariak ditu, ezker-bentrikuluko disfunzio sistoliko moderatularria (% 36ko EBEF). 2018ko abenduan, takikardia bentrikular monomorfo iraunkorreko gertakari bat izan zuen, eta era automugatu arindu zen. Ohiko tratamendua: Inspra® 25 mg/24h, Emconcor cor® 7,5 mg/24h, sacubitrilo/valsartan 49/51 mg/12h, bromazepam 1,5 mg/24h, Sintrom® spl. 2019ko apirilaren 25ean, sakubitrilo/balsartanekin tratamendua hasi eta 15 egunera, sinkopea eragin zion

takikardia bentrikular monomorfo iraunkoragatik ospitaleratu zuten, eta erabaki zen kardiobertsioa baliatzea, eraginkorra baita. 2019ko maiatzaren 1ean, takikardia bentrikular monomorfo iraunkorreko beste gertakari bat izan zuen, 7 minutu ingurukoa eta asintomatikoa, eta amiodaronarekin hasi zuen tratamendua, zain barnetik. 2019ko maiatzaren 2an, DAE jarri zitzaion. 2019ko maiatzaren 3an, alta eman zitzaion. Iritzi diagnostikoa: sinkopea eragin duen takikardia bentrikular monomorfoa, His-en balaren ezkerreko adarraren eta eskuineko adarraren blokeoarekin. Alta eman ondoren, sakubitrilo/balsartan hartzen jarraitu zuen.

Iruzkina

Bihotz-gutxiegitasunaren (BG) prebalentzia % 1-2 artekoa da herrialde garatuetan, eta % 10etik gorakoa, 70 urte edo gehiagoko pertsonen kasuan (1).

2015ean, sakubitrilo/balsartan onartu zen, sakubitrilo profarmakoaren (LBQ657 metabolito aktiboa, neprilisinaren edo endopeptidasa neutroaren inhibitzailea) eta AHB II (balsartan) baten arteko nahasketa, dosi finkoetan. Paziente helduentzat preskribatzen da, bihotz-gutxiegitasun kroniko sintomatikoa ezkerreko bentrikuluaren eiekzio-frakzio mugatuarekin tratatzeko (BG-EFm) (2).

Ekintza-mekanismoa: Peptido natriuretikoaren sistema bihotz-gutxiegitasuna duten pazienteekin aktibatzen da, eta epe luzerako ondorioak eragiten dituzte, honako hauek murriztuta: tonu baskularra, hipertrofia, fibrosi kardiakoa eta sodioa atxikitzea. Sakubitrilok neprilisina inhibitzen du, peptido natriuretiko horiek degradatzeaz arduratzen den entzima, hain zuzen. Baina angiotentsina II ere neprilisinaren substratua da, eta soilik neprilisina inhibituko balitz, an-

giotentsina II areagotzea eragingo luke, eta hori bihotz-gutxiegitasuna garatu eta areagotzeko bitartekari garrantzitsu bat da (3). Hori dela eta, neprilisina inhibitzearen ondorio onuragarria soilik aldi berean renina-angiotentsina-adosterona sistema inhibitzen bada aprobeitza daiteke. Horregatik ematen dira batera sakubitrilo eta balsartan (dosi finkotan elkartuta).

Sakubitrilo/balsartanen eraginkortasuna PARADIGM-HF saiakuntzan ebaluatu zen (4). Saiakuntza zentro anitzekoa zen, itsu bikoitza, ausazkotua, sakubitrilo/balsartan eta enalapril aldertzekoa, bihotz-gutxiegitasun kronikoa duten eta AEBIrekin edo AHB II batekin eta beta-blokeatzaileekin tratamenduan zeuden pazienteengan. Pazienteak sintomak izan behar zituen (New York Heart Association elkartearen II-IV sailkapena), eta $BG-EFm \leq \% 40$ (ondoren $\leq \% 35$ izatea eskatzen zen). Enalaprilorekin alderatuz gero, sakubitrilo/balsartanek $\% 4,7$ murriztu zuen heriotza kardiobaskularren arrisku absolutua nahiz BGk okerrera egitearen ondoriozko ospitaleratzea, eta tratatu behar den kopurua 21 da ($\% 95$ eko BG, 15-31). Saiakuntza behar baino lehen eten zen, batez besteko 27 hilabeteko jarraipen baten ostean, sakubitrilo/balsartanen onuragatik.

Espainiako Kardiologia Elkartearen gidaren azken berrikuspean, laugarren mailan dago sakubitrilo/balsartan, $BG-EFm (\leq \% 35)$ sintomatikoa duten –alde batera utzita AEBIren gehieneko dosi toleratuekin (edo AHB II, intolerantziaren edo kontraindikazioaren kasuan), beta-blokeatzaileekin eta adosteronaren antagonistekin egindako tratamendua– eta peptido natriuretiko zerebralaren maila plasmatico altua daukaten pazienteentzat (1,3).

Sakubitrilo/balsartanekin tratatutako arritmia bentrikularrak (takikardia bentrikularra eta fibrilazio bentrikularra) ez daude azalduta Micromedex® eta UpToDate® datu-baseetako fitxa teknikoetan.

PubMed datu-basean *sacubitril and ventricular arrhythmia* bilatuta, hiru argitalpen aurkitu dira (13 kasu Gregorio Marañón Ospitaleko Kardiologia Zerbitzuan, Espainian; eta kasu 1 Memorial Ankara Ospitalean, Turkian) (5, 6, 7). Kasu guztiak gizonetakoak ziren; erdiak baino gehiagok kardiopatia iskemikoaren aurrekariak zituen, baita DAE bat ere. Erdiak arritmia bentrikularren aurrekariak zituzten, baina guztiak egonkor zeuden saiakuntza egin aurreko 6 hilabeteetan. Paziente guztien kasuan, batean izan ezik, kendu egin zen sakubitrilo/balsartan. 14 kasuetatik 9k ez zuten arritmia bentrikularreko gertakirik izan (ez dago gainerakoen inguruko informaziorik). Ez zen arritmiaren eragile posiblerik aurkitu paziente batean ere, saiakuntzaren aurretik hemodinamikoki egonkor baitzeuden. Ez zeukaten, ezta ere, alterazio elektrolitikorik.

Bestalde, bi baheketa-ikerketatan ikusi da sakubitrilo/balsartanek arritmia bentrikularrak murrizten dituela lehendik AEBIrekin edo AHB II-rekin tratatu diren, $\leq \% 35$ eko EBEF duten eta DAE urrutiko monitorizazioarekin daukaten pazienteengan. Lehenengo ikerketan (8), 120 paziente barne hartu ziren, eta, guztira, 18 hilabetez egin zen baheketa. Lehen 9 hilabeteetan, pazienteek ramiprilu hartu zuten (eta, ez bazuten ramiprilu toleratzen, balsartan), baita beta-blokeatzaileak eta aldosteronaren antagonistak ere. Ondoren, paziente guztiei, sakubitrilo/balsartan jarri zitzaizkien ramipriloren (edo balsartan) orde, eta horrekin jarraitu zuten 9 hilabete gehiagoz. Ramiprilorekin (edo balsartanekin) alderatuta, sakubitrilo/balsartanek na-

barmen murriztu zuen takikardia bentrikularreko gertakarien kopurua ($5,4 \pm 0,5$ vs $15 \pm 1,7$, $p < 0,002$), eta hori DAEn taldak zuzen bat izan zuten pazienteen kopuruaren murrizketarekin lotu zen [$n=1$ ($\% 0,8$) vs $n = 8$ ($\% 6,7$), $p < 0,02$].

Bigarren ikerketan (9), 151 paziente barne hartu ziren, eta, batez beste, 364 egunez egin zen jarraipena. Paziente guztiei kendu zitzaizkien AEBI edo AHB II, eta sakubitrilo/balsartan jarri. Sakubitrilo/balsartanekin egindako aurretratamenduan zehar, arritmia bentrikularreko gertakariak (takikardia bentrikularra eta fibrilazio bentrikularra) 51 izan ziren, eta tratamenduaren ostean, 14 ($p < 0,001$). Horrez gain, DAEn esku-hartze egokia izan zuten pazienteen kopurua nabarmen murriztu zen (aurretratamendua $n = 16$ vs post-tratamendua $n = 6$; $p = 0,007$).

Arritmia bentrikularreko kasuen jakinarazpenak EMAko farmakozainketaren datu-baseetan (EudraVigilance). 2019ko maiatzaren 10ean, sakubitrilo/balsartanen ondoriozko kontrako erreakzio-susmoen 9.159 kasu zeuden, eta horietatik 148 arritmia bentrikularrak ziren (1. taula). 148 kasuetatik, 108 ($\% 72,9$) gizonetakoak dira. Batez besteko adina 66,5 urte da (± 10). 125 kasutan ($\% 84,4$), sakubitrilo/balsartan da susmoa sortzen duen sendagai bakarra. Zera egin zen sakubitrilo/balsartanekin: kendu ($\% 30,4$), dosia ez aldatu ($\% 17,6$), informaziorik ez zegoen ($\% 42,5$). 148 pazientetatik, 116ren aurrekariak buruzko informazioa zegoen, eta horietatik 36k ($\% 31$) arritmia bentrikularren aurrekariak zituzten, 40k ($\% 34,4$) kardiomiopatia iskemikoaren aurrekariak, eta 37k ($\% 31,9$) DAE bat. Soilik 46 kasutan kalkula daiteke latentsia-mediana (52 egun). Bestalde, desproporzionaltasun-analisiak [reporting odds ratio (ROR)] seinale bat erakusten du sakubitrilo/balsartanekiko esposizioaren eta arritmia bentrikularren artean; hau da, arritmia bentrikularrak maizago jakinarazten dira sakubitrilo/balsartanekin tratatzen badira (1. taula).

Ondorioa. Nahiz eta zenbait pazienteek –bai argitaratu diren kasuak bai EudraVigilancen bildutakoak– arrisku basal arritmiko handia izan (gizonak, kardiopatia iskemikoaren edo arritmia bentrikularren aurrekariarekin), sakubitrilo/balsartanek, hasieran, arritmia eragin lezake.

1. taula. Sakubitrilo/balsartanekin jakinarazi diren arritmia bentrikularreko kasuak eta ROR*, EudraVigilancen

ITren erreakzioa	Kasu kopurua	ROR* (% 95eko BG)
Takikardia bentrikularra	78	7,01 (5,60-8,76)
Fibrilazio bentrikularra	40	4,69 (3,44-6,41)
Arritmia bentrikularra	20	9,82 (6,32-15,28)
Estrastrole bentrikularrak	17	2,38 (1,47-3,83)
Takiarritmia bentrikularra	3	23,66 (7,48-74,80)

*ROR Reporting Odds Ratio.

1. 2016ko ESC-ren gida, bihotz-gutxiegitasun akutuen eta kronikoaren diagnostikoari eta tratamenduari buruzkoa. Bihotz-gutxiegitasun akutuen eta kronikoaren diagnostikoari eta tratamenduari buruzko Europako Kardiologia Elkarte (ESC) lantaldea. Rev Esp Cardiol. 2016;69:1167.e1-e85

2. Entresto® sendagaiaren fitxa teknikoak, hemen eskuragarri: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151058001/FT_1151058001.html.pdf

3. IT-Entresto/V1/27102016 irizti terapeutikoaren txostena. AEMPS-en web-orrialdean eskuragarri: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi_cardiaca.pdf

4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004.

5. Vicent L, Juárez M, Martín I, García J, González-Saldívar H, Bruña V, Devesa C, Sousa-Casasnovas I, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Ventricular Arrhythmic Storm after Initiating Sacubitril/Valsartan. Cardiology. 2018;139(2):119-123

6. Okutucu S, Oto A. Electrical Storm after Initiating Sacubitril/Valsartan: Arrhythmic Paradox. Cardiology. 2019;142(1):24-25.

7. Vicent L, Juárez M, Bruña V, Devesa C, Sousa-Casasnovas I, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Clinical Profile and Ventricular Arrhythmias after Sacubitril/Valsartan Initiation. Cardiology. 2019;142(1):26-27

8. de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, Centurión Inda R, Martín-Langerwerf DA, Sangio AD, Chochowski P, Casasnovas P, Blazquez JC, Almendral J. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. Heart Rhythm. 2018;15(3):395-402.

9. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, Van Herendaal H, Vercammen J, Ceysens W, Luwel E, Dupont M, Mullens W. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction Clin Res Cardiol. 2019ko otsailak 20. DOI: 10.1007/s00392-019-01440-

Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitatean pregabalinarekin lotutako abusu-kasu bat jaso da.

Kasua: 27 urteko gizona. Drogak kontsumitu ditu 15 urte zituenetik; nagusiki, kokaina eta kalamua. Duela urte asko dauka tratamendua pregabalinarekin (450 mg/8 h), orkatilako minagatik. 2018ko urritik, zailtasunak ditu pregabalina-kontsumoa kontrolatzeko, eta eguneko 3.000 miligramoko dosiak hartzera iritsi da. Hainbat profesional bilatzen ditu, errezetak lortzeko.

Iruzkina

Farmako gabapentinoideak (gabapentina eta pregabalina), berez, farmako antiepileptiko gisa garatu ziren. Hala ere, orain, minaren tratamendurako errezetatzen dira, batez ere. Espainian, gabapentinoideak minagatik agindu ahal izateko, min neuropatikoak izan behar da (periferikoa gabapentinarako, eta periferikoa eta zentrala pregabalinarako). Hala ere, baimenduta ez egon arren, beste min-koadro batzuetarako ere errezetatzen dira (*off-label* erabilera); adibidez, analgesiko opiazeoen kontsumoa ekiditeko.

EAEn, pregabalina-kontsumoa handitu egin da azken urteetan. 2009. urtetik 2018. urtera, BED 2,62 izatetik 4,42 izatera igaro zen. Aldiz, gabapentina-kontsumoak behera egin du (ikus 1. irudia).

Gabapentinoideak hartzen dituzten pazienteek honako kontrako efektu hauek izan ditzakete nerbio-sistema zentrolean: mareoa, somnolentzia eta ibileraren alterazioa (dosi-mendekotasunak eragiten dituen efektuak dira). Kontrako efektu bakoitzak 3-11 pertsonari egin behar dio kalte; eta gabapentinoideak dosi handietan hartzen dituzten 3 pazienteetatik batek somnolentzia edo mareoak izango ditu (1).

Pregabalina gehiegi har zitekeela aipatzen zuen lehen ikerketatik –2010ean egina (2)–, duela gutxi egindako berrikuspen batean gabapentinoideen abusia ebaluatzen duten 23 ikerketa epidemiologiko (14 pregabalinarekin, 3 gabapentinarekin eta 6 biek) gehiago aurkitu dira (3). Ikerketa horiek aztertuta, ikusi da gero eta paziente gehiagok hartzen dituztela gomendatutako dosiak baino dosi handiagoak, euforia sentitzeko. Erresuma Batuan 16-59 urte bitarteko herritarrekin egin zen ikerketa batean, % 1,1ek gabapentina gehiegi hartzen zuen, eta % 0,5ek, pregabalina (4). Dena den, opiazeoekiko mendekotasuna daukaten edo zeukaten pazienteekin egindako ikerketetan, abusuaren pre-

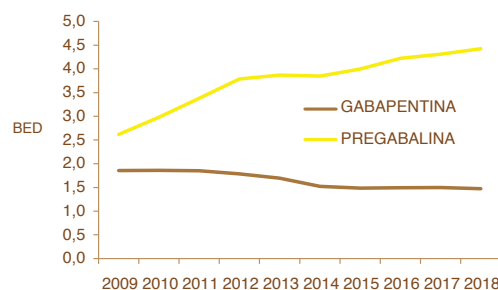
balentzia handiagoa zen [gabapentina (% 15-22), pregabalina (% 3-38)]. Egile batzuen arabera, kontrolatu ezinako mina tratatzen laguntzeko erabil liteke, edo opiazeoen abstinentsia-sintomak arintzeko. Beste batzuek diote opiazeo edo bentzodiazepina gutxiago errezetatzeko izan litekeela (3).

Bestalde, hainbat ikerketak erakutsi dute paziente psikiatrikoen artean ohikoagoa dela gabapentinoide gehiago hartzea. Komorbiditate psikiatrikoak abusu-arriskua duten farmako gehienetarako arrisku-faktore diren arren, biztanleria horretan prebalentzia handiagoa izatearen arrazoia izan daiteke gaixotasun psikiatrikoetarako, gabapentinoideak *off-label* erabiltzen direla (3).

Erresuma Batuan, 2019ko apirilean, C motako substantzia kontrolatu gisa birsailkatu ziren pregabalina eta gabapentina. Neurri horrekin lortu nahi da sendagaiak oker erabiltzearen ondoriozko heriotza kopurua murriztea. 2017an, pregabalinarekin edo gabapentinarekin lotutako 190 heriotza erregistratu ziren Ingalaterran eta Galesen. Horren aurretik, pregabalinarekin lotutako heriotza kopurua nabarmen handitu zen; 2012an 4 heriotza erregistratu ziren, eta 2016an, 111; gabapentinarekin lotutako heriotzak, aldiz, 8tik 59ra igaro ziren urte-tarte berean (5).

Bestalde, pregabalina eta gabapentina ideia gintza suizidarekin eta depresioarekin lotu izan dira. Kasu gutxi batzuetan, tratamendua pregabalinarekin hasi zuten pazienteen % 10ek, gutxi gorabehera, umore-aldaketa, depresioa edo ideia gintza suizida izan zuten, eta, dosia murriztu edo kendu ondoren, efektu horiek hobera egin zuten (6).

Ondorioz, pregabalina edo gabapentina agindu aurretik, gomendatzen da ebaluatzea ea pazienteak droga-abusuaren arriskuriak dituen, bai eta beste farmako depresore batzuk –berzik, opioideak– hartzen dituen zaintzea ere.



1. irudia. EAEko 14 urte baino gehiagoko herritarren pregabalina- eta gabapentina-kontsumoa. Iturria: Eusko Jaurlaritzako Prestazio Farmazeutikoen zerbitzua

1. Goodman CW, Brett AS. A Clinical Overview of Off-label Use of Gabapentinoid Drugs. JAMA Intern Med. 2019
 2. Schwan S, Sundström A, Stjernberg E, Hallberg E, Hallberg P. A signal for an abuse liability for pregabalin--results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66(9):947-53
 3. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. Drugs. 2017 ;77(4):403-426.

4. Kapil V, Green JL, Le Lait MC, Wood DM, Dargan PI. Misuse of the γ -aminobutyric acid analogues baclofen, gabapentin and pregabalin in the UK. Br J Clin Pharmacol. 2014;78:190-1.
 5. Mayor S. Pregabalin and gabapentin become controlled drugs to cut deaths from misuse. BMJ. 2018ko urriak 16; 363: k4364. DOI: 10.1136/bmj.k4364.
 6. King MA. Pregabalin and gabapentin associated with depression and suicidal ideation. BMJ. 2018ko azaroak 29; 363: k4979. DOI: 10.1136/bmj.k4979.

MEDIKAMENTUEN AURKAKO ERREAKZIO-SUSMOAK ANTZEMAN DIREN KASUEI BURUZKO INFORMAZIOA ESKURATZEA


2019ko apiriletik, Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziak (AEMPS), bere webgunearen bidez, aukera ematen du medikamentuen aurkako erreakzio-susmoen (MAE) kasuen inguruko informazioa eskuratzeko. Kasuak 1983. urtetik erregistratzen dira datu-basean (FEDRA), eta hiru hilean behin eguneratzen da.

Sarbide publikotik (<https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/notifica-reacciones-adversas/home>).

[htm](#)) sartuta ikusten den pantailan, erabiltzaileak bertan aurkituko duen informazioaren berri ematen da. Aurrera egin ahal izateko, nahitaez egin behar da klik «Irakurri dut eta ulertu dut datu hauen interpretazioa» erlaintzean.

Informazioa menu itxi batean ematen da (6 pantaila)*. 2. pantailan, ezkerrean, printzipio aktiboen zerrenda alfabetiko bat ikus daiteke (loturetatik bereiz daude). Kontsultatu nahi den printzipio aktiboari dagokion laukia markatu behar da (ez da ematen marka

komertzialen inguruko daturik). Ondoren, kasu kopurua agertuko da, adinaren eta sexuaren arabera banatuta. Hurrengo pantailan, grafiko bat ikus daiteke, kontrako erreakzioa agertu den organoaren edo sistemaren arabera banatuta, eta erraz ikusteko moduan erakusten da printzipio aktibo batekin lotuta jakinarazitako kontrako erreakzioen profila. Hurrengo pantailak (4.ak eta 5.ak) informazio bera ematen dute (MAE, organoaren arabera), baina adinaren eta sexuaren arabera banatuta, baita kasuaren berri eman zuen profesionalaren arabera ere. Azken pantailak (6.ak) aukera ematen du organotik kasuan jakinarazi den KERaino (termino medikoa) jaisteko, eta, horretarako, jarduera erregulatzailerako termino medikoen hiztegia (MedDRA) erabiltzen du, zuhaitz-erako egitura duena. Txostenak aukera ematen du hierarkia-mailan jaisteko, organo-sistematik (SOC) maila handiko termino multzora (HLGT), maila handiko terminora (HLT) eta termino lehenetsira (PT).

Adibidez: profesional batek galdetzen du ea inoiz jakinarazi den sertralinarekin lotutako amenorrearen kasurik. 2. pantailan, ezkerreko leihoan, «sertralina» idatzi behar da, eta agertzen den aukera bakarra markatu. Ondoren, pantailan agertuko da erregistratutako 1.122 kasu daudela, sexuaren eta adinaren arabera banatuta. Hurrengo pantailan (3.ean), grafiko batean ikusiko ditugu jakinarazi diren kasuak, SOC-en arabera banatuta. Eta, 6. pantailan, taula bat agertuko da, SOC-en arabera banatuta. Amenorreka-kasuen kopurua ezagutzeko, 3 aldiz egin behar da klik  ikonoan, eta, ondoren, taularen goialdean dagoen PT siglaren gainean, erreakzioak alfabetikoki ordenatzeko.

Azkenik, aipatu behar dugu webgune hau publikoa dela Europako Parlamentuak hala agindu zuelako, gardentasun handiagoa izateko.

* Behean ezkerrean dagoen  ikonoak pantaila osoan ikusteko balio du.

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

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

Zerrenda osoa ikusteko, sartu hemen:

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

Klopidogrel, AAS – GIBaren aurkako tratamendu indartuarekin elkarreagina, plaketen agregazioaren inhibizio eskasa eragiten duena	Erakutsi da klopidogrelaren metabolito aktiboarekiko esposizioa nabarmen txikiagoa dela, eta plaketen inhibizioa ere txikiagoa dela GIBa duten eta ritonabirrekin edo kobizistatekin indartutako tratamendu antirretobirala daukaten (TAR) pazienteengan. Ez da gomendatzen klopidogrelaren konkomitantea erabiltzea TAR indartuekin.
Sertralina – Makulopatia	Ez dago maiztasunari buruzko informaziorik.
Nivolumab – Hipoparatiroidismoa	Sendagaia komertzializatu ondoren, hipoparatiroidismo-kasuak jakinarazi dira, nivolumab monoterapiari edo ipilimumabekin nahastuta erabiltzeagatik.
Parasetamol – Haurdunaldian eta haurren garapen neurologikoan zehar eta aparatu urogenitalean dituen efektuak	Umetokian parasetamolaren arriskua duten haurren garapen neurologikoari buruzko ikerketa epidemiologikoez ez dute erabateko emaitzarik ematen. Klinikoki beharrezkoa bada, haurdunaldian parasetamol har daiteke, baina beti eraginkorra den dosi txikiena erabili behar da, ahalik eta denbora gutxienean eta ahalik eta maiztasun txikienean.
Gabapentina – Disfagia	Intzidentzia: maiztasun gutxikoa.

MAE ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

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

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

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

Kontsultak egiteko, txartelak eskatzeko edo horiek betetzeko denborarik ez baduzu, telefonoz edo emailaz jar zaitezke harremanetan **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEAREKIN**
Telefona: 94 400 7070 • Faxa: 94 400 7103 • Emaila: farmacovigilancia@osakidetza.eus



Osakidetza

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

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Saillburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

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

BOLETÍN

Número cuarenta y siete. Julio 2019. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- SACUBITRILO/VALSARTAN Y ARRITMIAS VENTRICULARES. ¿UNA NUEVA ASOCIACION?
- GABAPENTINOIDES Y ABUSO

2. ACCESO A LA INFORMACION DE CASOS DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

SACUBITRILO/VALSARTAN Y ARRITMIAS VENTRICULARES. ¿UNA NUEVA ASOCIACION?

En la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, se han recibido dos casos de arritmia ventricular (un caso de tormenta arrítmica con taquicardia ventricular y otro caso de síncope por taquicardia ventricular), asociados a sacubitrilo/valsartan.

Caso 1: Hombre de 78 años con antecedentes de cardiopatía isquémica con FEVI 35% y portador de desfibrilador automático implantable (DAI), debido a una taquicardia ventricular monomorfa sostenida, en 2005. Posteriormente, en 2008 y enero/2017 presentó dos nuevos ingresos por tormenta arrítmica con varias ablaciones. Tratamiento habitual: sacubitrilo/valsartan (Entresto®) 49/51 mg/12h, pantoprazol 20 mg/24h, Seguril® 20 mg/24h, Inspra® 25 mg/24h, Emconcor Cor® 5 mg/24h, atorvastatina 80 mg/24h, Zyloric® 300 mg/24h, Foster Nexthaler® 100/6mcg 1 inhalación/12 horas, Sintrom® 4 mg spl, Colchimax® 0,5/5mg/8h. El 14/03/2019, 14 días después de iniciar tratamiento con sacubitrilo/valsartan, ingresa por tormenta arrítmica, sin claro desencadenante, con varias rachas de taquicardia ventricular, requiriendo desfibrilación externa. Se inicia perfusión de amiodarona, continuándose por vía oral, sin nuevos episodios de taquicardia ventricular. Al alta continua con sacubitrilo/valsartan.

Caso 2: Hombre de 63 años con antecedentes de miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica ventricular izquierda moderada-severa (FEVI 36%). En diciembre/2018 presentó un episodio de taquicardia ventricular monomorfa sostenida, que cedió de manera autolimitada. Tratamiento habitual: Inspra® 25 mg/24h, Emconcor cor® 7,5 mg/24h, sacubitrilo/valsartan 49/51 mg/12h, bromazepam 1,5 mg/24h, Sintrom® spl. Ingresa el 25/04/2019, 15 días después de iniciar tratamiento con sacubitrilo/valsartan, por episodio de taquicardia ventricular monomorfa sostenida sincopal, decidiéndose

cardioversión, que es efectiva. El día 01/05/2019 presenta nuevo episodio de taquicardia ventricular monomorfa sostenida, de aproximadamente 7 min de duración, asintomática, por lo que se inicia tratamiento con amiodarona intravenosa. El día 02/05/2019 se realiza implante de DAI. El 03/05/2019 se decide alta hospitalaria. Impresión diagnóstica: taquicardia ventricular monomorfa sostenida sincopal, con morfología de bloqueo de rama izquierda del haz de His y eje derecho. Al alta continua con sacubitrilo/valsartan.

Comentario

La prevalencia de la insuficiencia cardiaca (IC) se sitúa entre el 1-2% de la población adulta en países desarrollados, y aumenta por encima del 10% entre personas de 70 o más años de edad (1).

En 2015 se aprobó el sacubitrilo/valsartan, una combinación a dosis fijas del profármaco sacubitrilo (metabolito activo LBQ657, inhibidor de la neprilisina o endopeptidasa neutra) y un ARA II (valsartan). Está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección ventricular izquierda reducida (IC-FER)(2).

Mecanismo de acción: El sistema de péptidos natriuréticos se activa en pacientes con insuficiencia cardiaca en quienes ejerce efectos compensatorios a largo plazo, como reducción del tono vascular, la hipertrofia y fibrosis cardiaca y la retención de sodio. Sacubitrilo inhibe la neprilisina, enzima encargada de la degradación de estos péptidos natriuréticos. Pero la angiotensina II también es sustrato de la neprilisina, y si se inhibiera únicamente la neprilisina se produciría un aumento de la angiotensina II, que es un mediador

importante de desarrollo y progresión de la insuficiencia cardiaca (3). Por ello, el efecto potencialmente beneficioso de la inhibición de la neprilisina solo se puede aprovechar si al mismo tiempo se inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por eso, sacubitrilo y valsartan se administran juntos (asociación a dosis fija).

La eficacia del sacubitrilo/valsartan se evaluó en el ensayo PARADIGM-HF (4). Se trata de un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, comparativo entre sacubitrilo/valsartan y enalapril, en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica que previamente estaban en tratamiento con IECA o ARA II y con betabloqueantes. El paciente debía estar sintomático (clasificación II-IV de la New York Heart Association) y tener una IC-FER $\leq 40\%$, modificada posteriormente a $\leq 35\%$. Sacubitrilo/valsartan redujo significativamente, en un 4,7%, el riesgo absoluto de muerte cardiovascular u hospitalización por empeoramiento de la IC, en comparación con enalapril, con un número necesario para tratar de 21 (IC95% 15-31). El ensayo se interrumpió de forma prematura, tras una media de seguimiento de 27 meses, por el beneficio de sacubitrilo/valsartan.

El sacubitrilo/valsartan se ha posicionado en la última revisión de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología en un cuarto escalón de tratamiento, en pacientes con IC-FER ($\leq 35\%$) sintomática a pesar del tratamiento con dosis máximas toleradas de IECA (o ARA-II en caso de intolerancia o contraindicación), beta-bloqueantes y antagonistas de la aldosterona y que presentan niveles plasmáticos elevados del péptido natriurético cerebral (1,3).

Las arritmias ventriculares (taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) asociadas a sacubitrilo/valsartan no se describen en la ficha técnica, Micromedex® y Uptodate®.

Una búsqueda en PubMed, con los descriptores *sacubitril and ventricular arrhythmia*, ha encontrado tres publicaciones de casos (13 casos del Servicio de Cardiología del Hospital Gregorio Marañón-España- y 1 caso del Hospital Memorial Ankara, Turquía) (5,6,7). Todos los casos eran hombres, y más de la mitad tenía antecedentes de cardiopatía isquémica y poseían un DAI. La mitad tenían antecedentes de arritmia ventricular, aunque todos estaban estables en los 6 meses previos al suceso. En todos los pacientes, excepto en uno, se retiró el sacubitrilo/valsartan. De los 14 casos, 9 casos no volvieron a presentar nuevos episodios de arritmias ventriculares, en el resto no hay información. En ningún paciente se encontró posibles desencadenantes de la arritmia, ya que estaban hemodinámicamente estables antes del suceso. Tampoco presentaban alteraciones electrolíticas.

Por otro lado, hay dos estudios observacionales en los que el sacubitrilo/valsartan parece reducir las arritmias ventriculares en pacientes previamente tratados con IECA o ARA-II, FEVI $\leq 35\%$ y con DAI con monitorización remota. En el primer estudio (8), se incluyeron 120 pacientes con un tiempo total de observación de 18 meses. Durante los primeros 9 meses, los pacientes recibieron ramiprilo (o valsartan, si no toleraban el ramiprilo), betabloqueantes, y antagonistas de la aldosterona. Después, a todos los pacientes se les sustituyó el ramiprilo (o valsartan) por sacubitrilo/valsartan, y se siguieron durante 9 meses adicionales. El sacubitrilo/valsartan

disminuyó significativamente el número de episodios de taquicardia ventricular no sostenida frente a ramiprilo (o valsartan) ($5,4 \pm 0,5$ vs $15 \pm 1,7$, $p < 0,002$), lo que se asoció con una reducción del número de pacientes que recibieron un choque exitoso del DAI [$n=1$ (0,8%) vs $n=8$ (6,7%), $p < 0,02$].

En el segundo estudio (9), se incluyeron 151 pacientes, con un seguimiento medio de 364 días. A todos los pacientes se les sustituyó el IECA o ARA II por el sacubitrilo/valsartan. El número total de episodios de arritmias ventriculares (taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) durante el pretratamiento con sacubitrilo/valsartan fue 51 frente a 14 post-tratamiento ($p < 0,001$). También hubo una reducción significativa en el número de pacientes que recibieron una intervención apropiada del DAI (pre tratamiento $n=16$ vs post tratamiento $n=6$; $p=0,007$).

Notificaciones de casos de arritmias ventriculares en la base de datos de Farmacovigilancia de la EMA (EudraVigilance). A fecha de 10/05/2019, había 9.159 casos espontáneos de sospechas de reacciones adversas para sacubitrilo/valsartan y de éstos 148 casos son arritmias ventriculares (tabla 1). De los 148 casos, 108 (72,9%) son hombres. La media de edad es $66,5 \pm 10$ años. En 125 (84,4%) casos el sacubitrilo/valsartan es el único sospechoso. La acción tomada respecto al sacubitrilo/valsartan fue: retirada (30,4%), no modificación de la dosis (17,6%), no había información (42,5%). De los 148 pacientes, en 116 había información sobre antecedentes, de los que 36 (31%) presentaban antecedentes de arritmias ventriculares, 40 (34,4%) cardiomiopatía isquémica, 37 (31,9%) tenían un DAI. Solamente en 46 casos se puede calcular la mediana de latencia (52 días). Por otra parte, el análisis de desproporcionalidad [*reporting odds ratio* (ROR)] muestra una señal entre la exposición a sacubitrilo/valsartan y las arritmias ventriculares, es decir las arritmias ventriculares se notifican más frecuentemente con sacubitrilo/valsartan que con el resto de fármacos (tabla 1).

Conclusión. Aunque una parte de los pacientes, tanto los casos publicados como los recogidos en EudraVigilance, tienen un riesgo basal arritmico alto (hombres, antecedentes de cardiopatía isquémica o arritmias ventriculares), un efecto proarritmico inicial podría ocurrir al añadir sacubitrilo/valsartan.

Tabla 1. Nº de casos notificados de arritmias ventriculares para sacubitrilo/valsartan y ROR*, en EudraVigilance

Reacción PT	Nº casos	ROR* (IC95%)
Taquicardia ventricular	78	7,01 (5,60-8,76)
Fibrilación ventricular	40	4,69 (3,44-6,41)
Arritmia ventricular	20	9,82 (6,32-15,28)
Extrasístoles ventriculares	17	2,38 (1,47-3,83)
Taquiarritmia ventricular	3	23,66 (7,48-74,80)

*ROR Reporting Odds Ratio.

1. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol. 2016;69:1167. e1-e85
2. Ficha técnica de Entresto® disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dfs/es/ft/1151058001/FT_1151058001.html.pdf
3. Informe de posicionamiento terapéutico PT-Entresto/V1/27102016. AEMPS disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi_cardiaca.pdf
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004.
5. Vicent L, Juárez M, Martín I, García J, González-Saldívar H, Bruña V, Devesa C, Sousa-Casasnovas I, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Ventricular Arrhythmic Storm after Initiating Sacubitril/Valsartan. Cardiology. 2018;139(2):119-123

6. Okutucu S, Oto A. Electrical Storm after Initiating Sacubitril/Valsartan: Arrhythmic Paradox. Cardiology. 2019;142(1):24-25.
7. Vicent L, Juárez M, Bruña V, Devesa C, Sousa-Casasnovas I, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Clinical Profile and Ventricular Arrhythmias after Sacubitril/Valsartan Initiation. Cardiology. 2019;142(1):26-27
8. de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, Centurión Inda R, Martín-Langerwerf DA, Sangio AD, Chochowski P, Casasnovas P, Blazquez JC, Almendral J. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. Heart Rhythm. 2018;15(3):395-402.
9. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, Van Herendaal H, Vercaemmen J, Ceysens W, Luwel E, Dupont M, Mullens W. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction Clin Res Cardiol. 2019 Feb 20. doi: 10.1007/s00392-019-01440-

GABAPENTINOIDES Y ABUSO

En la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, se ha recibido un caso de conducta de abuso asociada a pregabalina.

Caso: Hombre de 27 años con antecedentes de consumo de drogas desde los 15 años, fundamentalmente cocaína y cannabis. En tratamiento desde hace años con pregabalina (hasta 450mg/8h) por dolor de tobillos. Desde octubre/2018 presenta dificultades para controlar el consumo de pregabalina, llegando a dosis de 3000 mg/día. Búsqueda de diferentes profesionales para conseguir el suministro de recetas.

Comentario

Los fármacos gabapentínicos (gabapentina y pregabalina) fueron desarrollados originalmente como fármacos antiepilépticos. Sin embargo, ahora se prescriben principalmente para el tratamiento del dolor. En España, el único cuadro de dolor que es indicación autorizada de los gabapentínicos es el dolor neuropático (periférico para gabapentina, y periférico y central para pregabalina). A pesar de ello, se prescriben para otros cuadros de dolor que no son indicaciones autorizadas (uso *off-label*), en parte para evitar el consumo de analgésicos opiáceos.

En la CAPV el consumo de pregabalina ha ido aumentando en los últimos años, de 2009 a 2018 la DDD ha pasado de 2,62 a 4,42. Por el contrario, para la gabapentina el consumo ha disminuido (ver Figura 1).

Los efectos adversos a nivel del SNC en pacientes tomando gabapentínicos incluyen, entre otros: mareo, somnolencia y alteración de la marcha, son efectos dosis-dependiente. El número necesario para dañar para cada efecto adverso oscila desde 3 a 11; y uno de cada 3 pacientes que reciben gabapentínicos, a dosis altas, presentará somnolencia o mareos (1).

Desde el primer estudio que sugería que la pregabalina podría ser objeto de abuso, en 2010 (2), una revisión reciente identifica 23 estudios epidemiológicos adicionales que evalúan el abuso de gabapentínicos (14 con pregabalina, 3 con gabapentina y 6 con ambas) (3). El análisis de estos estudios indica que un número cada vez mayor de pacientes se auto-administran dosis más altas que las recomendadas, para conseguir niveles de euforia. Un estudio llevado a cabo en la población general de 16-59 años en Reino Unido, mostró una prevalencia de abuso de 1,1 % para gabapentina y de 0,5% para pregabalina (4). Sin embargo, los estudios en pacientes con dependencia actual o pasada a opiáceos, mostraron prevalencias de abuso mucho

mayores [gabapentina (15-22%), pregabalina (3-38%)]. Algunos autores sugieren que pudiera ser para ayudar a tratar el dolor incontrolado o aliviar los síntomas de abstinencia de los opiáceos. Otros afirman que sería para reducir la prescripción de opiáceos o benzodiacepinas (3).

Por otra parte, varios estudios han mostrado mayores tasas de abuso a gabapentínicos en pacientes psiquiátricos. Si bien las comorbilidades psiquiátricas son un factor de riesgo para la mayoría de fármacos de riesgo de abuso, se ha especulado que el aumento de la prevalencia en esta población se podría explicar por el uso *off-label* de los gabapentínicos para enfermedades psiquiátricas (3).

En el Reino Unido, en abril de 2019, pregabalina y gabapentina se reclasificaron como sustancias controladas de clase C. El objetivo de esta medida es intentar reducir el número creciente de muertes causadas por su mal uso. En 2017, se registraron 190 muertes atribuidas a pregabalina o gabapentina, en Inglaterra y Gales. Previamente, el número de muertes atribuidas a pregabalina había aumentado considerablemente, de 4 en 2012 a 111 en 2016, y las atribuidas a gabapentina aumentaron de 8 a 59, en el mismo periodo (5).

Por otra parte, la pregabalina y la gabapentina se han asociado con ideación suicida y depresión. En una serie pequeña de casos, aproximadamente el 10% de los pacientes que comenzaron tratamiento con pregabalina experimentaron cambios de humor, depresión o ideación suicida, que mejoraron con el cese o reducción de la dosis (6).

En conclusión, antes de prescribir pregabalina o gabapentina es recomendable evaluar si los pacientes tienen antecedentes de abuso de drogas, y vigilar las posibles interacciones con otros fármacos depresores del SNC, especialmente opiáceos.

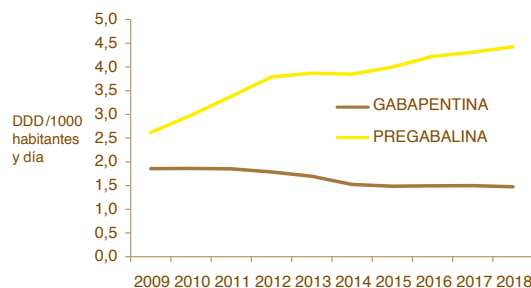


Figura 1. Consumo de pregabalina y gabapentina en > 14 años en la CAPV. Fuente: Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del Gobierno Vasco

1. Goodman CW, Brett AS. A Clinical Overview of Off-label Use of Gabapentinoid Drugs. JAMA Intern Med. 2019
2. Schwan S, Sundström A, Stjernberg E, Hallberg E, Hallberg P. A signal for an abuse liability for pregabalina--results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66(9):947-53
3. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. Drugs. 2017 ;77(4):403-426.

4. Kapil V, Green JL, Le Lait MC, Wood DM, Dargan PI. Misuse of the γ -aminobutyric acid analogues baclofen, gabapentin and pregabalin in the UK. Br J Clin Pharmacol. 2014;78:190-1.
5. Mayor S. Pregabalin and gabapentin become controlled drugs to cut deaths from misuse. BMJ. 2018 Oct 16;363:k4364. doi: 10.1136/bmj.k4364.
6. King MA. Pregabalin and gabapentin associated with depression and suicidal ideation. BMJ. 2018 Nov 29;363:k4979. doi: 10.1136/bmj.k4979.

ACCESO A LA INFORMACION DE CASOS DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS


Desde abril de 2019 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) da acceso, a través de su página web, a la información de los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), registrados desde 1983 en su base de datos (FEDRA), con una actualización trimestral.

A través del acceso público <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/notifica-reacciones-adversas/home.htm> se entra en una 1ª pantalla, en la que se informa al

usuario del tipo de información que va a encontrar. Es obligado hacer click en la pestaña "He leído y entendido la interpretación de estos datos", para poder continuar.

La información se ofrece en un menú cerrado (6 pantallas)*. En la 2ª pantalla, a la izquierda, puede verse la lista alfabética de los diferentes principios activos (asociaciones por separado). Se debe marcar la casilla correspondiente al principio activo que se desea consultar (no se proporcionan datos sobre las diversas

marcas comerciales). Tras ello, aparecerá el nº de casos distribuido por estratos de edad y sexo. En la siguiente pantalla se presenta un gráfico con la distribución de los casos por Órgano o Sistema en que se manifestó la reacción adversa, proporcionando en un vistazo rápido una idea respecto al perfil de reacciones adversas comunicadas para un principio activo. Las siguientes pantallas, 4ª y 5ª, proporcionan la misma información (RAM x Organo), distribuida por grupo de edad, sexo y tipo de profesional que comunicó el caso. La pantalla 6ª (última) permite desde el órgano bajar hasta la RA (término médico) notificado en el caso, para lo que utiliza el diccionario de términos médicos para actividades reguladoras (MedDRA), de estructura arborescente. El informe permite ir bajando de nivel de jerarquía, desde órgano-sistema (SOC), a término agrupado de alto nivel (HLGT), término de alto nivel (HLT) y término preferente (PT).

Un ejemplo: Pregunta de un profesional, ¿hay casos notificados de sospecha de amenorrea asociados a sertralina?. En la pantalla 2 en la ventana a la izquierda se escribe sertralina y cuando es reconocida aparece ya una única opción, casilla que se debe marcar. Tras ello en la pantalla aparecerá que hay 1122 casos registrados y su distribución por sexo y edad. En la siguiente pantalla (3ª) aparecerá en modo gráfico la distribución por SOC de los casos notificados. En la pantalla 6ª aparece la distribución de casos tabulada por SOC. Para llegar a conocer el nº de casos de amenorrea hay que hacer click 3 veces en el icono , y posteriormente sobre la palabra PT en el encabezado de la tabla, para que liste alfabéticamente las reacciones.

Finalmente, decir que este acceso público responde a un mandato del Parlamento Europeo, en aras de la transparencia.

* El icono  abajo a la izquierda permite ampliar a pantalla completa

ACTUALIZACION DE FICHAS TECNICAS 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

Clopidogrel, AAS – Interacción con el tratamiento potenciado contra el VIH que provoca una inhibición insuficiente de la agregación plaquetaria	Se ha demostrado una exposición significativamente menor al metabolito activo del clopidogrel y una menor inhibición plaquetaria en pacientes infectados por el VIH que reciben tratamientos antirretrovirales (TAR) potenciados con ritonavir o cobicistat. Se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel con TAR potenciados.
Sertralina – Maculopatía	Frecuencia no conocida.
Nivolumab – Hipoparatiroidismo	Tras la comercialización se han notificado casos de hipoparatiroidismo para nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab.
Paracetamol – Durante el embarazo y el desarrollo neurológico infantil y efectos en el aparato genitourinario	Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.
Gabapentina – Disfagia	Incidencia: poco frecuente.

REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

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

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

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

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



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

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

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

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 48

BULETINA

Berrogeita zortzigarren zenbakia. Abendua, 2019. EAEko Farmakozaintetako Unitatea

AURKIBIDEA

1. BIG DATA ETA FARMAKOZAINKETA

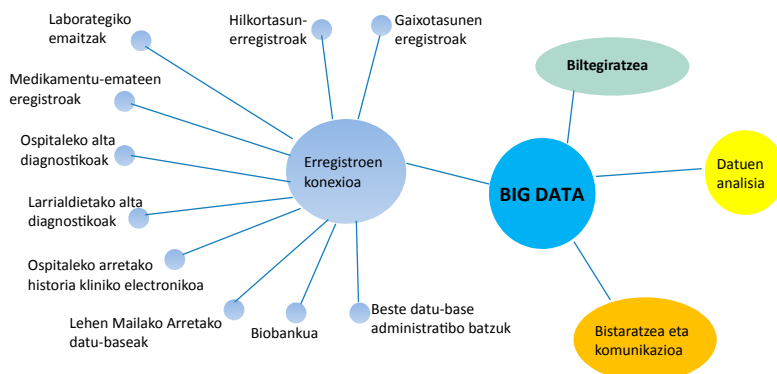
2. SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

- TRAMODOLA ETA ZOTINA
- BEHEKO GERNU-TRAKTUAREN TOXIKOTASUNA, KETAMINA AISIALDIRAKO HARTZEAGATIK

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

BIG DATA ETA FARMAKOZAINKETA

Interneten *big data* terminoa bilatuz gero, 7.800 milioi emaitza eragiten dira. Zalantzarik gabe, terminoak lortutako arrakasta erakusten du horrek. Osasun-arloarekin lotuta, *big data* terminoak informatizatutako informazio medikoaren bolumen handiari egiten dio erreferentzia, gero eta handiagoa dena gainera. Informazio hori osasun-arloko erregistro elektronikoetan, administrazio datuetan, laguntza eskaeren datuetan, gaixotasunen erregistroetan edota medikamentuen erregistroetan jasota dago (ikus 1. irudia). Datuok, oro har, prozesu administratiboetan eta praktika klinikoan zehar biltzen dituzte osasun-arloko profesionalak, adibidez, pazienteen historia klinikoa erregistratzen duten medikuak, medikamentuen errezetak edo banaketa aginduak egiten dituzten medikuak edota preskripzioak erregistratzen dituzten farmazialariak.



1. irudia. *Big data* osagaiak, martxan jar daitezkeen ekintzekin batera (Hemendik aldatuta Trifiró G. Drug Saf 2018: 41:143)

Medikamentuen segurtasunaren zaintza ez dago *big data* fenomenotik kanpo, eta, horren erakusle, medikamentuen aurkako erreakzioak izatearen susmopean dauden milioika kasu jasotzen dituzten datu-baseak daude egun, besteak beste, FEDRA, EudraVigilance, Osasunaren Mundu Erakundeko- Vigibase edo FAERS-FDA. Era berean, lehen aipatu ditugun pazienteen arretarako erregistro elektronikoen ere sortu dituzte beste mota bateko datu-baseak, adibidez, Erresuma Batuko CPRD (*Clinical Practice Research Datalink*) edo, maila lokalean, Osakidetzak metatutako informazio andana erabiltzeko baliagarria den OBI (Osakidetzak *Business Intelligence*) erreminta. Azkenik, beste mota bateko datu-baseak ere badira, hala nola herrialde askotan eskuragarri dauden gaixotasunen erregistroak, medikamentuen preskripzioak, hilkortasun erregistroak, eta abar.

Farmakozaintetaren ikuspegitik, medikamentuen aurkako erreakzioen kasuak erregistratzen dituzten EudraVigilance bezalako datu-baseak helburu hirukoitza dute: medikamentuen segurtasunaren gaineko balizko zantzuak ahalik eta azkarren antzematea, medikamentuen segurtasunaren gaineko balizko arazo potentzialen etengabeko monitorizazio eta ebaluazioa, eta agentzia erregulatzaileriei laguntza ematea erabakiak hartzeko prozesuan. Ildo horretan, Sendagaien Europako Agentziako Farmakozaintetako Arriskuak Ebaluatzeke Batzordeak (PRAC), behin EudraVigilancen eta bibliografian erregistratuta dauden kasuak aztertuta, vildagliptina medikamentuaren fitxa teknikoan penfigoide builosoaren (1) aurkako erreakzioa sartzeari onartu zuen. Bestalde, jarduera klinikoaren gaineko erregistroak dituzten CPRD moduko datu-baseak farmakozaintetarako ere erabili izan dira besteak beste. CPRDk egindako

azterketa batek, toserinaren aurkako txertoa jaso zuten 20.074 emakume haurdun identifikatu, eta txertoa jaso ez zuten kontrol historikoko emakume haurdunen talde batekoenekin alderatu zituen haien datuak. Azterketak ez zuten ebidentziarik aurkitu txertoak ume-toki barneko heriotza arriskua edo haurdunaldian zehar era naturalean gerta daitezkeen beste gertaera larri batzuk areagotzen dituela esateko (eklanpsia, hemorragia, fetuaren sufrimendua, aurretiko plazenta, haurra pisu gutxiarekin jaiotzea, eta abar) (2). Azkenik, erregistroak jasotzen dituzten datu-baseak ere baliagarriak izan dira farmakozainketan. Adibide bat ematearren, Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziak (AEMPS) 2018ko urriaren 9an ezagutarazi zuenez, Sendagaien Europako Agentziako Farmakozainketako Arriskuak Ebaluatzeko Batzordeak (PRAC) –Danimarkako bi datu-basetan jasotako informazioa konbinatzen zuten bi azterketa ebaluatu ostean (minbizi-erregistroa eta preskripzioen erregistroa)– adierazi zuen larruzaleko minbizi ez melanozitikoa izateko arriskua areagotu zezakeela hidroklorotiazida medikamentua luzaroan erabiltzeak (3).

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-28-november-1-december-2016_en.pdf

Hori horrela izanagatik, zuhurtziaz jokatu beharra dago *big data* oinarri duen edozein azterketak emandako farmakozainketako informazioa interpretatzeko orduan. Alde batetik, EudraVigilance motako datu-baseek susmoak jasotzen dituzte; ez zalantzarik gabeko loturen diagnostikoak. Bestetik, informazioaren kalitatea askotarikoa da, eta, horregatik, kontuan izan behar da informazio hori oinarri hartuta egindako desproporzio kuantitatiboko analisisiek itsumena eragin dezaketela, datu estatistikoek eragiten duten lasaitasun faltsua dela-eta. Azkenik, aipatu AEMPSek hidroklorotiazidari buruz kaleratutako oharrak nahasmena sortzen diola medikuari, ez baitu argitzen zer egin behar duen preskripzioarekin lotuta.

Ondoriotzat, horrenbestez, esan daiteke *big data* farmakozainketan erabiltzerakoan zentzuzkoena izan daitekeela azterketa edo datu-bakoitza banatuta ez hartzea, baizik eta informazio hori beste iturri batzuekin uztaitea. Iturri horien artean ezin dira falta entsegu klinikoak datu primarioak, ezta ongi dokumentatutako aurkako erreakzio kasuen analisi kualitatiboa ere, iraganean hartutako segurtasun-arloko erabaki erregulatuak askoren oinarria izan dena.

2. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014;349:g4219

3. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-13-2018-HCTZ.htm

SENDAGAI EI BURUZKO OHARRAK

TRAMODOLA ETA ZOTINA

Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitatean tramadolarekin lotutako zotina kasu baten berri jaso da.

Kasua

Kasua 39 urteko gizonezko batekin lotuta dago. LM: Aldizkako asma bronkial arina, Symbicort® medikamentuarekin tratatua. Eskuin sorbaldan mina zuela-eta, Zaldiar® medikamentuarekin (tramadola+parazetamola) jaso zuen tratamendua, 2019ko martxoaren 27tik apirilaren 3ra bitartean (konprimatu bat zortzi orduetik behin). Ostean, mina desagertzen ez zenez, tratamendua aldatu zitzaion eta Enanplus® medikamentua (tramadola+dexketoprofenoa) hartzen hasi zen apirilaren 3an (konprimatu bat zortzi orduetik behin). Apirilaren 6ra bitartean hartu zuen. Apirilaren 4an bertan, baina, zotina izaten hasi zen gizonezkoa. Zotina etengabea zen, lehen egunetan lo egiten behintzat uzten zion arren; aurrerago, baina, gauez ere ez zitzaion joaten zotina, eta, azkenean, apirilaren 9an, ospitaleratu egin behar izan zuten gizonezkoa. Horrez gain, elikadurarekin lotutako gorako txikiak ere jasan zituen. Bestelako sintomarik ez zuten izan. Toraxeko ordenagailu bidezko tomografia axiala: normala. Abdomen-pelbiseko ordenagailu bidezko tomografia axiala: gibel koipetsuko aldaketak. Eskuineko mielolipoma suprarenala. Ospitaleratu zegoen bitartean, baklofenoarekin tratamendua jaso zuen gizonezkoak, eta zotina desagertu zen. Medikuek ondorioztatu zuten litekeena zela tramadolak eragin izana zotina.

Iruzkina

Zotina diafragman —eta, kasu askotan, saihesten arteko muskulaturan— nahigabe gertatzen diren ustekabeko kontrakzioak dira, zeinen eraginez bat-batean ixten baita glotisa. Aireak itxitako glotisa kolpatzen du, eta, horrek, zotinaren zarata bereizgarria eragiten du. Zotina onbera eta automugatua izaten da. Oro har arrazoi zehatzik gabe hasi eta minutu gutxiko tartean desagertzen da. Epe labur batean zotina izatea ohikoa da osasun oneko norbanakoen artean asko jan, edari alkoholduak edan edo espero gabeko susto bat jaso ostean (1).

Zotinaren sailkapena izaten duen iraupenaren arabera egiten da: eraso akutua (< 48 ordu), zotina iraunkorra (> 2 egun) edo zotina tratamendua (> 1 hilabete) (2). Zotin iraunkorra azpian den prozesu pa-

Medikamentuen kontrako erreakzioa Osabide Global bitartez jakinaraztea gomendatzen da:

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

tologiko edo organiko baten ondorio izan daiteke. Zotina tratamendua, oro har, gaixotasun organiko larri baten adierazle da, eta, tratamendurik jaso ezean, eragozpen larriak, depresioa, ezgaitasuna eta heriotza ere eragin dezake (1). Zotinaren arku erreflexua hiru osagai osatzen dute: a) nerbio freniko, pneumogastriko eta sinpatikoa biltzen dituen adar eferentea; b) zotinaren unitate zentrala, arnas zentroa, nerbio frenikoko nukleoak, formazio erretikulatua eta hipotalamoa biltzen dituena; c) diafragmara eta saihesten arteko muskuluetara zuntz motorrak garraiatzen dituen adar eferentea.

Zotina idiopatikoa, organikoa, psikogenoa edo farmakoek sortutakoa izan daiteke. Zotinarekin modu ohikoenean inplikaturako farmakoak honakoak dira: bentzodiazepinak, kortikoideak, opioideak, sulfonamidak, zisplatinua eta agonista dopaminergikoak.

Tramadola ekintza zentralako analgesiko opioidea da, min moderatu eta biziak tratatzeko erabiltzen dena, adibidez, kirurgiek, traumatismoek edo tumoreek eragindakoak.

Tramadolaren eta zotinaren arteko lotura arraroa da. Horren erakusle, tramadolaren fitxa teknikoan ez da zotina sartzen kontrako erreakzioen artean. PubMed sisteman *tramadol and hiccups* terminoak erabilita bilaketa eginda, bi argitalpen soilik aurkitu dira (3). Lehengoan, bi kasu aztertzen dira, zeinetan tramadola hartu eta 1-2 ordura zotina agertu baitzen; bi kasutan, zotina desagertu egin zen tramadola baklofenoarekin ordeztu ostean. Bigarren argitalpena azterketa multizentrikoa da, itsu bikoitzekoa, eta tramadol IV.ak morfina IV.ekin alderatuta ebakuntza ondorengo minari aurre egiteko duen eraginkortasun analgesikoa alderatzen du. Bi tratamenduetan kontrako erreakzio gastrointestinalen eragin altua egiaztatu zen, nagusiki goragaleak, ahoko lehortasuna, dispepsia eta zotina (4).

Bestalde, zotinaren eta opioideen arteko lotura deskribatzen duten zenbait artikulua daude (5, 6). Morfina intratekale erabiltzearekin

lotutako zotina iraunkorreko bi kasu deskribatzen dira. Bi kasuotan, morfina tratamendua hasi eta 12 ordura desagertu zen zotina, zehazki morfina hidromorfonarekin ordezkatu ostean (7, 8).

Tramadolak zotina zergatik sor lezakeen azaltzen duen mekanismoa ez da ezagutzen. Deskribatu da neurotransmisore zentralak (serotonina, dopamina, GABA) eta periferikoak (epinefrina, norepinefrina, azetilkolina eta histamina) erregulatzen dutela zotinarekin arku erreflexua (1). Tramadola bi enantiomeroen nahasketa errazemikoa da. Cis-enantiomeroak μ hartzaila opioidearekin bat egin eta serotonina berriro hartzea inhibitzen du. Baliteke inhibizio horrek zotinarekin arku erreflexua estimulatzea, eta μ hartzaila opioidearen estimulazioak, berriz, GABA askapena murriztea; hori dela eta, dopamina gehiago askatuko litzateke. Tramadolaren trans-enantiomeroak norepinefrina berriz hartzea inhibitzen eta α_2 hartzailak estimulatzen

ditu. Hori dela eta, norepinefrina igoerak zotinarekin arku erreflexuko osagai zentrala estimulatu eta muskulu eskeletikoaren kontrakzioak eragin litzake, tartean, diafragmarenak (3).

EudraVigilancen 46 kasu daude jasota; 38 kasutan tramadola hartu zuen pazienteak, sei kasutan tramadola+parazetamola eta hiru kasutan tramadola+dexketoprofenoan (kasu batean pazienteak tramadola+parazetamola eta tramadola+dexketoprofenoa hartu zituen).

Kasuen ezaugarriak 1. taulak deskribatu dira. 34 kasutan (% 74) pazienteak gizonak ziren. 16 kasutan (% 34,8) zotina larritzat jo zen. Zotina agertu bitarteko batez besteko latentzia 1,7 eta 17 artekoa izan zen. Tramadola bakarrik hartu zutenen taldean, hau da, beste-lako inolako asoziaziorik gabe, pazienteen % 52,6 osatu egin ziren.

1. taula. EudraVigilance sisteman jasotako tramadolarekin lotutako kasuen ezaugarri orokorrak.

Farmakoa	Kasuak (Kop.)	Sexua (G/E)	Batez besteko adina (urteak) \pm DE	Batez besteko latentzia (egunak) \pm DE	Amaiera	Larria (Kop.)
Tramadola	40	28G, 12E	50,4 \pm 18,1	2,4 \pm 4,5	% 50,0 osatu egin ziren (20/40) % 22,5 ez ziren osatu (9/40) Kasuen % 27,5an ez da izandako bilakaera ezagutzen (11/40)	13
Tramadola + parazetamola	7*	5G, 2E	46,2 \pm 19,9	3,0 \pm 3,4	% 71,4 osatu egin ziren (5/7) % 14,3 ez ziren osatu (1/7) Kasuen % 14,3an ez da izandako bilakaera ezagutzen (1/7)	3
Tramadola +dexketoprofenoa	3*	3E	34,3 \pm 6,4	1,7 \pm 0,7	% 66,7 osatu egin ziren (2/3) Kasuen % 33,3an ez da izandako bilakaera ezagutzen (1/3)	1

* kasu batean tramadola+parazetamola eta tramadola+dexketoprofenoa hartu zuen pazienteak

Bestalde, FEDRA, WHO, EudraVigilance farmakozainketako datu-baseen desproporzionaltasun analisiak [reporting odds ratio (ROR)], tramadola hartzearen eta zotinarekin arteko loturaren zantzu bat azaleratzen du, izan ere, zotina agertu izana gehiagotan jakinarazten da tramadola hartu dutenen artean gainontzeko farmakoak hartu dituztenen artean baino (2. taula).

2. taula. FEDRA, WHO-Vigibase, EudraVigilance datu-baseen desproporzionaltasun analisiak [reporting odds ratio (ROR)], tramadola hartzearen eta zotinarekin inguruan.

Datu basea	Farmakoa	Kasu kopurua	ROR (% 95 CI)
FEDRA	Tramadola (asoziazioak barne)	9	2,36 (1,21-4,60)
	Tramadola + parazetamola	6	-
	Tramadola + dexketoprofenoa	1	-
WHO-Vigibase	Tramadola	93	1,1 (0,9-1,4)
	Tramadola + parazetamola	91	3,1 (2,6-3,9)
	Tramadola + dexketoprofenoa	3	5,8 (1,9-18,1)
EudraVigilance	Tramadola	40	3,82 (2,70-5,22)
	Tramadola + parazetamola	7	2,67 (1,27-5,62)
	Tramadola + dexketoprofenoa	3	13,95 (4,48-43,42)

Horrenbestez, tramadola hartzeagatik zotina izatea medikamentuen aurkako erreakzio arraroa bada ere, osasun-arloko profesionalak jakin beharra dute balizko lotura hori gerta daitekeela. Tramadola duten espezialitate farmazeutikoen fitxa teknikoetan sartu beharko litzateke zotina. 2015ean, Lareb Herbeheretako Farmakozainketako Zentroak tramadola hartzearen ondorioz zotina izateko arriskua aztertutako kasuak eta ondorio berera heldu ziren.

- Nausheen F, Mohsin H, Lakhani SE. Neurotransmitters in hiccups. Springerplus. 2016 Aug 17;5(1):1357.
- Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(9):1037-50.
- Panchal R, Bhutt V, Anovadiya A, Purohit B, Dekhaiya F, Goswami N. Tramadol-Induced Hiccups: A Report of Two Cases. Drug Saf Case Rep. 2018;5(1):3
- Vickers MD, Paravicini D. Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. Eur J Anaesthesiol. 1995;12(3):265-71.

- Wilcox SK. Persistent hiccups after slow-release morphine. Palliat Med. 2005;19(7):568-9.
- Lauterbach EC. Hiccup and apparent myoclonus after hydrocodone: review of the opiate-related hiccup and myoclonus literature. Clin Neuropharmacol. 1999 Mar-Apr;22(2):87-92. Review.
- Loomba V, Gupta M, Kim D. Persistent hiccups with continuous intrathecal morphine infusion. Clin J Pain. 2012;28(2):172-4
- Ruan X, Couch JP, Shah R, Wang F, Liu HN. Persistent hiccup associated with intrathecal morphine infusion pump therapy. Am J Phys Med Rehabil. 2007;86(12):1019-22.

BEHEKO GERNU-TRAKTUAREN TOXIKOTASUNA KETAMINA AISIALDIRAKO HARTZEAGATIK

Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitatean ketamina aisialdirako hartzeagatik beheko gernu-traktuan toxikotasun sintomak izan dituzten bost pertsonaren berri izan du. Pazienteen ezaugarriak 1. taulan deskribatu dira.

1. taula. Kasuen ezaugarriak

Kasu kopurua	Adina (urteak)	Sexua	Beste droga batzuen kontsumoa	Ketamina kontsumoa (urteak)	Ketamina dosiak	Aurkako erreakzioa
16/24304	32	G*	BAI	17	1-2 g/egun	polakiuria, disuria, betetze sentrazioa, mina, hematuria
16/24305	42	G	BAI	7	6 g/egun	polakiuria, nokturia, hematuria, disuria
16/24326	34	G	BAI	1	Ez da ezagutzen	Gernu-larritasuna, uretrako mina, disuria
16/24327	34	G	BAI	6	2,5 g/egun	Gernu-larritasuna, gernu-egitea osoa ez izatearen sentrazioa, gernu-fluxua txikitzea
16/24333	25	G	BAI	13	3-4 g/egun	Gernu-larritasuna, polakiuria

*G: Gizona

Iruzkina

Ketamina 60ko hamarkadaren hasieran sintetizatutako fentziklinaren deribatua da, anestesia eragitea eta mantentzea helburu duena. Sedazioa, amnesia eta analgesia nabarmena eragiten ditu, eta eragin minimoak ditu kardiobaskularki eta biriketari. Klinikoki ematen denean, oro har bena barnean edo muskulu barnean ematen da (1).

Ketamina 90eko hamarkadan hasi zen aisialdirako hartzen, batik bat dituen disoziaziozko ondorioengatik: haluzinazioak, sinestesia, despertsonalizazioa-deserrealizazioa eta gorputz pertzepzioen alterazioak eragiten ditu (1). Azken urteotan, gainera, aisialdirekin lotutako erabilera areagotzen joan da. Izan ere, ketaminaren efektua laburra dela-eta pentsatzen da ez dela beste droga batzuk — adibidez, kokaina — bezain kaltegarria eta ez duela halako mendekotasunik eragiten. Gainera nahiko merkea da eta eskuratzeko erraza. Erresuma Batuan, 16 eta 24 urte arteko gazteen artean, erabilera 2008-2009ko % 1,9tik 2018-2019ko % 2,9ra igo zen. Bereziki narbarmenezkoa izan zen 2016-2017tik 2017-18ra bitartean emandako igoera, % 1,3 izatetik % 3,1 izatera igaro baitzen (2). Euskal Autonomia Erkidegoan eskuragarri dauden azken datuak 2017ko adikzioen gaineko inkestakoak dira.

Bertan, kontsumoaren prebalentzia % 0,1 eta % 0,3 artean kokatzen da (3).

Ketaminaren ondorio toxiko genitourinarioak 2007an deskribatu ziren lehen aldiz, Ontario (4) eta Hong Kongen (5) emandako bi kasu sailen argitalpenarekin lotuta. Ketamina luzaroan eta ugari hartutako gazte helduak ziren, eta beheko gernu-traktuan zenbait sintoma agertzen zituzten; besteak beste, disuria, gernu-larritasuna, polakiuria eta hematuria, guztiak ere ketaminaren ondoriozko zistitisaren ezaugarri tipikoak (4). Toxikotasuna kontsumoaren maiztasunarekin eta denborarekin lotuta dago. Azterketa baten arabera, bi urte baino gehiagoz edo astean hiru aldiz baino gehiagotan ketamina kontsumitutakoek zituzten sintomak beheko gernu-traktuan (6). Sintomak ketamina hartu eta egun gutxira azal daitezkeen arren, sintomen larritasuna 12 hilabetera azalderatu ohi da, eta ketamina hartzen utzi eta urtebetera bitarte mantendu daitezke gainera. Ketamina dosiari dagokionez, azterketa batek azalderatu zuen eguneko 2,6 graduko batez besteko dosia hartuz gero, beheko gernu-traktuko sintomen agerpena esanguratsua zela (7); aldiz, beste azterketa baten arabera, eguneko 2,2 graduko batez besteko dosia hartuz gero, ez zen gauza bera gertatzen (8). Oro har, baina, kontuan izan behar da zaila dela ketamina dosia zehaztasunez definitzea, kontsumitzaileek

Medikamentuen kontrako erreakzioa Osabide Global bitartez jakinaraztea gomendatzen da:

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

ez baitute kopuru finko bat hartu ohi. Gainera, kontsumo maiztasuna bera ere aldatu egin ohi da.

Gernu-traktuaren lesioaren mekanismoa ez dago argi. Mekanismo ezberdinak aipatu izan dira (9): (i) Litekeena da gernuan ketaminaren eta norketamina eta hidroxinorketamina ketaminaren metabolitoen kontzentrazio altua izateak ondorio toxiko zuzenak eragitea beheko gernu-traktuaren mukosan, eta, ondorioz, gernu-maskuriaren narradura esanguratsua eta zistitisa sortzea kontaktu luze baten ostean. Ketamina dosi altuetan hartzen duten kontsumitzaile kroniko batzuetan azaltzen den giltzurruneko nekrosi papilarra, papilako zelula interstizialetan jasandako ondorio toxiko itzulezinek eragindakoa izan liteke; horrek fibrosi interstiziala, egiturazko kalteak eta giltzurrun-gutxiegitasun kronikoa eragin litzake. (ii) Baliteke ketaminaren metabolitoek kalte egitea gernu-maskuriaren mikrobaskulaturan, eta horrek iskemia eta fibrosia eragitea. (iii) Urotelioaren eta maskuriaren submukosaren erreakzio autoimmunea. (iv) Baktteriuria. Ketaminak eragindako zistitis kasu gehienetan pazienteek urokultibo negatiboak badituzte ere, orain dela gutxi argitaratutako azterketa batek jasotzen duenez, pazienteen % 30ek gernu-traktuko infekzioa zuten; hain zuzen ere, *Escherichia coli* eta *Enterococcus faecalis* ziren maiz identifikatutako bakterioak (10).

Tratamenduari dagokionez, hasierako faseetan ketamina hartzeari uztea da tratamendu eraginkor bakarra. Erabilitako tratamenduek antikolinergikoak (solifenazina eta tolterodina, adibidez), antiinflamatorio ez-esteroideak eta esteroideak preskribatzen dituzte. Azido hialuronikoko instilazioak ere erabiltzen dira, sintomak hobetzen dituztelako, batez ere gernu-maskuriko mina arindu eta pixa egiteko maiztasuna eta hematuria orekatzen baitituzte. Azido hialuronikoak konplexu immuneen atxikidura inhibituz dezake, ehun konektiboaren orbaintzea hobetu dezake, eta kaltetutako urotelioko glikosaminoglikanoen geruza berreraiki eta pazienteengan duen oztopo funtzioa hobetu dezake. Beste tratamendu batek A serotipoko toxina botulinikoa maskuriaren barnean ematea aurreikusten du; horrek pixa egiteko maiztasuna, nokturia eta maskuriaren gaitasuna hobetu

ditzake, baita mina apaldu ere. Alabaina, prozedura nahikoa inbaditzailea denez, azido hialuroniko bidezko tratamenduak huts egin ostean soilik erabiltzen da. Ebakuntza kirurgikoa (zistektomia, berreirakuntzako kirurgia handia) soilik fase aurreratueta dauden pazienteen kasuan egitea gomendatzen da, hau da, maskuriaren hormako fibrosia, kontraktura, hidronefrosia eta balizko giltzurrun-gutxiegitasuna ematen denean (11).

1. Sassano-Higgins S, Baron D, Juarez G, Esmaili N, Gold M. A review of ketamine abuse and diversion. *Depress Anxiety*. 2016;33:718-27
2. UK Home Office, Gov.UK. Drugs Misuse: Findings from the 2018/19 Crime Survey for England and Wales https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/832533/drug-misuse-2019-hosb2119.pdf
3. Adikzioei buruzko EAeko 2017ko Inkesta https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/adicciones_euskadi_drogas/eu_def/adjuntos/Encuesta-Adicciones-2017-Avance-Resultados_EUSK.pdf
4. Shahani R, Streutker C, Dickson B, Stewart RJ. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology*. 2007;69(5):810-2.
5. Chu PS, Kwok SC, Lam KM, Chu TY, Chan SW, Man CW, Ma WK, Chui KL, Yiu MK, Chan YC, Tse ML, Lau FL. 'Street ketamine'-associated bladder dysfunction: a report of ten cases. *Hong Kong Med J*. 2007;13(4):311-3.
6. Mak SK, Chan MT, Bower WF, Yip SK, Hou SS, Wu BB, Man CY. Lower urinary tract changes in young adults using ketamine. *J Urol*. 2011;186(2):610-4.

Ketamina kontsumoari buruzko EAeko datuak baxuak direla pentasa daitekeen arren, ondorio gisa nabarmendu beharra dago, kalte itzulezinak saihesteko, fase goiztiarretan identifikatu behar dituztela osasun-arloko profesionalak ketamina aisialdirako erabiltzearekin lotutako beheko gerneru-traktuaren sintomak.

7. Tam YH, Ng CF, Pang KK, Yee CH, Chu WC, Leung VY, Wong GL, Wong VW, Chan HL, Lai PB. One-stop clinic for ketamine-associated uropathy: report on service delivery model, patients' characteristics and non-invasive investigations at baseline by a cross-sectional study in a prospective cohort of 318 teenagers and young adults. *BJU Int*. 2014;114(5):754-60
8. Chen IC, Lee MH, Chen WC, Hu TC, Lin HY. Risk Factors of Lower Urinary Tract Syndrome among Ketamine Users. *Low Urin Tract Symptoms*. 2018;10(3):281-286.
9. Wei YB, Yang JR, Yin Z, Guo Q, Liang BL, Zhou KQ. Genitourinary toxicity of ketamine. *Hong Kong Med J*. 2013;19(4):341-8.
10. Liu W, Wu W, Wei Y, Wu J, Li T, Zhu Q, Ye L, Hong F, Gao Y, Yang J. Epidemiologic characteristics and risk factors in patients with ketamine-associated lower urinary tract symptoms accompanied by urinary tract infection: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15943
11. Ou YL, Liu CY, Cha TL, Wu ST, Tsao CW. Complete reversal of the clinical symptoms and image morphology of ketamine cystitis after intravesical hyaluronic acid instillation: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(28):e11500.

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

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

Zerrenda osoa ikusteko, sartu hemen:

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

Ibrutinib – Iktus iskemiko	Jakinarazi da istripu zerebrobaskular, istripu iskemiko iragankor eta iktus iskemiko kasuak izan direla, ibrutinib medikamentua erabili izanagatik, bai fibrilazio aurikularra edo hipertentsio arterial konkomitantea zuten pazienteen artean baita ez zutenen artean ere, eta horietako batzuek heriotza ere eragin dute. Ibrutinib medikamentuarekin tratamendua hasi eta nerbio-sistema zentralerako baskulopatia iskemikoak agertu bitarteko epea zenbait hilabetekoa izan zen kasurik gehienetan (hilabete bat baino gehiago kasuen % 78an eta sei hilabete baino gehiago kasuen % 44an). Horrek, noski, pazienteak periodikoki zaintzeko beharra eragiten du.
Ibuprofenoa – Pustulosi exantemiko orokor akutua	Ez dago maiztasunari buruzko informaziorik.
Mesalazina – Giltzurruneko litiasia	Mesalazina erabiltzearekin lotutako giltzurruneko litiasia kasuak jakinarazi dira; tartean, % 100ean mesalazina duten kalkulak ere agertu dira. Tratamendua jasotzen den bitartean likido aski hartzea gomendatzen da.
Sistematikoki emateko hazkunde-faktore endotelial baskularren inhibitzaileak¹ – Disekzioak eta aneurisma arterialak ¹ Aflibercepta; axitiniba; bevacizumaba; cabozantiniba; lenvatiniba; nintedaniba; pazopaniba; ponatiniba; ramucirumaba; regorafeniba; sorafeniba; sunitiniba; tivozaniba; vandetaniba	Hazkunde-faktore endotelial baskularren inhibitzaileak hipertentsio arteriala duten zein ez duten pazienteekin erabiltzeak aneurismak edo/eta disekzioa arterialak eragin ditzake. Medikamentuak eman aurretik, arrisku hori oso kontuan izan behar da, arrisku-faktoreak —esaterako, hipertentsio arteriala edo aneurisma aurrekariak— dituzten pazienteen kasuan.
Rivaroxabana - GALILEO azterketa garaia baino lehenago eman da amaitutzat balbula-protesi bat kateter bidezko balbuloplastia aortiko baten bidez jaso duten pazienteen kasuan	Tronboprofilaxi kasuetan ez da rivaroxabana erabili behar, baldin eta pazienteari denbora gutxi dela aldatu bazaio balbula aortikoa transkateter bidez.
Topiramatoa – Ubeitisa	Ez dago maiztasunari buruzko informaziorik.

MAE ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

Bideo hauetan azaltzen da zer prozedura bete behar den Osabide Globalen medikamentuen aurkako erreakzioak erregistratzeko eta jakinarazteko (euskaraz eta gaztelaniaz):

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

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

Kontsultak egiteko, eskatu txartelak, eta, horiek betetzeko denborarik ez baduzu, telefonoz edo posta elektronikoz jar zaitezke harremanetan **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEAREKIN**
Telefonoa: 94 400 7070 (Osakidetza 85 7070) • Faxa: 94 400 7103
Helbide elektronikoa: farmacovigilancia@osakidetza.eus



Osakidetza

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

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

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

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

Batzorde editoriala: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpurua, Carmelo Aguirre, Montserrat Garcia, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.
Lege-gordailua: BI-2154-07

Farmakozainketako Espainiar Sistema

BOLETÍN

Número cuarenta y ocho. Diciembre 2019. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. BIG DATA Y FARMACOVIGILANCIA

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- TRAMADOL E HIPO
- TOXICIDAD DEL TRACTO URINARIO INFERIOR ASOCIADA A USO RECREATIVO DE KETAMINA

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

BIG DATA Y FARMACOVIGILANCIA

La búsqueda del término *big data* en internet origina más de 7.800 millones de resultados, lo que da una idea de su popularidad. En términos de salud, *big data* se refiere al vasto y creciente volumen de información médica computerizada, disponible en forma de registros electrónicos de salud, datos administrativos o datos de demandas de asistencia, registros de enfermedades y registros de medicamentos (véase figura 1). Este tipo de datos, generalmente, se recopila rutinariamente durante los procesos administrativos y la práctica clínica, por diferentes profesionales de la salud: desde médicos que registran el historial médico de sus pacientes, recetan medicamentos u órdenes de dispensación a farmacéuticos, que registran dichas prescripciones.

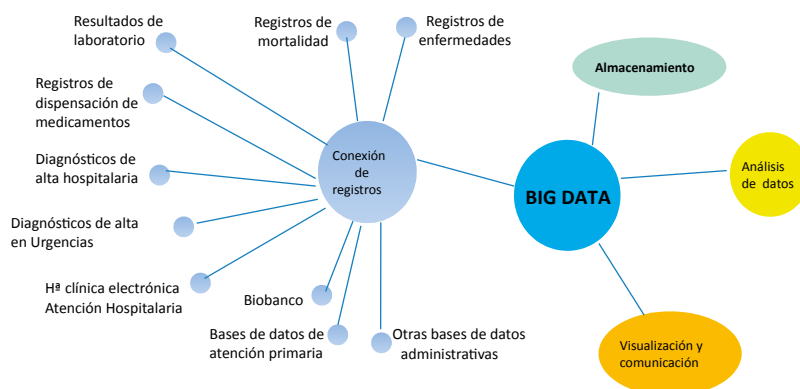


Figura 1. Componentes del *big data* junto con las acciones que pueden ser tomadas (Modificada de Trifiró G (Drug Saf 2018: 41:143)

La vigilancia de la seguridad de los medicamentos no es ajena a la moda del *big data* y por una parte, se dispone actualmente de bases de datos con millones de casos de sospechas de reacciones adversas (RA) a medicamentos (FEDRA, EudraVigilance, Vigibase-OMS, FAERS-FDA, entre otras). Por otra parte, los antes mencionados registros electrónicos de la atención a los pacientes, han generado otro tipo de bases de datos, entre las que citar la CPRD (*Clinical Practice Research Datalink*) del Reino Unido y a nivel local se puede considerar que la creación de la herramienta OBI (Osakidetza *Business Intelligence*) puede ser de utilidad para explotar la vasta información acumulada por Osakidetza). Finalmente, los registros de enfermedades, prescripciones de medicamentos, registros de mortalidad etc., disponibles en muchos países, constituyen también otro tipo de bases de datos.

Desde la óptica de la farmacovigilancia, las bases de datos con registros de casos de sospechas de RA, tipo EudraVigilance, buscan un triple objetivo: detección temprana de posibles señales de seguridad de medicamentos, monitorización continua y evaluación de potenciales problemas de seguridad de medicamentos y ayuda (a las Agencias Regulatoras) en el proceso de toma de decisiones. En este sentido, el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA, tras analizar los casos registrados en EudraVigilance y en la literatura, aprobó la inclusión en la ficha técnica de vildagliptina de la reacción adversa penfigoide bulloso (1). Por otra parte, las bases de datos tipo CPRD, con registros de actividad clínica, además de con otras finalidades, también han sido utilizadas en farmacovigilancia. Un estudio en CPRD identificó 20.074 mujeres embarazadas que habían recibido la vacuna de la

tosferina, y se comparó con un grupo control histórico de no vacunadas, no encontrándose evidencia de aumento de riesgo de muerte fetal intraútero, ni de otros acontecimientos graves que pueden ocurrir de forma natural en el embarazo (eclampsia, hemorragia, sufrimiento fetal, placenta previa, bajo peso al nacer etc.) (2). Por último, las bases de datos con registros han servido también en farmacovigilancia. Por citar un ejemplo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el 9/10/2018 informaba que el PRAC de la EMA, tras evaluar dos estudios, que combinaban datos de dos bases danesas (Registro de cáncer y Registro de prescripciones), señalaba que el uso prolongado de hidroclorotiazida podía aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (3).

A pesar de lo anterior, debemos ser cautos en la interpretación de la información de farmacovigilancia proporcionada por cualquier estudio basado en *big data*. Por una parte, las bases de datos, tipo

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-28-november-1-december-2016_en.pdf

EudraVigilance, acumulan sospechas, no diagnósticos de asociación inequívocos; además, la calidad de la información de los casos es diversa y los análisis de desproporción cuantitativa que proporciona, pueden obnubilar, con la falsa tranquilidad de la estadística. Finalmente, la Nota de la AEMPS respecto a hidroclorotiazida deja al médico confuso respecto a lo que debe hacer en términos de prescripción.

En conclusión, un enfoque racional respecto a la utilización de *big data* en farmacovigilancia puede ser no tomar cada estudio, o cada base de datos, por separado, sino considerar la necesidad de combinarla con otras fuentes de datos, entre las que no pueden faltar los datos primarios de los ensayos clínicos, el análisis cualitativo de casos de RA espontáneos bien documentados, que ha sido la piedra angular de muchas de las decisiones reguladoras de seguridad tomadas en el pasado.

2. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014;349:g4219

3. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguiridad/2018/NI_MUH_FV-13-2018-HCTZ.htm

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

TRAMADOL E HIPO

En la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, se ha recibido un caso de hipo asociado a tramadol.

Caso

Se trata de un hombre de 39 años. AP: Asma bronquial leve intermitente, en tratamiento con Symbicort® a demanda. Por presentar dolor en hombro derecho comienza tratamiento con Zaldiar® 1 comp/8h (tramadol+paracetamol), desde 27/03/2019 hasta 03/04/2019. Posteriormente, por persistencia del dolor, se le sustituye por Enanplus® 1 comp/8h (tramadol+dexketoprofeno), desde 03/04/2019 hasta el 06/04/2019. El 04/04/2019 comienza con hipo. El hipo era persistente, aunque los primeros días le dejaba dormir; más adelante, lo presentaba también por la noche, motivo por el que ingresa el 09/04/2019. Además, le provocaba vómitos alimenticios de escasa cuantía y no presentaba otra sintomatología. TAC Tórax: normal. TAC abdomen-pelvis: cambios de hígado graso. Mielolipoma suprarrenal derecho. Durante el ingreso es tratado con baclofeno con desaparición del hipo. Se concluye que la causa probable del hipo fue el tramadol.

Comentario

El hipo son contracciones involuntarias súbitas del diafragma y, en muchos casos, de la musculatura intercostal, seguidas de un cierre brusco de la glotis. El aire golpea la glotis cerrada y produce el característico sonido del hipo. El hipo suele ser benigno y auto-limitado. Generalmente comienza sin una razón específica y desaparece en pocos minutos. Breves episodios de hipo son comunes en individuos sanos después de una comida abundante, ingesta de bebidas alcohólicas, o un sobresalto repentino (1).

La clasificación del hipo se basa en su duración: ataque agudo (< 48h), hipo persistente (> 2 días) e hipo intratable (> 1 mes) (2). El hipo persistente puede ser debido a un proceso patológico u orgánico subyacente. El hipo intratable generalmente es indicativo de una enfermedad orgánica grave y si no se trata puede causar molestias graves, depresión, incapacidad e incluso la muerte (1). El arco reflejo del hipo está compuesto por tres componentes: a) una rama aferente que incluye los nervios frénico, vago y simpático, b) la unidad central del hipo, que incluye el centro respiratorio, núcleos del nervio frénico, formación reticular y el hipotálamo, c) una rama eferente que transporta fibras motoras al diafragma y a los músculos intercostales.

El hipo puede ser idiopático, orgánico, psicógeno y causado por fármacos. Los fármacos más frecuentemente implicados son: ben-

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

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

zodiacepinas, corticoides, opioides, sulfonamidas, cisplatino y agonistas dopaminérgicos.

El tramadol es un analgésico opioide de acción central indicado en el tratamiento del dolor moderado a intenso, tales como dolor debido a cirugía o traumatismo y tumores.

La asociación entre tramadol e hipo es rara. En su ficha técnica no se describe el hipo entre sus reacciones adversas. Una búsqueda en PubMed, con los descriptores *tramadol and hiccups*, ha encontrado dos publicaciones (3). En la primera, se trata de 2 casos en los que el hipo aparece a las 1-2 horas de tomar el tramadol y desaparece tras su retirada y la administración de baclofeno. La segunda publicación, es un estudio multicéntrico, doble ciego, en el que se comparó la eficacia analgésica del tramadol IV frente a la morfina IV, en el dolor post-operatorio. Se observó una alta incidencia de efectos adversos gastrointestinales con ambos tratamientos que consistieron principalmente en náuseas, sequedad de boca, dispepsia e hipo (4).

Por otra parte, varios artículos describen el hipo asociado con opioides (5,6). Se describen dos casos de hipo persistente con morfina intratecal, en ambos casos el hipo apareció a las 12 horas después de iniciar el tratamiento con morfina y se resolvió al sustituir la morfina por hidromorfona (7,8).

El mecanismo por el que el tramadol podría causar hipo es desconocido. Se ha descrito que el arco reflejo del hipo está regulado por neurotransmisores centrales (serotonina, dopamina, GABA) y periféricos (epinefrina, norepinefrina, acetilcolina, e histamina) (1). El tramadol es una mezcla racémica de dos enantiómeros. El *cis*-enantiómero se une al receptor opioide μ e inhibe la re-captación de serotonina. Esta inhibición podría estimular el componente central del arco reflejo del hipo, mientras que la estimulación del receptor opioide μ disminuye la liberación del GABA, y por tanto aumenta la liberación de dopamina. El *trans*-enantiómero del tramadol inhibe la re-captación de norepinefrina y estimula los receptores α_2 .

Por lo tanto, el aumento de la norepinefrina podría también estimular el componente central del arco reflejo del hipo y podría provocar contracciones del músculo esquelético, incluido el diafragma (3).

En EudraVigilance, hay 49 casos; 40 casos para tramadol, 7 para tramadol+paracetamol y 3 para tramadol+dexketoprofeno (un caso recibió tramadol+paracetamol y tramadol+dexketoprofeno).

Las características de los casos se describen en la tabla 1. 35 (71,4%) casos fueron hombres. En 16 casos (32,6%) se consideró el hipo grave. La latencia media hasta la aparición del hipo fue de 1,7 a 2,4 días. En el grupo del tramadol sin asociaciones, el 50 % de los pacientes se recuperaron.

Tabla 1. Características generales de los casos de hipo asociados con tramadol en EudraVigilance.

Fármaco	Casos (n°)	Sexo (M/F)	Edad (años) media ± DE	Latencia (días) media ± DE	Desenlace	grave (n°)
Tramadol	40	28M, 12F	50,4±18,1	2,4 ± 4,5	Recuperado 50% (20/40) No recuperado 22,5% (9/40), Desc. 27,5% (11/40)	13
Tramadol + paracetamol	7*	5M, 2F	46,2±19,9	3,0 ± 3,4	Recuperado 71,4% (5/7) No recuperado 14,3% (1/7), Desc. 14,3% (1/7)	3
Tramadol +dexketoprofeno	3*	3M	34,3±6,4	1,7 ± 0,7	Recuperado 66,7% (2/3), desc. 33,3% (1/3)	1

* un caso recibió ltramadol+paracetamo y tramadol+dexketoprofeno

Por otra parte, el análisis de desproporcionalidad [*reporting odds ratio* (ROR)] en las bases de datos de farmacovigilancia, FEDRA, WHO, EudraVigilance muestra una señal entre la exposición a tramadol e hipo, es decir el hipo se notifica relativamente con más frecuencia con tramadol que con el resto de fármacos (tabla 2).

Tabla 2. Reporting odds ratio (ROR) para la asociación hipo y tramadol en FEDRA, WHO-Vigibase, EudraVigilance.

Base de Datos	Fármaco	N° casos	ROR (95% CI)
FEDRA	Tramadol (incluido asociaciones)	9	2,36 (1,21-4,60)
	Tramadol + paracetamol	6	-
	Tramadol+ Dexketoprofeno	1	-
WHO-Vigibase	Tramadol	93	1,1 (0,9-1,4)
	Tramadol + paracetamol	91	3,1 (2,6-3,9)
	Tramadol+ dexketoprofeno	3	5,8 (1,9-18,1)
EudraVigilance	Tramadol	40	3,82 (2,70-5,22)
	Tramadol + paracetamol	7	2,67 (1,27-5,62)
	Tramadol+dexketoprofeno	3	13,95 (4,48-43,42)

En conclusión, aunque el hipo debido a tramadol es una reacción adversa rara, los profesionales sanitarios deben ser conscientes de esta posible asociación. El hipo debería incluirse en las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas que contienen tramadol. En 2015, el Centro de Farmacovigilancia de Países Bajos, Lareb, evaluó el riesgo de hipo con tramadol y sacó las mismas conclusiones.

- Nausheen F, Mohsin H, Lakhan SE. Neurotransmitters in hiccups. Springerplus. 2016 Aug 17;5(1):1357.
- Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(9):1037-50.
- Panchal R, Bhutt V, Anovadiya A, Purohit B, Dekhaiya F, Goswami N. Tramadol-Induced Hiccups: A Report of Two Cases. Drug Saf Case Rep. 2018;5(1):3
- Vickers MD, Paravicini D. Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. Eur J Anaesthesiol. 1995;12(3):265-71.

- Wilcox SK. Persistent hiccups after slow-release morphine Palliat Med. 2005;19(7):568-9.
- Lauterbach EC. Hiccup and apparent myoclonus after hydrocodone: review of the opiate-related hiccup and myoclonus literature. Clin Neuropharmacol. 1999 Mar-Apr;22(2):87-92. Review.
- Loomba V, Gupta M, Kim D. Persistent hiccups with continuous intrathecal morphine infusion. Clin J Pain. 2012;28(2):172-4
- Ruan X, Couch JP, Shah R, Wang F, Liu HN. Persistent hiccup associated with intrathecal morphine infusion pump therapy. Am J Phys Med Rehabil. 2007;86(12):1019-22.

TOXICIDAD DEL TRACTO URINARIO INFERIOR ASOCIADA A USO RECREATIVO DE KETAMINA

En la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco se han recibido 5 casos de síntomas del tracto urinario inferior asociados a ketamina, durante el uso recreativo. Las características de los pacientes se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los casos

N° Caso	Edad (años)	Sexo	Consumo otras drogas	Consumo Ketamina (años)	Dosis Ketamina	Reacción adversa
16/24304	32	H*	SI	17	1-2 g/día	polaquiuria, disuria, sensación de llenado, dolor, hematuria
16/24305	42	H	SI	7	6 g/día	polaquiuria, nocturia, hematuria, disuria
16/24326	34	H	SI	1	Desc.	urgencia miccional, dolor uretral, disuria
16/24327	34	H	SI	6	2,5 g/día	urgencia miccional, sensación de micción incompleta, flujo de orina disminuido
16/24333	25	H	SI	13	3-4 g/día	urgencia miccional, polaquiuria

*H hombre

Comentario

La ketamina es un derivado de la fenciclidina, sintetizado a principios de los años 60, para la inducción y mantenimiento de la anestesia. Produce sedación, amnesia y marcada analgesia, con mínimos efectos a nivel cardiovascular y pulmonar. A nivel clínico, generalmente se administra por vía intravenosa o intramuscular (1).

El uso recreativo de ketamina comenzó en la década de los 90, debido a su conocido efecto disociativo, que causa alucinaciones, sinestesia, despersonalización-desrealización y alteraciones en las percepciones corporales (1). Sin embargo, este uso ha ido aumentando con los años, debido a una percepción errónea de ser menos nociva y con un potencial adictivo menor que otras drogas, como la cocaína, debido a su acción corta, todo ello combinado con su precio relativamente barato y su fácil acceso. En Reino Unido, el uso entre adultos de 16 a 24 años, aumentó de 1,9% en 2008/09 a 2,9% en 2018/19, con un aumento particularmente grande entre 2016/17 y 2017/18 (1,3% a 3,1%, respectivamente) (2). En la CAPV, los últimos datos disponibles son de la encuesta de adicciones de 2017 e indican una prevalencia de consumo entre 0,1% y 0,3% (3).

Los efectos tóxicos genitourinarios de ketamina se describieron por primera vez en 2007, a raíz de la publicación de dos series de casos en Ontario (4) y Hong Kong (5). Se trataba de adultos jóvenes con abuso prolongado de ketamina, que presentaban síntomas del tracto urinario inferior (STUI) incluyendo disuria, urgencia miccional, polaquiuria y hematuria, características típicas de la cistitis asociada a ketamina (4). La toxicidad está relacionada con la frecuencia y tiempo de consumo. En un estudio, las personas que tenían un consumo de más de 2 años o más de 3 veces/semana presentaron STUI (6). Aunque los síntomas pueden aparecer a los pocos días del consumo, la gravedad de los mismos suele aparecer a los 12 meses, incluso pueden persistir un año después de su retirada. En cuanto a la dosis de ketamina, en un estudio una dosis media de 2,6 g/día mostró una asociación significativa con los STUI (7), mientras que en otro estudio una dosis media de 2,2g/día no (8). En general, es difícil recoger con precisión la dosis de ketamina, porque los consumidores no tienen una cantidad fija de consumo y tienden a cambiar la frecuencia y cantidad, de vez en cuando.

El mecanismo de la lesión del tracto urinario no está claro. Se han postulado diferentes mecanismos (9): (i) La alta concentración de ketamina y de sus metabolitos (norketamina e hidroxinorketamina) en la orina podrían causar efectos tóxicos directos sobre la mucosa del tracto urinario inferior, produciendo irritación

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

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

significativa de la vejiga y cistitis, después de un contacto prolongado. La presencia de necrosis papilar renal en algunos consumidores crónicos y de altas dosis de ketamina, podría ser debido a efectos tóxicos irreversibles en las células intersticiales de la papila, llevando a fibrosis intersticial, daño estructural e insuficiencia renal crónica. (ii) Los metabolitos de la ketamina inducirían daño en la microvasculatura de la vejiga, lo que llevaría a isquemia y fibrosis. (iii) Una reacción autoinmune del urotelio y de la submucosa vesical. (iv) Bacteriuria, aunque en la mayoría de las cistitis por ketamina los pacientes tienen urocultivos negativos, un estudio publicado recientemente, muestra que el 30% de los pacientes presentaron infección del tracto urinario, donde *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis* eran las bacterias más frecuentemente identificadas (10).

En cuanto al tratamiento, el único efectivo es el abandono del consumo de ketamina en fases iniciales. Los tratamientos utilizados incluyen anticolinérgicos (ej. solifenacina, tolterodina), AINE y esteroides. También se utilizan instilaciones vesicales de ácido hialurónico, que mejora los síntomas, especialmente en términos de alivio del dolor de vejiga, frecuencia miccional, y hematuria. El ácido hialurónico puede inhibir la adherencia de complejos inmunes, mejorar la cicatrización del tejido conectivo, reconstruir la capa dañada de glicosaminoglicanos del urotelio y mejorar su función de barrera en estos pacientes. Otro tratamiento incluye la administración intravesical de toxina botulínica serotipo A que puede mejorar la frecuencia urinaria, nocturia, dolor y capacidad vesical. Sin embargo, debido a la relativa invasividad del procedimiento, solo se suele administrar después del fracaso del ácido hialurónico. La intervención quirúrgica (cistectomía, cirugía mayor de reconstrucción), estaría indicada en pacientes en fases avanzadas, caracterizadas por fibrosis de la pared de la vejiga, contractura, hidronefrosis, y posiblemente acompañada de insuficiencia renal (11).

En conclusión, los síntomas del tracto urinario inferior asociados al uso recreativo de ketamina, deben ser identificados por los profesionales sanitarios en fases precoces, para evitar daños irreversibles, incluso aunque los datos de consumo parezcan bajos en la CAPV.

1. Sassano-Higgins S, Baron D, Juarez G, Esmaili N, Gold M. A review of ketamine abuse and diversion. *Depress Anxiety*. 2016;33:718-27
2. UK Home Office, Gov.UK. Drugs Misuse: Findings from the 2018/19 Crime Survey for England and Wales https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/832533/drug-misuse-2019-hosb2119.pdf
3. Encuesta sobre adicciones en Euskadi 2017 https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/adicciones_euskadi_drogas/es_def/adjuntos/Euskadi-y-Drogas-2017.pdf
4. Shahani R, Streutker C, Dickson B, Stewart RJ. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology*. 2007;69(5):810-2.
5. Chu PS, Kwok SC, Lam KM, Chu TY, Chan SW, Man CW, Ma WK, Chui KL, Yiu MK, Chan YC, Tse ML, Lau FL. 'Street ketamine'-associated bladder dysfunction: a report of ten cases. *Hong Kong Med J*. 2007;13(4):311-3.
6. Mak SK, Chan MT, Bower WF, Yip SK, Hou SS, Wu BB, Man CY. Lower urinary tract changes in young adults using ketamine. *J Urol*. 2011;186(2):610-4.

7. Tam YH, Ng CF, Pang KK, Yee CH, Chu WC, Leung VY, Wong GL, Wong VW, Chan HL, Lai PB. One-stop clinic for ketamine-associated uropathy: report on service delivery model, patients' characteristics and non-invasive investigations at baseline by a cross-sectional study in a prospective cohort of 318 teenagers and young adults. *BJU Int*. 2014;114(5):754-60
8. Chen IC, Lee MH, Chen WC, Hu TC, Lin HY. Risk Factors of Lower Urinary Tract Syndrome among Ketamine Users. *Low Urin Tract Symptoms*. 2018;10(3):281-286.
9. Wei YB, Yang JR, Yin Z, Guo Q, Liang BL, Zhou KQ. Genitourinary toxicity of ketamine. *Hong Kong Med J*. 2013;19(4):341-8.
10. Liu W, Wu W, Wei Y, Wu J, Li T, Zhu Q, Ye L, Hong F, Gao Y, Yang J. Epidemiologic characteristics and risk factors in patients with ketamine-associated lower urinary tract symptoms accompanied by urinary tract infection: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15943
11. Ou YL, Liu CY, Cha TL, Wu ST, Tsao CW. Complete reversal of the clinical symptoms and image morphology of ketamine cystitis after intravesical hyaluronic acid instillation: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(28):e11500.

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

Ibrutinib – Ictus isquémico	Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib, hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central, fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.
Ibuprofeno – Pustulosis exantemática generalizada aguda	Frecuencia no conocida
Mesalazina – Nefrolitiasis	Se han notificado casos de nefrolitiasis con el uso de mesalazina, lo que incluye la aparición de cálculos con un contenido de mesalazina del 100 %. Se recomienda garantizar una ingesta suficiente de líquidos durante el tratamiento.
Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)¹ para administración sistémica – Disecciones y aneurismas arteriales ¹ Aflibercept; axitinib; bevacizumab; cabozantinib; lenvatinib; nintedanib; pazopanib; ponatinib; ramucirumab; regorafenib; sorafenib; sunitinib; tivozanib; vandetanib	El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión arterial puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión arterial o antecedentes de aneurisma.
Rivaroxaban - Finalización prematura del estudio GALILEO en pacientes que han recibido una prótesis valvular mediante una valvuloplastia aórtica con catéter	Rivaroxaban no debe utilizarse para tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatheter.
Topiramato – Uveítis	Frecuencia no conocida

REGISTRO DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

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

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

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

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**
Teléfono: 94 400 7070 (Osakidetza 85 7070) • Fax: 94 400 7103
Email: farmacovigilancia@osakidetza.eus



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

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

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

ANEXO III
Artículos en revistas

Aguirre C, García M. Respuesta a: Sobre la seguridad de las formulaciones de hierro intravenoso. *Med Clin (Barc)* 2019; 52(5):203-206. Factor de impacto JCR (2018): 1,277

The infantile form has a good prognosis, diminishing with allergen withdrawal, while in adult patients the treatment is more complex, using systemic or topical corticosteroids, and even immunosuppressants, in more severe cases.^{1,3,4}

Although it is a rare and poorly described entity, eosinophilic enterocolitis should be included in the differential diagnosis of patients with chronic abdominal pain or diarrhea, especially in those with a history of food allergies. A multidisciplinary approach is key in these patients.

References

1. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:11–28.
2. Grzybowska-Chlebowczyk U, Horowska-Ziaja S, Kajor M, Wiecek S, Chlebowczyk W, Wos H. Eosinophilic colitis in children. *Adv Dermatol Allergol*. 2017;34:52–9.
3. Samiullah BH, Sohail U. Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Prim Care Clin Office Pract*. 2016;43:495–504.
4. Fahey LM, Liacouras CA. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64:475–85.

5. Turner KO, Sinkre RA, Neumann WL, Genta RM. Primary colonic eosinophilia and eosinophilic colitis in adults. *Am J Surg Pathol*. 2017;41:225–33.

Ana Victoria García Marín^{a,*}, Juan Egea Valenzuela^a,
María Pilar López-Sáez^b, Gema Ruiz García^c,
Fernando Alberca de las Parras^a

^a Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

^b Servicio de Alergología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: anavictoriagm@gmail.com (A.V. García Marín).

2387-0206/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Reply: On the safety of intravenous iron formulations[☆]



Respuesta a: Sobre la seguridad de las formulaciones de hierro intravenoso

Dear Editor,

We have carefully read the letter by Muñoz Gómez et al.¹ In it, the authors make some statements with which we disagree. Therefore, we consider it appropriate to make some clarifications in this regard.

We agree with the authors that reporting individual cases of adverse reactions (ARs) to the drug safety surveillance systems does not allow to establish AR incidence, or to compare safety between 2 or more formulations, unless the numerator (number of cases occurred) and the denominator (number of exposed patients) are known. However, in the public hospital network of the Basque Health Service (SVS-Osakidetza) the intravenous iron supply (IVFE) was awarded through a centralized contracting file in December 2014 to ferric carboxymaltose (Ferinject[®]), a file that at the end of January 2017 was awarded to iron isomaltoside (Monoferro[®]). In addition, the SVS allows to know the denominator of patients exposed to iron isomaltoside, not an estimate, but the exact number, which in the period 23 January 2017 to 30 June was 691 patients. In the same period, 29 reports of ARs to iron isomaltoside were received in the Pharmacovigilance Unit of the Basque Country, 24 of them on hypersensitivity, from 7 different hospitals of the SVS. The 24 hypersensitivity reactions were classified in accordance with the definition by Ring and Messmer,² being: 2 of grade 1, 18 of grade 2, one of grade 3 and 3 of grade 4 (3 cardiorespiratory arrests that required resuscitation maneuvers). In terms of seriousness, 23 were considered serious and 6 were not serious. Therefore, the incidence of reported cases was 4.2/100 exposed patients, serious cases being 3.3/100 exposed patients and cardiorespiratory arrest 4.3/1000 exposed patients.

In addition, in every case reported, additional clinical information was requested from the reporting professionals, which

amplified the information, verified the description of symptoms, the evolution of the patients and their diagnosis. Therefore, contrary to what the authors state, at least in the cases of the Basque Country, the seriousness of every case was verified, the involvement of iron isomaltoside being tested, by using the algorithm of the Spanish Pharmacovigilance System (Aguirre & Garcia, *Med Clin [Barc]* 2016), and it was properly cataloged if the case was a hypersensitivity reaction.

We should note that from 01/01/2016 to 01/23/2017, the period immediately prior to changing to iron isomaltoside, 1,350 patients had been treated with ferric carboxymaltose and the Pharmacovigilance Unit of the Basque Country did not receive any AR report.

Probably, as the authors point out, the incidence of serious adverse reactions to IVFE formulations is low. In this regard, Critchley and Dundar³ estimated that in order to show a statistically significant difference between 2 IVFE formulations (e.g., an increase 1–2%), with a 90% power, 3300 patients would be needed in both study arms. The studies with iron isomaltoside are of small size, some of them without a control group or with oral iron as control, so until now it has been impossible to know if there are any differences in the safety of iron isomaltoside versus other IVFE formulations. Only one study (231 patients) has been published directly comparing the safety between ferric carboxymaltose and iron isomaltoside; in this study it was found that hypersensitivity reactions were 4 times more frequent with iron isomaltoside than with ferric carboxymaltose.⁴

On the other hand, the potential disproportion of hypersensitivity ARs to iron isomaltoside is not new, since in November 2015 the Pharmacovigilance Center of the Netherlands reported on its website that they had received cases in that sense and analyzed the possibility of a sign.⁵ Therefore, in our opinion, when the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices issued on 3 July an informative safety note, the Agency fulfilled its responsibility as for watching over public health, warning of a potential disproportion of the safety of iron isomaltoside. They did this after comparatively analyzing the safety data (spontaneous reports + periodic safety reports of the various IVFE formulations) versus the corresponding consumptions. This issue is currently under study by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) of the EMA and it is expected that in 2018 a decision will be made in this regard.

[☆] Please cite this article as: Aguirre C, García M. Respuesta a: Sobre la seguridad de las formulaciones de hierro intravenoso. *Med Clin (Barc)*. 2019;152:204–205.

References

- Muñoz Gómez M, Gómez Ramírez S, García Erce JA. Sobre la seguridad de las formulaciones de hierro intravenoso. *Med Clin (Barc)*. 2018;150:287.
- Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977;1:466–9.
- Critchley J, Dundar Y. Adverse events associated with intravenous iron infusion (low-molecular-weight iron dextran and iron sucrose): a systematic review. *TATM*. 2007;9:8–36. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1778-428X.2007.00042.x>.
- Bager P, Hvas CL, Dahlerup JF. Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;83:1118–25.
- Bijwerkingen centrum lareb (The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb). Intravenous iron preparations and allergic reactions. Available from: <https://databankwv.lareb.nl/Downloads/Signals.2015.Intravenous.iron.pdf> [accessed 05.04.18].

Carmelo Aguirre^{a,b,*}, Montserrat García^a

^a Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, Spain

^b Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco, Leioa, Bizkaia, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: carmelo.aguirregomez@osakidetza.eus (C. Aguirre).

2387-0206/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Reply[☆]

Respuesta

Dear Editor,

We appreciate the interest by Aguirre and García to our letter on the safety of IV iron formulations (IVFE) and the clarifications on the details of the reported adverse drug reactions (ADRs) collected by the Pharmacovigilance Unit of the Basque Country, as well as the opportunity to make some clarifications on your remarks.

According to the authors, between 23 January and 30 June 2017, 691 patients were treated with iron isomaltoside (ISM) in 7 hospitals of the Basque Health Service. During this period 29 ADRs to ISM were reported, 24 of them being hypersensitivity reactions (2 of grade 1, 18 of grade 2, one of grade 3 and 3 of grade 4); that is, an incidence of 35 cases with hypersensitivity reactions per 1000 exposed patients. In the Safety Information Note of the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH.FV.08-2017-hierro.isomaltosido.pdf>) “44 of those 108 serious reports were related to the administration of ISM, with an estimate of 5,080 exposed patients.” If we exclude those from the Basque Country, for the rest of Spain the estimated incidence is 4.6 reported cases per 1000 exposed patients; that is, a 7.5 times lower incidence.

How to explain this difference? Probably, this is due, at least in part, to the so-called “Weber’s effect”; that is, the occurrence of a higher number of reported ADRs when using a new medicine, compared to the drugs that have been used for a longer time.¹ In the report by the Dutch pharmacovigilance system in 2015 (<https://databankwv.lareb.nl/Downloads/Signals.2015.Intravenous.iron.pdf>) they admitted that the “Weber’s effect” was likely in the reported ADRs to ISM. ISM continues to be used in the Netherlands, with no signs of risk to this medical product.

Something similar happened with the ADRs reported to the Swiss pharmacovigilance system (Swissmedic) (<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/risikoinformationen/vigilance-news.html>) after the introduction of ferric carboxymaltose (FCM). In the first 2 years and 3 months (until January 2010) 257ADRs were reported, 114 being anaphylactic reactions (19 serious). However, from February 2010 to December 2013, 239 ADRs were reported, equally distributed over the 4 years (79 in 2010, 56 in 2011, 50 in

2012 and 54 in 2013), of which 185 were anaphylactic reactions, including 21 cases of anaphylactic shock. By contrast, in more than 20 years, only 265 ADRs to iron sucrose (IS) were reported (82 anaphylactic reactions). With both drugs, these ADRs mainly affected young or middle-aged women during or after the IV iron infusion, regardless of the dose administered.

Regarding the comparative safety of ISM and FCM, it should be noted that the study by Bager et al.² in patients from Aarhus University Hospital (Denmark) is not a direct comparison between both formulations, but a retrospective analysis. What this study really shows is another example of the “Weber’s effect”, since the ADRs to FCM are due to the use of the product a couple of years after its introduction in the center, while the ADRs to ISM occurred during the period of introduction of this drug (which is the one used by this center currently). In addition, the authors evaluated other adverse reactions and concluded that “a significantly higher risk of hypophosphatemia occurred with FCM compared to ISM. On the contrary, a significantly higher risk of mild hypersensitivity reactions to ISM were reported compared to FCM.” However, 2 randomized studies comparing IS and ISM show a good safety profile for ISM.^{3,4}

We should also point out that 18 of the 24 hypersensitivity reactions reported in the Basque Country were grade 2. Although no information is available on the clinical characteristics of the patients, on the administration, or on the medical performance on these reactions, it is likely that they were actually infusion reactions (pseudo-allergic reactions due to the activation of the complement system by “free” or “labile” iron). These reactions resolve spontaneously without any treatment and rarely recur after restarting a lower infusion rate. If the symptoms reappear, it would be appropriate to change to another IV iron formulation. In addition, both premedication and treatment of these mild, nonallergic reactions with antihistamines or vasopressors should be avoided as they can cause serious reactions since they cause hemodynamic instability (Auerbach & Ballard. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:338–347). It should also be noted that these infusion reactions should not be misinterpreted as hypersensitivity reactions, since the 2013 report of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) of the EMA warned that “IV iron formulations should not be used in patients who have suffered severe hypersensitivity reactions to other formulations” (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/IV_iron_31/WC500151308.pdf).

Finally, Aguirre and García point out that, after the Safety Report of the AEMPS, “this issue is currently under study by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) of the EMA and it is expected that in 2018 a decision will be made on the matter.” We would like to clarify that, one of the recommendations suggested by the PRAC in 2013 to manage the

[☆] Please cite this article as: Muñoz M, García-Erce JA. Respuesta. *Med Clin (Barc)*. 2019;152:205–206.

ANEXO IV
Comunicaciones a Congresos

Manita P, Lertxundi U, Palacios I, Cardenas M, **García M,**
Aguirre C. Severe hypersensitivity reactions associated with iron
(iii) isomaltoside and carboxymaltose. Analysis of Eudravigilance
database. Abstracts of the 14th Congress of the European
Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics
(EACPT), 29 June – 2 July 2019, Stockholm, Sweden. Eur J Clin
Pharmacol 2019; 75(Suppl 1):S102-S103

14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT)

„Clinical pharmacology meeting tomorrows health care challanges“

29 June – 2 July 2019
City Conference Centre, Stockholm, Sweden

The Abstracts

causality score with fewer cases of highly probable DILI (21% vs 34%) and many cases of probable DILI (61% vs 51%) and possible cases (18% vs 15%) in individuals with previous hepatic disease. More severe and fatal cases were found among those with underlying hepatic disease, especially death due to acute liver failure was more frequent in this group (7.6% vs 1.8%, $p=0.02$). Most frequent drug class in this group were anti-infectives (antituberculous drugs (n=11), amoxicillin-clavulanate (n=4)) and statins (atorvastatin (n=2), fluvastatin (n=2) and rosuvastatin (n=1))

Summary / Conclusions: Fatal DILI cases due to acute liver failure were more frequent in cases with underlying liver diseases. The CIOMS score should take into consideration the differentiation between alternative causes and underlying hepatic diseases.

Funding: AEMPS, FEDER (PI-0310-2018, PI-0285-2016, PI-0274-2016, PI18-00901, PI18/01804. MRD holds a “Joan Rodes” (JR16/00015) and JSC is recipient of a “Rio-Hortega” (CM17/00243) research contract from the National Health System, ISCIII. SCReN and CIBERehd are funded by Instituto de Salud Carlos III. COST Action CA-17112

EACPT-1352

¿What about admission by adverse reactions in our hospital?

D. M. Campodónico*¹, D. Romero Palacian¹, M. J. Hernandez Martinez¹, G. Mejia Abril¹, F. Abad Santos¹

¹Clinical Pharmacology, Hospital Universitario de La Princesa (University Hospital of La Princesa), Madrid, Spain

Pharmacovigilance

Introduction: As a Clinical Pharmacology Department, we consider clinically important the detection of adverse reactions that require urgent medical assistance, especially those that involve admission to hospital.

Objectives: To assess the prevalence of hospital admission related to adverse drug reactions (ADRs) in our third-level teaching hospital.

To analyse and describe the characteristics of patients who have experienced an adverse reaction to drugs requiring admission.

Methods: This is a cross-sectional study performed from January to December 2018. The information was collected from the electronic clinical records.

Patients who were urgently hospitalized entered the study, discarding the programmed hospital admissions.

A descriptive analysis of suspicious drugs, pharmacological group, sex, age, pharmacological group, and type of adverse reaction was performed.

Results: There were 11767 admissions in 2018 in our hospital and 8651 of them were urgent. An adverse reaction was the reason for admission in 189 patients (2.2% of urgent admissions). 57.2 % (107) are women and 42.8% (80) men. About adverse reactions and drugs involved we found:

Alterations of coagulation (Hemorrhages, haematoma, etc.) 62 (32.80%): Platelet inhibitors 30.48%, vitamin K antagonists 35.36%, low molecular weight heparins (LMWH) 7.31%, new oral anticoagulants 11%. Others 15.85%.

Hydro-electrolytic alterations 16 (8.47%): Diuretics 40.75%, ACE inhibitors/ARAI: 14.81%. antidepressants 3.71%, anti-epileptic 11.11%, other 26.62%. Infections 16 (8.47%): Antibiotics 68.42%, immunosuppressive 26.31%, antineoplastic agents 5.27%

Hematological alterations (neutropenia, thrombocytopenia, eosinophilia...) 15 (7.94%): antineoplastic agents; Immunosuppressive 16.7%. Other 16.67%.

Toxicoderma (DRESS, Steven-Johnson, local reactions...) 14 (7.41%): Antibiotics 23.52%; analgesics: 17.64%, Others 58.82%

Renal Failure 8 (4.23%): Diuretics 27.27%, antihypertensive 27.27%, other 46%.

Severe hepatotoxicity 7 (3.70%) Antibiotics 60%, other 40%.

Summary / Conclusions: The adverse reactions justify more than 2% of urgent admissions. The reduction of ADR must be a priority objective in any health organization. So, it is necessary to establish systems that allow the prevention, early detection and treatment.

EACPT-1356

Medication errors

E. Täming*¹, I. Jacobsson¹, H. Lövborg^{1,2}

¹Department of Clinical Pharmacology, County Council of Östergötland/Region Östergötland,, ²Division of Drug Research,, Faculty of Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden

Pharmacovigilance

Introduction: Drugs are the most common treatment in modern health and medical care. Most of the drug treatment is of course beneficial to the patient, but there are always risks or side effects that may cause injury to the patient and sometimes even death. A medication error is any error that occurs at any point in the medication use process. To report medication errors in healthcare, an IT based support is used.

Objectives: The aim of this study was to identify the causes of the medication errors from different departments and compile them and follow up on a regional level.

Methods: During 2018 there were 1372 reported medication errors. All reports were analyzed and categorized based on where in the medication process the error occurred. Categories were ordering, prescription, preparation, administration, and distribution.

Results: The most frequent type of error was incorrect prescription (36%), followed by incorrect administration (25%). Distribution, preparation and ordering was reported in 16%, 14 % and 4% respectively. Fortunately, most events caused no serious harm. One major problem is that there are several drug lists that do not match and therefore create confusion both to doctors and nurses that lead to wrong prescription and administration.

There were three common causes to the errors; lack of time and understaffing, lack of education and lack of communication. Regarding communication, shortcomings were seen intraprofessionally and interprofessionally as well as between departments and units. Examples of error types, causes and interventions to reduce specific errors will be presented.

Summary / Conclusions: The most common causes of medication errors are an incorrect or not up-to-date prescription and lack of follow-up. When several healthcare caregivers cooperate on a patient's drug treatment, it places high demands on clarity in communication and information transfer as well as adherence to certain routines. Drug-related injuries remain one of three priority areas within the county council. The increased knowledge of similar events provides opportunities to propose measures and improve routines on a regional level.

EACPT-1360

Severe hypersensitivity reactions associated with iron (iii) isomaltoside and ferric carboxymaltose. Analysis of eudravigilance database

P. Manita*¹, U. Lertxundi¹, I. Palacios², M. Cardenas³, M. Garcia⁴, C. Aguirre⁴

¹Pharmacy, Araba Mental Health Network, Vitoria-Gasteiz, ²Pharmacy, Galdakao-Usansolo Hospital, ³Pharmacy, Barrualde integrated Health Care Organization. Galdakao-Usansolo Hospital, ⁴Basque Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, Spain

Pharmacovigilance

Introduction: Hypersensitivity reactions (HSRs), especially severe anaphylaxis due to intravenous iron are a matter of concern. From January 2017 to June 2017, iron (III) isomaltoside was the only high dose intravenous iron available in the Basque Public Health Care System. In that period of time 691 patients were treated, resulting in a total of 24 HSRs reported to the Basque Pharmacovigilance Unit (BPU), 23 of which were considered severe. In three cases the result was cardiorespiratory arrest. On the contrary, no cases were reported for ferric carboxymaltose in the

previous three year period when it was used (2014–2017), where a total of 1350 patients were treated.

Objectives: Considering the number and the severity of the HSRs reported to the BPU, we aimed to determine if severe HSRs were reported more frequently for iron (III) isomaltoside than for ferric carboxymaltose to the European Pharmacovigilance Database (EudraVigilance).

Methods: Spontaneously reported severe HSRs were obtained from EudraVigilance using the MedDRA Preferred Terms “anaphylactic reaction”, “anaphylactic shock”, “anaphylactoid reaction” and “anaphylactoid shock” until 8th of March 2019.

To assess the association between HSR cases and each iron product, we calculated the overall reporting odds ratio (ROR) comparing each high dose iron with all the rest of the drugs included in EudraVigilance and the relative ROR, by comparing each high dose iron with all the rest of available intravenous irons.

Results: A total of 202 HSRs were reported for iron (III) isomaltoside. The overall ROR (IC 95%) was: 12.6 (11.04–14.5), while the relative ROR IC (95%) vs all the rest of intravenous irons: 1.90 (1.64–2.21).

A total of 446 HSRs were reported for ferric carboxymaltose. The overall ROR (IC 95%) was: 6.9 (6.2–7.6), while the relative ROR IC (95%) vs all the rest of intravenous irons: 0.9 (0.8–1.03).

Summary / Conclusions: HSRs were frequently reported with both iron products in Eudravigilance. However, among all intravenous irons, the risk seems higher for iron (III) isomaltoside.

EACPT-1372

Tramadol use in Denmark, Norway, and Sweden: A population-based study

A. B. Schelde^{* 1}, A. M. S. Sørensen¹, M. G. Hindsø², M. B. Christensen^{1, 3, 4}, E. Jimenez-Solem^{1, 5}, R. Eriksson^{1, 6}

¹Department of Clinical Pharmacology, Copenhagen University Hospital, Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, ²Department of Endocrinology, Copenhagen University Hospital, Hvidovre Hospital, ³Department of Biomedical Sciences, University of Copenhagen, ⁴Clinical Metabolic Physiology, Steno Diabetes Copenhagen, Copenhagen University Hospital, Gentofte Hospital, ⁵Institute of Clinical Medicine, University of Copenhagen, ⁶Department of Disease Systems Biology, Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Pharmacovigilance

Introduction: Concern has been raised in Danish media regarding tramadol’s addictive properties. To assess whether this is of public health concern, it is important to examine the prevalence of tramadol users and to analyze utilization patterns and trends.

Objectives: To examine the prevalence and characteristics of tramadol users in Denmark, Norway, and Sweden.

Methods: The cohort constitutes the entire population of Denmark, Norway, and Sweden between 2007 and 2015. Data was gathered from the national prescription databases to assess the prevalence of redeeming a prescription and sold defined daily doses (DDDs) of tramadol and other opioids.

Results: The prevalence of tramadol users increased in Denmark from 45 to 52 per 1,000 residents, and in Norway from 20 to 41 per 1,000 residents. In Sweden, the prevalence decreased from 36 to 17 per 1,000 residents. In comparison, the prevalence of other opioid users decreased in Denmark and Norway, and increased in Sweden. The average tramadol DDD per treated patient remained fairly constant in Norway, while it increased in Denmark and Sweden. In Denmark and Norway, women consistently received a higher DDD than men. In Sweden, both genders received close to the same DDDs. There was a general trend that the prevalence of tramadol users increased with age in all three countries. The amount of sold tramadol and other opioids combined per 1,000 residents was highest in Denmark.

Summary / Conclusions: The prescription patterns of tramadol and other opioids differed between the three countries between 2007 and 2015. The prevalence of tramadol users and amount of total redeemed opioids were

highest in Denmark. The high prevalence of tramadol users could be of public health concern, and should be the basis for safety studies.

EACPT-1366

Accuracy of drug hepatotoxicity potential classifications in assessing severity related to drug-induced liver injury (dili)

L. Sanz-Villanueva¹, C. Parra-Martinez¹, I. Medina-Caliz¹, J. Sanabria-Cabrera^{* 1}, M. Robles-Diaz¹, A. Ortega-Alonso¹, A. Gonzalez-Jimenez², J. Gasca¹, R. Sanjuan-Jimenez¹, M. Garcia-Cortes¹, M. I. Lucena¹, R. J. Andrade¹

¹UGC Aparato Digestivo y Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, ²UGC Aparato Digestivo y Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga, Spain

Pharmacovigilance

Introduction: Hepatotoxicity potential is a key factor in the development of safer therapeutic treatments. In 2016, a new categorization (LiverTox) based on number of published DILI case reports (A: ≥ 50 reports; B: 12–49; C: 4–11; D: 1–3; E: 0) was presented (Björnsson & Hoofnagle, 2016).

Objectives: We aimed to compare this categorization with data obtained from the Spanish DILI Registry to determine the accuracy of this categorization in assessing severity related to DILI.

Methods: We applied the LiverTox 5-category classification to 191 causative drugs from 867 cases enrolled in the Spanish DILI Registry. Two categories were formed, that one with causative drugs which includes well-known DILI cases (categories A+B) and other with the DILI potential drugs that was not adequately documented (categories C+D). We also collected information on drugs causing acute liver failure (ALF) in the Spanish DILI Registry and drug-labelling information from The Liver Toxicity Knowledge Base (LKTb).

Results: Of the 867 DILI cases included in the Spanish DILI Registry, 31 ALF cases were found caused by 19 different drugs, such as ibuprofen, anti-TBC, carbamazepine (category A), levofloxacin (category B), orlistat, nefazodone (category C), and bicalutamide (category D). Cases caused by the C+D drugs presented higher severity with more ALF cases compared to cases caused by the A+B drugs (4.9% vs 3.2%, $p=0.047$). Both the Spanish DILI Registry and the LiverTox categorization contained 17% of A drugs with black box warnings, 2.4% and 6.6% in category B, 7.7% and 6.3% in C, respectively; and 3.2% of the LiverTox D drugs.

Summary / Conclusions: Classification of drug hepatotoxicity potential based on numbers of published case reports can be misleading. Further elements such as DILI frequency, severity including number of cases progressing to ALF, and causality should also be considered together with information on liver safety regulatory measures in order to provide a better estimate of its hepatotoxicity potential.

Funding: AEMPS, FEDER (PI-0310-2018, PI18-00901, PI18-01804), SCREN, CIBERehd, COST Action CA-17112. Research contract from the Spanish National Health System, ISCIII (JR16/00015, CM17/00243).

EACPT-1368

Clozapine associated pneumonia. A disproportionate analysis of vigibase

E. J. Sanz^{* 1, 2}, C. De las Cuevas³, A. Aldea⁴

¹Clinical Pharmacology, University Hospital of the Canary Islands, ²Dept. of Physical Medicine and Pharmacology, ³Internal Medicine & Psychiatry, University of La Laguna, La Laguna, ⁴Clinical Pharmacology, IMIM. Hospital del Mar, Barcelona, Spain

Pharmacovigilance, Psychopharmacology

Introduction: There are several reports on the association of (specially high doses of) clozapine and the occurrence of pneumonia in those

Lindner N, Hervelle I, Portes Cruz JM, Lertxundi U, Hernandez R, **García M, Aguirre C**. Clozapine and myoclonus: Sistematic analysis of the European Pharmacovigilance database (Eudravigilance). Abstracts of the Summer Meeting of the British Association for Psychopharmacology, 14 – 17 July 2019, Manchester, UK. J Psychopharmacol 2019; 33(8):A67

JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY

SUPPLEMENT TO ISSUE 33, NUMBER 8, AUGUST 2019

These papers were presented at the Summer Meeting of
the

**BRITISH ASSOCIATION FOR
PSYCHOPHARMACOLOGY**

14 – 17 July, Manchester, UK

Indemnity

The scientific material presented at this meeting reflects the opinions of the contributing authors and speakers. The British Association for Psychopharmacology accepts no responsibility for the contents of the verbal or any published proceedings of this meeting.

All contributors completed a Declaration of Interests form

BAP Office
36 Cambridge Place
Hills Road
Cambridge
CB2 1NS

www.bap.org.uk

Nation Outcome Scales (HONOS), Crisis Resolution and Home Treatment Teams (CRHTT), and Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ) (n=1 each). In six out of 14 studies hospital admissions and bed days were significantly reduced post-PP1M vs prior treatment ($p < 0.05$). A further study showed significant decreases in inpatient admissions, but not bed days. Three studies reported reductions in admissions and/or bed days without providing statistical analyses. Three studies showed no difference in hospital admissions or bed days, and a single study showed an increase in admissions. Three different studies respectively showed, treatment with PP1M resulted in significantly improved psychotic symptoms, a numerical reduction in length of time spent under care of CRHTT, significantly improved HONOS scores over 2 years ($p = 0.0001$) and MSQ scores over 1 year ($p = 0.0043$) compared with baseline. Across all studies, PP1M discontinuation occurred most commonly due to lack of efficacy or adverse events.

Conclusions: The findings of the systematic review suggest that PP1M can be effective for the treatment of adults with schizophrenia and other mental health disorders in the UK setting. Available data shows a trend for PP1M treatment to decrease costly hospital admissions and bed days.

Funding: Sponsored by Janssen-Cilag Limited

B37

CLOZAPINE AND MYOCLONUS: SYSTEMATIC ANALYSIS OF THE EUROPEAN PHARMACOVIGILANCE DATABASE (EUDRAVIGILANCE)

Lindner N, Pharmacy Service, Araba Mental Health Network, Araba Kalea, 43 Vitoria-Gasteiz, Spain, 01006 lindnerniko@gmail.com

Hervelle I(1), Portes Cruz JM(1), Lertxundi U(1), Hernández R(1), García M(2), Aguirre C(2)

(1) As presenting author; (2) Pharmacovigilance Unit, Galdakao Hospital, Labeaga Auzoa, 48960 Galdakao, Spain

Introduction: Compared with other antipsychotics, clozapine appears to bear a great risk of inducing convulsions, including myoclonic seizures. However, reported evidence regarding clozapine-induced myoclonus is low, solely based on case series or literature reviews with up to 10 cases. This study aimed to evaluate incidence and characteristics of myoclonus associated with clozapine.

Methods: We searched for all suspected cases of “myoclonic epilepsy” associated with clozapine in EudraVigilance, the European pharmacovigilance database. All records of the database until October 2018 were included. To assess the association between myoclonus and clozapine, we calculated the Reporting Odds Ratios (RORs), a measure of disproportionality similar in concept to the relative risk ratio.

Results: Among 5,907,946 events of all types recorded in EudraVigilance, 634 cases of myoclonus were found. Out of these 634 cases, we investigated all 37 cases (5.8%) of myoclonus, which were associated with clozapine. The average dose of clozapine was 399 ± 190 mg daily (13, dose not specified). The mean age of patients was 36.4 ± 13.7 years (3, age not specified); 56.8% of them male (1, sex not specified). The mean duration of myoclonic epilepsy was only mentioned in 7 cases, resulting in an average of 47.9 ± 77.2 days with a mean latency period of 137.9 ± 269.5 days (8, time to onset not specified). In 16.2% of patients this adverse drug reaction led to discontinuation of clozapine (14, discontinuation not specified). The ROR for clozapine-induced myoclonic epilepsy was 6.02 (95% CI 4.37-8.29) compared to the remaining 597 cases not associated with clozapine. Therefore, clozapine fulfilled the safety signal criteria. Nevertheless, it is important to recall that this disproportionality should only be considered exploratory in the context of signal detection, as it does not allow quantification of the true risk.

Conclusions: To our knowledge, this study represents the biggest structured analysis of clozapine-induced myoclonus. Data from EudraVigilance confirm the existence of a safety signal for this adverse reaction. Thus, when prescribing clozapine, a careful approach is suggested in patients with potential risk factors for a lowered seizure threshold.

Funding: Funded by the Araba Mental Health Network