



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

2024

**INDICE**

	Pág.
Resumen.....	1
Número de casos recibidos.....	2
Comunicación a través del registro de Alertas en Osabide Global.....	4
Comunicación a través de Consultas no Presenciales en Osabide Global.....	5
Red de Farmacias Centinelas de Euskadi.....	6
Presentación del Programa de Farmacovigilancia.....	8
Boletines de Farmacovigilancia.....	8
Curso de Farmacovigilancia.....	8
Estancia formativa en la Unidad de Farmacovigilancia.....	8
Reuniones de Coordinación de Centros. Comité Técnico de Farmacovigilancia.....	9
Formación Continuada.....	12

ÍNDICE

	Pág.
Informe de Resultados.....	13
1. Señales de seguridad	13
2. Resultados del Programa de Notificación	14
2.1 Descripción de los casos reacciones adversas a medicamentos procedentes de profesionales sanitarios y ciudadanos	15
Distribución por OSI	15
Distribución por procedencia	16
Origen de los casos por tipo de notificador.....	16
Notificadores nuevos.....	18
Conocimiento previo.....	19
Distribución por grupo de edad y sexo.....	20
Distribución por gravedad y criterio de gravedad.....	20
Distribución por desenlace global.....	21
Distribución de las reacciones adversas por Órganos.....	23
Reacciones más notificadas.....	24
Medicamentos más notificados	26
Clasificación de los medicamentos según el ATC.....	27
Medicamentos sujetos a seguimiento adicional (▼).....	28
Casos Alertantes.....	28
3. Incidentes con productos sanitarios.....	31
4. Consultas telefónicas.....	33
5. Producción Científica.....	34
ANEXOS	36
ANEXO I. Descripción de los casos procedentes de la industria farmacéutica.....	37
ANEXO II. Boletines de Farmacovigilancia	42

Boletín de Farmacovigilancia nº 58.....	43
Boletín de Farmacovigilancia nº 59	52
Boletín de Farmacovigilancia nº 60	61
ANEXO III. Artículos en revistas	68
<p>García M, Albizua Madariaga I, Sainz-Gil M, Lertxundi U. Acetazolamide-induced pulmonary oedema: A disproportionality analysis from the EudraVigilance database. Br J Clin Pharmacol. 2024 Jul;90(7):1751-1755. doi: 10.1111/bcp.16117. Factor de impacto JCR (2023): 3,1. Quartile: Q1.</p> <p>García M, Cherian JJ, Lertxundi U. Incorporating the One Health Philosophy into pharmacovigilance: Ecopharmacovigilance. Br J Clin Pharmacol. 2024 Nov;90(11):2953-2954. doi: 10.1111/bcp.16254. Factor de impacto JCR (2023): 3,1. Quartile: Q1.</p> <p>Akhrimenko V, Garcia M, Aguirre C, Agirre U, Morera-Herreras T, Hernández-Palacios R, Medrano J, Lertxundi U. Intranasal esketamine and manic symptoms: A disproportionality analysis in EudraVigilance. Eur Neuropsychopharmacol.2024;86:44-45.doi: 10.1016/j.euroneuro.2024.05.008. Factor de impacto JCR (2023): 6,1. Quartile: Q1.</p> <p>Estévez Asensio L, García M, Verde Rello Z, Velasco-González V, Fernández-Araque AM, Sainz-Gil M. Drug-induced hyponatraemia and possible related signals: Analysis of 659 cases reported to the Spanish Pharmacovigilance System and disproportionality analysis. Med Clin (Barc). 2024;163(12):600-608. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2024.07.021. Factor de impacto JCR (2023): 2,6. Quartile: Q3.</p> <p>Aizpurua-Arruti X, Benrimoj SCI, Goyenechea E, Isla A, Oñatibia-Astibia A, Malet-Larrea A, Gastelurrutia MÁ, Cuevas O, Rodríguez-Castejón J, Domingo-Echaburu S, Solinís MÁ, García M, Del Pozo-Rodríguez A. Outcomes of Community Pharmacy Interventions on Patients with Medicines Under Additional Monitoring. Integr Pharm Res Pract. 2024;13:115-125. doi: 10.2147/IPRP.S466129. Factor de impacto JCR (2023): 2,1. Quartile: Q3.</p>	

**ANEXO IV. Comunicaciones a Congresos**

90

Rodríguez Quecedo, M; García García, MM; Albizua Madariaga, I; Martín Torrente, A. Vortioxetina y alucinaciones. Un estudio caso/no caso en la base de datos de Farmacovigilancia Europea. 69 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 17 al 19 de Octubre de 2024.

García García M, Arandia Jiménez de Aberasturi R, Salcedo Gallego A, Nogueiras-Álvarez R. Hypertension and IL-17 inhibitors. A Pharmacovigilance Study in EudraVigilance. XXXII Congress of the Spanish Society of Clinical Pharmacology, 16th - 18th October 2024, Santiago de Compostela, Spain. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2024 Oct;135 Suppl 1:1-76. doi: 10.1111/bcpt.14061

Nogueiras-Álvarez R, Arandia Jiménez de Aberasturi R, Salcedo Gallego A, García García M. Serious Skin-Related Adverse Reactions: A Review in a Spanish Regional Pharmacovigilance Centre. XXXII Congress of the Spanish Society of Clinical Pharmacology, 16th - 18th October 2024, Santiago de Compostela, Spain. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2024 Oct;135 Suppl 1:1-76. doi: 10.1111/bcpt.14061

Nogueiras Álvarez R, Arandia Jiménez de Aberasturi R, Salcedo Gallego A, García García M. Reacciones adversas notificadas por la ciudadanía en un centro autonómico de farmacovigilancia: Revisión de los últimos 10 años. XIII Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia, 12-13 Noviembre 2024, Oviedo.

Suarez Launa JL, Nogueiras Álvarez R, Arandia Jimenez de Aberasturi R, García García M. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y fármacos anti-PD-1. Un estudio caso/no caso en Eudravigilance. XIII Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia, 12-13 Noviembre 2024, Oviedo.



Arandia Jimenez de Aberasturi R, Nogueiras Álvarez R, Salcedo Gallego A, García García M. Revision de reacciones adversas graves recibidas en un Centro Autonomico de farmacovigilancia. XIII Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia, 12-13 Noviembre 2024, Oviedo.

UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

RESUMEN

En esta memoria se describe la actividad y resultados principales de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco durante el año 2024.

En 2024, se han recibido 2.512 casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de profesionales sanitarios (n=2.466) y ciudadanos (n=46 casos). Se aprecia un aumento en el número de casos en comparación con el año 2023 (n=1.863 casos), lo que ha supuesto un incremento del 34,8%.

Además, se debe subrayar el dato de que la Comunidad Autónoma de Euskadi (CAE) con una población muy inferior en nº a la mayoría de CCAA ha sido la Comunidad Autónoma que ha cargado mayor nº de casos de sospechas de RAM en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia durante el año 2024. Ha contribuido con el 13,49% al total de casos cargados.

Uno de los objetivos fundamentales de la Farmacovigilancia es la detección de reacciones adversas graves. En 2024, en la Unidad de Farmacovigilancia se han recibido 596 (23,7%) casos graves. La tasa de notificación de casos graves ha sido 26,75x100.000 habitantes, cifra superior a la media estatal que es de 14,5x100.000 habitantes.

En cuanto a nuevos profesionales sanitarios incorporados al Programa de Farmacovigilancia, se aprecia un aumento moderado (n=357) en comparación con el año 2023 (n=324), lo que ha supuesto un incremento del 10,2%. Dicho aumento se ha producido en farmacéuticos y enfermería. La implantación de la Red de Farmacias Centinela ha permitido la incorporación de nuevos farmacéuticos a dicho Programa.

La gran mayoría de los casos de sospechas de RAM proceden de médicos de Atención Primaria. Sin embargo, es interesante resaltar que el nº de casos recibidos de médicos de asistencia hospitalaria, de farmacéuticos comunitarios y hospitalarios, así como de personal de enfermería ha aumentado en relación a 2023, los incrementos han sido 27%, 1.175%, 47,7% y 72,1%, respectivamente.

Un aspecto importante de los sistemas de farmacovigilancia es la posibilidad de generar señales de posibles riesgos nuevos. En 2024, se han recibido 205 casos donde la asociación fármaco-reacción

adversa era desconocida. El análisis de estas asociaciones ha permitido identificar una posible señal de vortioxetina y alucinaciones. Sin embargo, esta posible señal debe ser corroborada por el PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos.

A continuación, se detallan los datos globales del año 2024:

1º Número de casos recibidos.

- La Unidad de Farmacovigilancia recibió **2.512 casos de profesionales sanitarios y ciudadanos**, de los cuales **26 casos fueron acontecimientos adversos a vacunas contra la Covid-19**. En años anteriores fueron: 1.863 casos (49 a vacunas contra la Covid-19) en 2023, 1.859 casos (512 a vacunas contra la Covid-19) en 2022, 9.583 casos (8.782 a vacunas contra la Covid-19) en 2021 y 871 en 2020.
- La Industria Farmacéutica cargó en la base de datos de farmacovigilancia de la EMA (EudraVigilance) 595 casos originados en la CAE (636 en 2022, 550 en 2021 y 645 en 2020,
- Se recibieron 4 casos del servicio *Medical Literature Monitoring* (MLM) de la EMA, a través del cual la EMA hace un seguimiento de la literatura médica para identificar casos de sospechas de RAM (autorizados en la Unión Europea), que han sido publicados y presumiblemente no notificados a los sistemas nacionales de farmacovigilancia de los estados miembros, con el objetivo de introducir dichos casos en Vigibase. Es decir, el servicio MLM de la EMA identificó (en 2024) 4 casos de sospechas RAM originados en la CAE publicados en revistas científicas.

En conjunto, en **2024**, han entrado en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) **3.101 casos** (10 casos notificados a la vez por profesionales sanitarios e industria) de sospechas de RAM procedentes de la CAE (véase figura 2).

En el esquema adjunto, figura 1, 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.

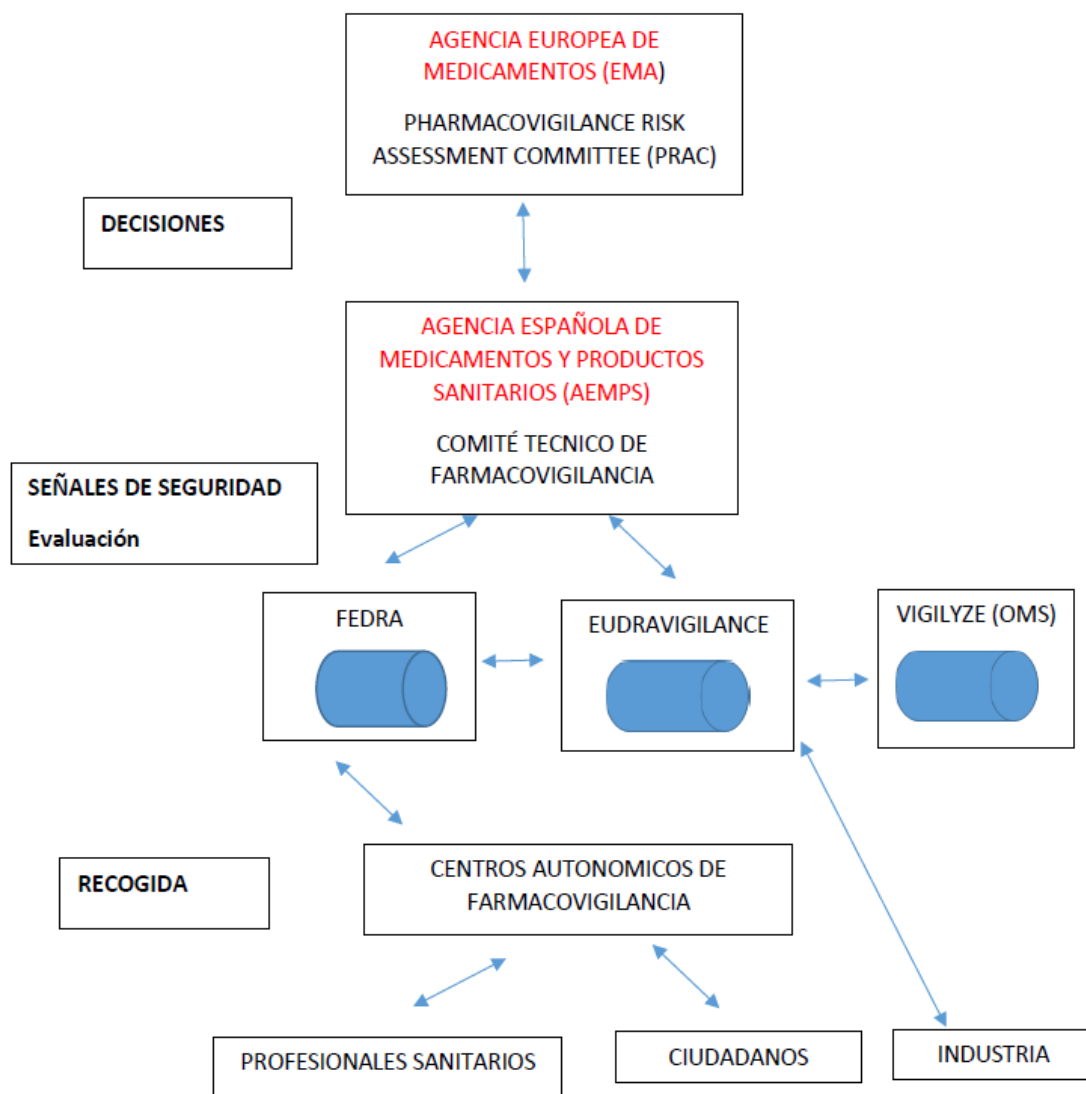
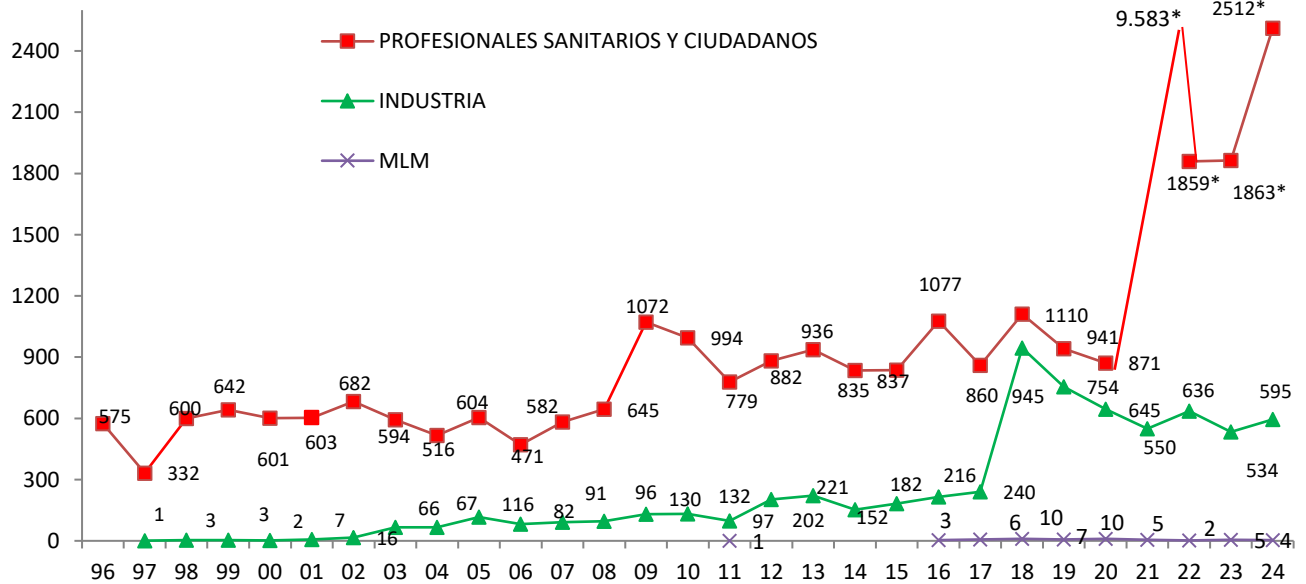


Figura 1. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad

Evolución anual del número de casos totales.



*Nº de casos de vacunas Covid-19: 8.782 casos en 2021, 512 en 2022, 49 en 2023 y 26 en 2024.

Figura 2. Evolución anual del número total de casos: profesionales sanitarios y ciudadanos, Industria Farmacéutica y MLM

Notificadores nuevos. En el año 2024 ha habido 357 nuevos notificadores, 38,4% sobre el total de notificadores (n=930). De los 357 nuevos notificadores, 242 eran médicos, 42 farmacéuticos y 73 graduados en enfermería (pág. 18), cifras superiores a las de 2023, excepto la de médicos.

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 el año 2024, se han recibido 27 casos (23 en 2023, 15 en 2022, 36 en 2021 y 27 en 2020).

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

Durante el año 2024 se han recibido por esta vía 2.529 casos de sospechas de RAM, de los cuales 351 se han considerados no válidos por las siguientes causas: se notifica un suceso que no es una RAM, no existe una secuencia temporal coherente entre la administración del fármaco y la aparición de la RAM, se desconoce las fechas de administración del fármaco o de la RAM y por ser un caso duplicado.

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). Todo profesional de Osakidetza, que quiera notificar una RAM, puede hacerlo de forma fácil a través de la intranet. Así, a lo largo de 2024 se han recibido 63 casos en dicho formato. Fueron 53 en 2023, 42 en 2022, 93 en 2021 y 47 en 2020.

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

Comunicación a través de Consultas no Presenciales en Osabide Global.

Existe la posibilidad de realizar la notificación de sospechas de RAM y consultas a la Unidad de Farmacovigilancia a través de Consultas no Presenciales de Osabide Global desde la OSI Barrualde-Galdakao, OSI Uribe, OSI Debagoiena, OSI Araba y centros socio-sanitarios. En 2024, se han recibido 18 comunicaciones por esta vía.

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 recibió en 2024, 179 casos. Estos casos procedían de 45 ciudadanos y de 134 profesionales sanitarios de la Comunidad Autónoma.

Errores de medicación.

Durante 2024, en la Unidad de Farmacovigilancia no se ha recibido ningún caso de sospecha de RAM relacionado con errores de medicación.

Consultas telefónicas.

Los profesionales sanitarios realizan 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 33. En el año 2024 hubo 67 consultas, fueron 55 en 2023, 43 en 2022, 99 en 2021 y 55 en 2020.

RED DE FARMACIAS CENTINELAS DE EUSKADI

El 10 de junio de 2024 se firmó el acuerdo de colaboración entre la Administración General de la CAE y los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Araba, Bizkaia y Gipuzkoa para la implantación y desarrollo de una Red de Farmacias Centinela en Euskadi.

La farmacia comunitaria es un centro de atención próximo al paciente y a las necesidades relacionadas con medicamentos que pueda tener, mayoritariamente procesos de baja complejidad. Además, el farmacéutico comunitario, con una amplia formación en farmacología, farmacoterapia, y atención farmacéutica, es experto en medicamentos y en su uso. A menudo, es la última persona que un paciente ve o consulta antes de tomar un medicamento. En Euskadi se está impulsando la creación de un modelo de farmacia comunitaria integrado en los sistemas sanitarios donde el farmacéutico comunitario juega un importante papel.

El objeto de esta Red es contribuir a la vigilancia de la seguridad de los medicamentos en la dinámica asistencial de la farmacia comunitaria.

Se han integrado en la Red de Farmacias Centinela 45 farmacias repartidas por todo el territorio (22 en la provincia de Bizkaia, 15 en Gipuzkoa y 8 en Araba) hecho que ha garantizado una cobertura representativa.

El personal farmacéutico incluido en la Red ha realizado un Curso de Farmacovigilancia impartido por los técnicos de la Unidad de Farmacovigilancia. Los objetivos de dicho curso fueron:

- Actualizar los conocimientos sobre conceptos de farmacovigilancia.
- Conocer el funcionamiento del programa de notificación espontánea.
- Conocer el funcionamiento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en lo relacionado con la vigilancia de la seguridad de medicamentos.
- Revisar los tipos de estudios más habitualmente empleados en Farmacoepidemiología.
- Realizar casos clínicos con el fin de poner en práctica los conocimientos adquiridos.

Este curso fue acreditado por el Consejo Vasco de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias con 1,3 créditos.

En octubre de 2024 se inició el funcionamiento de la Red y desde entonces hasta el 31/12/2024 se han recibido 68 casos de sospechas de RAM. Por procedencia, 49 casos eran de Gipuzkoa, 13 de Bizkaia y 7 de Araba. Además, 20 casos (29%) se consideraron graves.

COMITÉ TÉCNICO DE LA RED VASCA DE FARMACOVIGILANCIA

El Sistema de Farmacovigilancia de la CAE, 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
- Dña. Montserrat García García. Unidad de Farmacovigilancia
- D. Iñigo Aizpurua Imaz. Dirección de Farmacia
- D. Jesús Fernández de Mendiola Espino. Médico Atención Primaria
- D. Ramón Saracho Rotaeché. Nefrólogo Hospital.

El Comité Técnico no se ha reunido durante el año 2024.

PRESENTACIÓN DEL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA

En el 2024 se ha realizado 1 sesión formativa programada a profesionales sanitarios, con el objetivo de impulsar la notificación de casos de sospechas de RAM.

- ✓ 6 de septiembre: Hospital de Urduliz.

BOLETINES DE FARMACOVIGILANCIA

Durante el año 2024, la Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios 3 boletines, marzo (boletín nº 58), julio (boletín nº 59) y noviembre (boletín nº 60) (Anexo II).

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. Esta actividad de formación es continuación del curso presencial que organizó la Unidad de Farmacovigilancia durante 23 años y que comenzó a convocarse *on line* en 2015, lanzándose nuevas ediciones en 2016, 2017 (dos ediciones), 2018 (5 ediciones), no pudiéndose realizar ninguna edición en 2019, 2020, 2021 y 2022 por problemas técnicos con la plataforma Jakinsarea.

En 2023, se ofertó una nueva edición del curso. Se inscribieron 77 profesionales y solamente superaron el curso 33 (42,85%). En la encuesta de satisfacción se comentaba que los módulos eran demasiado extensos y se recibieron sugerencias para valorar incluir un mayor número de casos clínicos. Por esta razón, desde la Unidad de Farmacovigilancia junto con el Servicio Corporativo de Formación de Osakidetza se consideró la necesidad de actualizar los contenidos del curso, con nuevo material, elaboración de locuciones y adaptación de contenidos en PowerPoint. Toda esta actividad se ha llevado a cabo durante 2024.

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 máster de la Universidad del País Vasco) y estancias de al menos un mes, fundamentalmente de farmacéuticos residentes (FIR) en su 2º año de residencia. Esta estancia en la Unidad de Farmacovigilancia es una rotación reglada, aprobada por la Comisión de Docencia del Hospital Galdakao-Usansolo y calificada en la correspondiente Hoja de evaluación de rotación.

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

El año 2024, la Unidad de Farmacovigilancia recibió

- ✓ Durante el mes de septiembre a una farmacéutica residente (FIR1), del Servicio de Farmacia del HU Galdakao-Usansolo.
- ✓ Durante el mes de octubre a una farmacéutica residente (FIR1), del Servicio de Farmacia del HU Galdakao-Usansolo.
- ✓ 3 estudiantes de farmacia que realizaban las practicas tuteladas en el Servicio de Farmacia del HU Galdakao-Usansolo (2 estudiantes) y en el Servicio de Farmacia del H Alto Deba (1 estudiante).

REUNIONES DE COORDINACIÓN DE CENTROS. COMITÉ TÉCNICO DE FARMACOVIGILANCIA

Dentro del organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) (véase el flujograma de la página 6), 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 2024 el CTSEFV-H ha celebrado 8 reuniones (15 febrero, 18 abril, 22 mayo, 20 junio, 25 septiembre, 23 octubre, 14 noviembre y 11 diciembre), 5 de ellas mediante teleconferencia y 3 presenciales. Algunos de los temas tratados en estas reuniones fueron:

15 de febrero

- Señales:
 - Ibrutinib y edema macular
 - Ibrutinib y uveitis
- Temas para información:
 - Presentación de las XIII Jornadas de Farmacovigilancia. Oviedo
 - Grupo de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia sobre innovación tecnológica aplicada a farmacovigilancia
 - FEDRA 3. Actualización

18 de abril

- Señales:
 - Azatioprina e hipertensión portal no cirrótica
 - Semaglutida y neoplasias tiroideas malignas
- Actualización de grupos de trabajo
 - Grupo de armonización de criterios de codificación: GSEFV-H-001 Gestión de dudas de codificación en el SEFV-H, v2
 - Grupo de trabajo Guía de señales. Aprobación Guía de señales

22 de mayo

- Temas para información:
 - Memoria 2023 del CTSEFV-H
 - Jornadas Farmacovigilancia Oviedo 2024. Premios de Farmacovigilancia

20 de junio

- Señales:
 - Rotura del implante intravítreo Ozurdex®
- Temas para información:
 - Aprobación Memoria 2023 del CTSEFV-H
 - *MedSafety Week*
 - Formación en Farmacovigilancia en Universidades

25 de septiembre

- Señales:
 - Biodramina 20 mg chicles medicamentosos y anestesia oral
 - Adalimumab e hidradenitis supurativa paradójica
- Temas para información:
 - GSEFVH- 005 Instrucciones para la gestión de usuarios de los CCAAFV a sistemas informáticos gestionados por la UnIR, v2. Aprobación
 - Inspecciones de farmacovigilancia en la industria farmacéutica
- Actualización de los grupos de trabajo
 - Grupo de Trabajo: Análisis específicos de Bimervax®. Creación
 - Grupo de trabajo Armonización de criterios de codificación IV

23 de octubre

- Señales:
 - Omalizumab y pérdida de audición
- Temas para información
 - Fracturas vertebrales múltiples tras la discontinuación de denosumab (Prolia®) y otros medicamentos antiosteoporóticos: resultados de un estudio observacional con BIFAP

14 de noviembre

- Temas para información:
 - Memoria 2023 del CTSEFV-H
 - Estudios y estrategias. Presentación del Plan de formación 2025, v2

11 de diciembre

- Señales:
 - Vortioxetina y alucinaciones
 - CAR-T y sarcoidosis
- Temas para información
 - Auditoría 2025

FORMACIÓN 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 2024 se han llevado a cabo 3 Módulos y se han celebrado las XIII Jornadas de Farmacovigilancia:

Módulo 1. Guía de señales. Dra. Gloria Cereza. Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

Módulo 2. Interacciones de medicamentos de especial relevancia clínica. Dra. M^a Blanca Sánchez Santiago. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Módulo 3. Guía de codificación Farmacovigilancia versión 8. Dra. Nuria García Doladé. Centro de Farmacovigilancia de Cataluña

XIII Jornadas de Farmacovigilancia. Oviedo

Los técnicos de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco completaron los tres módulos de Formación y asistieron a las Jornadas en Oviedo.

INFORME DE RESULTADOS

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

➤ Vortioxetina y alucinaciones

En la Unidad de Farmacovigilancia se recibió un caso de sospecha de alucinaciones con vortioxetina. Se trata de una mujer de 82 años sin antecedentes de salud mental, ni ella ni a nivel familiar. En mayo de 2021 es diagnosticada de clínica depresiva por enfermedad terminal de su marido. El 14/05/2021 se inicia desde atención primaria citalopram 20 mg/día. El 10/06/2021 comunica a su médico mareos con citalopram, por lo que se le reduce la dosis a citalopram 10 mg. Finalmente el 17/05/2022 se suspende por cefalea y sensación de aturdimiento.

El 10/01/2023, tras ser derivada a psiquiatría para valoración de duelo patológico, acude a consulta, donde se objetiva hipotimia, hipobulia, falta de ilusión y merma hedónica. Se muestra abordable y colaboradora, con un discurso fluido y coherente sin alteraciones en forma ni contenido. Niega ansiedad, no presenta clínica psicótica y niega categóricamente ideación auto ni heteroagresivas. Presenta sueño mantenido. Se prescribe vortioxetina 5mg cada 24 horas por trastorno de adaptación. Tratamiento habitual: hidroferol 0,266 mg/15 días, lorazepam 1mg/24h.

A los dos días de iniciar el tratamiento con vortioxetina, la paciente refiere sufrir alucinaciones, por lo que se suspende el tratamiento. Tras la retirada del medicamento, la paciente se recupera y no experimenta más alucinaciones.

Comentario: Las alucinaciones con vortioxetina no se describen en la ficha técnica de Brintellix®. Sin embargo, en las bases de datos de Farmacovigilancia hay registrados casos de alucinaciones con vortioxetina. De esta forma, en EudraVigilance hay 109 casos registrados.

El análisis de desproporcionalidad [*Reporting odds ratio* (ROR)] en EudraVigilance mostró una señal entre la exposición a vortioxetina y alucinaciones: ROR 2,88 (IC 95% 2.39–3,.48).

El 11/diciembre/2024 se presentó esta posible señal de seguridad en la reunión mensual del Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de la AEMPS. La decisión fue validar esta señal. El

14/01/2025 fue validada también por el país responsable de la evaluación de la vortioxetina (Bélgica) pasando a ser evaluada por el PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*).

2- RESULTADOS DEL PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN

Durante el año 2024 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAE, un total de **2.512** casos sospechas de reacciones adversas a medicamentos notificadas por profesionales sanitarios y ciudadanos, de los cuales 26 casos son acontecimientos adversos a vacunas Covid-19.

Por su parte, la industria farmacéutica cargó en EudraVigilance 595 casos originados en la CAE. Desde EudraVigilance los casos de la Industria farmacéutica fueron reenviados a la base de datos FEDRA del SEFV-H, así como 4 casos del Servicio MLM de EudraVigilance.

En total, durante el año 2024 han entrado en la base de datos FEDRA **3.101 casos** (10casos notificados a la vez por profesionales sanitarios e industria) de sospecha de RAM, producidos en la CAE (Tabla 1).

Tabla 1. Procedencia y tipo de notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos ocurridas en la CAE en 2024.

Procedencia y Tipo	Recibidas	No válidas	Total nuevas
Casos espontáneos profesionales sanitarios/ciudadanos	2.863	351	2.512
Casos a vacunas Covid-19	26	-	
MLM Servicio	4	-	4
Industria Farmacéutica	595	-	595
Total cargadas en FEDRA	-	-	3.101*

*10 casos notificados a la vez por profesionales sanitarios e industria

2.1. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS PROCEDENTES DE PROFESIONALES SANITARIOS Y CIUDADANOS

Durante el año 2024, se han recibido **2.512 casos** de sospechas de reacciones adversas a medicamentos **notificadas por profesionales sanitarios y ciudadanos**. La tasa de notificación ha sido de 112,78x100.000 habitantes. La CAE ha sido la 5ª comunidad en tasa de notificación por 100.000 habitantes en relación con el resto de CCAA.

De los 2.512 casos, 1.417 (56,4%) procedían de Bizkaia, 757 (30,1 %) casos de Gipuzkoa y 338 (13,5 %) de Araba.

A continuación, se describen los casos por Organizaciones Asistenciales de Osakidetza (OSI) y por procedencia (tabla 2 y 3).

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

Tabla 2. Nº de casos recibidos por OSI

	Totales	Graves	Desconocidos
OSI ARABA	291	74	37
OSI ARABAKO ERRIOXA	10	1	2
OSI URIBE	240	53	24
OSI EZKERRALDEA-ENKARTERRI CRUCES	279	69	27
OSI BARAKALDO SESTAO	85	17	7
OSI BARRUALDE-GALDAKAO	303	76	36
OSI BILBAO BASURTO	412	78	52
OSI DONOSTIALDEA	241	62	25
OSI GOIERRI ALTO UROLA	149	17	10
OSI ALTO DEBA	109	42	13
OSI TOLOSALDEA	66	6	5
OSI BAJO DEBA	44	8	5
OSI BIDASOA	49	19	8
HOSPITAL SANTA MARINA	0	0	0
HOSPITAL GORLIZ	0	0	0
RED DE SALUD MENTAL			
ARABA	13	4	2
BIZKAIA	22	5	5
GIPUZKOA	2	0	1

Tabla 3. Distribución de casos por procedencia

	Nº	Nº	%
CENTROS DE SALUD		1623	64,6
HOSPITALES		667	26,5
Hospital Universitario Cruces	117		
Hospital Universitario Araba	91		
Hospital Universitario Basurto	91		
Hospital Universitario Galdakao-Usansolo	86		
Hospital Universitario Donostia	75		
Hospital Urduliz	57		
Hospital Universitario Alto Deba	55		
Hospital Zumarraga	32		
Hospital Bidasoa	19		
Hospital Mendaro	11		
Hospital San Eloy	8		
Hospital Gernika-Lumo	6		
Hospital Psiquiátrico de Araba	3		
Hospital Psiquiátrico Zamudio	3		
Hospital Eibar	1		
Otros hospitales	12		
OFICINAS DE FARMACIA		102	4,1
Red de Farmacias Centinela	68		
CIUDADANOS		46	1,8
CENTROS DE SALUD MENTAL		30	1,2
OSATEK		27	1,1
EMERGENCIAS		5	0,2
CENTROS SOCIOSANITARIOS		1	0,0
Otras procedencias		12	0,5
TOTAL		2.513*	

*1 casos notificado a la vez por un hospital y una oficina de farmacia

ORIGEN DE LOS CASOS POR TIPO DE NOTIFICADOR

Durante 2024 la mayoría de los casos fueron notificados por médicos de Atención Primaria (n=1.620; 64,4%), seguido de médicos de asistencia hospitalaria (n = 408; 16,2%) y farmacéuticos de asistencia hospitalaria (n=193; 7,7%). Se recogen en la tabla 4 y figura 3.

Tabla 4. Origen de los casos recibidos según el tipo de notificador desde 2021

Profesión	Número de notificaciones, n (%)			
	2021	2022	2023	2024
Médicos de Atención Primaria	3.112 (32,1)	1.005 (53,9)	1263 (67,7)	1620 (64,4)
Médicos de asistencia hospitalaria	2.112 (21,8)*	435 (23,3)*	321 (17,2)*	408 (16,2)*
Farmacéuticos de oficina de farmacia	75 (0,8)	8 (0,4)	8 (0,4)	102 (4,1)
Farmacéuticos hospitalarios	145 (1,5)	102 (5,5)	130 (7,0)	193 (7,7)
Enfermería	3.568 (36,8)	179 (9,6)	86 (4,6)	148 (5,9)
Ciudadanos	411 (4,2)	128 (6,9)	53 (2,8)	46 (1,8)
Fisioterapeuta	55 (0,6)	-	-	-
Profesional sanitario no especificado	220 (2,3)	-	4 (0,2)	-
Otros	1 (0,0)	9 (0,5)	-	-
Total	9.699 (100%)**	1866 (100%)**	1865 (100%)**	2517 (100%)**

*se incluyen las procedentes de Osatek (36 en 2021, 15 en 2022, 23 en 2023 y 27 en 2024)

**116 TA (en 2021), 7 TA (en 2022, 2 TA (en 2023) y 5 TA (en 2024) notificadas a la vez por varios profesionales

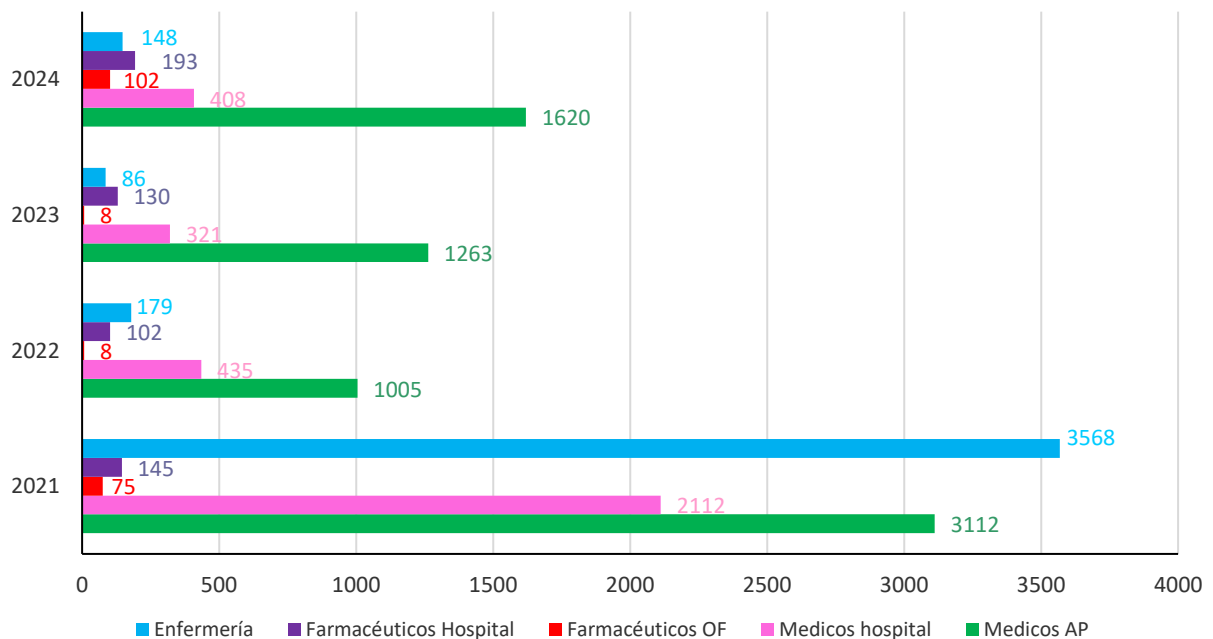


Figura 3: Nº de casos recibidos por tipo de profesional sanitario

NOTIFICADORES NUEVOS

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

Tabla 5. Nº total de notificadores y nº de los nuevos

	2020		2021		2022		2023		2024	
	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos
Médicos	252	93	877	460	577	199	642	265	737	242
Farmacéuticos	64	27	93	28	51	15	45	11	105	42
Enfermería	9	8	322	292	77	37	55	48	88	73
Total	325	128	1.292	780	705	251	742	324	930	357

En la tabla 6 se presenta el número de casos por cada notificador, pudiéndose observar que, en general, la mayoría de los notificadores envían 1-2 casos por año, siendo muy escasos los hipernotificadores.

Tabla 6. Nº de casos por cada notificador

Notificaciones	2020	2021	2022	2023	2024
1-2	283	1.016	672	613	723
3-5	51	201	98	123	171
>6	26	321	56	59	92

CORRESPONDENCIA

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

Por otra parte, en todos los casos (salvo imposibilidad manifiesta), los técnicos de la Unidad verificaron la información recibida, confirmaron la recogida de las medicaciones en la farmacia comunitaria, incorporando información de los antecedentes del paciente y realizaron, cuando el caso

era grave, una síntesis-narración del caso, que se cargó en FEDRA. Esta actividad, singular en el SEFV-H, y cuya carga de trabajo es difícilmente valorable en los indicadores existentes, aporta un valor añadido a la calidad de las notificaciones que la CAE incorpora a EudraVigilance, ya que no se limita a codificar e introducir en la base de datos FEDRA exclusivamente la información recibida inicialmente.

CONOCIMIENTO PREVIO

Un aspecto importante en la evaluación de las sospechas de RAM es el grado de conocimiento previo en la literatura de la asociación medicamento-reacción adversa. 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 deba ser corroborada posteriormente.

En 2024, los 2.512 casos evaluados incluían 2.642 asociaciones medicamento-reacción adversa (un caso puede tener más de una pareja medicamento-reacción adversa). De esta forma, de las 2.642 asociaciones, en 2.314 (87,6%) la reacción era conocida, en 205 (7,8%) no estaba descrita en la ficha técnica y en 123 (4,6%) era poco conocida, es decir, existían comunicaciones aisladas de la misma en la literatura, en forma generalmente de casos.

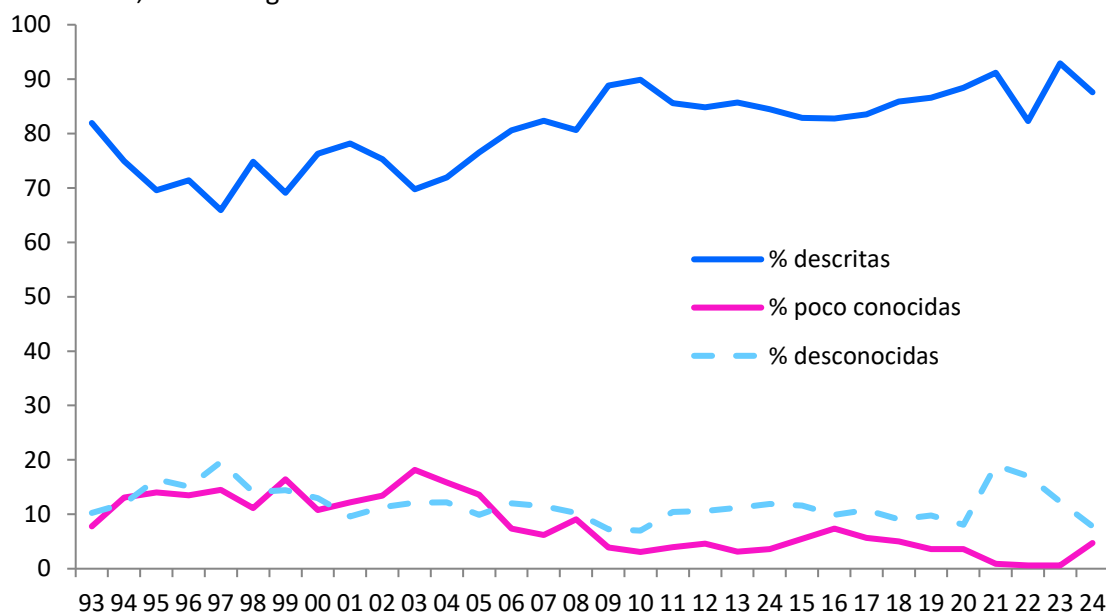


Figura 4. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en los casos notificados por profesionales sanitarios y ciudadanos (un caso puede tener más de una pareja medicamento-RAM).

DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD Y SEXO

De los 2.512 casos, 1.634 (65,0%) eran mujeres. El grupo de edad más representativo fue el de adultos (n=1293; 51,5%). En la Figura 5 se describen los casos distribuidos por grupo de edad y sexo.

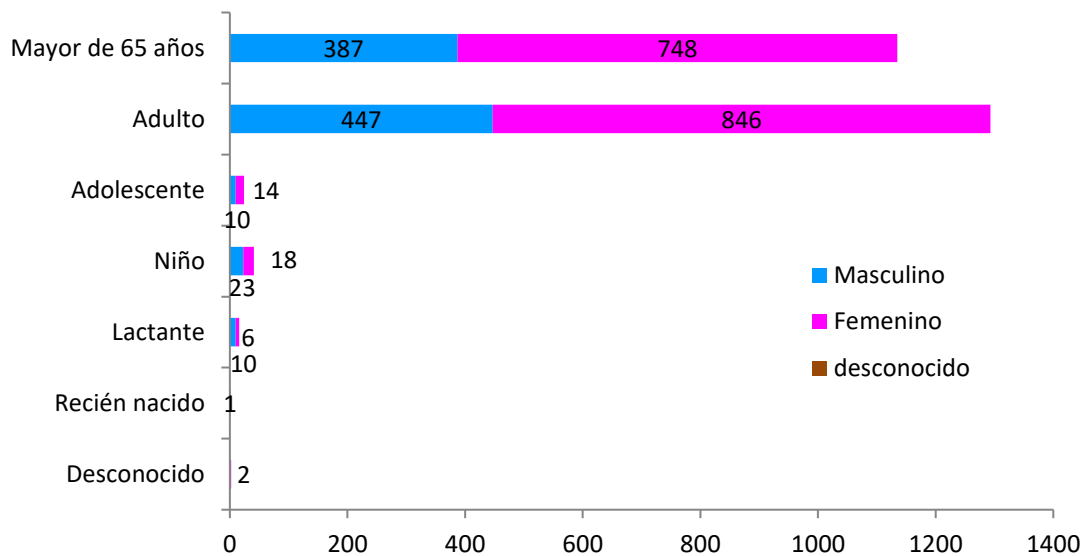


Figura 5. Distribución de los casos del año 2024 por grupo de edad y sexo

DISTRIBUCIÓN 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. De los 2.512 casos, 596 (23,7%) han sido **casos graves**. La tasa de notificación de casos graves ha sido 26,75 x100.000 habitantes, cifra superior a la media estatal que es de 14,5 x100.000 habitantes.

*Es una reacción adversa grave, cualquier reacción que:

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

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

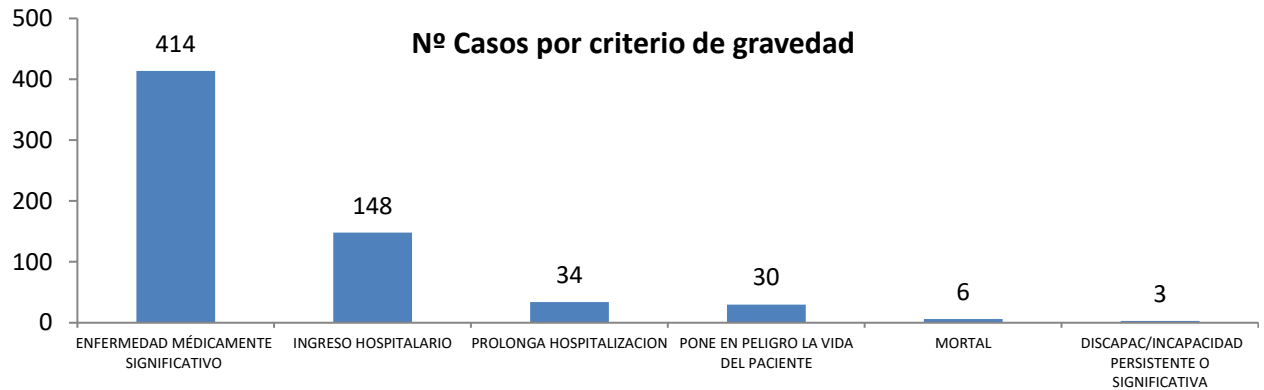


Figura 6. Distribución de los casos del año 2024 por criterio de gravedad. (Un caso puede tener más de un criterio de gravedad)

DISTRIBUCIÓN POR DESENLACE GLOBAL

La mayoría de los casos se recuperaron (n=1.826; 72,7%). La descripción pormenorizada del desenlace en los 2.512 casos fue la siguiente:

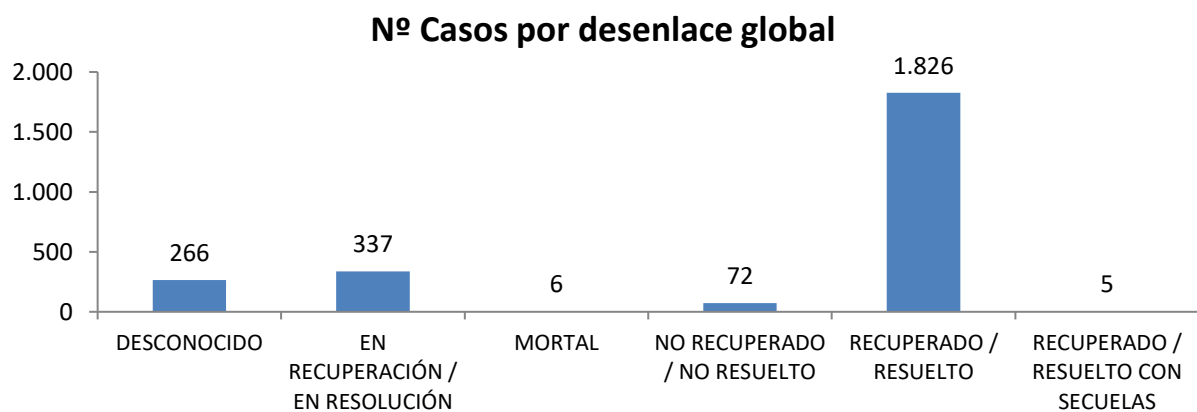


Figura 7. Distribución de los casos del año 2024 por desenlace global

En relación a los 6 casos mortales, estaban bien documentados, lo que permitió su evaluación, mediante el algoritmo oficial del Sistema Español de Farmacovigilancia (Aguirre&García, 2016),

aunque esta evaluación no prueba o refuta la causalidad o cuantifica la contribución de un medicamento al desarrollo de la reacción adversa. Los casos fueron: crizotinib - neumonitis, durvalumab+tremelimumab - insuficiencia hepática aguda sobre crónica, osimertinib - neumonitis intersticial, y fluorouracilo - perforación intestinal, Taurolock-U25000® (producto sanitario) - shock anafiláctico y disección aórtica – Comirnaty JN.1®. Los cuatro primeros casos son pacientes en los que la causa de la muerte fue multifactorial (comorbilidades, progresión de la enfermedad basal, etc.). El caso de la vacuna Comirnaty JN.1®, aunque existía secuencia temporal con el acontecimiento adverso no se estableció una relación causal con la vacuna dado los antecedentes del paciente que podía predisponer al acontecimiento.

DISTRIBUCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS 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 8):

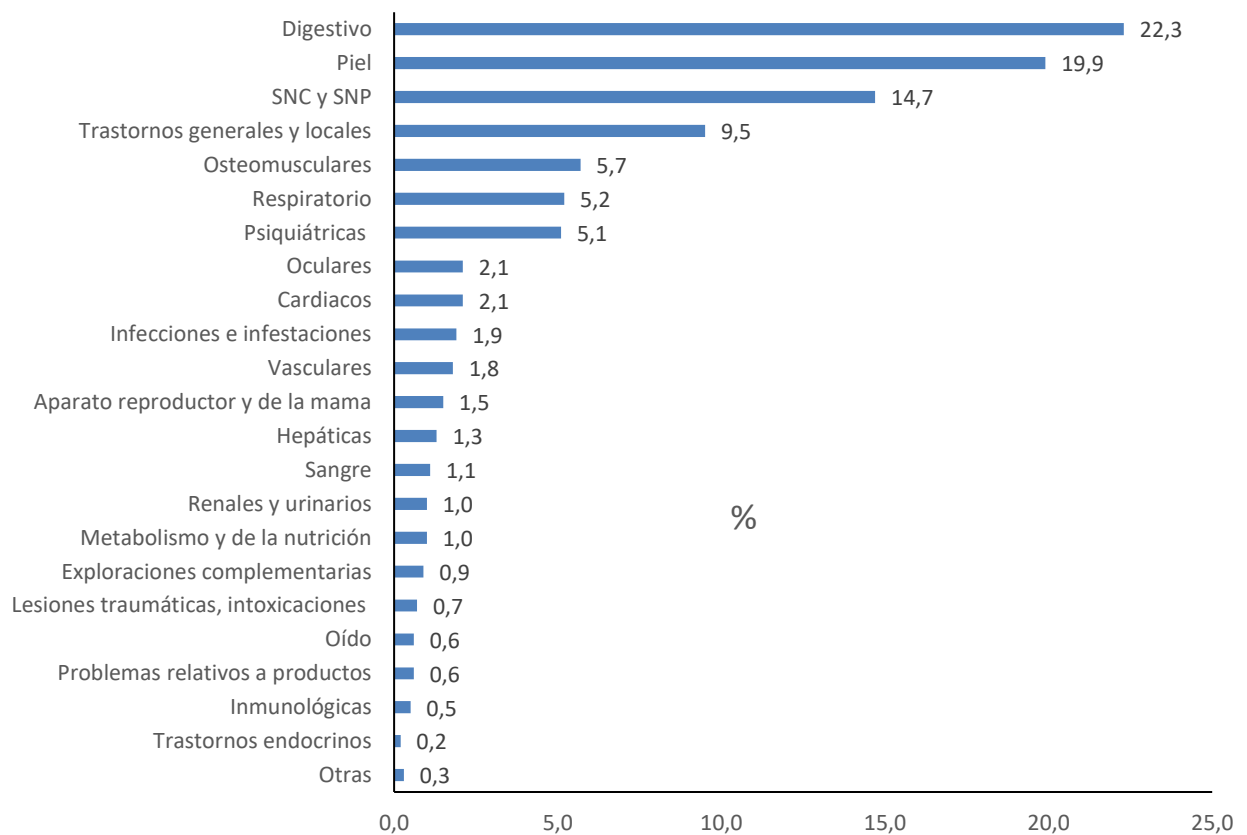


Figura 8. Distribución de las reacciones adversas del año 2024 por sistemas orgánicos, destacándose que cuatro acumulan el mayor número: digestivo, piel, sistema nervioso y trastornos generales

Los 2.512 casos describían 4.080 reacciones adversas. Nótese que un caso puede contener la descripción de varias reacciones adversas y diversos medicamentos.

REACCIONES MÁS NOTIFICADAS

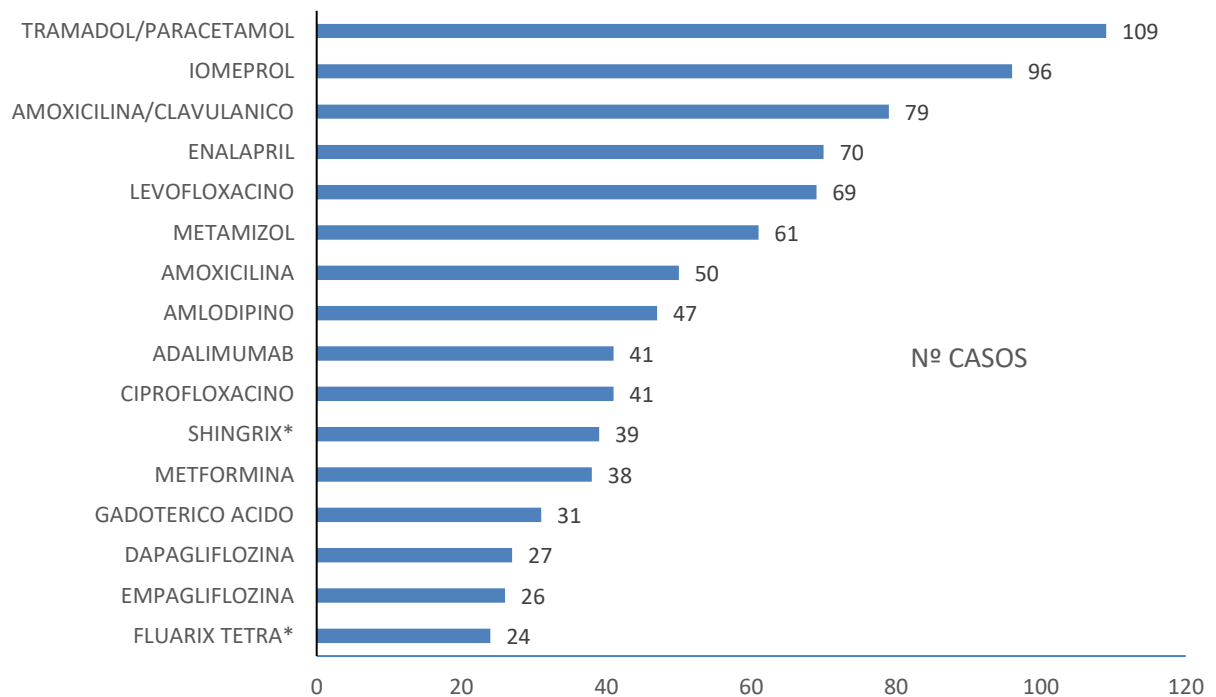
Tabla 7. Reacciones más numerosas en cada aparato o sistema

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT, MedDRA)	Frecuencia
Digestivo	Síntomas de náuseas y vómitos	359
	Diarrea (excl infecciosa)	212
	Dolores gastrointestinales y abdominales (excl oral y de garganta)	99
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	43
	Síntomas y signos dispépticos	35
	Sequedad oral y alteración de la saliva	30
	Signos y síntomas gastrointestinales NCOC	26
Piel	Prurito NCOC	211
	Erupciones, sarpullidos y exantemas NCOC	150
	Urticarias	147
	Eritemas	126
	Angioedemas	33
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	24
SNC Y SNP	Signos y síntomas neurológicos NCOC	260
	Cefaleas NCOC	113
	Alteraciones del nivel de consciencia NCOC	64
	Parestesias y disestesias	36
	Tembler (excl congénito)	31
	Alteraciones de la coordinación y el equilibrio	17
Trastornos generales	Trastornos asténicos	106
	Edema NCOC	95
	Reacciones en la zona de inyección	27
	Trastornos febriles	24
	Sensaciones y percepciones subjetivas NCOC	23
	Reacciones en la zona de vacunación	23
Musculo- esquelético	Dolores musculares	89
	Trastornos tendinosos	48
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	37
	Dolor y molestias musculo-esqueléticos y del tejido conectivo	24
	Síntomas y signos relacionados con los músculos NCOC	14
	Trastornos por debilidad muscular	6

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT, MedDRA)	Frecuencia
Respiratorio	Tos y síntomas asociados	94
	Anormalidades de la respiración	42
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	35
	Enfermedades inflamatorias e inmunológicas del tracto respiratorio	8
	Broncoespasmo y obstrucción	7
Psiquiátricas	Síntomas de ansiedad	66
	Alteraciones del inicio y mantenimiento del sueño	37
	Confusión y desorientación	23
	Parasomnias	15
	Alucinaciones (excl. relacionadas con el sueño)	10
Oculares	Infecciones, irritaciones e inflamaciones del párpado, pestañas y	28
	Trastornos visuales NCOC	17
	Infecciones, inflamaciones y manifestaciones asociadas en el ojo	12
	Trastornos oculares NCOC	9
Cardíacas	Síntomas y signos cardíacos NCOC	36
	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	24
	Arritmias ventriculares y parada cardíaca	9
	Arritmias supraventriculares	7
Infecciones e infestaciones	Infecciones por cándida	21
	Infecciones por el virus del herpes	16
	Infecciones del tracto urinario	9
	Infecciones del aparato reproductor femenino	8
Vasculares	Trastornos vasculares periféricos NCOC	18
	Trastornos vasculares hipotensivos	16
	Trastornos hipertensivos vasculares NCOC	13
	Hipertensión acelerada y maligna	7
Hepatobiliares	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	20
	Anormalidades de las enzimas y de la función hepática	19
	Colestasis e ictericia	14
Aparato reproductor y mama	Disfunción eréctil y trastornos de la eyaculación	15
	Signos y síntomas vulvovaginales	10
	Trastornos de la mama NCOC	8
	Infecciones e inflamaciones peneanas y escrotales	8

MEDICAMENTOS MÁS NOTIFICADOS

Se han notificado un total de 10.548 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 2.679 como sospechosos de estar asociados con las reacciones adversas. De ellos, los principios activos más frecuentes en las notificaciones fueron los siguientes:



*Shingrix® (Vacuna frente al virus Herpes Zoster), Fluarix Tetra® (vacuna antigripal).

Figura 9. Medicamentos más notificados

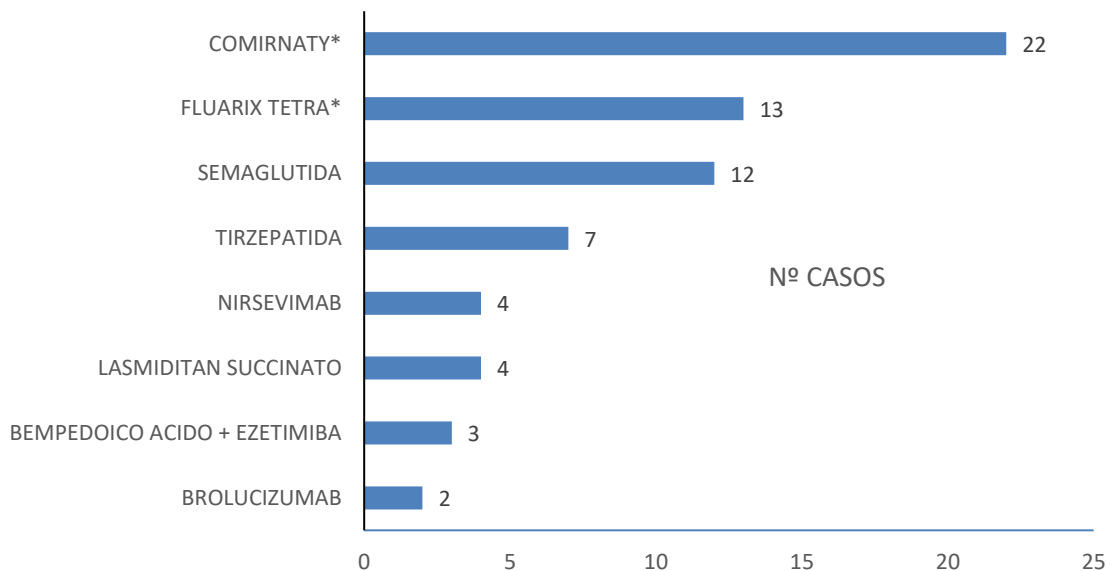
De acuerdo con la clasificación anatómica de especialidades farmacéuticas (ATC), ordenada por frecuencias, los medicamentos sospechosos fueron:

GRUPO TERAPÉUTICO		Nº	%
Sistema nervioso (N)		683	25,5
	Analgésicos (N02)	345	
	Psicofármacos (N05, N06)	252	
	Antiepilépticos (N03)	24	
	Antiparkinsonianos (N04)	11	
Antiinfecciosos y vacunas (J)		553	20,6
	Vacunas (J07)	134	
	Antibacterianos de uso sistémico (J01)	396	
Aparato Cardiovascular (C)		411	15,3
	Sistema renina-angiotensina (C09)	190	
	Hipolipemiantes (C10)	108	
Aparato digestivo (A)		246	9,2
Antineoplásicos e inmunomoduladores (L)		164	6,1
	Inmunosupresores (L04)	102	
	Antineoplásicos (L01)	42	
Medios de contraste (V08)		161	6,0
Sistema músculo-esquelético (M)		147	5,5
	Antiinflamatorios y antirreumáticos (M01)	110	
Hormonas (H)		71	2,7
Aparato respiratorio (R)		69	2,6
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)		57	2,1
Aparato genitourinario (G)		50	1,9
Dermatológicos (D)		26	1,0
Órganos de los sentidos (S)		25	0,9
Antiprotozoos, antihelmínticos (P)		11	0,4
Otros		5	0,2
TOTAL		2679	100,0

MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL (▼)

En 96 casos (3,8%) había medicamentos sujetos a seguimiento adicional. Los medicamentos sometidos a seguimiento adicional son aquellos que contienen nuevos principios activos autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011, medicamentos biológicos autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011, medicamentos que se han autorizado de forma condicional o bajo circunstancias excepcionales y aquéllos para los que se requieren estudios adicionales sobre su seguridad.

Los medicamentos más frecuentes fueron:



*Comirnaty JN.1® (15 casos), Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5® (2 casos) Comirnaty Original® (4 casos), Comirnaty KP.2® (1 caso), Fluarix Tetra® (vacuna antigripal),

Figura 10. Nº de casos de medicamentos sujetos a seguimiento adicional

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 sospechoso por interacción (3) haya un conocimiento previo “RAM desconocida” (3) y causa alternativa “Explicación alternativa igual o menos

verosímil” (2), “No hay información para establecerla” (3) o “Hay información suficiente para descartarla” (4).

- Fármacos con triángulo negro que sean sospechosos (1) o sospechosos por interacción (3) y que en el algoritmo de causalidad el conocimiento previo sea “RAM conocida en referencias ocasionales” (2) o “RAM desconocida” (3).

De los 2.512 casos evaluados, 78 (3,1 %) casos fueron considerados casos alertantes.

CONTRIBUCIÓN DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

En 2024, la Unidad de Farmacovigilancia contribuyó al Sistema Español de Farmacovigilancia con el 13,49 % de los casos notificados por los profesionales sanitarios y ciudadanos. Se debe subrayar el dato que la CAE con una población muy inferior en nº a la mayoría de CCAA, haya sido la comunidad autónoma que ha cargado mayor nº de casos en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia durante el año 2024.

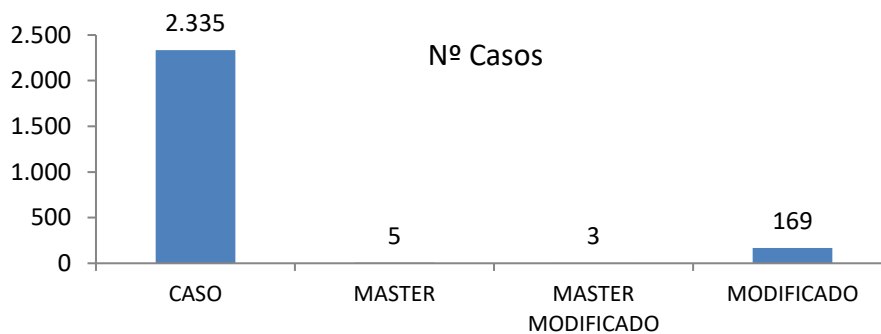
NÚMERO DE SEGUIMIENTO DE CADA CASO

De los 2.512 casos evaluados, 2.484 (98,9%) no precisaron seguimiento, 26 casos necesitaron 1 seguimiento, 1 caso 1 seguimiento 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.

DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE CUALIFICACIÓN DE LOS CASOS

De los 2.512 casos recibidos en 2024, 2.335 son casos iniciales sin modificar, 169 son casos modificados, 5 son casos máster y 3 son casos máster modificado.



Caso: son casos en los que no ha sido necesario modificar ningún campo una vez cargados en FEDRA; Master: cuando se unifican 2 casos duplicados en uno sólo, proceso manual. Master modificado: cuando se modifica un Master. Modificado: casos modificados

Figura 11. Distribución por tipo de cualificación del caso

MAPEO DE FÁRMACOS

La carga automática de casos a FEDRA procedentes de EudraVigilance es un proceso que permite gestionar el gran volumen de casos de forma eficiente. Para que sea posible, es necesario mapear la descripción del fármaco con el catálogo de medicamentos de la AEMPS. Este trabajo es colaborativo entre los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia. En 2024 la Unidad de Farmacovigilancia ha mapeado 35 fármacos.

3. INCIDENTES CON PRODUCTOS SANITARIOS

La Unidad de Farmacovigilancia de la CAE 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 AEMPS, División de Productos Sanitarios.

En 2019 la División de Productos Sanitarios de la AEMPS cambió el Formulario (Word) de notificación que deben rellenar los notificadores (uno por cada afectado) por un Formulario en red. Desde entonces la labor de la Unidad de Farmacovigilancia consiste en:

- 1.- Cuando un notificador comunica, generalmente por teléfono o e-mail, que tiene conocimiento de un incidente, desde la Unidad se le explica el procedimiento y se le reconduce hacia la web de la AEMPS para que haga la notificación ([portal de notificación NotificaPS](#))
- 2.- La AEMPS redirige la notificación a la Unidad de Farmacovigilancia para que proceda a su validación antes de su remisión al Área de Vigilancia de Productos Sanitarios de la AEMPS.

Durante 2024 la Unidad de Farmacovigilancia recibió **15** incidentes con productos sanitarios. De ellos 5 se refirieron a PICC (catéter central de inserción periférica) y el resto a varios productos como: ácido hialurónico (4), lente intraocular, sensor de glucosa, etc. De todas las notificaciones, 2 fueron rechazadas por la AEMPS.

Todos los incidentes se detallan en la Tabla 8.

Tabla 8. Incidentes con productos sanitarios notificados a la Unidad de Farmacovigilancia de la CAE en 2024.

FECHA	NOTIFICADOR	TIPO PRODUCTO	NOMBRE COMERCIAL	OBSERVACIONES
23/01/2024	CENTRO MEDICO DR. ENRIQUE FERNANDEZ	ACIDO HIALURONICO	RESTYLANE EYE LIGHT	
13/02/2024	DOMICILIO USUARIO	INSULINA	MIXTARD INNOLET 30	RECHAZADA
20/03/2024	DOMICILIO USUARIO	SENSOR DE GLUCOSA FREESTYLE	SENSOR FREESTYLE 2	Envía 6 repetidas: localizadores G9KXR2dBFR/X4AYZGBO Rv/JMdCqk8TKK/oZ2qU WvYi1/iPsL09i81o
15/04/2024	GRUPO TACTO XXI, S.L.U. (Centro de Vitoria-Álava)	ACIDO HIALURONICO	RHA 4 (Teoxane)	
17/05/2024	INSTITUTO OFTALMOLOGICO BILBAO	LENTE INTRAOCULAR	LENTE INTRAOCULAR AT LISA 809 M - ZEISS	
14/06/2024	HU ARABA	SOLUCION DE SELLADO DE CATÉTERES	TAUROLOCK-U25.000	
12/07/2024	HOSPITAL UNIVERSITARIO GALDAKAO-USANSOLO	CATETER CENTRAL DE INSERCIÓN PERIFERICA (PICC)	EQ COMPLETO CAT PICC.OS ECG 1LUZ 4F 55CM	Fisura del catéter.
12/07/2024	HOSPITAL UNIVERSITARIO GALDAKAO-USANSOLO	CATETER CENTRAL DE INSERCIÓN PERIFERICA (PICC)	EQ COMPLETO CAT PICC.OS ECG 1LUZ 4F 55CM	Fisura del catéter, extravasación del citostático.
12/07/2024	HOSPITAL UNIVERSITARIO GALDAKAO-USANSOLO	CATETER CENTRAL DE INSERCIÓN PERIFERICA (PICC)	EQ COMPLETO CAT PICC.OS ECG 1LUZ 4F 55CM	Fisura del catéter, extravasación del citostático.
17/07/2024	HOSPITAL UNIVERSITARIO GALDAKAO-USANSOLO	CATETER CENTRAL DE INSERCIÓN PERIFERICA (PICC)	EQUIPO COMPLETO CAT. PICC.OS ECG 1 LUZ 4F 55CM	Retirada por fin de tratamiento. Aparece a la revisión una rotura en el cm 22.5
17/07/2024	HOSPITAL UNIVERSITARIO GALDAKAO-USANSOLO	CATETER CENTRAL DE INSERCIÓN PERIFERICA (PICC)	EQUIPO COMPLETO CAT. PICC.OS ECG 1 LUZ 4F 55CM	El catéter no funcionaba con normalidad: no reflúa, presentaba resistencia a la infusión. Retiramos el catéter y vemos la fisura.
24/07/2024	CTRO MEDICO DR. ENRIQUE FERNANDEZ ROMERO	ACIDO HIALURONICO	RESTYLANE	
19/09/2024	CTRO MEDICO DR. ENRIQUE FERNANDEZ ROMERO	ACIDO HIALURONICO	RESTYLANE KYSSÉ	
25/09/2024	OSI BILBAO-BASURTO	INSTRUMENTO AUTOMATICO PARA BIOPSIA	BIOPINCE ULTRA FULL BIOPSY INSTRUMET Nº 18	
31/10/2024	DOMICILIO USUARIO	SPRAY BUCAL	BUCOSPRAY 15mg/ml + 0,5mg/ml solución para pulverización bucal	RECHAZADA

4. CONSULTAS

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 2024 han realizado 67 consultas a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla siguiente se recoge el nº de consultas a lo largo de los últimos 10 años:

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Consultas	62	61	66	71	56	63	55	99	43	55	67

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

Farmacéuticos	52	77,61
Médicos	13	19,40
Otros profesionales sanitarios	2	2,99

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	51	76,12
Farmacoterapia	13	19,40
Otros	3	4,48

La procedencia de las consultas telefónicas fue la siguiente:

Bizkaia	28	41,79
Gipuzkoa	21	31,34
Araba	17	25,37
Otra CCAA	1	1,49

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

5.- PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos en revistas. Anexo III

García M, Albizua Madariaga I, Sainz-Gil M, Lertxundi U. Acetazolamide-induced pulmonary oedema: A disproportionality analysis from the EudraVigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 2024 Jul;90(7):1751-1755. doi: 10.1111/bcp.16117. Factor de impacto JCR (2023): 3,1. Quartile: Q1.

García M, Cherian JJ, Lertxundi U. Incorporating the One Health Philosophy into pharmacovigilance: Ecopharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol.* 2024 Nov;90(11):2953-2954. doi: 10.1111/bcp.16254. Factor de impacto JCR (2023): 3,1. Quartile: Q1.

Akhrimenko V, Garcia M, Aguirre C, Agirre U, Morera-Herreras T, Hernández-Palacios R, Medrano J, Lertxundi U. Intranasal esketamine and manic symptoms: A disproportionality analysis in EudraVigilance. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2024;86:44-45. doi: 10.1016/j.euroneuro.2024.05.008. Factor de impacto JCR (2023): 6,1. Quartile: Q1.

Estévez Asensio L, García M, Verde Rello Z, Velasco-González V, Fernández-Araque AM, Sainz-Gil M. Drug-induced hyponatraemia and possible related signals: Analysis of 659 cases reported to the Spanish Pharmacovigilance System and disproportionality analysis. *Med Clin (Barc).* 2024;163(12):600-608. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2024.07.021. Factor de impacto JCR (2023): 2,6. Quartile: Q3.

Aizpurua-Arruti X, Benrimoj SCI, Goyenechea E, Isla A, Oñatibia-Astibia A, Malet-Larrea A, Gastelurrutia MÁ, Cuevas O, Rodríguez-Castejón J, Domingo-Echaburu S, Solinís MÁ, García M, Del Pozo-Rodríguez A. Outcomes of Community Pharmacy Interventions on Patients with Medicines Under Additional Monitoring. *Integr Pharm Res Pract.* 2024;13:115-125. doi: 10.2147/IPRP.S466129. Factor de impacto JCR (2023): 2,1. Quartile: Q3.

Comunicaciones a Congresos. Anexo IV

Rodríguez Quecedo, M; García García, MM; Albizua Madariaga, I; Martín Torrente, A. Vortioxetina y alucinaciones. Un estudio caso/no caso en la base de datos de Farmacovigilancia Europea. 69 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 17 al 19 de Octubre de 2024.

García García M, Arandia Jiménez de Aberasturi R, Salcedo Gallego A, Nogueiras-Álvarez R. Hypertension and IL-17 inhibitors. A Pharmacovigilance Study in EudraVigilance. XXXII Congress of the Spanish Society of Clinical Pharmacology, 16th - 18th October 2024, Santiago de Compostela, Spain. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2024 Oct;135 Suppl 1:1-76. doi: 10.1111/bcpt.14061

Nogueiras-Álvarez R, Arandia Jiménez de Aberasturi R, Salcedo Gallego A, García García M. Serious Skin-Related Adverse Reactions: A Review in a Spanish Regional Pharmacovigilance Centre. XXXII Congress of the Spanish Society of Clinical Pharmacology, 16th - 18th October 2024, Santiago de Compostela, Spain. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2024 Oct;135 Suppl 1:1-76. doi: 10.1111/bcpt.14061

Nogueiras Álvarez R, Arandia Jiménez de Aberasturi R, Salcedo Gallego A, García García M. Reacciones adversas notificadas por la ciudadanía en un centro autonómico de farmacovigilancia: Revisión de los últimos 10 años. XIII Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia, 12-13 Noviembre 2024, Oviedo.

Suarez Launa JL, Nogueiras Álvarez R, Arandia Jimenez de Aberasturi R, García García M. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y fármacos anti-PD-1. Un estudio caso/no caso en Eudravigilance. XIII Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia, 12-13 Noviembre 2024, Oviedo.

Arandia Jimenez de Aberasturi R, Nogueiras Álvarez R, Salcedo Gallego A, García García M. Revision de reacciones adversas graves recibidas en un Centro Autonómico de farmacovigilancia. XIII Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia, 12-13 Noviembre 2024, Oviedo.



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

ANEXOS



ANEXO I

Descripción de los casos procedentes de la industria farmacéutica

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Durante el año 2024, la Industria farmacéutica cargó en EudraVigilance 594 casos procedentes de País Vasco y 4 casos de MLM. De los 598, 298 son casos espontáneos y 300 son casos procedentes de estudios (Figura 14).

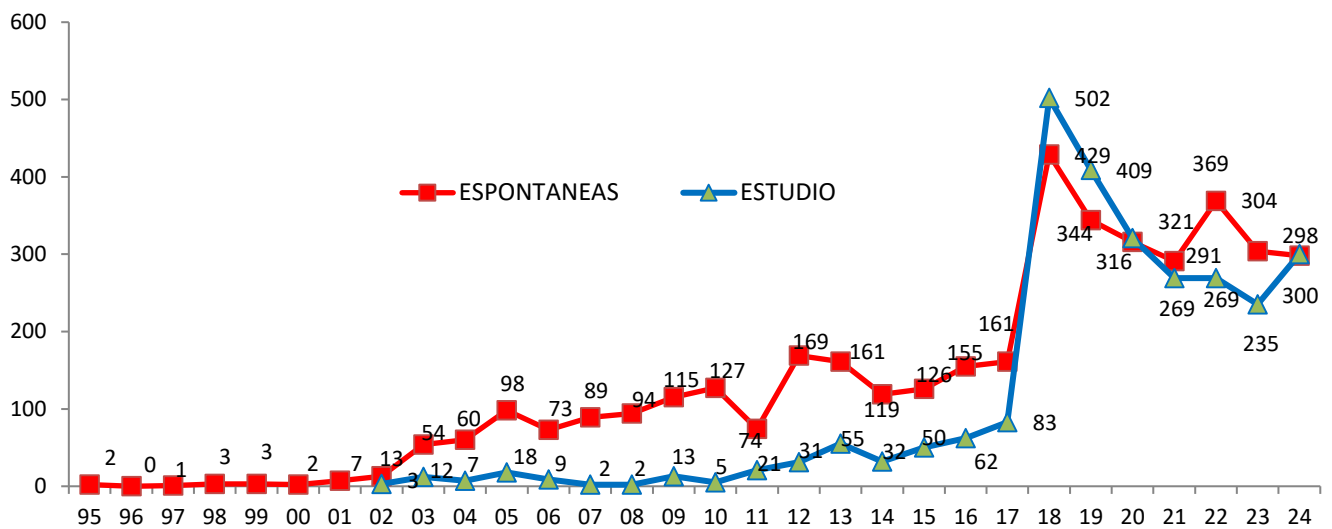


Figura 14. Evolución del número de casos (espontáneos y de estudios) recibidos de la industria farmacéutica en la base de datos FEDRA por año

Número de seguimientos

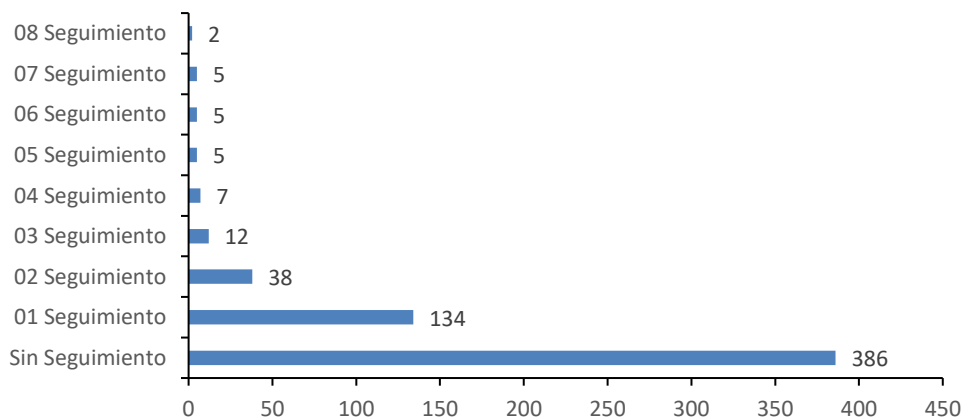


Figura 15. Número de casos de la industria farmacéutica por número de seguimientos

➤ **Tipo de notificador**

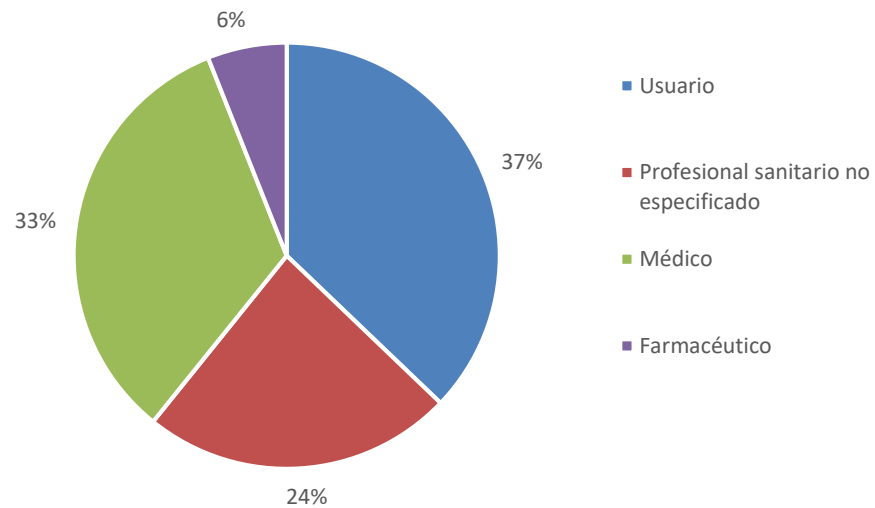


Figura 16. Porcentaje de casos por Tipo de notificador

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

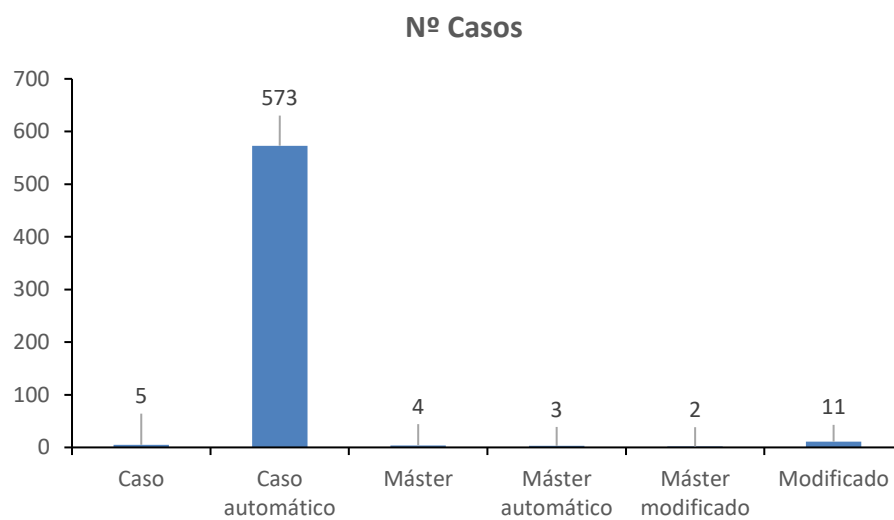


Figura 17. Distribución de los casos por tipo de cualificación

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

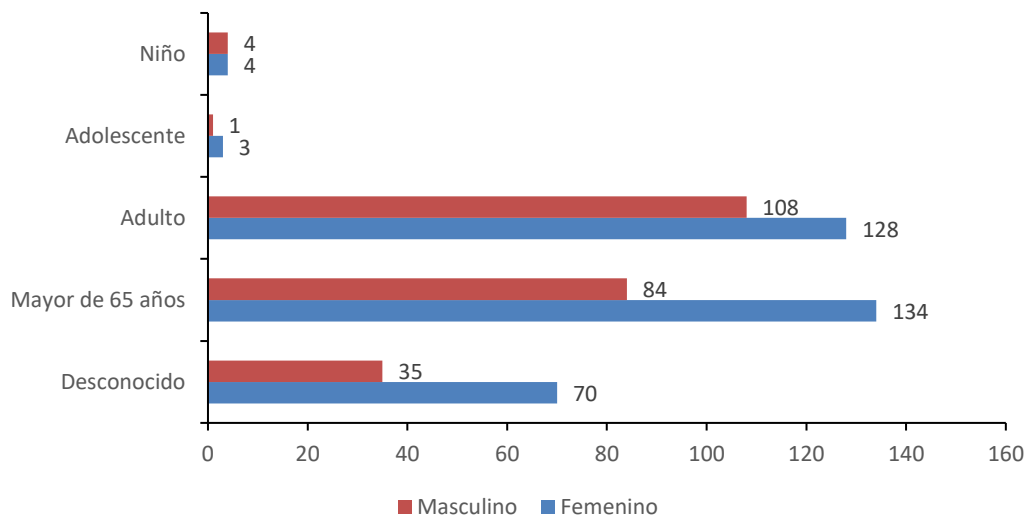


Figura 18. Distribución de los casos por grupo de edad y sexo

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

De los 598 casos, 138 (23.08%) fueron graves y 460 (76.92%) no graves.

NºCasos por criterio de gravedad

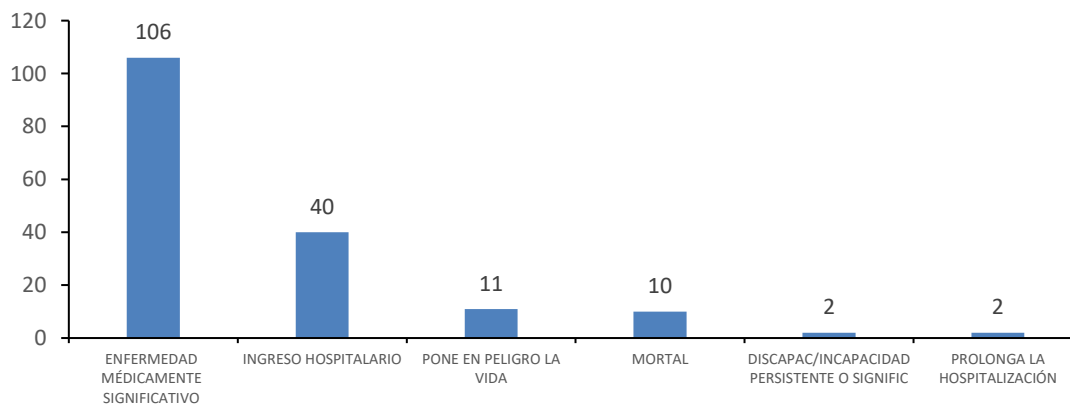


Figura 19. Número de casos por criterio de gravedad

➤ **Casos por desenlace global**

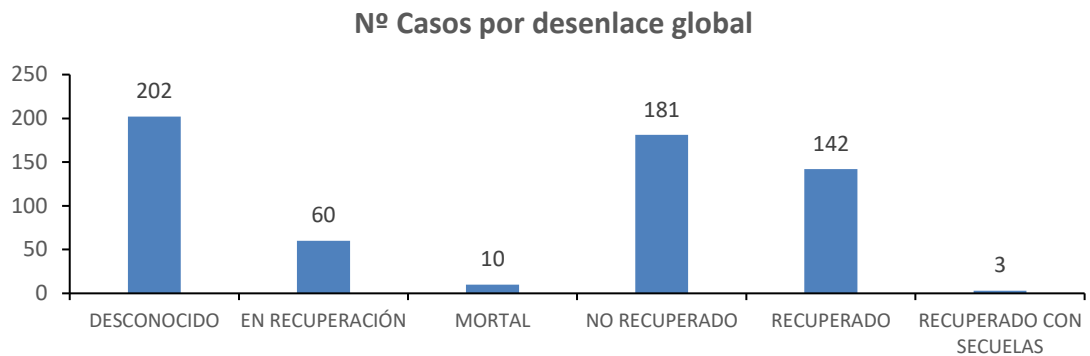


Figura 20. Distribución de los casos por desenlace global

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



Figura 21. 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 58



Sumario

Depresión asociada a fármacos

Notas sobre medicamentos

- Edema pulmonar no cardiogénico recurrente por acetazolamida después de una cirugía de cataratas.
- Vortioxetina y riesgo de alucinaciones

Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad. Recomendaciones del PRAC

XIII Jornadas de Farmacovigilancia

Depresión asociada a fármacos

La depresión es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo y contribuye en gran medida a la carga global de enfermedad (1). A nivel mundial la OMS estima que el 5% de los adultos padecen depresión, siendo la prevalencia e incidencia de los trastornos depresivos mayor en mujeres que en hombres, comenzando en la adolescencia y manteniéndose en la edad adulta (2).

En la CAPV el consumo de antidepresivos (ATC: N06A) en los últimos 10 años ha pasado de 58,56 DHD (dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes/día) en 2014 a 76,00 en 2023, lo que supone un incremento del 29,78%.

La etiología de la depresión es diversa y pueden intervenir factores psicosociales, genéticos y biológicos. Algunos fármacos pueden alterar los niveles de neurotransmisores, citosinas y hormonas, aumentando el riesgo de presentar depresión (3). Los factores de riesgo para desarrollar trastornos psiquiátricos debido al uso de medicamentos son: las características farmacológicas de los medicamentos, la dosis, la administración parenteral, el margen terapéutico estrecho, pacientes de edad avanzada, pacientes con enfermedad mental previa, la comorbilidad de los pacientes y la polifarmacia. Según datos proporcionados por el Servicio Corporativo de Farmacia de Osakidetza, en diciembre de 2016 había 96.487 pacientes con 10 o más medicamentos crónicos o a demanda registrados en Presbide, en 2023 la cifra ascendía a 139.758 pacientes. Entre los fármacos que pueden producir depresión, se encuentran

antihistamínicos, anticolinérgicos, antirretrovirales, β -bloqueantes, corticosteroides, isotretinoína, α -interferon, opioides, anticonceptivos orales, quinolonas, diuréticos tiazídicos, y estatinas (4).

A pesar de que cada vez se conoce más que ciertos medicamentos de uso habitual se asocian a un mayor riesgo de depresión, hay poca información sobre la relación entre su consumo y la prevalencia de depresión.

Un estudio de prevalencia llevado a cabo en EEUU analizó la relación entre la depresión y el consumo de medicamentos con depresión como reacción adversa (RAM). Los datos se obtuvieron de la base de datos National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) en cinco ciclos bianuales, del 2005-2006 hasta el 2013-2014. Se incluyeron 26.192 adultos y se midió el consumo de medicamentos con depresión como posible RAM (identificados por Micromedex®) y la prevalencia de depresión (medida mediante el cuestionario PHQ-9 score ≥ 10). Además, se consideraron otras variables que previamente habían sido asociadas con la depresión como el sexo, la edad, el nivel de educación, los ingresos económicos, el estado civil, el estado laboral, el número de enfermedades crónicas y la raza.

Los resultados mostraron un aumento en la prevalencia de uso de medicamentos con depresión como posible RAM desde el 35% (IC95%=32.2, 37.9) en el ciclo 2005-2006, hasta el 38.4% (IC95%=36.5, 40.3) en el ciclo 2013-2014. Además, se observó que en el ciclo 2005-2006 un 6.9%

(IC95%=6.2, 7.6) de los pacientes consumió 3 o más medicamentos con esta RAM, y en el ciclo 2013-2014 lo hizo un 9.5% (IC95%=8.4, 10.7).

En cuanto a la prevalencia de depresión, esta fue del 15% (IC95%=12.0, 18.6) en los pacientes que consumieron 3 o más medicamentos con depresión como posible RAM frente al 4.7% (IC95%=4.1, 5.2) en aquellos que no consumieron ningún medicamento con esta posible RAM. Además, la prevalencia de depresión entre los pacientes que consumieron 0 y 3 medicamentos sin depresión como posible RAM, fue similar.

La conclusión que se obtuvo fue que el uso de medicamentos con depresión como posible RAM es habitual, y que el consumo de varios de estos medicamentos se asoció a una mayor probabilidad de presentar depresión (5).

Por otra parte, un estudio observacional realizado en EE. UU analizó la influencia de los medicamentos que presentaban depresión como posible RAM para explicar las diferencias en las tasas de depresión de mujeres y hombres. Para ello se emplearon datos obtenidos de la encuesta Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) 2008-2018. Se analizaron los datos de 224.810 adultos y se evaluó la diferencia de sexo en la depresión (medida con cuestionario PHQ-2). Con el ajuste de las características sociodemográficas, del acceso a la atención médica y de las condiciones de salud, las mujeres presentaron más probabilidades que los hombres para comunicar depresión (OR=1.12, IC95%=1.07, 1.18). Sin

embargo, tras ajustar el uso de medicamentos con depresión o tendencias suicidas como posible RAM, estas diferencias se volvieron no significativas (OR=0.97, IC95%=0.92, 1.02).

El estudio concluyó que las diferencias sexuales en la depresión podrían explicarse en parte por una diferencia entre sexos en el consumo de medicamentos que presentan depresión y tendencias suicidas como posible RAM, ya que el 41% de las mujeres del estudio usaron 1 o más medicamentos que tenían como posible RAM la depresión frente al 27% de los hombres (6).

Revisión de casos de depresión asociada a fármacos notificados en FEDRA

En la Unidad de Farmacovigilancia se han analizado los casos de depresión asociados a fármacos (excluido los psicodélicos, psicoanalépticos y vacunas) registrados en FEDRA (base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia), en el periodo 01/01/2014 - 28/11/2023. Para la búsqueda de los casos se ha utilizado el SMQ (standardiser MedDRA Queries): "Depresión (excluido suicidio/autolesión)" y se han encontrado 1064 casos con 409 fármacos sospechosos. De estos casos, 707 (66,44%) fueron mujeres. La mediana de edad fue de 51 años (IQR=36-66). En 512 (48,12%) casos la depresión se consideró como una reacción adversa grave.

Posteriormente, dado que el objetivo principal de los sistemas de farmacovigilancia es la detección de posibles señales de seguridad, se ha calculado el ROR (Reporting Odds Ratio con un IC 95%) como medida de desproporción de notificación respecto al total de fármacos de la base de datos FEDRA. Se han seleccionado aquellos fármacos con una desproporción significativa y con 4 o más casos notificados de depresión.

De acuerdo a estos criterios, se han encontrado 592 casos con 68 fármacos sospechosos, siendo los grupos terapéuticos más notificados hormonas sexuales y moduladores del sistema genital (ATC G03, n=165), antiepilépticos (ATC N03, n=136) y antivirales de uso sistémico (ATC J05, n=126). Los fármacos más frecuentemente notificados fueron: etinilestradiol (55 casos), isotretinoína (30 casos), levonorgestrel (29 casos), levetiracetam (27 casos), insulina glargina (24 casos), apremilast (23 casos), tenofovir (23 casos), teriparatida (23 casos), pregabalina (22 casos), emtricitabina (21 casos), etonogestrel (21 casos),

finasterida (20 casos) y levotiroxina (20 casos). Además, de los 68 fármacos sospechosos, para 12 la depresión es una reacción adversa desconocida (tabla 1).

Comentario:

En este análisis la mayoría de los casos de depresión notificados han sido en mujeres. Se han notificado 409 principios activos sospechosos diferentes, y esto supone un 15,56% de los 2.628 principios activos que actualmente incluyen los medicamentos autorizados (7). Además, para 56 (82%) de los 68 fármacos con desproporción significativa y más de 4 casos, la depresión es una reacción adversa conocida. Entre ellos destacan anticonceptivos orales, inmunosupresores, antirretrovirales, antiepilépti-

cos, coincidiendo con lo descrito en otros estudios (4,8).

Por otra parte, entre los fármacos para los que la depresión es desconocida se destacan la semaglutida (9 casos) y el natalizumab (8 casos). La semaglutida es un agonista del receptor del Glucagon-Like-Peptide-1 (arGLP-1) y está siendo monitorizado tanto por la EMA como por la FDA por sospechas de pensamientos y acciones suicidas, aunque de momento no se ha establecido una asociación. La EMA ha solicitado información adicional a los titulares de la autorización de comercialización de estos medicamentos y tiene prevista una nueva evaluación en abril de 2024 (9). La FDA por su parte, continúa investigando y recomienda la monitorización de

Tabla 1: Fármacos con ROR significativo y más de 4 casos clasificados por ATC (en rojo aquellos que no recogen en la Ficha Técnica la depresión como posible reacción adversa).

ATC	Fármaco (Nº casos)
A02 - Medicamentos para trastornos por la secreción gástrica	Bismuto subcitrato (6), tetraciclina (6)
A07 - Antidiarreicos, antiinfecciosos y antiinflamatorios intestinales	Loperamida (4)
A10 - Fármacos usados en diabetes	Insulina glargina (24), semaglutida (9)
A11 - Vitaminas	Piridoxina (7)
C10 - Agentes modificadores de los lípidos	Ezetimiba (9), pitavastatina (4)
D06 - Antibióticos y quimioterápicos para uso dermatológico	Metoclopramida (6), imiquimod (4)
D10 - Preparados antiacné	Isotretinoína (30)
G03 - Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital	Etinilestradiol (55), levonorgestrel (29), etonogestrel (21), drospirenona (19), dienogest (17), desogestrel (16), ciproterona (4), ulipristal (4)
G04 - Productos de uso urológico	Finasterida (20)
H03 - Terapia tiroidea	Levotiroxina (20)
H05 - Homeostasis del calcio	Teriparatida (23)
J01 - Antibacterianos para uso sistémico	Metronidazol (11)
J05 - Antivirales de uso sistémico	Tenofovir (23), emtricitabina (21), dolutegravir (12), lamivudina (11), abacavir (9), ribavirina (8), bictegravir (7), Cobicistat (7), efavirenz (6), ledipasvir (5), rilpivirina (5), darunavir (4), elvitegravir (4), telaprevir (4)
L01 - Agentes antineoplásicos	Abemaciclib (12)
L02 - Terapia endocrina	Letrozol (8), enzalutamida (5)
L03 - Inmunoestimulantes	Interferon beta-1 a (8), peginterferon alfa- 2 a (5)
L04 - Agentes inmunosupresores	Apremilast (23), etanercept (14), natalizumab (8), upadacitinib (4)
N01 - Anestésicos	Fentanilo (13)
N02 - Analgésicos	Tapentadol (16), oxicodona (6), Levetiracetam (27), pregabalina (22), topiramato (19),
N03 - Antiepilépticos	gabapentina (15), zonisamida (14), clonazepam (11), valproico ácido (9), lacosamida (7), brivaracetam (6), lamotrigina (6)
N04 - Antiparkinsonianos	Levodopa (6), pramipexol (5), rotigotina (4)
N07 - Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso	Flunarizina (15)
R03 - Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	Montelukast (12)
R07 - Otros productos para el sistema respiratorio	Ivacaftor (7), tezacaftor (6), elexacaftor (4)
V03 - Todo el resto de los productos terapéuticos	Naloxona (7)

los pacientes y estar alerta ante la aparición de depresión o empeoramiento de la misma, así como de pensamientos suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento (10).

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) indicado para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. Un estudio llevado a cabo con VigiBase (base de datos de farmacovigilancia de la OMS) analizó la posible asociación entre los anticuerpos monoclonales y la depresión. La asociación fue más fuerte para los Acm que suprimen el sistema inmunitario (ROR=1,9, IC 95%=1.8, 2.0) en comparación con los Acm que no se dirigen directamente al sistema inmunitario. Además, tras estratificar por indicación, se encontró asociación para los Acm utilizados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y no para los Acm utilizados para el tratamiento del cáncer. De esta forma, la asociación más fuerte (en relación al comparador bevacizumab) fue para natalizumab (ROR =5,7, IC 95%=5.0, 6.4) (11).

En conclusión, aunque es difícil determinar si la depresión se debe a una reacción adversa de la medicación administrada, debe considerarse la posibilidad de que un fármaco contribuya a los síntomas de depresión, ya que los efectos podrían desaparecer con su retirada. Además, es recomendable prestar especial atención a aquellos pacientes en tratamiento con 3 o más fármacos que tengan la depresión como posible RAM ya que podría aumentar el riesgo de desarrollar depresión.

Bibliografía:

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. OMS, [consultado enero 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Revisión 2023. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalia-t 2013/06. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/gpc/depresion-adulto/>
3. Pérez-Padilla Elsy Arlene, Cervantes-Ramírez Víctor Manuel, Hijuelos-García Nayeli Alejandra, Pineda-Cortés Juan Carlos, Salgado-Burgos Humberto. Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor. Rev. biomédica [revista en la Internet]. 2017 Ago ; 28(2): 73-98. Disponible en: <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v28i2.557>
4. Raju NN, Kumar KSVRNP, Nihal G. Management of Medication-Induced Psychiatric Disorders. Indian J Psychiatry. 2022 Mar;64(Suppl 2):S281-S291. doi: 10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_21_22.. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9122175/>
5. Qato DM, Ozenberger K, Olsson M. Prevalence of Prescription Medications With Depression as a Potential Adverse Effect Among Adults in the United States. JAMA. 2018 Jun 12;319(22):2289-2298. doi: 10.1001/jama.2018.6741. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2684607>
6. Do D, Schnittker J. Pharmaceutical Side Effects and the Sex Differences in Depression and Distress. Am J Prev Med. 2022 Aug;63(2):213-224. doi: 10.1016/j.amepre.2022.01.036. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35410773/>
7. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
8. Li J, Zelmat Y, Storck W, Laforgue EJ, Yrondi A, Balcerac A, Sommet A, Montastruc F. Drug-induced depressive symptoms: An update through the WHO pharmacovigilance database. J Affect Disord. 2024 Jan 18;350:452-467. doi: 10.1016/j.jad.2024.01.119. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032724001290?via%3Dihub>
9. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Disponible en: [Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) 27-30 November 2023 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2023/11/23-prac-meeting-highlights)
10. Update on FDA's ongoing evaluation of reports of suicidal thoughts or actions in patients taking a certain type of medicines approved for type 2 diabetes and obesity. 01-11-2024 FDA Drug Safety Communication. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/update-fdas-ongoing-evaluation-reports-suicidal-thoughts-or-actions-patients-taking-certain-type>
11. Minnema LA, Giezen TJ, Souverein PC, Egberts TCG, Leufkens HGM, Gardarsdottir H. Exploring the Association between Monoclonal Antibodies and Depression and Suicidal Ideation and Behavior: A VigiBase Study. Drug Saf. 2019 Jul;42(7):887-895. doi: 10.1007/s40264-018-00789-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6581921/>

Notas sobre medicamentos

Edema pulmonar no cardiogénico recurrente por acetazolamida después de una cirugía de cataratas

En la Unidad de Farmacovigilancia se ha recibido un caso de edema pulmonar no cardiogénico con acetazolamida. Se trata de un hombre de 79 años que presentó dos episodios de edema pulmonar en un periodo de mes y medio, cada episodio ocurrió después de una dosis única de acetazolamida 250 mg oral utilizada para prevenir un aumento de la presión intraocular después de una cirugía de catarata (una en cada ojo).

Caso

Se trata de un hombre de 79 años. AP: hipertensión arterial, dislipidemia, bloqueo AV 1º grado. Tratamiento habitual: lisinopril/hidroclorotiazida 20/12,5 mg/24h, felodipino 5 mg/24h, omeprazol 20mg/24h, lorazepam 1 mg/24h.

1er episodio. El 12/09/2023 fue intervenido por la mañana de catarata en el ojo izquierdo. Después de comer tomó un comprimido de acetazolamida 250 mg y uno de metamizol. Horas después presentó un cuadro de mareo, diarrea, hipotensión (80/50 mmHg, Fx 70 lpm), cianosis, episodio de síncope con posterior molestia torácica. Fue ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos. Analítica al ingreso: creatinina 1,48 mg/dl, troponina T cardiaca ultrasensible 10 ng/L, leucocitos $1,65 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, coagulación en rango, lactato 2,90 mmol/L. Se inició tratamiento empírico con ceftriaxona y azitromicina.

El TAC abdominopélvico mostró hallazgos sugestivos de edema agudo de pulmón, no pudiendo descartar proceso neumónico subyacente. No se objetivaron datos de embolismo pulmonar.

A nivel cardiológico presentaba bloqueo AV 1º grado conocido con alguna extrasístole ventricular aislada. Función cardiaca global conservada.

Presentó una curva de reactantes de fase aguda con procalcitonina de 71 ng/ml (13/09/2023) que fue disminuyendo hasta tener el 18/09/2023 una procalcitonina de 1,66 ng/ml. Hemocultivos negativos, antígenos urinarios negativos, así como urocultivo.

El cuadro impresionaba de edema agudo de pulmón, sin embargo, presentaba datos analíticos de sepsis con marcada elevación de procalcitonina y sin elevación de péptido natriurético cerebral aminoterminal (NT-proBNP). La evolución fue satisfactoria siendo dado de alta el 19/09/2023. Diagnósticos: insuficiencia respiratoria aguda. Neumonía sin germen filiado.

2º episodio. El 31/10/2023 a las 9:00h fue intervenido de catarata en el ojo derecho. Posteriormente, desayunó y tomó un comprimido de acetazolamida 250 mg. Una hora y media después de la toma de la acetazolamida comenzó con opresión centro-torácica, mareo con sudoración, palidez y síncope. No presentó fiebre. Ingresó en el Servicio de Neumología.

RX Tórax: índice cardiorácico normal. Infiltrados pulmonares en hemitorax derecho y lóbulo inferior izquierdo. Imagen compatible con distrés respiratorio.

Hemocultivos negativos. Coronavirus-SARS-2 Antígeno: Negativo. Procalcitonina: 27,60 ng/ml, NTproBNP: 170 pg/ mL. troponina T cardiaca ultrasensible 14 ng/L.

Se instauró oxigenoterapia de alto flujo por cánulas nasales y se inició tratamiento con corticoides sistémicos, antibiótico y medidas generales, siendo la evolución clínica satisfactoria. El 06/11/2023 presentaba una procalcitonina de 0,72 ng/ml

Ecocardiograma transtorácico: Ventrículo izquierdo no dilatado con hipertrofia concéntrica ligera. Función sistólica global y contractilidad segmentaria conservadas. Ventrículo derecho ligeramente dilatado con función conservada. No otros datos sugestivos de hipertensión pulmonar significativa. Sin cambios significativos respecto a estudio previo.

El 07/11/2023 fue dado de alta con SatO2 basales del 97%. Diagnóstico: Edema agudo de pulmón no cardiogénico por acetazolamida.

La médica notificadora consideró a la acetazolamida 250 mg oral como único desencadenante en ambos episodios.

Comentario

La acetazolamida es una sulfonamida no bacteriostática y un inhibidor de la anhidrasa carbónica. Está indicada en los edemas debidos a la insuficiencia cardiaca congestiva, medicamentos o retención hidrosalina, y como tratamiento adyuvante en la epilepsia. Además, en el ojo, la acetazolamida inhibe la producción del humor acuoso en el cuerpo ciliar y ocasiona una disminución de la presión intraocular (PIO) y, por tanto, es útil en el tratamiento del glaucoma. El aumento de la PIO es un problema frecuente después de una cirugía de cataratas, de esta forma, en el periodo postoperatorio la profilaxis con acetazolamida oral es ampliamente utilizada para prevenir este aumento de la PIO (1).

La acetazolamida se ha asociado a reacciones adversas sistémicas como fatiga, parestesias, náuseas, mareos, hipokalemia, cálculos renales y pérdida de peso. Las complicaciones raras pero graves incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica-tóxica y la anemia aplásica (2).

En la ficha técnica del Edemox® (acetazolamida) no se recoge el edema pulmonar entre sus reacciones adversas. Sin embargo, se han descrito varios casos en la literatura médica(3,4).

Además, en las bases de datos de Farmacovigilancia hay registrados casos de edema pulmonar con acetazolamida. De esta forma, en EudraVigilance (base de datos de farmacovigilancia de la EMA) hay 33 casos registrados. Más de la mitad de los casos han sido notificados por médicos (n=23, 69,7 %).

Las características generales de los casos se describen en la tabla 1. De los 33 casos, 23 (69,7%) eran hombres. 32 (97,0%) casos se consideraron graves. En 28 (84,8%) casos el único fármaco sospechoso era la acetazolamida. La media de edad era de $70,5 \pm 13,0$ años. En 20 (60,6%) casos la indicación de la acetazolamida era la cirugía de cataratas. Muchos pacientes (54,5%) recibieron una dosis única de 250 mg vía oral. Además, muchos tenían un rápido comienzo de los síntomas, de esta forma, en 17 casos (51,5 %) la latencia estaba entre

Tabla 1. Características generales de los casos de edema pulmonar asociados con acetazolamida en EudraVigilance.

	Total n° (%)
Sexo	
Hombre	23 (69,7)
Mujer	10 (30,3)
Edad, años	
media ± DE	70,5 ± 13,0
Indicación	
Cirugía cataratas	20 (60,6)
Glaucoma	6 (18,2)
Acidosis metabólica	1 (3,0)
SPECT	1 (3,0)
Desconocido	5 (15,2)
Dosis / vía de administración	
250 mg oral dosis única	18 (54,5)
500 mg IV dosis única	2 (6,1)
Otras	7 (21,2)
Desconocido	6 (18,2)
Latencia	
10-90 minutos	17 (51,5)
Dentro de las 24 horas posteriores a la ingestión	9 (27,3)
Otras	3 (9,1)
Desconocido	4 (12,1)
Desenlace	
Recuperado	18 (54,5)
Mortal	7 (21,2)
En recuperación	5 (15,2)
No recuperado	1 (3,0)
Desconocido	2 (6,1)
Re-exposición	
Positiva	5 (15,2)

10-90 minutos. La mayoría de los pacientes tenían síntomas iniciales similares, tales como, hipoxia, cianosis, hipotensión y disnea. Por otra parte, 5 casos tuvieron una reexposición positiva.

En 31 pacientes había información del desenlace del edema pulmonar, de los cuales 18 pacientes se recuperaron, 7 fue-

ron mortales, 5 estaban en recuperación y 1 paciente no se había recuperado en el momento de la notificación. En cuanto a los 7 casos mortales, en 5 casos, el edema pulmonar (4 confirmados por autopsia) ocurrió a los 10 minutos, 15 minutos, 40 minutos, 90 minutos y a las pocas horas, respetivamente, de la toma de una dosis única de acetazolamida 250 mg oral. En los dos casos restantes, en un caso no había suficiente información para evaluar la relación de causalidad con la acetazolamida y en último caso, había una causa alternativa a la acetazolamida, el paciente falleció debido a una bronconeumonía secundaria a una sepsis.

El mecanismo exacto de la asociación acetazolamida y edema pulmonar es desconocido. Se ha sugerido una etiología alérgica, ya que podría existir una reactividad cruzada entre la acetazolamida y las sulfonamidas. Sin embargo, estudios recientes consideran que es muy poco probable. Brackett et al. (5) afirma que el determinante de las reacciones de hipersensibilidad inmediatas tipo I a los antibióticos sulfonamidas es el anillo heterocíclico N1; sin embargo, las sulfonamidas no antibióticas no contienen esta característica. Otros autores plantean la hipótesis de un mecanismo similar a la hipersensibilidad a la hidroclorotiazida (6).

Por otra parte, en el caso que se describe, en los dos episodios el paciente presentó niveles elevados de procalcitonina, descartándose origen infeccioso. La procalcitonina se considera un biomarcador específico para la infección bacteriana, sin embargo, se han descrito casos de hipersensibilidad a fármacos con niveles elevados de procalcitonina (7).

En conclusión, es importante, mediante una rigurosa anamnesis, sospechar el daño pulmonar secundario a la acetazolamida dada su gravedad. El diagnóstico en la primera exposición evitaría posteriores recurrencias.

Bibliografía

- Zamvar U, Dhillon B. Postoperative IOP prophylaxis practice following uncomplicated cataract surgery: a UK-wide consultant survey. *BMC Ophthalmol.* 2005;5:24. doi: 10.1186/1471-2415-5-24
- Popovic MM, Schlenker MB, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Serious Adverse Events of Oral and Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(3):235-242. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.5977.
- Güven Yılmaz S, Palamar M, Gurgun C. Acute pulmonary oedema due to single dose acetazolamide taken after cataract surgery. *BMJ Case Rep.* 2016;bcr2016214829. doi: 10.1136/bcr-2016-214829.
- Schwartz AH, Sieminski S. Acetazolamide induced noncardiogenic pulmonary edema, an underreported serious adverse event. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2023;30:101827. doi: 10.1016/j.ajoc.2023.101827.
- Brackett CC, Singh H, Block JH. Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group. *Pharmacotherapy.* 2004;24(7):856-870.18.
- Knowles SR, Wong GA, Rahim SA, Binkley K, Phillips EJ, Shear NH. Hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary edema: an underrecognized yet serious adverse drug reaction. *Pharmacotherapy.* 2005;25(9):1258-65. doi: 10.1592/phco.2005.25.9
- Ahuja T, Chung FR, Ruiz-Maya T. Drug Hypersensitivity due to Azathioprine with Elevated Procalcitonin. *Case Rep Dermatol Med.* 2018;2018:2648325. doi: 10.1155/2018/2648325.

Vortioxetina y riesgo de alucinaciones

EN la Unidad de Farmacovigilancia, se ha recibido un caso de alucinaciones asociadas a vortioxetina en una paciente con trastorno de adaptación.

Caso

Se trata de una mujer de 82 años. No presenta antecedentes de salud mental, ni personales ni a nivel familiar, previos al episodio actual.

En mayo de 2021 es diagnosticada de trastorno ansioso-depresivo. El 14/05/2021 se inicia desde atención primaria citalopram 20 mg. El 10/06/2021 comunica a su médico mareos con citalopram, por lo que se le reduce la dosis a

citalopram 10 mg. Finalmente se suspende el citalopram el 17/05/2022 por cefalea y sensación de aturdimiento.

El 10/01/2023, tras ser derivada a psiquiatría para valoración de duelo patológico, acude a consulta, donde se objetiva hipotimia, hipobulia, falta de ilusión y merma hedónica. Se muestra abordable y colaboradora, con un discurso fluido y coherente sin alteraciones en forma ni contenido. Niega ansiedad, no presenta clínica psicótica y niega categóricamente ideación

auto ni heteroagresivas. Presenta sueño mantenido. Se prescribe vortioxetina 5mg cada 24 horas por trastorno de adaptación. Tratamiento habitual: hidroferol 0,266 mg/15 días, lorazepam 1mg/24h.

A los dos días de iniciar el tratamiento con vortioxetina, la paciente refiere sufrir alucinaciones, por lo que se suspende el tratamiento. Tras la retirada del medicamento, la paciente se recupera y no experimenta más alucinaciones.

Comentario

Una alucinación puede definirse como una experiencia sensorial que se asemeja a la percepción verídica sin tener un estímulo sensorial correspondiente del entorno externo. Las alucinaciones pueden ocurrir en todos los sentidos, incluidos el auditivo, el visual, el olfativo y el cinestésico entre otros (1). Las experiencias alucinatorias son una manifestación clínica de muchos trastornos psiquiátricos como esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y trastorno de estrés posttraumático (TEPT). También se describen en trastornos del sistema nervioso central, como la enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia, accidente cerebrovascular y lesiones y tumores cerebrales; así como en trastornos sensoriales como la discapacidad auditiva u ocular (2). Además, también se han descrito casos de alucinaciones asociadas con algunos fármacos, tales como antiepilépticos o antidepresivos entre otros.

La vortioxetina es un antidepresivo cuyo mecanismo de acción está relacionado con la modulación directa de la actividad del receptor serotoninérgico y la inhibición del transportador de la serotonina (5-HT). Los datos no clínicos indican que la vortioxetina conduce a la modulación de la neurotransmisión en varios sistemas, incluyendo predominantemente el de la serotonina, pero probablemente también el de la noradrenalina, dopamina, histamina, acetilcolina, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y los sistemas del glutamato. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen: náuseas y vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, prurito y mareo. Dentro de los trastornos psiquiátricos están descritos los sueños anormales, insomnio, agitación y agresión (3).

Las alucinaciones asociadas a vortioxetina no se han descrito en la literatura médica, sin embargo, hay casos registrados en las bases de datos de farmacovigilancia (FE-DRA, EudraVigilance). En FEDRA (base de

datos del Sistema Español de Farmacovigilancia) hay 11 casos notificados de alucinaciones con vortioxetina, de los cuales 8 fueron graves. Por otra parte, en EudraVigilance (base de datos de farmacovigilancia de la EMA) hay 96 casos, de los cuales 78 (79,6%) casos se consideraron graves. Las características generales de los casos se describen en la tabla 1. De los 96 casos, 64 (66,7%) eran mujeres. La media de edad era de 46,42 ± 12,66 años. En 79 (82,3%) casos el único fármaco sospechoso era la vortioxetina. En 43 (44,8%) casos no existía una causa alternativa diferente a la vortioxetina a la que poder atribuir la aparición de alucinaciones. En 26 (27,1%) había información sobre la latencia: en 10 las alucinaciones comenzaron en los primeros 7 días desde el inicio del tratamiento; en 6, en la segunda semana de tratamiento; en 7, entre los 16 y los 30 primeros días de tratamiento; y en 3 más de 30 días tras el inicio del tratamiento. En 50 pacientes había información del desenlace de las alucinaciones, 32 se recuperaron y 10 estaban en recuperación en el momento de la notificación.

Tabla 1. Características generales de los casos de alucinaciones asociados con vortioxetina en EudraVigilance

	Total n° (%)
Sexo	
Hombre	30 (31,2%)
Mujer	64 (66,7%)
Desconocido	2 (2,1%)
Edad, años	
media ± DE	46,42 ± 12,66
Latencia, días	
0-7	10 (10,41%)
8-15	6 (6,25%)
16-30	7 (7,3%)
> 30	3 (3,1%)
Desconocido	70 (72,9%)
Desenlace	
Recuperado	32 (33,3%)
En recuperación	10 (10,4%)
No recuperado	8 (8,3%)
Desconocido	46 (47,9%)
Fármacos sospechosos	
Vortioxetina	79 (82,3%)
Vortioxetina + otro	9 (9,4%)
Vortioxetina + varios	8 (8,3%)

En EudraVigilance, el reporting odds ratio (ROR), como medida de desproporcionalidad en la notificación de alucinaciones con vortioxetina, fue ROR=2,33 IC 95% (1,90-2,84), es decir, proporcionalmente se notifican más alucinaciones con vortioxetina que con el resto de medicamentos de la base de datos.

El mecanismo de acción por el que la vortioxetina puede producir alucinaciones es desconocido. Sin embargo, la vortioxetina modula la actividad serotoninérgica, dopaminérgica y GABAérgica, acciones compartidas con otros fármacos que producen alucinaciones como los ISRS (4,5) y el baclofeno (6), y esto podría explicar un posible mecanismo para estas alucinaciones.

En conclusión, aunque de momento no se ha establecido una relación causal entre vortioxetina y alucinaciones, nuestro análisis muestra una posible señal de seguridad para la asociación vortioxetina-alucinaciones. Por este motivo, es importante que los profesionales sanitarios notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia los casos de los que tengan conocimiento.

Bibliografía

- Montagnese M, Leptourgos P, Fernyhough C, Waters F, Larøi F, Jardri R, McCarthy-Jones S, Thomas N, Dudley R, Taylor JP, Collerton D, Urwyler P. A Review of Multimodal Hallucinations: Categorization, Assessment, Theoretical Perspectives, and Clinical Recommendations. *Schizophr Bull.* 2021 Jan 23;47(1):237-248. doi: 10.1093/schbul/sbaa101.
- Tang SW, Tang WH. Hallucinations: diagnosis, neurobiology and clinical management. *Int Clin Psychopharmacol.* 2020 Nov;35(6):293-299. doi: 10.1097/YIC.0000000000000313.
- Ficha técnica de Brintellix® (vortioxetina) accesible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Hoyer D. Targeting the 5-HT system: Potential side effects. *Neuropharmacology.* 2020 Nov 15;179:108233. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108233. Epub 2020 Aug 14.
- Waltereit R, Eifler S, Schirmbeck F, Zink M. Visual and auditory hallucinations associated with citalopram treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Aug;33(4):583-4. doi: 10.1097/JCP.0b013e31829771ca.
- Zari Meidani F, Rahmati R, Ghorbankhani M, Reisi-Vanani V, Alavi Farzaneh B. Neumomediastino: informe de un caso de toxicidad por baclofeno. *Int J Surg Case Rep.* 2023 Oct;111:108901. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.108901. Epub 2023 de octubre de 3.

Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad: recomendaciones del PRAC

S EÑALES 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:

[PRAC recommendations on safety signals | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/prac-recommendations-on-safety-signals)

Anfotericina B, formulaciones lipídicas - Hiperpotasemia	Se han notificado casos de hiperpotasemia (algunos de los cuales provocan arritmias cardíacas y parada cardíaca). La mayoría de ellos se produjeron en pacientes con insuficiencia renal, y algunos casos después de la administración de suplementos de potasio en pacientes con hipopotasemia previa.
Cefotaxima - Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluida la pustulosis exantemática generalizada aguda, el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales.
Dapagliflozina; dapagliflozina, metformina; dapagliflozina, saxagliptina – Fimosis adquirida y fimosis	Se han notificado casos de fimosis/fimosis adquirida con dapagliflozina concurrente con infecciones genitales y, en algunos casos, fue necesaria la circuncisión.

XIII jornadas de farmacovigilancia

Los días 12 y 13 de noviembre de 2024 se celebrarán en Oviedo las XIII Jornadas de Farmacovigilancia, organizadas por el centro de Farmacovigilancia de Asturias. En ellas se abordarán nuevas estrategias para garantizar la seguridad de los medicamentos, como el desarrollo de la inteligencia artificial en el ámbito sanitario.

Las Jornadas están destinadas a todos los profesionales sanitarios interesados en el problema de las reacciones adversas a los medicamentos. Se anima a todos a participar activamente, con la presentación de comunicaciones científicas a las mesas redondas, bien como comunicaciones orales o bien como formato poster.

Información e inscripciones:

<https://jornadasfarmacovigilanciaasturias.com/>

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



94 400 7070



94 400 7103



farmacovigilancia@osakidetza.eus

Comité Editorial:
Jon Iñaki Betolaza
Iñigo Aizpurua,
Montserrat Garcia
Itziar Albizua
Ramón Saracho
Jesús Fernández de Mendiola



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

En la redacción de este Boletín ha colaborado Marta Rodríguez, residente de Farmacia Hospitalaria de la OSI Barrualde-Galdakao.

Depósito Legal BI-2154-07



Aurkibidea

Farmakoei loturiko depresioa

Sendagaiei buruzko oharrak

- Katarata-kirurgiaren ondoren, azetazolamidak eragindako biriketako edema ez-kardiogeniko errepikatua
- Bortioxetina eta haluzinazio-arriskua

Fitxa teknikoak segurtasun arazoak direla eta eguneratzea. PRACen gomendioak

Farmakozainketako XIII. Jardunaldiak

Farmakoei loturiko depresioa

DEPRESIOA da desgaitasunaren eragile nagusietako bat mundu osoan, eta, neurri handi batean, gaixotasunaren karga globalen parte da (1). MOE-Munduko Osasun Erakundearen arabera, mundu osoko helduen % 5 depresioaren mende daude. Hain zuzen, depresio-nahasmenduak gehiago gailentzen dira eta eragin handiagoa daukate emakumeengan gizonengan baino, eta nerabezeroan hasi eta helduaroan irauten dute (2).

Euskal Autonomia Erkidegoan, azken 10 urtean, antidepressiboen kontsumoa (ATC: N06A) % 29,78 areagotu da; izan ere, DBE (dosi zehaztuak/1000 biztanle/egun) 2014an 58,56 izatetik 2023an 76,00 izaterapasatu dira.

Depresioaren etiologia askotarikoa da, eta faktore psikosozialek, genetikoek eta biologikoek hartzen dute parte. Farmako batzuek neurotransmisore-, zitosina- eta hormona-mailak alda ditzakete eta, ondorioz, depresio-arriskua areagotzen dute (3). Sendagaiak erabiltzearen ondoriozko nahasmendu psikiatrikoak sortzeko arrisku-faktoreak hauek dira: sendagaien ezaugarri farmakologikoak, dosia, administrazio parenterala, tarte terapeutiko estua, adin nagusiko pazienteak, pazienteen aurretiko gaixotasun mentala, pazienteen komorbiditatea, eta polifarmazia. Osakidetzako Farmaziako Zerbitzu Korporatiboak emandako datuen arabera, Presbiden 2016ko abenduan, 96.487 pazienteek 10 sendagai edo gehiago zeukaten kronikoki edo nahierara erregistratuta; eta zifra hori 2023an 139.758ra handitu zen. Depresioa eragin dezaketen farmakoen artean, hauek daude: antihistaminikoak,

antikolinergikoak, antirretroviralak, β blokeatzaileak, kortikoesteroideak, isotretinoina, α -interferona, opioideak, ahotik hartzeko antisorgailuak, kinolonak, diuretiko tiazidikoak, eta estatinak (4).

Nahiz eta gero eta hobeto jakin ohiko sendagai batzuk depresio-arrisku handiagoarekin lotzen direla, informazio gutxi dago hauen kontsumoaren eta depresio-prebalentziaren arteko loturaz.

Estatu Batuetan egindako prebalentzia-ikerketa batek, depresioaren eta depresioa ondorioz kaltegarri (SEOK) posible gisa daukaten sendagaien kontsumoaren arteko erlazioa aztertu zuen. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) zentroaren datu-basetik hartu ziren datuak, bi urteko bost ziklotan, 2005-2006tik 2013-2014ra bitartean. 26.192 heldu hartu ziren, eta neurtu egin ziren bai depresioa SEOK posible gisa daukaten sendagaien kontsumoa (Micromedex® plataformak identifikatuta), bai depresio-prebalentzia (PHQ-9 score ≥ 10 galdera-sortaren bidezko neurketa). Horretaz gain, aurretiaz depresioari lotu izan zaizkion beste aldagai batzuk ere hartu ziren kontuan, hala nola sexua, adina, hezkuntza-maila, diru-sarrerak, egoera zibila, lan-egoera, gaixotasun kronikoen kopurua, eta arraza.

Emitzek erakusten zuten depresioa SEOK posible gisa duten medikamentuen kontsumoaren prebalentzia igotzen zela 2005-2006 zikloaren % 35etik (% 95 KT = 32.2, 37.9) 2013-2014 zikloaren % 38.4ra (% 95 KT = 36.5, 40.3). Gainera, 2005-2006 zikloan, pazienteen % 6,9k (% 95 KT = 6.2, 7.6) SEOK hori zuten 3 sendagai edo ge-

hiago kontsumitu zituztela ikusi zuten, eta 2013-2014 zikloan, berriz, % 9,5ek (% 95 KT = 8.4, 10.7).

Depresioaren prebalentziari dagokionez, % 15koa izan zen (KT % 95 = 12.0, 18.6) depresioa SEOK gisa izan zezaketen 3 medikamentu edo gehiago kontsumitu zituzten pazienteen artean, eta % 4,7koa (KT % 95 = 4.1, 5.2) izan zen SEOK posible horrekin medikamenturik kontsumitu ez zutenen artean. Gainera, depresioa SEOK gisa gabeko 0 eta 3 medikamentu kontsumitu zituzten pazienteen depresioaren prebalentzia antzekoa izan zen.

Beraz, ondorioztatu zuten ohikoa dela depresioa SEOK gisa daukaten sendagaiak erabiltzea, eta horrelako sendagai bat baino gehiago hartzea lotuta dagoela depresioa izateko probabilitate handiagoarekin (5).

Bestalde, Estatu Batuetan egindako behaketa-ikerketa batean, aztertu zuten zer-nolako eragina duten depresioa SEOK gisa daukaten sendagaiak emakumezkoen eta gizonzkoen depresio-tasetan dauden aldeak azaltzeko. Horretarako, Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) inkestaren bidez lortutako datuak baliatu zituzten (2008-2018). 224.810 helduren datuak aztertu zituzten, eta ebaluatu zuten zer-nolako alde zegoen sexuen artean depresioaren (PHQ-2 galdera-sortaren bidezko neurketa). Ezaugarri soziodemografikoak, arreta medikorako irispidea eta osasun-egoerak doituak, emakumezkoek gizonezkoek baino probabilitate handiagoa azalarazi zuten depresioa zeukatela adierazteko (OR = 1.12, % 95 KT = 1.07, 1.18). Hala ere, depresioa

edo suizidio-joera SEOK gisa daukaten sendagaien kontsumoa doitu, alde hori ez zen hain adierazgarria izan (OR = 0.97, % 95 KT = 0.92, 1.02).

Beraz, ikerketa horrek ondorioztatu zuen sexu arteko aldeak, neurri batean, azal daitezkeela sexuen arteko aldeak ere badirelako depresioa edo suizidio-joera SEOK gisa daukaten sendagaien kontsumoan; izan ere, ikerketako emakumezkoen % 41ek erabili zuten depresioa kontrako erreakzioen artean daukaten sendagaietako bat edo gehiago, gizonezkoen % 27ren aldean (6).

FEDRA datu-basean jakinarazitako kasuetatik farmakoei loturik dauden depresio-kasuen berrikusketa

Farmakozainketako Unitatean, farmakoei loturiko depresio-kasuak aztertu egin dira (psikoleptikoak, psikoanaleptikoak eta txertoak alde batera utzita). FEDRAn (Espainiako farmakozainketa-sistemako datu-basean) 2014/01/01etik 2023/11/28ra bitartean erregistratutako kasuak dira. Kasu horiek bilatzeko, SMQ (Standardiser MedDRA Queries) erabili izan da: «Depresioa (suizidioa/autolesioa alde batera utzita)», eta 409 farmako susmagarri dauzkaten 1064 kasu topatu dituzte. Kasu horietarik, 707 (% 66,44) emakumezkoen dagozkie. Adin-mediana 51 urtekoa da (IQR = 36-66). 512 kasutan (% 48,12), depresioa SEOK larritzat jo zuten.

Ondoren, farmakozaintza sistemen helburu nagusia balizko segurtasun-seinaleak detektatzea denez, ROR (Reporting Odds Ratio % 95eko KT batekin) kalkulatu da, FEDRA datu-baseko farmako guztiekiko jakinarazpen-desproporzioa neurtzeko. Desproporzio adierazgarria eta jakinarazitako 4 depresio-kasu edo gehiago dituzten farmakoak hautatu dira.

Irizpide horien arabera, 68 farmako susmagarri dauzkaten 592 kasu topatu egin dira, eta gehien jakinarazitako talde terapeutikoak hauek izan dira: sexu-hormonak eta sistema genitalaren modulatuzaileak (ATC G03, n = 165), antiepileptikoak (ATC N03, n = 136), eta erabilera sistemikoko birus-aurkakoak (ATC J05, n = 126). Maizen jakinarazi diren farmakoak hauek izan dira: etinilestradiola (55 kasu), isotretinoina (30 kasu), lebonorgestrela (29 kasu), lebetiracetama (27 kasu), glargina intsulina (24 kasu), apremilasta (23 kasu), tenofobirra (23 kasu), teriparatida (23 kasu), pregabalina (22 kasu), emtrizitabina (21 kasu), etonogestrela (21 kasu), finasterida (20 kasu)

eta lebotiroxina (20 kasu). Gainera, 68 farmako susmagarri horietatik 12tan, depresioa ez da SEOK ezaguna (1. taula).

Iruzkina:

Analisi honetan, jakinarazitako depresio-kasu gehienak emakumezkoenak izan dira. 409 printzipio aktibo jakinarazi dira, hau da, baimendutako sendagaiak gaur egun dauzkaten 2628 printzipio aktiboen % 15,56 guztira (7). Gainera, desoreka adierazgarria eta 4 kasu baino gehiago dauzkaten 68 farmakoetatik, 56tan (% 82) depresioa SEOK ezaguna da. Besteak beste, hauek dira aipatzekoak: ahotiko antisorgailuak, immunozabatzailak, antirretroviralak eta antiepileptikoak. Eta hori bat dator

beste ikerketa batzuetan deskribatutakoarekin (4,8).

Bestalde, depresioa ezezagun duten farmakoen artean, hauek dira aipatzekoak: semaglutida (9 kasu) eta natalizumaba (8 kasu). Semaglutida Glucagon-Like-Peptide-1 (arGLP-1) hartzailearen agonista da, eta EMA-k eta FDA-k, pentsamendu eta ekintza suiziden susmoengatik monitorizatu egin dute, nahiz eta oraindik ez den loturirik ezarri. EMAk informazio gehigarria eskatu die sendagai horiek merkaturatzeko baimenen titularrei, eta aurreikusita dauka beste ebaluazio bat 2024ko apirilera (9). FDAk, bestetik, ikertzen segitzen du, eta gomendatu du bai pazienteak monitorizatzea bai erne egotea depresiorik edo suizidio-pentsamendurik agertzen edo oker-

1. taula: ROR adierazgarria eta depresio 4 kasu baino gehiago dauzkaten farmakoak ATCren arabera sailkatuta (gorriz, fitxa teknikoan depresioa SEOK gisa jasotzen ez dutenak).

ATC	Farmakoa (kasu kopurua)
A02 - Jario gastrikoaren nahasmendurako sendagaiak	Bismuto subzitratoa (6), tetraziklina (6)
A07 - Antidiarreikoak, antiinfekziosoak eta hesteetarako antiinflamatorioak	Loperamida (4)
A10 - Diabetesean erabilitako farmakoak	Glargina intsulina (24), semaglutida (9)
A11 - Bitaminak	Pyridoxina (7)
C10 - Lipidoen aldarazleak	Ezetimiba (9), pitabastatina (4)
D06 - Erabilera dermatologikoko antibiotikoak eta kimioterapiakoak	Metoklopramida (6), imikimoda (4)
D10 - Aknearen kontrako prestakinak	Isotretinoina (30)
G03 - Sexu-hormonak eta sistema genitalaren modulatuzaileak	Etinilestradiola (55), lebonorgestrela (29), etonogestrela (21), drospirenona (19), dienogesta (17), desogestrela (16), ziproterona (4), ulipristala (4)
G04 - Erabilera urologikoko produktuak	Finasterida (20)
H03 - Terapia tiroidea	Levotiroxina (20)
H05 - Kaltzio-homeostasia	Teriparatida (23)
J01 - Erabilera sistemikoko bakterio-kontrakoak	Metronidazola (11) Tenofobirra (23), emtrizitabina (21), dolutegrabirra (12),
J05 - Erabilera sistemikoko birus-kontrakoak	lamibudina (11), abakabirra (9), erribabirina (8), biktegrabirra (7), kobizistata (7), efabirentza (6), ledipasbirra (5), erripibirina (5), darunabirra (4), elbitegrabirra (4), telaprebirra (4)
L01 - Agente antineoplasikoak	Abemazikliba (12)
L02 - Terapia endokrinoa	Letrozola (8), entzalutamida (5)
L03 - Immunoestimulatuzaileak	Beta-1A interferona (8), alfa-2A peginterferona (5)
L04 - Immunozabatzailak	Apremilasta (23), etanertzepta (14), natalizumaba (8), upadazitiniba (4)
N01 - Anestesikoak	Fentaniloa (13)
N02 - Analgesikoak	Tapentadola (16), oxikodona (6)
N03 - Antiepileptikoak	Lebetiracetama (27), pregabalina (22), topiramatoa (19), gabapentina (15), zonisamida (14), klonazepam (11), azido balproikoa (9), lakosamida (7), bibracetama (6), lamotrigina (6)
N04 - Parkinson-aurkakoak	Levodopa (6), pramipexola (5), errotigotina (4)
N07 - Nerbio-sistemari eragiten dioten beste farmako batzuk	Flunarizina (15)
R03 - Arnasbideetako buxaduren aurkako agenteak	Montelukasta (12)
R07 - Arnas sistemarako beste produktu batzuk	Ibakaftorra (7), tezakaftorra (6), elexakaftorra (4)
V03 - Gainerako produktu terapeutikoak	Naloxona (7)

tzen denean edo gogo-aldartean edo portaeran ohiz kanpoko aldaketarik dagoeanean (10).

Natalizumaba esklerosi anizkoitz atzerakor errepikakorrerako egokia den antigorputz monoklonal bat da. VigiBaseren bidez egindako ikerketa batean (MOEren farmakozainketako datu-basea), aztertu zuten zer-nolako lotura egon daitekeen antigorputz monoklonalen eta depresioaren artean. Immunitate-sistema ezabatzen duten antigorputz monoklonalatarako izan zen loturarik sendoena (ROR = 1,9, % 95 KT = 1.8, 2.0), zuzenean immunitate-sistemara jotzen ez duten antigorputz monoklonalen aldean. Gainera, indikazio arabera estratifikaturik, lotura bat ikusi zuten gaixotasun autoimmuneak tratatzeko antigorputz monoklonalekin, eta minbizia tratatzeko antigorputz monoklonalekin ez ordea. Beraz, loturarik sendoena (bebazizumab konparatzailearekin alderatuta) natalizumaberako izan zen (ROR = 5,7, % 95 KT = 5.0, 6.4) (11).

Laburbilduz, depresioa emandako medikazioaren SEOK baten ondorio den zehaztea zaila bada ere, farmako batek depresio-sintometan laguntzeko aukera kontuan hartu behar da, izan ere, farmakoa kentzean ondorioak desager daitezke. Gainera, gomendagarria da arreta berezia jartzea depresioa SEOK gisa duten 3 farmako edo gehiago hartzen dituzten pazienteei, depresioa garatzeko arriskua areagotu baitaiteke.

Bibliografia:

- Munduko Osasun Erakundea [Internet]. MOE, [Kontsulta: 2024ko urtarrila]. Eskuragarri: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Helduen depresioari heltzeko praktika klinikoan gidalibururako lantaldea. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. 2023an berrikusia. Osasun, Gizarte Zerbitzu eta Berdintasun Ministerioa. Galiziako Osasun Teknologien Ebaluazio Agentzia (Avalia-t); 2014. OSNren praktika klinikoko gidak: Avalia-t 2013/06. Eskuragarri: <https://portal.guiasalud.es/gpc/depresion-adulto/>
- Pérez-Padilla, Elsy Arlene; Cervantes-Ramírez, Víctor Manuel; Hijuelos-García, Nayeli Alejandra; Pineda-Cortés, Juan Carlos; Salgado-Burgos, Humberto: "Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor", in Revista biomédica [Interneteko aldizkaria], 28.2: 73-98 (2017ko abuztua). Eskuragarri: <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v28i2.557>
- Raju, NN; Kumar, KSVRNP; Nihal, G. "Management of Medication-Induced Psychiatric Disorders", in Indian J Psychiatry, 64.2: S281-S291 (2022ko martxoa). DOI: 10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_21_22.. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9122175/>
- Qato, DM; Ozenberger, K; Olsson, M: "Prevalence of Prescription Medications With Depression as a Potential Adverse Effect Among Adults in the United States", in JAMA, 319.22: 2289-2298 (2018ko ekainaren 12a). DOI: 10.1001/jama.2018.6741. Erabilgarri: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2684607>
- Do, D; Schnittker, J. "Pharmaceutical Side Effects and the Sex Differences in Depression and Distress", in Am J Prev Med, 63.2: 213-224 (2022ko abuztua). DOI: 10.1016/j.amepre.2022.01.036. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35410773/>
- Sendagaiei buruzko AEMPSen lineako informazio-zentroa - CIMA. Eskuragarri: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Li, J; Zelmat, Y; Storck, W; Laforgue, EJ; Yrondi, A; Balcerac, A; Sommet, A; Montastruc, F: "Drug-induced depressive symptoms: An update through the WHO pharmacovigilance database", in J Affect Disord, 350:452-467 (2024ko ekainaren 18a). DOI: 10.1016/j.jad.2024.01.119. Erabilgarri: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032724001290?via%3Dihub>
- European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Eskuragarri: [Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) 27-30 November 2023 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2023-11-30-prac-meeting-highlights)
- Update on FDA's ongoing evaluation of reports of suicidal thoughts or actions in patients taking a certain type of medicines approved for type 2 diabetes and obesity. 01-11-2024 FDA Drug Safety Communication. Eskuragarri: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/update-fdas-ongoing-evaluation-reports-suicidal-thoughts-or-actions-patients-taking-certain-type>
- Minnema, LA; Giezen, TJ; Souverein, PC; Egberts, TCG; Leufkens, HGM; Gardarsdóttir, H: "Exploring the Association between Monoclonal Antibodies and Depression and Suicidal Ideation and Behavior: A VigiBase Study", in Drug Safety, 42.7: 887-895 (2019ko uztaila). DOI: 10.1007/s40264-018-00789-9. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6581921/>

Sendagaiei buruzko oharrak

Katarata-kirurgiaren ondoren, azetazolamidak eragindako biriketako edema ez-kardiogeniko

Prepikatua

ARMAKOZAINKETAKO Unitatean, azetazolamidarekin biriketako edema ez-kardiogeniko baten kasua jaso da. Hilabete eta erdian, biriketako edema gertakari bi izan dituen 79 urteko gizon baten kasua da. Gertakari horietako bakoitzaren aurretik 250 mg azetazolamida hartu zuen ahotiko dosi bakarrean, katarata-kirurgiaren ostean (begi bakoitzean bat) begi barneko presioak gora egin ez zezan.

Kasua

79 urteko gizon bat da. Pazientearen aurrekariak: hipertentsio arteriala, dislipidemia, lehen mailako blokeo aurikulobentrikularra. Ohiko tratamendua: 20/12,5 mg/24 h lisinopril/hidroklorotiazida, 5 mg/24 h felodipino, 20 mg/24 h omeprazol, 1 mg/24 h lorazepam.

Lehen gertakaria. 2023/09/12an, goizez, ezkerreko begiko katarata-ebakuntza egin zioten. Bazkalostean, 250 mg-ko azetazolamida-pilula bat eta metamizol-pilula bat hartu zituen. Orduak igarota, koadro hau izan zuen: zorabioa, beherakoa, hipotentsioa (80/50 mmHg, Fx 70 lpm), zianosia, sinkope-gertakari bat eta horren ondorengo mina toraxean. Zainketa intentsiboetako unitatean ospitaleratu zuten. Sarrera-analitika: 1,48 mg/dl kreatinina, 10 ng/L bihotz-troponina T ultrasentikor, 1,65*10³/μL leukozito, heineko koagulazioa, 2,90 mmol/L laktato. Tratamendu enpiriko bat hasi zen zeftriaxonarekin eta azitromizinarekin.

TAC abdominopelbikoak biriketako edema akutua iradokitzen duten aurkikuntzak erakutsi zituen, eta ezin zen baztertu azpiko peumonia-prozesurik. Ez zen objektibatu biriketako enbolia-daturik.

Maila kardiologikoan, lehen mailako blokeo aurikulobentrikular jakin bat zegoen, estrasistole bentrikular isolaturen batekin. Bihotz-funtzio global kontserbatua.

Fase akutuko erreakzionatzaileen kurba batean, 71 ng/ml prokalzitonina agertu zen (2023/09/13); baina jaisten joan zen, 2023/09/18an 1,66 ng/ml prokalzitonina izan arte. Hemokultibo negatiboak, gernu-antigeno negatiboak, urokultibo negatiboak.

Koadroak biriketako edema akutuaren inpresioa ematen bazuen ere, sepsiaren datu analitikoak zituen, prokalzitoninaren goratze nabarmenarekin eta garuneko propeptido natriuretiko aminoterminalaren (NT-proBNP) igoerarik gabe. Eboluzioa ona izan zen, eta alta eman zitzaion 2023/09/19an. Diagnostikoak: arnas gutxiegitasun akutua. Filiatutako germenik gabeko pneumonia.

Bigarren gertakaria. 2023/10/31n, 09:00etan, eskuineko begiko katarata-kirurgia izan zuen. Horren ostean, gosalduta 250 mg-ko azetazolamida-pilula bat hartu zuen. Azetazolamida hartu eta ordu eta erdira, toraxaren erdialdeko opresioa eta zorabioak hasi ziren, eta izerditan, zurbil eta sinkopeak jota egon zen. Ez zuen sukarririk izan. Pneumologia Zerbitzuan ospitaleratu zuten.

Toraxeko X izpiak: bihotz-toraxeko indize normala. Biriketako infiltratuak eskuineko hemitoraxean eta ezkerreko behe-gingilean. Irudia arnas distresarekin bateratu daiteke.

Hemokultibo negatiboak. SARS-CoV-2 antigenoa: negatiboak. Prokalzitonina: 27,60 ng/ml; NTproBNP: 170 pg/mL; bihotz-troponina T ultrasentikorra: 14 ng/L.

Fluxu handiko sudur-kanulen bidezko oxigenoterapia jarri zitzaion eta kortikoide sistemikoak, antibiotikoak eta neurri orokorrak zeuzkan tratamendu bat hasi zen. Ondorioz, eboluzio klinikoa ona izan zuen. 2023/11/06an, 0,72 ng/ml prokalzitonina zeukan.

Toraxean zeharreko ekokardiograma: Ezkerreko bentrikuluak ez zeukan dilatatorik, baina hipertrofia zentrokide arin bat zeukan. Funtzio sistoliko globala eta uzkurkortasun segmentarioa kontserbatuta. Eskuineko bentrikulua dilatatu samar dago, baina funtzioa kontserbatuta dauka. Ez dago biriketako hipertentsio adierazgarrikerik iradokitzen duen bestelako daturik. Ez dago aldaketa adierazgarrikerik aurretiazko azterketaren aldean.

2023/11/07an, alta eman zioten, % 97ko SatO₂ basalekin. Diagnostikoa: azetazolamida eragindako biriketako edema ez-kardiogeniko.

midak eragindako biriketako edema ez-kardiogenikoa.

Mediku jakinarazleak eragile bakartzat hartu zuen ahotiko 250 mg azetazolamida, gertakari bietan.

Iruzkina

Azetazolamida sulfonamida ez-bakteriosztatikoa eta anhidrasa karbonikoaren inhibitzailea da. Egokia da bihotz-gutxiegitasun kongestiboak, sendagaiek edo erretentsio hidrosalinoak eragindako edemetarako, eta epilepsiako tratamendu adjubante gisa. Gainera, begietan, azetazolamidak humore urtsuaren ekoizpena inhibitzen du gorputz ziliarrean, eta begi barneko presioa jaisten du; beraz, glaukoma tratatzeko ere bada erabilgarria. Begi barneko presioa maiz igotzen da katarata-kirurgiaren ostean; hori dela eta, ebakuntza ondoko profilaxirako maiz erabiltzen da ahotiko azetazolamida, begi barneko presio-igoera hori ez izateko, hain zuzen (1).

Azetazolamidari ondorio kaltegarri batzuk lotu zaizkio, hala nola nekea, parestesia, goragalea, zorabioak, hipokalemia, giltzurruneko harriak eta pisu-galera. Konplikazio arraro baina larriaren artean, Stevens-Johnsonen sindromea, nekrolisi epidermiko toxikoa eta anemia aplasikoa daude (2).

Edemox®-ren fitxa teknikoan (azetazolamida), biriketako edema ez dago jasota SEO-Ken artean. Hala ere, kasu batzuk deskribatu dira literatura medikoan (3, 4).

Gainera, farmakozainketako datu-baseetan, azetazolamidak eragindako biriketako edema erregistratu dira. Izan ere, EudraVigilance sisteman bertan (EMAren farmakozainketako datu-basean), 33 kasu erregistratu dira. Kasuen erdiak baino gehiago medikuek jakinarazi dituzte (n = 23, % 69,7).

Kasuen ezaugarriak 1. taulan deskribatu dira. 33 kasuetatik, 23 (% 69,7) gizonetakoak izan dira. 32 kasu (% 97,0) larritzat jo zituzten. 28 kasutan (% 84,8), azetazolamida zen farmako susmagarri bakarra. Batez besteko adina hau izan zen: 70,5 ± 13,0 urte. 20 kasutan (% 60,6), katarata-kirurgia zen azetazolamidaren indikazioa. Paziente askok (% 54,5) ahotiko 250 mg-ko dosi bakarra hartu zuten. Gainera, askori arin hasi zitzaizkien sintomak; hain zuzen, 17 kasutan (% 51,5) 10-90 minutuko latentzia egon zen. Paziente gehienek, hasieran,

1. taula. EudraVigilance sisteman azetazolamidari loturik dauden biriketako edema kasuen ezaugarri orokorrak.

	Guztira (%)
Sexua	
Gizonezkoa	23 (%69,7)
Emakumezkoa	10 (%30,3)
Adina, urteak	
Batezbestekoa ± DE	70,5 ± 13,0
Oharra	
Katarata-kirurgia	20 (%60,6)
Glaukoma	6 (%18,2)
Azidosi metabolikoa	1 (%3,0)
SPECT	1 (%3,0)
Ezezaguna	5 (%15,2)
Dosia/emateko modua	
250 mg-ko dosi bakarra, ahotik	18 (%54,5)
500 mg-ko dosi bakarra, ZB	2 (%6,1)
Bestelakoak	7 (%21,2)
Ezezaguna	6 (%18,2)
Latentzia	
10-90 minutu	17 (%51,5)
Hartu ondorengo 24 orduetan	9 (%27,3)
Bestelakoak	3 (%9,1)
Ezezaguna	4 (%12,1)
Amaiera	
Osatuta	18 (%54,5)
Hilda	7 (%21,2)
Osatze-bidean	5 (%15,2)
Osatu gabe	1 (%3,0)
Ezezaguna	2 (%6,1)
Berresposizioa	
Positiboa	5 (%15,2)

antzeko sintomak izan zituzten, hala nola hipoxia, zianosia, hipotentsioa eta disnea. Bestetik, 5 kasuk berresposizio positiboa izan zuten.

31 pazienteri dagokienez, biriketako edemaren amaierari buruzko informazioa egon zen eta hauetatik, 18 paziente osatu ziren, 7 hil ziren, 5 osatzeko bidean zeuden, eta paziente 1 osatu gabe zegoen jakinarazi zen

unean. 7 hildakoei dagokienez, 5 kasutan, 250 mg azetazolamida ahotiko dosi bakarrean hartu eta 10 minutura, 15 minutura, 40 minutura, 90 minutura eta ordu gutxiren buruan gertatu zen biriketako edema (autopsiak baieztatutako 4 kasu). Gainerako bi kasuei dagokienez, batean ez zegoen informazio nahikorik azetazolamidarekiko kausalitate-erlazioa ebaluatzeko; bestean, azken kasuan azetazolamidaren ordeztasun altematibo bat egon zen, pazientearen heriotza sepsi bateko bronkopneumonia sekundario baten ondorioa izan baitzen.

Ez dakigu zein den azetazolamida eta biriketako edema lotzen dituen mekanismo zehatza. Etiologia alergikoa da iradokizunetako bat, balitekeelako azetazolamidaren eta sulfonamiden arteko erlazioa gurutzatua egotea. Hala ere, ikerketa egin berri batzuen arabera, aukera gutxi dago horrela izateko. Brackettek eta beste batzuek

(5) baieztatzen dute N1 eraztun heteroziklikoa dela sulfonamida antibiotikoen aurreko I. motako berehalako hipersentikortasun erantzun determinatzaileak eta sulfonamida ez-antibiotikoez ez daukate ezaugarri hori. Beste egile batzuek hidroklorotiazida-hipersentikortasunaren antzeko hipotesia azaltzen dute (6).

Beste alde batetik, deskribatutako kasuko gertakari bietan, pazienteak prokaltzitonina-maila altua izan zuen; beraz, jatorri infekzioso baztertu zen. Prokaltzitonina infekzio bakterianoaren biomarketaile espezifikotzat hartzen da; hala ere, kasu batzuetan, prokaltzitonina-maila altua daukaten farmako-hipersentikortasunak ere deskribatu dira (7).

Ondorioz, larritasuna ikusita, garrantzitsua da anamnesi zorrotz baten bidez, azetazolamidaren biriketako kalte sekundarioa susmatzea. Lehen esposizioan diagnostikatuz gero, ondoren ez litzateke errepikatuko.

Bibliografia

- Zamvar, U; Dhillon, B: "Postoperative IOP prophylaxis practice following uncomplicated cataract surgery: a UK-wide consultant survey", in *BMC Ophthalmol*, 5:24 (2005). DOI: 10.1186/1471-2415-5-24
- Popovic, MM; Schlenker, MB; Thiruchelvam, D; Redelmeier, DA: "Serious Adverse Events of Oral and Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors", in *JAMA Ophthalmol*, 140.3: 235-242 (2022). DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2021.5977.
- Guyen Yilmaz, S; Palamar, M; Gurgun, C: "Acute pulmonary oedema due to single dose acetazolamide taken after cataract surgery", in *BMJ Case Rep*: bcr2016214829 (2016). DOI: 10.1136/bcr-2016-214829.
- Schwartz, AH; Sieminski, S: "Acetazolamide induced noncardiogenic pulmonary edema, an underreported serious adverse event", in *Am J Ophthalmol Case Rep*: 101827 (2023). DOI: 10.1016/j.ajoc.2023.101827.
- Brackett, CC; Singh, H; Block, JH: "Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group", in *Pharmacotherapy*, 24.7: 856-870 (2004).
- Knowles, SR; Wong, GA; Rahim, SA; Binkley, K; Phillips, EJ; Shear, NH: "Hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary edema: an underrecognized yet serious adverse drug reaction", in *Pharmacotherapy*, 25.9: 1258-65 (2005). DOI: 10.1592/phco.2005.25.9
- Ahuja, T; Chung, FR; Ruiz-Maya, T: "Drug Hypersensitivity due to Azathioprine with Elevated Procalcitonin", in *Case Rep Dermatol Med*, 2018:2648325 (2018). DOI: 10.1155/2018/2648325.

Bortioxetina eta haluzinazio-arriskua

FARMAKOZAINKETAKO Unitatean, adaptazio-nahasmendua duen paziente baten bortioxetinari lotutako haluzinazio-kasu bat jaso da.

Kasua

82 urteko emakumea da. Ez dauka osasun mentaleko aurrekaririk, ez pertsonalik ez familiakorik, egungo gertakaria izan aurretik.

2021eko maiatzean, antsietate- eta depresio-nahasmendua diagnostikatu zioten. Lehen mailako arretatik, 2021/05/14an, 20 mg zitalopram hartzen hasteko esan zitzaion. 2021/06/10ean, medikuari esan zion zitalopramak zorabioak eragiten zizkiola; beraz, dosi txikiago bat jarri zitzaion:

10 mg zitalopram. Azkenik, 2022/05/17an, zitaloprama eten zen, buruko minak izan eta buru-arintasuna sentitzeagatik.

Psikiatrarenera joateko esan zitzaion, dolu patologikoa balara ziezaion; ondoren, 2023/01/10ean, kontsultara itzuli zen, eta hipotimia, hipobulia, ilusiorik eza eta uzkurte hedonikoa objektibatu zitzaizkion. Hurbilerraz eta laguntzeko prest azaltzen zen, eta forma eta eduki zuzeneko hizketaldi natural eta koherentea dauka. Ukatzten du antsietatea daukanik, ez du klinika psiko-

tikorik azaltzen, eta erabat ukatzen du ideia autoerasokorrik edo heteroerasokorrik daukanik. Logura iraunkorra zeukan. Adaptazio-nahasmendurako, 24 orduetik behin 5 mg bortioxetina hartzeko errezeta egin zitzaion. Ohiko tratamendua: 15 egunetik behin 0,266 mg hidroferol; 24 orduetik behin 1 mg lorazepam.

Tratamendu bortioxetina hasi eta bi egunera, pazienteak haluzinazioak zeuzkala zioen; beraz, tratamendua eten zen. Sendagaia kendutakoan, pazientea osatu egin zen eta ez zuen haluzinazio gehiagorik izan.

Iruzkina

Haluzinazioa zentzumenezko esperientzia bat bezela azal daiteke, egiazko pertzepzioaren antzekoa, baina kanpoko inguruneari dagokion zentzumenezko estimulua ez duena. Haluzinazioak zentzumen guztietan gerta daitezke, entzumena, ikusmena, usaimena eta zintesiakoa barnean hartuta, besteak beste (1). Esperientzia haluzinatorioak nahasmendu askoren agerpen klinikoak dira, hala nola eskizofreniarena, nahasmendu bipolarrarena, nahasmendu obsesibo-kompulsiboarena eta trauma osteko estresaren nahasmenduarena. Nerbio-sistema zentralaren nahasmenduetan ere deskribatu dira, hala nola Parkinson-en gaixotasunean, demenztian, epilepsian, istripu kardiobaskularrean eta burmuineko lesio eta tumoreetan. Zentzumenetako nahasmenduetan ere bai, hala nola entzuteko edo ikusteko desgaitasunetan (2). Horretaz gain, farmako batzuei loturiko haluzinazioak ere deskribatu dira, hala nola antiepileptikoekin eta antidepresiboekin, besteak beste.

Bortioxetina antidepresibo bat da, eta haren ekintza-mekanismoa lotuta dago hartzaile serotoninergikoaren jarduna zuzenean modulatzarekin eta serotonina-garraiatzailea inhibitzearekin (5-HT). Datu ez-klinikoen arabera, bortioxetina neurotransmisioa modulatu du zenbait sistematan, barnean hartuta, batez ere, serotoninarena; baina, baliteke noradrenalinaren, dopaminaren, histaminaren, azetilkolinararen eta azido gamma-aminobutirikoaren (GABAren) sistemetan eta glutamato-sistemetan ere izatea eragina. Ohiko ondorio kaltegarrien artean hauek daude: goragalea eta gorakoak, beherakoa, idorreria, dispepsia, pruritoa eta zorabioak. Nahasmendu psikiatrikoen artean, loaldi anormalak, loezina, agitazioa eta oldarkortasuna daude deskribatuta (3).

Bortioxetinari loturiko haluzinazioak ez daude deskribatuta literatura medikoan; hala ere, kasuak erregistratu dira farmakozaintakotako datu-baseetan (FEDRA, EudraVigilance).

(FEDRA (Espainiako farmakozaintakotako datu-basean), bortioxetinari loturiko haluzinazioen 11 kasu jakinarazi dira, eta horietariko 8 larriak izan ziren. Bestetik, EudraVigilance sisteman (EMArean farmakozaintakotako datu-basean), 96 kasu daude, eta horietatik 78 (% 79,6) larritzat jo zituzten. Kasuen ezaugarriak 1. taulan deskribatu dira. 96 kasuetatik, 64 (% 66,7) emakumezkoak ziren. Batez besteko adina hau izan da: $46,42 \pm 12,66$ urte. 79 kasutan (% 82,3), farmako susmagarri bakarra bortioxetina da. 43 kasutan (% 44,8), ez zegoen beste kausa alternatiborik bortioxetinaz gain; beraz, ezin zaio beste ezeri egotzi haluzinazioen agerpena. 26 kasutan (% 27,1), latentziari buruzko informazioa egon zen: 10etan, haluzinazioak tratamendua hasi eta lehen 7 egunetan hasi zen; 6tan, tratamenduko bigarren astean; 7tan, tratamenduko lehen 16 eta 30 egunetan, eta 3tan, tratamendua hasi eta 30 egun igaro ondoren. 50 pazienteri dagokienez, haluzinazioen amaierari buruzko informazio hau egon zen: 32 osatuta eta 10 osatzeko bidean zeuden, jakinarazi ziren unean.

1. taula. EudraVigilance sisteman bortioxetinari loturik dauden haluzinazio kasuen ezaugarri orokorrak.

	Guztira (%)
Sexua	
Gizonezkoa	30 (%31,2)
Emakumezkoa	64 (%66,7)
Ezezaguna	2 (%2,1)
Adina, urteak	
media \pm DE	46,42 \pm 12,66
Latentzia, egunak	
0-7	10 (%10,41)
8-15	6 (%6,25)
16-30	7 (%7,3)
> 30	3 (%3,1)
Ezezaguna	70 (%72,9)
Amaiera	
Osatuta	32(%33,3)
Osatzeko bidean	10 (%10,4)
Osatu gabe	8 (%8,3)
Ezezaguna	46 (%47,9)
Farmako susmagarriak	
Bortioxetina	79 (%82,3)
Bortioxetina + beste bat	9 (%9,4)
Bortioxetina + beste batzuk	8 (%8,3)

EudraVigilance sisteman, ROR (Reporting Odds Ratio) hau kalkulatu da bortioxetinari loturiko haluzinazioen jakinarazpeneko desproporzio-neurri gisa: ROR = 2,33 % 95 KT (1,90-2,84). Hau da, datu-base horretan, proportzioan, haluzinazio gehiago jakinarazten dira bortioxetinari loturik gainerako sendagaietara baino.

Bortioxetina haluzinazioak eragiteko erabil dezakeen ekintza-mekanismoa ezezaguna da. Hala ere, bortioxetina jardura serotoninergikoa, dopaminergikoa eta GABAergikoa modulatu ditu; eta ekintza horiek haluzinazioak eragiten dituzten beste farmako batzuekin partekatzen ditu, hala nola ISRSekin (4, 5) eta baklofenoarekin (6). Horrek azal lezake haluzinazio horiek eragiteko mekanismo posible bat.

Ondorioz, nahiz eta oraindik ez den ezarri bortioxetinarekin eta haluzinazioen arteko kausak erlaziorik, analisi honek segurtasun-seinale posible bat erakusten du bortioxetina eta haluzinazioak lotzeko. Hori dela eta, garrantzitsua da osasun-arloko profesionalak Farmakozaintakotako Unitateari jakinaraztea ezagutzen dituzten kasuak.

Bibliografia

- Montagnese, M; Leptourgos, P; Fernyhough, C; Waters, F; Larøi, F; Jardri, R; McCarthy-Jones, S; Thomas, N; Dudley, R; Taylor, JP; Collerton, D; Urwyler, P: "A Review of Multimodal Hallucinations: Categorization, Assessment, Theoretical Perspectives, and Clinical Recommendations", in *Schizophrenia Bull*, 47.1.: 237-248 (2021eko ekainaren 23a). DOI: 10.1093/schbul/sbaa101.
- Tang, SW; Tang, WH: "Hallucinations: diagnosis, neurobiology and clinical management", in *Int Clin Psychopharmacol*, 35.6: 293-299 (2020ko azaroa). DOI 10.1097/YIC.000000000000313.
- Brintellix®-en fitxa tekniko (bortioxetina), hemen ikusgarri <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Hoyer, D: "Targeting the 5-HT system: Potential side effects", in *Neuropharmacology*, 179: 108233 (2020ko azaroaren 15a). DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108233. 2020ko abuztuaren 14ko EPUB.
- Waltereit, R; Eifler, S; Schirmbeck, F; Zink, M: "Visual and auditory hallucinations associated with citalopram treatment", in *J Clin Psychopharmacol*, 33.4: 583-4 (2013ko abuztua). DOI: 10.1097/JCP.0b013e31829771ca.
- Zari Meidani, F; Rahmati, R; Ghorbankhani, M; Reisi-Vanani, V; Alavi Farzaneh, B: "Neumomediastino: informe de un caso de toxicidad por baclofeno", in *Int J Surg Case Rep*, 111: 108901 (2023ko urria). DOI: 10.1016/j.ijscr.2023.108901. 2023ko urriaren 3ko EPUB

Fitxa teknikoak segurtasun arazoak direla eta eguneratzea. PRACen gomendioak

S **ENDAGAI** jakin batzuen fitxa teknikoak eguneratzea eragin duten segurtasun-seinaleak, Sendagaien Europako Agentziaren PRAC-ek gomendatuta (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Hemen kontsulta daiteke zerrenda osoa:

[PRAC recommendations on safety signals | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu/press-room/media/infographic/item/12345)

B anfoterizina, formulazio lipidikoa - Hiperpotasemia	Hiperpotasemia kasuak jakinarazi dira (horietariko batzuek bihotz-arritmia eta bihotz-geldialdia eragiten dituzte). Gehienak giltzurrun-gutxiegitasuna zeukaten pazienteengan gertatu ziren; beste kasu batzuk aurretik hipopotasemia zeukaten pazienteengan, potasio-gehigarriak eman ondoren.
Zefotaxima - Sendagaiengatiko erreakzioa: eosinofilia eta sintoma sistemikoak (DRESS)	Larruazalari loturiko ondorio kaltegarri larriak jakinarazi dira, hilgarriak izan baitaitezke, besteak beste: exantema-pustulosi orokortua; Stevens-Johnsonen sindromea; nekrolisi epidermiko toxikoa, eta eosinofilia eta sintoma sistemikoak (DRESS).
Dapagliflozina; dapagliflozina, metformina; dapagliflozina, saxagliptina – Hartutako fimosia eta fimosia	Fimosi eta hartutako fimosien kasuak jakinarazi dira dapagliflozinarekin infekzio genitalak tartean izan direnean, eta, batzuetan, erdaindu behar izan da.

Farmakozainketako XIII. Jardunaldiak

2024ko azaroaren 12an eta 13an, Oviedon, Farmakozainketako XIII. Jardunaldiak izango dira, Asturiasko Farmakozainketa Zentroak antolatuta. Jardunaldietan, sendagaien segurtasuna bermatzeko estrategia berriak landuko dira, hala nola osasunaren arloko adimen artifizialaren garapena.

Sendagaien ondorio kaltegarrien arazoan interesatuta dauden osasun arloko profesional guztientzat dira jardunaldiak. Denak bultzatu nahi ditugu modu aktibo batean parte hartzera eta mahai-inguruetan komunikazio zientifikoak aurkeztera, bai ahozko komunikazio gisa, bai poster formatu gisa.

 **Informazioa eskuratzeko eta izena emateko:**

<https://jornadasfarmacovigilanciaasturias.com/>

Kontsultak egin edo txartelak eskatu nahi badituzu edo denborarik ez baduzu txartelak betetzeko, telefonoz edo posta elektronikoz jakinaraz diezaiokezu

Farmakozainketako Unitateari



94 400 7070



94 400 7103



farmacovigilancia@osakidetza.eus

Argitalpen Batzordea:

Jon Iñaki Betolaza
Iñigo Aizpurua,
Montserrat Garcia
Itziar Albizua
Ramón Saracho
Jesús Fernández de Mendiola



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

Buletin hau idazten Barrualde-Galdakao ESiko ospitale Farmaziako egoiliarra den Marta Rodríguezek lagundu du.

Lege-gordailua BI-2154-07

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 59



Sumario

Fármacos y ototoxicidad

Notas sobre medicamentos

- Síndrome nefrótico asociado a inyección intravítrea de aflibercept
- Una reacción adversa poco común con codeína

Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad. Recomendaciones del PRAC

Fármacos y ototoxicidad

ENTRE las reacciones adversas de ciertos fármacos se encuentra la capacidad de producir ototoxicidad, causando pérdida temporal o permanente de audición, acúfenos y/o alteraciones del equilibrio.

Los efectos ototóxicos dependen de varios factores como la duración del tratamiento, dosis administrada del fármaco, vía de administración, predisposición genética y existencia de otras alteraciones funcionales previas que puedan favorecer su desarrollo.

En la revista *Therapie* se ha publicado recientemente una revisión sobre pérdida auditiva asociada a fármacos de uso hospitalario (1), realizando una búsqueda en PubMed® entre septiembre de 2013 y junio de 2023. Atendiendo a la clasificación por grupo farmacológico, los artículos incluidos hacían referencia a: inmunosupresores, antibióticos, agentes antineoplásicos, antiplúdicos, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos.

Partiendo de esta publicación, se han revisado diferentes trabajos publicados que también evalúan ototoxicidad (incluida pérdida auditiva) en relación con esos grupos farmacológicos.

Inmunosupresores

En una revisión de Franz y col. (2) publicada en 2022, tras realizar una búsqueda en PubMed®, Web of Science® y Scopus®, los autores detallan diferentes estudios (enero de 1980 a noviembre de 2020) sobre toxicidad otovestibular debida a inmunosupresores de uso tanto en enfermedades autoinmunes como en el área de trasplante. En la mayoría de casos (hasta un 71%), la ototoxicidad por inmunosupresores se relacionaba con el tratamiento con inhibidores de calcineurina. En relación a la ciclosporina, aunque no se conoce con claridad el mecanismo por el cual puede in-

ducir pérdida de audición o trastornos vestibulares, se han propuesto diferentes teorías para ello: fenómenos tromboembólicos microscópicos, la hipomagnesemia, el deterioro de la difusión molecular a través de la barrera hemato-laberíntica que separa el torrente sanguíneo del oído interno y alteraciones a nivel de la glucoproteína P, proteína de membrana que actúa como bomba expulsora de diversos fármacos (3). La ototoxicidad asociada a ciclosporina podría depender de la farmacocinética y concentraciones séricas muy variables del fármaco y, por tanto, la ototoxicidad guardaría relación tanto con la dosificación como con la duración del tratamiento. Por su parte, tacrolimus es ligeramente más neurotóxico que ciclosporina (4) y, según diferentes estudios, se asocia con mayor frecuencia a trastornos auditivos que ciclosporina. En un estudio donde se investigaron trastornos auditivos en una cohorte de 695 receptores de trasplante hepático se detectó pérdida de audición y/o acúfenos en 141 pacientes, con una asociación positiva significativa con el tratamiento con tacrolimus en los análisis uni y multivariante (5). Al igual que para ciclosporina, por el momento se desconoce el mecanismo exacto por el cual tacrolimus ocasiona ototoxicidad. Debido a ello, aunque existen estudios y descripciones de casos que relacionan la ototoxicidad con inhibidores de la calcineurina, la relación se considera muchas veces controvertida ante la ausencia de una explicación fisiopatológica exacta.

Antibióticos

Dentro de los antibióticos, existen diferentes fármacos que pueden inducir ototoxicidad: aminoglucósidos (como gentamicina, amikacina y tobramicina), macrólidos (como eritromicina, azitromicina y claritromicina) o glucopéptidos (como la vancomicina) (6).

En relación a los aminoglucósidos se encuentra descrito que pueden causar pérdida de audición y alteraciones en el sistema vestibular. De hecho, la descripción de ototoxicidad en relación a este grupo de fármacos se reconoció poco después del uso del primer aminoglucósido descubierto, la estreptomina (7; 8).

Con eritromicina se han descrito casos de vértigo, acúfenos y pérdida de audición que suele ser bilateral y aparecer a los pocos días de iniciar el tratamiento y que, en la mayoría de casos, experimenta una resolución pasadas 1-3 semanas de retirada del fármaco. Para azitromicina y claritromicina, macrólidos que se pueden emplear como alternativa a la eritromicina en el tratamiento de ciertas infecciones dermatológicas y respiratorias, también se han documentado casos de ototoxicidad. Existe una publicación reciente (9) donde, tras realizar una revisión sistemática y metaanálisis, los resultados sugieren que los antibióticos macrólidos aumentan el riesgo de pérdida de audición.

La ototoxicidad por vancomicina es poco habitual, pero es frecuentemente irreversible. Aunque no se conoce el mecanismo por el cual se produce dicha ototoxicidad, existen una serie de factores de riesgo que se han propuesto, como son edad >53 años, concentración sérica de vancomicina >30-80 mg/L, exposición durante más de 2 semanas a concentraciones séricas elevadas del fármaco y administración simultánea con otros fármacos ototóxicos (10)

Quimioterápicos basados en platino

El cisplatino y otras sales de platino, como carboplatino y oxaliplatino, son agentes quimioterápicos ampliamente utilizados en diferentes tipos de neoplasias, como

cáncer de cabeza y cuello, de pulmón, de ovario o de vejiga, entre otros.

Patatt y col. (11) realizaron una revisión sistemática en la cual objetivaron que la ototoxicidad por cisplatino era la más evidente (y, además, en muchos casos irreversible). Aunque encontraron relación entre la administración de agentes quimioterápicos a base de platino y la aparición posterior de alteraciones auditivas, hubo una importante heterogeneidad en cuanto a la frecuencia reportada de ototoxicidad y la dosis acumulada de los fármacos utilizados. Cabe destacar que la cifra de artículos sobre el tema con la que se encontraron fue escasa (inicialmente identificados 7 artículos, de los cuales incluyeron 3 en la revisión).

Antipalúdicos

En relación a los fármacos antipalúdicos, José y col. (12) realizaron una revisión sistemática de las publicaciones existentes sobre trastornos auditivos y uso de cloroquina e hidroxiclороquina. De los 1.372 trabajos seleccionados, se incluyeron finalmente 17 estudios en la síntesis cualitativa y 5 en el metaanálisis. Los resultados de su estudio no encontraron asociación entre cloroquina/hidroxiclороquina y trastornos auditivos. Los autores consideraron que esto podía guardar relación con el hecho de que la mayoría de los estudios incluidos evaluaban la audición mediante procedimientos que no siempre incluían las frecuencias que se ven más afectadas por estos fármacos.

Bibliografía:

1. Reynard P, Thai-Van H. Drug-induced hearing loss: Listening to the latest advances. *Therapie*. 2024;79(2):283-295. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.10.011>
2. Franz L, Frosolini A, Parrino D, et al. Ototoxicity of Immunosuppressant Drugs: A Systematic Review. *J Int Adv Otol*. 2022;18(2):167-176. <https://doi.org/10.5152/jao.2022.21416>
3. Saito T, Zhang ZJ, Tokuriki M, et al. Cyclosporin A inhibits the extrusion pump function of p-glycoprotein in the inner ear of mice treated with vinblastine and doxorubicin. *Brain Res*. 2001;901(1-2):265-270. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02321-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02321-6)
4. Farouk SS, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity-What the FK?. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(1):56-66. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.006>
5. Rifai K, Bahr MJ, Cantz T, et al. Severe hearing loss after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(4):1918-1919. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.02.102>
6. Rybak LP, Ramkumar V, Mukherjee D. Ototoxicity of Non-aminoglycoside Antibiotics. *Front Neurol*. 2021;12:652674. Published 2021 Mar 9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.652674>
7. Schatz A, Bugle E, Waksman SA. Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *†*. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1944;55(1):66-69. <https://doi.org/10.3181/00379727.55-14461>

Otros fármacos relacionados con ototoxicidad: diuréticos del asa y antiinflamatorios no esteroideos

En el grupo de fármacos diuréticos de asa se ha documentado que furosemida puede inducir pérdida auditiva temporal, pero rara vez produce sordera permanente, a menos que se administre en pacientes que presenten insuficiencia renal aguda o crónica grave, o cuando se administra de forma concomitante con otros fármacos ototóxicos (13).

Los AINE y el ácido acetilsalicílico pueden causar pérdida de audición y tinnitus generalmente reversible y dependiente de la dosis, especialmente en tratamientos prolongados (15).

Además, con la utilización de diversos fármacos durante la pandemia de COVID-19, entre ellos la hidroxiclороquina ya citada, también se han identificado como potencialmente ototóxicos fármacos antivirales (ritonavir, remdesivir), interferones y antiparasitarios como la ivermectina (14).

Conclusiones:

- El personal sanitario debe recordar que muchas alteraciones auditivas pueden ser inducidas por el tratamiento farmacológico. Aunque generalmente estas alteraciones son reversibles tras la retirada del fármaco, se han descrito casos donde la ototoxicidad es irreversible, por lo que debe prestarse especial atención al historial farmacológico de los pacientes.

- Muchos fármacos de uso común son ototóxicos. En el caso concreto de la pérdida de audición, los fármacos ototóxicos deben además ser considerados como contribuyentes a la incidencia de la pérdida de audición relacionada con la edad.

- Ante la aparición de hipoacusia u otros problemas auditivos se debe recordar revisar el tratamiento farmacológico y evaluar si existe una potencial ototoxicidad asociada al mismo.

Material recomendado:

- Artículo de Altissimi y col. (2020) y su material suplementario (incluidos en apartado final de REFERENCIAS) (15):
 - Tabla Suplementaria I. Listado de principios activos que se han asociado con la posibilidad de producir ototoxicidad divididos según el mecanismo de acción y el sistema/aparato diana.
 - Tabla Suplementaria II. Listado de principios activos que se han asociado con la posibilidad de producir ototoxicidad ordenados por orden alfabético
- Revisión de Rizk y col. (2020) que incluye un listado de fármacos asociados a ototoxicidad (incluido en apartado final de REFERENCIAS) (16).

8. Hinshaw HC, Feldman WH, Pfuetze KH. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis. *Am Rev Tuberc*. 1946;54(3):191-203. <https://doi.org/10.1164/art.1946.54.3.191>
9. Shim SR, Lee Y, In SM, et al. Increased risk of hearing loss associated with macrolide use: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):183. Published 2024 Jan 2. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50774-1>
10. Uda K, Suwa J, Ito K, et al. Ototoxicity and Nephrotoxicity With Elevated Serum Concentrations Following Vancomycin Overdose: A Retrospective Case Series. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019;24(5):450-455. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.5.450>
11. Patatt FSA, Gonçalves LF, Paiva KM, et al. Ototoxic effects of antineoplastic drugs: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(1):130-140. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.02.008>
12. José MR, Ortega JDS, Baran JBC, et al. Relationship Between Chloroquine or Hydroxychloroquine Use and Hearing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Audiol Otol*. 2024;28(2):126-145. <https://doi.org/10.7874/jao.2023.00157>
13. Ding D, Liu H, Qi W, et al. Ototoxic effects and mechanisms of loop diuretics. *J Otol*. 2016;11(4):145-156. <https://doi.org/10.1016/j.joto.2016.10.001>
14. Pasdelou MP, Byelyayeva L, Malmström S, et al. Ototoxicity: a high risk to auditory function that needs to be monitored in drug development. *Front Mol Neurosci*. 2024;17:1379743. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1379743>
15. Altissimi G, Colizza A, Cianfrone G, et al. Drugs inducing hearing loss, tinnitus, dizziness and vertigo: an updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(15):7946-7952. https://doi.org/10.26355/eurrev_202008_22477
 - Supplementary Table I. List of the active principles divided according to the target apparatus and pharmacological mechanisms of action, with indication of the type of side effect using a number from 1 to 4 (1: ototoxic drugs; 2: drugs inducing tinnitus; 3: drugs inducing vertigo or dizziness; 4: drugs inducing generic hearing disorders). Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/Supplementary-Table-I-9318.pdf>
 - Supplementary Table II. List of the active principles in alphabetical order and the relative commercial names with indication of the type of side effect using a number from 1 to 4 (1: ototoxic drugs; 2: drugs inducing tinnitus; 3: drugs inducing vertigo or dizziness; 4: drugs inducing generic hearing disorders). Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/Supplementary-Table-II-9318.pdf>
16. Rizk HG, Lee JA, Liu YF, et al. Drug-Induced Ototoxicity: A Comprehensive Review and Reference Guide. *Pharmacotherapy*. 2020;40(12):1265-1275. <https://doi.org/10.1002/phar.2478>

Notas sobre medicamentos

Síndrome nefrótico asociado a inyección intravítrea de aflibercept

EN la Unidad de Farmacovigilancia se ha recibido un caso de síndrome nefrótico asociado a aflibercept.

Caso

Se trata de un hombre de 63 años. AP: hipertensión arterial, síndrome de apneas-hipoapneas del sueño con necesidad de CPAP. Ictus isquémico en territorio vértebrobasilar en 2012. Diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada en 1999 en tratamiento con antidiabéticos orales e insulina. A nivel renal en seguimiento por Nefrología por probable nefropatía diabética hasta noviembre/2018 que se le da de alta por estabilidad (creatinina 1,2 mg/dl, albumina/creatinina 350 mg/g). Desde entonces deterioro progresivo de la función renal hasta creatinina 2 mg/dl, pero con albuminuria controlada (albumina/creatinina 246 mg/g en noviembre/2023).

El 19/12/2023 inicia tratamiento con aflibercept intravítreo por neovascularización coroidea secundaria a estrías angioides. A las 48 h presenta edemas maleolares bilaterales de predominio izquierdo junto con edemas palpebrales matutinos, con escasa mejoría con corticoides y antihistamínicos. 10/01/2024: albumina/creatinina 4.619 mg/g. El 15/01/2024 recibe una segunda dosis, tras la cual nueva clínica de edemas en extremidades inferiores, cara y manos asociados a empeoramiento de la función renal, motivo por el cual ingresa. Se suspende el aflibercept.

Analítica: Creatinina: 2,34 mg/dl, Tasa de Filtración Glomerular 28 mL/min/1.73 m², albumina 3,3 g/dl, Proteinuria 2.392 mg/24h, albúmina/creatinina 1.289 mg/g. Estudio inmunológico y serológico negativo. Durante el ingreso buena evolución clínica tras tratamiento con resolución de los edemas. El 22/01/2024 es dado de alta. Diagnóstico: síndrome nefrótico probablemente secundario a aflibercept intravítreo, enfermedad renal crónica por nefropatía diabética.

Evolución (12/02/2024): Creatinina: 2,04 mg/dL; (CKD-EPI): 33 mL/min/1.73 m²; Albumina: 3,8 g/dL; Proteínas: 4.053 mg/24h; Albúmina/Creatinina: 3.683 mg/g

Comentario

Los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) han sido utilizados en Oncología para inhibir la angiogénesis en diversas neoplasias desde 1990 (1). Desde entonces se han relacionado con un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares (2) y reacciones adversas renales, incluyendo hipertensión arterial, proteinuria, lesión renal aguda, enfermedad glomerular y microangiopatía trombótica.

Además de su aplicación en Oncología, los fármacos anti-VEGF (aflibercept, ranibizumab, bevacizumab) se utilizan en forma de inyecciones intravítreas para inhibir la angiogénesis en patologías oftalmológicas como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, y oclusión de la vena central retiniana (1). Originalmente no se consideró importante su absorción sistémica, sin embargo, estudios farmacocinéticos han confirmado que la administración oftálmica de estos agentes da lugar a una absorción y niveles séricos del fármaco cercanos o superiores a la concentración inhibitoria del 50% (IC50) (8).

Existe cierta controversia sobre la nefropatía después de la administración intravítrea de los anti-VEGF. Un estudio retrospectivo de 69 pacientes diabéticos y enfermedad renal crónica, no mostró cambios significativos en la tasa de filtración glomerular después de la administración intravítrea de aflibercept, ranibizumab y bevacizumab tras un seguimiento de 30 días (3). Otra revisión retrospectiva de 85 pacientes con DMAE, 43 tenían nefropatía diabética, cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la exposición acumulada al anti-VEGF (aflibercept y ranibizumab), después de inyecciones intravítreas repetidas, sobre la tasa de filtración glomerular y el cociente albúmina/creatinina en orina concluyó que no existía asociación entre el aumento del número de inyecciones y la progresión de estos parámetros después de un seguimiento de 31 meses (4). Además, un estudio de farmacovigilancia llevado a cabo en base de datos FAERS (FDA's Adverse Event Reporting System), no identificó señales de

seguridad claras de reacciones adversas renales con los anti-VEGF intravítreos (5).

Si bien estos estudios no encuentran asociación, el creciente número de casos y series publicadas, a menudo con biopsias renales confirmatorias, que muestran un empeoramiento de la hipertensión y la proteinuria y una enfermedad glomerular nueva o que empeora después del tratamiento con anti-VEGF intravítreos (8), hace que exista cierta incertidumbre sobre su toxicidad renal.

El mecanismo por el que los fármacos anti-VEGF intravítreos pueden predisponer a un daño renal se ha relacionado con el daño de estos fármacos en el eje VEGF-podocito-endotelio. El VEGF se expresa en los podocitos, y sus receptores están presentes en las células endoteliales de los capilares glomerulares normales, desempeñando un papel esencial en el desarrollo glomerular, el mantenimiento endotelial y la reparación endotelial después de una lesión (7).

Se ha descrito que la inyección continua de anti-VEGF da lugar a una depleción intravascular del VEGF que afecta a la señalización trófica de los podocitos y las células endoteliales y provoca inflamación a través del sistema renal de angiotensina aldosterona (9).

La hipertensión arterial se observa con frecuencia durante el tratamiento con anti-VEGF sistémicos. La inhibición del receptor VEGF-2 puede producir una disminución de la síntesis del óxido nítrico y prostaciclina. Esto conlleva a la inhibición de la vasodilatación inducida por las células endoteliales con aumento de la resistencia vascular (10).

Por otra parte, el hecho de que existan diferencias estructurales entre los anti-VEGF puede hacer que el daño renal sea más probable con aflibercept ya que los fármacos con dominio Fc experimentan una eliminación sistémica más lenta que los que no lo tienen (p. ej., ranibizumab), debido a su afinidad de unión a las células endoteliales y, por lo tanto, es más probable que causen supresión del VEGF y nefropatía secundaria (6).

Algunos estudios sugieren recomendaciones para mitigar los posibles riesgos renales de estos fármacos, dirigidas principalmente a pacientes con DMAE y nefropatía diabética (1) (figura 1).

El paciente que describimos tenía antecedentes de nefropatía diabética, con una albuminuria controlada (albumina/creatinina 246 mg/g) que, de forma brusca, después de la primera dosis de aflibercept, pasó a una albuminuria en torno a 4000 mg/g. Además, presentó edemas tras las dos dosis de aflibercept que mejoraron tras su retirada. Por otra parte, el paciente no presentaba características clínicas ni autoanticuerpos que sugirieran enfermedad autoinmune. Aunque en pacientes con diabetes mellitus de larga evolución, es difícil determinar si el daño renal surge del curso clínico de su patología de base o de los anti-VEGF intravítreos es importante hacer un seguimiento del desarrollo de daño renal durante el tratamiento con estos fármacos.



Figura 1. Abordaje del paciente con efectos sistémicos tratados con anti-VEGF intravítreos. Adaptada de: Hanna RM et al, 2019 (1).

A recordar:

- La información sobre la seguridad sistémica de los fármacos anti-VEGF intravítreos es limitada.
- Se han descrito casos de daño renal, debido a lesión glomerular, después de la administración de fármacos anti-VEGF intravítreos. Esto podría ser particularmente importante en pacientes con nefropatía diabética.
- No hay una clara asociación entre daño renal y fármacos anti-VEGF intravítreos, de acuerdo con los estudios publicados

Bibliografía

1. Hanna RM, Barsoum M, Arman F, et al. Nephrotoxicity induced by intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: emerging evidence. *Kidney Int.* 2019;96(3):572-580. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.042>
2. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol.* 2010;49(3):287-97. <https://doi.org/10.3109/02841860903524396>.
3. Kameda Y, Babazono T, Uchigata Y, et al. Renal function after intravitreal administration of vascular endothelial growth factor inhibitors in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Diabetes Investig.* 2018;9(4):937-939. <https://doi.org/10.1111/jdi.12771>
4. O'Neill RA, Gallagher P, Douglas T, et al. Evaluation of long-term intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on renal function in patients with and without diabetic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):478. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1650-1>
5. Jiang L, Peng L, Zhou Y, et al. Do intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents lead to renal adverse events? A pharmacovigilance real-world study. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1100397. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1100397>
6. Neffendorf JE, Mare T, Simpson ARH, et al. Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for neovascular age-related macular degeneration on renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(7):1770-1772. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad035>
7. Stokes MB, Erazo MC, D'Agati VD. Glomerular disease related to anti-VEGF therapy. *Kidney Int.* 2008;74(11):1487-91. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.256>
8. Shye M, Hanna RM, Patel SS, et al. Worsening proteinuria and renal function after intravitreal vascular endothelial growth factor blockade for diabetic proliferative retinopathy. *Clin Kidney J.* 2020;13(6):969-980. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa049>
9. Del Cura Mar P, Carballés MJC, Sastre-Ibáñez M. Risk of renal damage associated with intravitreal anti-VEGF therapy for diabetic macular edema in routine clinical practice. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(8):3091-3094. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_44_23
10. Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med.* 2020 Mar;15(2):199-210. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02253-7>

Una reacción adversa poco común con codeína

LA Unidad de Farmacovigilancia de País Vasco ha tenido conocimiento de un caso de hepatitis asociada a codeína prescrita en una paciente como fármaco antitusivo.

Caso

Se trata de una mujer de 86 años que acude a su centro de salud por cuadro catarral con tos. Entre sus antecedentes médicos, destacan: insuficiencia cardiaca con cardiopatía valvular, portadora de marcapasos por BAV paroxístico en contexto de esfuerzo, fibrilación auricular anticoagulada; anemia por déficit de vitamina B12, osteoporosis y gonartrosis bilateral. Intervenciones quirúrgicas: colecistectomía. Tratamiento farmacológico habitual: dabigatrán 110 mg c/12h; furosemida xantinel/triamtereno 77,6/25 mg c/24h; cianocobalamina 1.000 mcg, 1 ampolla cada 4 semanas; omeprazol 20 mg c/24h; si precisa por dolor: metamizol 575 mg c/8h, paracetamol 1 g c/8h (la paciente no había retirado estos dos últimos fármacos en la oficina de farmacia en los tres meses previos).

Tras valoración de la paciente, su médico de familia le prescribe tratamiento con solución oral de codeína 10mg/5ml, cada 8 horas para tratamiento sintomático de la tos. Pasada una hora de la primera toma, la paciente refiere dolor abdominal con irradiación hacia la espalda, motivo por el que acude al servicio de Urgencias. En el momento de su valoración, refería además sensación de disnea, pero no asociaba náuseas, vómitos, diarrea, ni ningún otro tipo de clínica. En la exploración física, se encontraba afebril y hemodinámicamente estable, con buen estado general y a nivel abdominal presentaba dolor a la palpación en epigastrio e hipocondrios, sin signos de irritación peritoneal. Se le solicita una analítica de sangre, que muestra alteración de las pruebas de función hepática a expensas de aumento de GOT (306 U/L), GPT (128 U/L), GGT (230 U/L) y fosfatasa alcalina (178 U/L), con bilirrubina en rango. Se suspende la administración de codeína y se decide ingreso en Medicina Interna para continuar con tratamiento sintomático del cuadro de dolor y completar estudio. Durante el ingreso se solicita estudio mediante ecografía abdominal que no muestra alteraciones significativas y se le solicita

serología de hepatitis con resultados negativos; además, los controles analíticos periódicos con pruebas de función hepática reflejan un descenso progresivo en los valores inicialmente alterados. A las 72 horas la paciente se encuentra asintomática y se mantiene la mejoría a nivel analítico, por lo que se decide alta a domicilio con seguimiento a nivel ambulatorio. En evaluación posterior en su centro de salud una semana después del alta, se mantiene asintomática y se confirma la tendencia hacia la normalización de los parámetros hepáticos alterados, con normalización de GOT y GPT y descenso en los valores de GGT (82 U/L) y fosfatasa alcalina (114 U/L).

Comentario

La codeína actúa directamente deprimiendo el centro de la tos situado a nivel medular de acción central. Este mecanismo de acción le permite suprimir el reflejo de la tos a nivel del sistema nervioso central, lo que condiciona su empleo como fármaco antitusígeno.

En la ficha técnica (1) de codeína, al consultar el apartado de reacciones adversas, dentro de trastornos gastrointestinales únicamente aparece recogida la posibilidad de aparición de estreñimiento, náuseas y vómitos. En UpToDate® (2), se describen como reacciones adversas gastrointestinales: cólicos abdominales, dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, diarrea, malestar gastrointestinal, náuseas, pancreatitis, vómitos y xerostomía. Por lo tanto, en ninguna de las dos fuentes de información se encuentra incluida referencia a la posibilidad de producir alteraciones de las enzimas hepáticas.

Reacciones adversas relacionadas con fármacos opiáceos

Al realizar la siguiente búsqueda en PubMed®: "(drug toxicity[MeSH Terms]) AND (analgesics, opioid[MeSH Terms])" y seleccionar la opción de publicaciones de los últimos 5 años con disponibilidad de texto completo, aparecen 180 resultados (a fecha 27 de mayo de 2024). Sin embargo, la mayoría de artículos se centran en reacciones adversas con afectación diferente a la alteración hepática.

Una revisión reciente (3) recoge los principales tipos de toxicidades asociadas a los analgésicos opiáceos. Entre las reacciones adversas más frecuentes, y generalmente no graves, se encuentran: estreñimiento, náuseas, vómitos, sedación, mareos, sín-

drome de abstinencia, hipotensión o sudoración, entre otras. Sin embargo, también pueden aparecer reacciones adversas graves como la depresión respiratoria potencialmente mortal, la abstinencia neonatal, los riesgos asociados al uso concomitante con benzodiacepinas y otros depresores del sistema nervioso central o el abuso y uso indebido de estos fármacos.

En un estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico realizado en Suiza (4) que evaluaba la frecuencia de visitas al servicio de Urgencias relacionadas con opiáceos, se identificó consumo de opiáceos en 1.037 (8,3%) respecto al total de 12.470 visitas. Los consumidores de opiáceos eran significativamente mayores que los no consumidores (59 frente a 49 años) y la proporción de mujeres era mayor (52,0% vs 46,7% hombres). En cuanto a las cifras de consumo según tipo de opiáceos, las cifras fueron similares entre opiáceos débiles y fuertes (n = 512 y 593 respectivamente). Entre los opiáceos débiles, tramadol fue el más utilizado, solo o con paracetamol (40,1% de todos los opiáceos) y, entre los fuertes, los más utilizados fueron morfina (18,0%), buprenorfina (10,7%) y oxicodona, sola o en combinación de dosis fija con naloxona (8,8%). La indicación principal que motivaba la prescripción de opiáceos débiles era el dolor agudo y crónico no oncológico (45,3% y 42,8% respectivamente); mientras que los opiáceos fuertes se empleaban principalmente para el tratamiento de dolor crónico no-oncológico (44,2%), tratamiento de la dependencia a opiáceos (18,5%), dolor oncológico (15,2%) y dolor agudo (10,1%).

Entre todas las atenciones en el servicio de Urgencias que fueron revisadas, se identificaron 64 usuarios de opiáceos (6,2% respecto al total de usuarios de opiáceos) para los cuales la sospecha de una RAM era la causa de consulta en Urgencias. Para esos 64 pacientes usuarios de opiáceos que presentaban al menos una RAM, se identificaron un total de 73 RAM diferentes, entre las cuales, las más frecuentes fueron: lesiones por caídas (n=25); trastornos gastrointestinales (n=23), principalmente estreñimiento, íleo, náuseas y vómitos; y trastornos del sistema nervioso (n=14), principalmente estado confusional y mareos.

Revisión en bases de datos de Farmacovigilancia para codeína y trastornos hepatobiliares

En EudraVigilance (base de datos de farmacovigilancia de la EMA) con fecha 27 de mayo de 2024 se recogen 416 casos que incluyen trastornos hepatobiliares con codeína, de los cuales únicamente 41 casos (9,86%) registran la codeína como único fármaco sospechoso.

En FEDRA (base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia) hay recogidos 2.559 casos de sospechas de reacciones adversas para codeína, de los cuales hay 50 casos de trastornos hepatobiliares, pero únicamente 3 corresponden a hipertransaminasemia (Tabla 1). Se puede apreciar cómo estos casos presentan particularidades que los diferencian del caso expuesto. Uno de los tres casos correspondía a la toma voluntaria de codeína junto con otros fármacos en contexto de un intento autolítico; en otro de los casos, la codeína formaba parte de un medicamento compuesto por diferentes principios activos (entre los cuales se incluía paracetamol, que también puede causar alteraciones hepáticas) y en el otro caso se administró conjuntamente con otros fármacos en un paciente diagnosticado de embolia pulmonar e infección del tracto respiratorio. Por tanto, en todos ellos, la codeína no era el único fármaco sospechoso.

Tabla 1. Casos de hipertransaminasemia con codeína registrados en FEDRA (fecha de la búsqueda: 22 de mayo de 2024)

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Paciente	Mujer de 49 años	Hombre de 33 años	Mujer de 21 años
Gravedad	Grave	No grave	Grave con ingreso hospitalario
Fármacos sospechosos	codeína fosfato + paracetamol + ácido ascórbico	amoxicilina + ácido clavulánico, codeína y acenocumarol	paracetamol + codeína, ibuprofeno y lorazepam (contexto: intento autolítico)
Latencia	no disponible	amoxicilina + ácido clavulánico (latencia 2 días), codeína (latencia 3 días) y acenocumarol (latencia 4 días).	1 día
Medida/s tomada/s	desconocida	Se retira amoxicilina + ácido clavulánico. Se desconoce la medida tomada con codeína y paracetamol.	Se retiran los 3 medicamentos
Desenlace	desconocido	desconocido	recuperado

A recordar

- La aparición de trastornos hepáticos y hepatobiliares con codeína no es frecuente.
- Se debe recordar que interesa notificar todas las sospechas de RAM, incluso cuando no se tiene la certeza de su causalidad.
- Es especialmente importante notificar aquellas RAM relacionadas con medicamentos y vacunas que se encuentran sujetos a seguimiento adicional (triángulo negro) y las sospechas de RAM graves, aunque la reacción sea bien conocida.

Bibliografía

1. Ficha técnica de codeína. Disponible en CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. Codeine: Drug information [Topic 9291 Version 387.0] En: UpToDate® Lexidrug™; 2024. UpToDate, Inc.
3. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. Arch Toxicol. 2021;95(8):2627-2642. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03068-2>
4. Ing Lorenzini K, Wainstein L, Spechbach H, et al. Opioid-related adverse drug reactions in patients visiting the emergency division of a tertiary hospital. Pharmacol Res Perspect. 2022;10(6):e01033. <https://doi.org/10.1002/prp2.1033>

Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad: recomendaciones del PRAC

S EÑALES 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:

[PRAC recommendations on safety signals | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/prac-recommendations-on-safety-signals)

Baricitinib - Hipoglucemia en pacientes diabéticos	Se han notificado casos de hipoglucemia tras la iniciación de inhibidores de la cinasa Janus, incluyendo baricitinib, en pacientes que reciben medicación para la diabetes.
Propofol - Insuficiencia hepática	Frecuencia no conocida: hepatitis, insuficiencia hepática aguda.
Etambutol - Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), y DRESS, que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en asociación con el tratamiento con etambutol.

Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Es importante notificar TODAS las sospechas de RAM que sean:	<ul style="list-style-type: none"> • RAM GRAVES* • RAM DESCONOCIDAS • RAM con VACUNAS Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS • RAM con MEDICAMENTOS nuevos o en seguimiento adicional, identificados con un triángulo negro invertido ▼
¿Cuándo se notifica?	En cuanto se sospeche una RAM, nunca hay que esperar a que la consideremos confirmada
¿Cómo notificar?	<p>Los profesionales que trabajan en Osakidetza pueden notificar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A través del apartado "Alertas" de Osabide Global Notificaciones RAM a través de Osabide Global • A través del formulario de notificación en la intranet de Osakidetza • A través del formulario electrónico de la web de la AEMPS <p>Los profesionales que trabajan fuera de la red de Osakidetza pueden notificar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A través del formulario electrónico de la web de la AEMPS
	Ciudadanía

*¿Qué se considera una RAM grave? Aquellas situaciones que provoquen la muerte, amenacen la vida del paciente, provoquen su hospitalización, o la prolonguen, ocasionen incapacidad laboral o escolar, induzcan defectos congénitos, o sean clínicamente relevantes

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



94 400 7070



94 400 7103



farmacovigilancia@osakidetza.eus

Comité Editorial:

Jon Iñaki Betolaza
Iñigo Aizpurua,
Raquel Arandía
Jesús Fernández de Mendiola
Montserrat Garcia
Rita Nogueiras
Ramón Saracho

Depósito Legal BI-2154-07



EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Saibunurordetza
Farmaziako Zuzendaritza

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



Aurkibidea

Farmakoak eta ototoxikotasuna

Sendagaiei buruzko oharrak

- Afliberzept injekzio intrabitreoari lotutako sindrome nefrotikoa
- Kodeinarekin gutxitan gertatzen den ondorio kaltegarria

Fitxa teknikoak segurtasun arazoak direla eta eguneratzea. PRACen gomendioak

Farmakoak eta ototoxikotasuna

FARMAKO batzuek dituzten ondorio kaltegarri artean dago ototoxikotasuna sortzeko gaitasuna, honako hauek eraginez: entzumen-galera iraunkorra edo aldi baterakoa, akufenoak eta/edo oreka-alterazioak.

Efektu ototoxikoak hainbat faktoreren mende daude, hala nola tratamenduaren iraupena, farmakoaren dosia, hartzeko bidea, aurretiko joera genetikoak, eta efektu horien garapena bultzatzen beste alterazio funtzional batzuk egotea.

Therapie aldizkarian berriki argitaratu da ospitale-erabilerako farmakoei lotutako entzumen-galerari buruzko berrikusketa bat (1); horretarako, bilaketa bat egin da PubMed®-n, 2013ko irailetik 2023ko ekainera bitartean. Talde farmakologikoaren arabera sailkapenari dagokionez, barnean hartutako artikuluek honako hauek aipatzen zituzten: immunozabatzailak, antibiotikoak, agente antineoplasikoak, antipaludikoak, diuretikoak, antiinflamatorio ez-esteroideoak eta analgesikoak.

Argitalpen horretatik abiatuta, talde farmakologiko horiei dagokionez ototoxikotasuna (entzumen-galera barne) ebaluatzen duten zenbait lan berrikusi dira.

Immunozabatzailak

2022an argitaratu zen Franz-en eta laguntzaileen berrikusketa batean (2), PubMed®-en, Web of Science®-n eta Scopus®-en bilaketa bat egin ondoren, egileek honi buruzko zenbait azterlan zehaztu zituzten (1980ko urtariletik 2020ko azarora): gaixotasun autoimmunen zein transplante-eremuan erabiltzen diren immunozabatzailak eragindako ototoxikotasun otobestibularra. Kasu gehienetan (% 71raino), immunozabatzailak eragindako ototoxikotasuna kaltzineurinaren inhibitzaileekin eginiko tratamendurekin lotzen

zen. Ziklosporinari dagokionez, nahiz eta ez dakigun argi zein den entzumen-galera edo nahasmendu bestibularrak eragin ditzakeen mekanismoa, zenbait teoria proposatu dira horretarako: fenomeno tronboenboliko mikroskopikoak, hipomagnesemia, difusio molekularren narriadura odol-fluxua barnebelarritik bereizten duen barrera hemato-laberintikoaren bidez, eta P glukoproteinaren mailako alterazioak -mintz-proteina, zenbait farmako kanporatzeko ponpa gisa jarduten duena- (3). Ziklosporinari lotutako ototoxikotasuna farmakoaren farmakozinetikaren eta kontzentrazio seriko oso aldagarrien arabera izan daiteke, eta, beraz, ototoxikotasuna lotuta egongo litzateke bai tratamenduen dosifikazioarekin bai iraupenarekin. Takrolimus, berriz, ziklosporina baino apur bat neurotoxikoa da (4), eta, hainbat azterlanen arabera, maizago lotzen da entzumen-nahasmenduekin ziklosporina baino. Gibel-transplantearen 695 hartzaileen multzo batean, entzumen-nahasmenduak ikertu ziren. Azterlan horretan, 141 pazientetan entzumen-galera eta/edo akufenoak detektatu ziren, eta lotura positibo nabarmena antzeman zen takrolimus bidezko tratamendurekin aldagai bakarreko eta anitzeko analisietan (5). Ziklosporinarekin bezala, oraindik ez dakigu zehatz takrolimusak zer mekanismoren bidez eragiten duen ototoxikotasuna. Horregatik, ototoxikotasuna kaltzineurinaren inhibitzaileekin lotzen duten kasuen azterketak eta deskribapenak badaude ere, askotan erlazio hori eztabaidagarritzat jotzen da, ez dagoelako azalpen fisiopatologiko zehatzik.

Antibióticos

Antibiotikoen barruan, ototoxikotasuna eragin dezaketen zenbait farmako daude: aminoglukosidoak (gentamizina, amikazina eta tobramizina, adibidez), makrolidoak (eritromizina, azitromizina eta klaritromizina, adi-

bidez) edo glukopeptidoak (bankomizina, adibidez) (6).

Aminoglukosidoei dagokionez, deskribatuta dago entzumen-galera eta sistema bestibularreko alterazioak eragin ditzaketela. Izan ere, aurkitutako lehen aminoglukosidoa -estreptomizina- erabili eta gutxira errekonozitu zen farmako multzo horri buruzko ototoxikotasunaren deskribapena (7; 8).

Eritromizinarekin, bertigoaren, akufenoen eta entzumen-galeraren kasuak deskribatu dira. Entzumen-galera bilateral izan ohi da, eta tratamendua hasi eta handik egun gutxira agertu ohi da. Kasu gehienetan, farmakoa kendu eta 1-3 astera sendatzen da. Azitromizinentzat eta klaritromizinentzat ere -infekzio dermatologiko eta arnasbideetako infekzio jakin batzuen tratamenduan eritromizinarekin alternatiba gisa erabil daitezkeen makrolidoak-, ototoxikotasun kasuak dokumentatu dira. Duela gutxi argitaratutako argitalpen batean (9), berrikuspen sistematikoa eta metaanalisia egin ondoren, emaitzek iradokitzen dute antibiotiko makrolidoek entzumena galtzeko arriskua areagotzen dutela.

Bankomizinatik ototoxikotasuna ez da oso ohikoa, baina askotan itzulezina izaten da. Nahiz eta ezagutzen ez den zein den ototoxikotasun hori eragiten duen mekanismoa, zenbait arrisku-faktore proposatu dira: adina >53 urte; bankomizina-kontzentrazio serikoa >30-80 mg/L; farmakoaren kontzentrazio seriko handiekiko esposizioa 2 astez baino gehiagoz, eta beste farmako ototoxiko batzuekin batera administratzea (10).

Platinoan oinarritutako kimioterapikoak

Zisplatinoa eta beste platino-gatz batzuk, hala nola karboplatinoa eta oxaliplatinoa, agente kimioterapikoak dira, eta asko erabiltzen dira zenbait neoplasia motatan, hala

nola buruko eta lepoko minbizian, biriketakoan, obulutegikoan edo maskurikoan, besteak beste.

Patatt-ek eta laguntzaileek (11) berrikuspen sistematiko bat egin zuten, eta, bertan, ikusi zuten zisplatinoagatiko ototoxikotasuna zela agerikoena (eta, gainera, kasu askotan, itzulezina). Platinoan oinarritutako agente kimioterapikoak administratzearen eta ondoren entzumen-alterazioak agertzearen artean lotura aurkitu zuten arren, heterogeneotasun handia egon zen ototoxikotasun-maiztasunari eta erabilitako farmakoen dosi metatuari dagokienez. Nabarmenezkoa da gaiari buruzko artikulua gutxi aurkitu zituztela (hasieran, 7 artikulua identifikatu zituzten, eta, horietatik, 3 sartu zituzten berrikuspenean).

Antipaludikoak

Farmako antipaludikoei dagokienez, entzumen-nahasmenduei eta klorokinaren eta hidroxiklorokinaren erabilerari buruz daudden argitalpenen berrikuspen sistematikoa egin zuten Josék eta laguntzaileek (12). Hautatutako 1.372 lanetatik, azkenean 17 azterlan sartu ziren sintesi kualitatiboan eta 5 metaanalisian. Azterlanaren emaitzek ez zuten loturarik aurkitu klorokina/hidroxiklorokinaren eta entzumen-nahasmenduen artean. Egileek pentsatu zuten horrek zerikusia izan zezakeela beste honekin: azterlan gehienetan, entzumena ebaluatzeko erabilitako prozeduretan, beti ez ziren sartzen farmako horiek gehien eragiten dieten frekuentziak.

Bibliografia:

1. Reynard P, Thai-Van H. Drug-induced hearing loss: Listening to the latest advances. *Therapie*. 2024;79(2):283-295. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.10.011>
2. Franz L, Frosolini A, Parrino D, et al. Ototoxicity of Immunosuppressant Drugs: A Systematic Review. *J Int Adv Otol*. 2022;18(2):167-176. <https://doi.org/10.5152/jao.2022.21416>
3. Saito T, Zhang ZJ, Tokuriki M, et al. Cyclosporin A inhibits the extrusion pump function of p-glycoprotein in the inner ear of mice treated with vinblastine and doxorubicin. *Brain Res*. 2001;901(1-2):265-270. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02321-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02321-6)
4. Farouk SS, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity-What the FK?. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(1):56-66. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.006>
5. Rifai K, Bahr MJ, Cantz T, et al. Severe hearing loss after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(4):1918-1919. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.02.102>
6. Rybak LP, Ramkumar V, Mukherjee D. Ototoxicity of Non-aminoglycoside Antibiotics. *Front Neurol*. 2021;12:652674. Published 2021 Mar 9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.652674>
7. Schatz A, Bugle E, Waksman SA. Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *†*. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1944;55(1):66-69. <https://doi.org/10.3181/00379727-55-14461>

Ototoxikotasunarekin lotutako beste farmako batzuk: lakioko diuretikoak eta antiinflamatorio ez-esteroideoak

Lakioko farmako diuretikoen taldean dokumentatu da furosemidak aldi baterako entzumen-galera eragin dezakeela, baina oso gutxitan eragiten duela gorreria iraunkorra, salbu eta giltzurrun-gutxiegitasun akutu edo kroniko larria duten pazienteei administratzen zaienean, edo beste farmako ototoxiko batzuekin batera administratzen denean (13).

Antiinflamatorio ez-esteroideoek eta azido azetilsalizilikoak entzumen-galera eta tinnitusa eragin ditzakete, normalean sendagarria eta dosiaren arabera, bereziki tratamendu luzeetan (15).

Gainera, COVID-19aren pandemian hainbat farmako erabili ostean, besteak beste jada aipatutako hidroxiklorokina, ototoxikoak izan daitezkeen farmako hauek ere identifikatu dira: antibiralak (ritonavir, remdesivir), interferonak eta parasitoen kontrakoak, hala nola ibermekina (14).

Conclusiones:

- Osasun-langileek gogoratu behar dute entzumen-alterazio asko tratamendu farmakologikoren ondorio izan daitezkeela. Oro har, farmakoa kendu ondoren, alterazio horiek sendatu egin daitezke; hala ere, kasu batzuetan, ototoxikotasuna itzulezina da, eta, beraz, arreta berezia jarri behar zaio pazienteen historia farmakologikoari.
8. Hinshaw HC, Feldman WH, Pfuete KH. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis. *Am Rev Tuberc*. 1946;54(3):191-203. <https://doi.org/10.1164/art.1946.54.3.191>
 9. Shim SR, Lee Y, In SM, et al. Increased risk of hearing loss associated with macrolide use: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):183. Published 2024 Jan 2. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50774-1>
 10. Uda K, Suwa J, Ito K, et al. Ototoxicity and Nephrotoxicity With Elevated Serum Concentrations Following Vancomycin Overdose: A Retrospective Case Series. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019;24(5):450-455. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.5.450>
 11. Patatt FSA, Gonçalves LF, Paiva KM, et al. Ototoxic effects of antineoplastic drugs: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(1):130-140. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.02.008>
 12. José MR, Ortega JDS, Baran JBC, et al. Relationship Between Chloroquine or Hydroxychloroquine Use and Hearing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Audiol Otol*. 2024;28(2):126-145. <https://doi.org/10.7874/jao.2023.00157>
 13. Ding D, Liu H, Qi W, et al. Ototoxic effects and mechanisms of loop diuretics. *J Otol*. 2016;11(4):145-156. <https://doi.org/10.1016/j.joto.2016.10.001>
 14. Pasdelou MP, Byelyayeva L, Malmström S, et al. Ototoxicity: a high risk to auditory function that needs to be monitored in drug development. *Front Mol Neurosci*. 2024;17:1379743. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1379743>
 15. Altissimi G, Colizza A, Cianfrone G, et al. Drugs inducing hearing loss, tinnitus, dizziness and vertigo: an updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(15):7946-7952. https://doi.org/10.26355/eurrev_202008_22477
 16. Rizk HG, Lee JA, Liu YF, et al. Drug-Induced Ototoxicity: A Comprehensive Review and Reference Guide. *Pharmacotherapy*. 2020;40(12):1265-1275. <https://doi.org/10.1002/phar.2478>

- Erabilera arrunteko farmako asko ototoxikoak dira. Entzumen-galeraren kasu zehatzean, farmako ototoxikoak adinarekin lotutako entzumen-galeraren intzidentziaren eragiletzat hartu behar dira.
- Hipoakusia edo beste entzumen-arazo batzuk agertuz gero, gogoratu behar da tratamendu farmakologikoa berrikusi behar dela, eta ebaluatu ea horri lotutako ototoxikotasun potentzialik dagoen.

Gomendatutako materiala:

- Altissimi-ren eta laguntzaileen artikulua (2020) eta haren material gehigarria (ERREFERENTZIEN azken apartatuan sartuta) (15):
 - I. taula gehigarria. Ototoxikotasuna sortzeko aukerarekin lotu diren printzipio aktiboen zerrenda, ekintza-mekanismorekin eta xede aparatuaeren/sistemaren arabera banatuta.
 - II. taula gehigarria. Ototoxikotasuna sortzeko aukerarekin lotu diren printzipio aktiboen zerrenda, alfabetikoki ordenatuta.
- Rizk-en eta laguntzaileen berrikusketa (2020), ototoxikotasunari lotutako farmakoen zerrenda jasotzen duena (ERREFERENTZIEN azken apartatuan sartuta) (16).

Sendagaiei buruzko oharrak

Afliberzept Injekzio Intrabitreoari Lotutako Syndrome Nefrotikoa

FARMAKOZAINKETAKO Unitatean, afliberzepti lotutako syndrome nefrotiko baten kasua jaso da.

Kasua

63 urteko gizonezko bat da. LMA: hipertentsio arteriala, loaldiko apnea-hipoapneen sindromea CPAParen beharrekin. Iktus iskemikoa eremu bertebro-basilarrean, 2012an. 2 motako diabetes mellitusa, 1999an diagnostikatua, tratamenduan ahotik hartzeko antidiabetikoekin eta insulinarekin. Giltzurrunei dagokienez, 2018ko azarora arte jarraipena egin dio Nefrologiak, nefropatia diabetikoa izan zezakeelako, eta alta eman zaio egonkortasunagatik (1,2 mg/dl kreatinina, 350 mg/g albumina/kreatinina). Harrezkero, giltzurrun-funtzioaren narriadura progresiboa, 2 mg/dl kreatininaraino, baina albuminuria kontrolatuarekin (246 mg/g albumina/kreatinina 2023ko azaroan).

2023/12/19an, tratamendua hasi zuen afliberzept intrabitreoarekin, ildaska angiodeei lotutako koroideko neobaskularizazioagatik. 48 orduren buruan, edema maleolar bilateralak izan zituen, batez ere ezkerrean, bai eta goizeko betazal-edemak ere, eta hobekuntza txikia izan zuen kortikoideekin eta antihistaminikoekin. 2024/01/10: albumina/kreatinina 4.619 mg/g. 2024/01/15ean, bigarren dosi bat jaso zuen, eta, ondoren, beheko gorputz-adarretako, aurpegiko eta eskuetako edemen beste klinika bat izan zuen, giltzurrun-funtzioak okerrera egin izanari lotuta. Horregatik, ospitaleratu egin zuten. Afliberzepti eten egin zioten.

Analisi klinikoa: Kreatinina: 2,34 mg/dl, iragazketa glomerularren tasa 28 mL/min/1.73 m², albumina 3,3 g/dl, proteinuria 2.392 mg/24h, albumina/kreatinina 1.289 mg/g. Immunologia- eta serologia-azterketa negatiboa. Ospitaleratze-aldian, eboluzio kliniko ona izan zuen tratamenduan ostean, eta edemak sendatu egin zitzaizkion. 2024/01/22an, alta eman zioten. Diagnostikoa: syndrome nefrotikoa, segur aski afli-

berzept intrabitreoari lotutakoa, nefropatia diabetikoa eragindako giltzurruneko gaixotasun kronikoa.

Bilakaera (2024/02/12): Kreatinina: 2,04 mg/dL; (CKD-EPI): 33 mL/min/1.73 m²; Albumina: 3,8 g/dL; Proteinak: 4.053 mg/24 h; albumina/kreatinina: 3.683 mg/g

Iruzkina

Endotelio baskularren hazkunde-faktorearen (VEGF) inhibitzaileak Onkologian erabili izan dira hainbat neoplasian angiogenesisia inhibitzeko, 1990etik (1). Harrezkero, gertaera kardiobaskularrak (2) eta giltzurrunetako ondorio kaltegarriak izateko arriskua handitzearekin lotu dira, hauek barnean direla: hipertentsio arteriala, proteinuria, giltzurrunetako lesio akutua, gaixotasun glomerularra eta mikroangiopatia tronbotikoa.

Onkologian aplikatzeaz gain, anti-VEGF farmakoak (afliberzept, ranibizumab, bebazizumab) injekzio intrabitreo gisa erabiltzen dira angiogenesisia inhibitzeko patologia oftalmologikoetan, hala nola: adinarekin lotutako makulako endekapena (ALME), erretinopatia diabetiko proliferatiboa, makulako edema diabetikoa eta erretinako zain zentralaren oklusioa (1). Hasiera batean, ez zen garrantzitsutzat jo haien absorzio sistemikoa; hala ere, azterlan farmakozinetikoez baiezta dute agente horien administrazio oftalmikoak % 50eko kontzentrazio inhibitzailetik (IC50) hurbil edo horren gainetik dauden farmakoaren maila serikoak eta absorzioa dakartzala (8).

Nolabaiteko eztabaida dago anti-VEGFen administrazio intrabitreoaren osteko nefropatiari buruz. Diabetesa eta giltzurruneko gaixotasun kronikoa zuten 69 pazienteren atzera begirako azterlan batek ez zuen aldaketa esanguratsurik erakutsi iragazketa glomerularren tasan afliberzept, ranibizumab eta bebazizumab farmakoen administrazio intrabitreoaren ondoren, 30 eguneko jarraipena egin eta gero (3). Adinarekin lotutako makulako endekapena (ALME) zuten 85 pazienteren (43k nefropatia diabetikoa zuten) atzera begirako beste azterketa batek ondorioztatu zuenez -horren helburua izan zen anti-VEGFekiko (afliberzept eta ranibizumab) esposizio metatuaren ondorioak ebaluatzea, injekzio intrabitreo errepikatuen ostean, iragazketa glomerularren tasari eta gernuko albumina/kreatinina zatidurari buruz-, ez zegoen

loturarik injekzio kopuruaren gehikuntzaren eta parametro horien progresioaren artean, 31 hilabeteko jarraipena egin ondoren (4). Gainera, FAERS (FDA's Adverse Event Reporting System) datu-basean eginitako farmakozainketako azterlan batek ez zuen identifikatu giltzurrunetako ondorio kaltegarrien segurtasun-seinale argirik anti-VEGF intrabitreoekin (5).

Azterlan horiek loturarik aurkitzen ez badute ere, argitaratutako kasuen eta serieen kopuru gero eta handiagoak -sarritan giltzurrun-biopsia egiaztatzaileekin- halako ziurgabetasun bat sortzen du haien giltzurrun-toxikotasunari buruz. Izan ere, argitaratutako kasu eta serie horiek erakusten dute hipertentsioak eta proteinuriak okerrera egin dutela, bai eta gaixotasun glomerular berri bat ere, edo okerrera egin duela anti-VEGF intrabitreoekin tratatu ondoren (8).

Anti-VEGF farmako intrabitreoek giltzurrunetako kaltea izateko aukerak areagotu ahal izateko mekanismoa farmako horiek VEGF-podozito-endotelio ardatzean eragin dezaketen kaltearekin lotu da. VEGF podozitoetan adierazten da, eta haren errezeptoreak kapilar glomerular normalen zelula endotelialean agertzen dira, eta funtsezko zeregina betetzen dute garapen glomerularrean, mantentze endotelialean eta lesio baten ondorengo konponketa endotelialean (7).

Deskribatu denez, anti-VEGF injekzio jarraituak VEGFaren deplezio intrabaskularra eragiten du. Horrek podozitoen eta zelula endotelialen seinaleztapen trofikoari eragiten dio, eta hantura eragiten du angiotentsina aldosterona giltzurrun-sistemaren bidez (9).

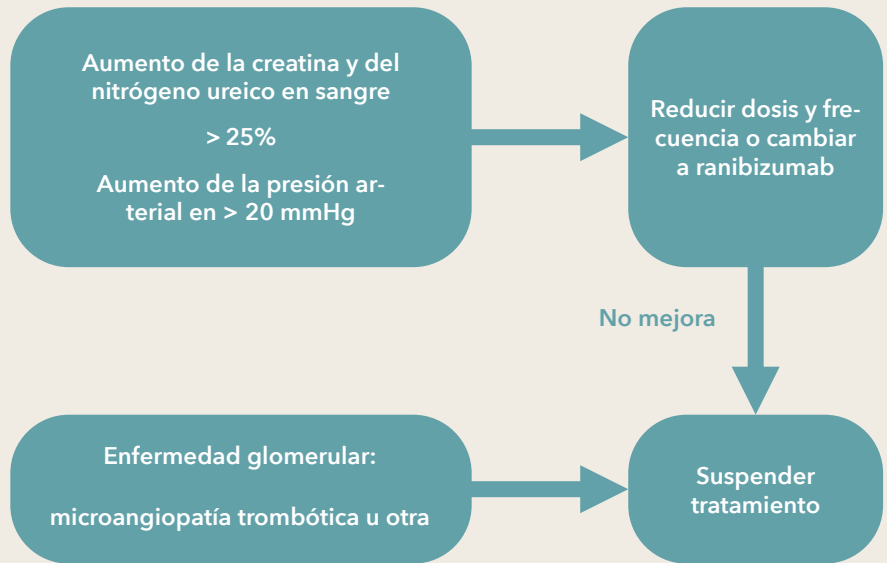
Hipertentsio arteriala maiz ikusten da anti-VEGF sistemikoekin eginitako tratamenduan. VEGF-2 errezeptorearen inhibizioak oxido nitrikoaren eta prostaziklinaren sintesia murriztea eragin dezake. Horren ondorioz, zelula endotelialek eragindako basodilatazioaren inhibizioa gertatzen da, eta erresistentzia baskularra handitzen (10).

Bestalde, anti-VEGFen artean desberdintasun estrukturalak egoteak eragin dezake giltzurruneko kaltea gertatzeko aukera handiagoa izatea afliberzeptarekin. Izan ere, Fc domeinua daukaten farmakoek deuseztatze sistemiko motelagoa dute domeinu hori ez daukatenean baino (adibidez, ranibizumab), zelula endotelialekiko lotura-afinitateagatik, eta, beraz, probabilitate

handiagoa dago VEGFaren ezabatzea eta nefropatia sekundarioa eragiteko (6).

Ikerketa batzuek farmako horiek izan ditzaizketen giltzurrun-arriskuak arintzeko gomendioak iradokitzen dituzte, batez ere adinarekin lotutako makulako endekapena (ALME) eta nefropatia diabetikoa duten pazienteentzat (1) (1. irudia).

Deskribatzen dugun pazienteak nefropatia diabetikoaren aurrekariak zituen, eta albuminuria kontrolatu bat zuen (albumina/kreatinina 246 mg/g). Albuminuria hori, bat-batean, afliberzeptaren lehen dosiaren ondoren, 4000 mg/g inguruko albuminuria batera igaro zen. Gainera, edemak izan zituen afliberzeptaren bi dosien ondoren. Edema horiek hobera egin zuten afliberzepta kendu eta gero. Bestalde, pazienteak ez zuen gaixotasun autoimmunea iradokitzen zuen autoantigorputzik edo ezaugarri klinikorik. Nahiz eta eboluzio luzeko diabetes mellitusa duten pazienteetan zaila den zehaztea giltzurruneko kaltea oinarritzko patologiarekin bilakaera klinikoaren edo anti-VEGF intrabitreoen ondorioz sortzen den, garrantzitsua da giltzurruneko kaltearen garapenaren jarraipena egitea farmako horiekin tratatzean.



1. irudia. Anti-VEGF intrabitreoeekin tratatutako efektu sistemikoak dituen pazienteak artatzea. Hemendik egokitua: Hanna RM et al, 2019 (1).

Gogoratu beharrekoa:

- Anti-VEGF intrabitreoen segurtasun sistemikoari buruzko informazioa mugatua da.
- Giltzurruneko kaltearen kasuak deskribatu dira, lesio glomerularren ondorioz, anti-VEGF intrabitreok administratu eta gero. Hori bereziki garrantzitsua izan liteke nefropatia diabetikoa duten pazienteen kasuan.
- Ez dago lotura argirik giltzurruneko kaltearen eta anti-VEGF intrabitreoen artean, argitaratutako azterlanen arabera.

Bibliografia

1. Hanna RM, Barsoum M, Arman F, et al. Nephrotoxicity induced by intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: emerging evidence. *Kidney Int.* 2019;96(3):572-580. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.042>
2. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol.* 2010;49(3):287-97. <https://doi.org/10.3109/02841860903524396>
3. Kameda Y, Babazono T, Uchigata Y, et al. Renal function after intravitreal administration of vascular endothelial growth factor inhibitors in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Diabetes Investig.* 2018;9(4):937-939. <https://doi.org/10.1111/jdi.12771>
4. O'Neill RA, Gallagher P, Douglas T, et al. Evaluation of long-term intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on renal function in patients with and without diabetic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):478. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1650-1>
5. Jiang L, Peng L, Zhou Y, et al. Do intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents lead to renal adverse events? A pharmacovigilance real-world study. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1100397. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1100397>
6. Neffendorf JE, Mare T, Simpson ARH, et al. Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for neovascular age-related macular degeneration on renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(7):1770-1772. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad035>
7. Stokes MB, Erazo MC, D'Agati VD. Glomerular disease related to anti-VEGF therapy. *Kidney Int.* 2008;74(11):1487-91. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.256>
8. Shye M, Hanna RM, Patel SS, et al. Worsening proteinuria and renal function after intravitreal vascular endothelial growth factor blockade for diabetic proliferative retinopathy. *Clin Kidney J.* 2020;13(6):969-980. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa049>
9. Del Cura Mar P, Carballés MJC, Sastre-Ibáñez M. Risk of renal damage associated with intravitreal anti-VEGF therapy for diabetic macular edema in routine clinical practice. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(8):3091-3094. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_44_23
10. Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med.* 2020 Mar;15(2):199-210. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02253-7>

Kodeinarekin gutxitan gertatzen den ondorio kaltegarria

EUSKAL Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateari hepatitis kasu baten berri eman zaio, farmako antitusibo gisa paziente bati preskribatu zaion kodeinarekin lotuta.

Kasua

86 urteko emakume bat da, eta osasun-zentrorra joan zen eztuldun katarro-koadroagatik. Aurrekari medikoen artean, hauek nabarmendu behar dira: bihotz-gutxiegitasuna kardiopatia balbularrarekin; taupada-markagailua darama esfortzu-testuinguruko BAB paroxistikoagatik; fibrilazio aurikular antikoagulatua; anemia B12 bitaminaren eskasiagatik; osteoporosia, eta gonartrosi bilateralak. Ebakuntza kirurgikoak: kolezistektomia. Ohiko tratamendu farmakologikoa: dabigatrana 110 mg/12 ordu; furosemida xantinola/triamterenoa 77,6/25 mg/24 ordu; zianokobalamina 1.000 mcg, anpoila bat/4 astero; omeprazola 20 mg/24 ordu; minagatik behar izanez gero: metimizola 575 mg/8 ordu, paracetamola 1 g/8 ordu (pazienteak azken bi farmako horiek ez zituen farmazia-bulegotik erretiratu aurreko hiru hilabeteetan).

Pazienteak aztertu ondoren, familia medikuak tratamendu hau preskribatu zion, eztularen tratamendu sintomatikorako: ahotik hartzeko kodeina-soluzioa (10 mg/5ml, 8 orduan behin). Lehen hartuadititik ordubete igaro ondoren, pazienteak abdomeneko mina eta bizkarralderanzko irradiazioa izan zituen, eta, horregatik, larrialdietako zerbitzura joan zen. Balorazioa egiteko unean, gainera, disnea-sentsazioa aipatu zuen, baina ez zeukan goragalerik, gorakorik, beherakorik edo bestelako klinikarik. Miaketa fisikoan, ez zeukan sukarririk, eta hemodinamikoki egonkor zegoen. Oro har, bere egoera ona zen. Abdomenean mina zuen, epigastrioan eta hipokondrioetan ukitzean, peritoneoko narritadura-zantzurik gabe. Odol-analitika bat eskatu zitzaion, eta analitika horrek funtzio hepatikoaren proben alterazioa erakutsi zuen, hauen balioak handitu baitziren: GOT (306 U/L), GPT (128 U/L), GGT (230 U/L) eta fosfatasa alkalinoa (178 U/L); bilirrubina mailan izan zuen. Kodeinaren administrazioa eten egin zitzaion, eta barne-medikuntzan ospitaleratzea erabaki zen, min-koadroaren

tratamendu sintomatikoarekin jarraitzeko eta azterketa osatzeko. Ospitaleratze-aldian, abdomeneko ekografia bidezko azterketa eskatu zen, eta azterketa horrek ez zuen erakutsi alterazio esanguratsurik. Horrez gain, hepatitisaren serologia eskatu zitzaion, eta horren emaitzak negatiboak izan ziren. Gainera, funtzio hepatikoaren probak jaso zituzten aldizkako kontrol analitikoek erakutsi zuten, hasiera batean aldatu ziren balioak pixkanaka jaisten hasi ziren. 72 orduren buruan, pazienteak sintomarik gabe zegoen, eta maila analitikoan hobera egiten jarraitu zuen; beraz, etxerako alta ematea erabaki zen, ambulatorio-mailako jarraipenarekin. Alta eman eta astebe-tera osasun-zentroan egin zitzaion ebaluazioan, sintomarik gabe jarraitu zuen, eta aldatutako parametro hepatikoak normalizatzeko joera berretsi zen. Horrela, GOT eta GPT normalizatu egin ziren, eta GGTTren (82 U/L) eta fosfatasa alkalinoaren (114 U/L) balioak jaitsi egin ziren.

Iruzkina

Kodeinak zuzenean jarduten du, eta maila medularrean dagoen eztularen erdigunea deprimitzen du -ekintza zentralekoa da-. Ekintza-mekanismo horri esker, eztularen erreflexua ezabatzen du nerbio-sistema zentralaren mailan, eta horrek baldintzatu egiten du farmako antitusibo gisa erabilteza.

Kodeinaren fitxa teknikoan (1), ondorio kaltegarrien atala kontsultatzean, urdail-hesteetako nahasmenduen barruan, idorreria, goragalea eta gorakoak agertzeko aukera baino ez da jasotzen. UpToDate®-en (2), urdail-hesteetako ondorio kaltegarri gisa deskribatzen dira: abdomeneko kolikoak, abdomeneko mina, anorexia, idorreria, beherakoa, urdail-hesteetako ondoeza, goragaleak, pankreatitisa, gorakoak eta xerostomia. Beraz, bi informazio-iturrietako batean ere ez da aipatzen entzima hepatikoetan alterazioak eragiteko aukera.

Farmako opiazeoekin lotutako ondorio kaltegarriak

PubMed®-en bilaketa hau egitean: "(drug toxicity[MeSH Terms]) AND (analgesics, opioid[MeSH Terms])" eta testu osoa eskuragarri duten azken 5 urteetako argitalpenen aukera hautatuta, 180 emaitza agertzen dira (2024ko maiatzaren 27an). Hala ere, artikulua gehienak alterazio hepatikoa ez bezalako erasana duten ondorio kaltegarrietan zentratzen dira.

Duela gutxi egindako azterketa batean (3), analgesiko opioideekin lotutako toxikota-

sun-mota nagusiak jaso dira. Hauek dira, besteak beste, ondorio kaltegarri ohikoenak -normalean larriak ez direnak-: idorreria, goragalea, gorakoak, sedazioa, zorbioak, abstinentzia-sindromea, hipotentsioa edo izerditzea. Hala ere, ondorio kaltegarri larriak ere ager daitezke, hala nola: hilgarria izan daitekeen arnasketa-depresioa, jaioberriaren abstinentzia, benzodiazepinekin eta nerbio-sistema zentralaren beste depresore batzuekin batera erabiltzeari lotutako arriskuak edo farmako horien gehiegizko erabilerrari eta erabilera desegokiari lotutakoak.

Suitzan eginiko behaketa-azterlan batean (4) -atzera begirakoa eta zentro bakarrekoa-, opiazeoekin lotuta larrialdi-zerbitzura egindako bisiten maiztasuna ebaluatu zen. Azterlan horretan, 1.037 bisitatan (% 8,3) identifikatu zen opiazeoen kontsumoa, guztira izan ziren 12.470 bisitekiko. Opiazeoen kontsumitzaileak ez-kontsumitzaileak baino nabarmen nagusiagoak ziren (59 eta 49 urte, hurrenez hurren), eta emakumeen proportzioa handiagoa zen (% 52,0 emakumeak eta % 46,7 gizonak). Opiazeo motaren arabera kontsumozifrei dagokienez, zifrak antzekoak izan ziren opiazeo ahulen eta indartsuen artean (n = 512 eta 593, hurrenez hurren). Opiazeo ahulen artean, tramadola izan zen erabiliena, hutsik edo paracetamolarekin (opiazeo guztien % 40,1), eta indartsuen artean, berriz, morfina (% 18,0), buprenorfina (% 10,7) eta oxikodona, hutsik edo dosi finkoa naloxonarekin konbinatuta (% 8,8). Opiode ahulak preskribatzea eragin zuen indikazio nagusia min akutua eta min kroniko ez-onkologikoa izan zen (% 45,3 eta % 42,8, hurrenez hurren); opioide indartsuak, berriz, min kroniko ez-onkologikoaren tratamendurako (% 44,2), opioideekiko mendekotasunaren tratamendurako (% 18,5), min onkologikorako (% 15,2) eta min akuturako (% 10,1) erabili ziren nagusiki.

Larrialdietako zerbitzuan aztertu ziren arre-ta guztien artean, opioideen 64 erabilizaile identifikatu ziren (opioideen erabilizaile guztien % 6,2), zeinentzat sendagaiek eragindako ondorio kaltegarri (SEOK) baten susmoa izan baitzen larrialdietako kontsultaren arrazoia. Opiodeak erabiltzen zituzten eta gutxienez SEOK bat zuten 64 paziente horientzat 73 SEOK desberdin identifikatu ziren, eta, horien artean, ohikoenak hauek izan ziren: erorikoen ondoriozko lesioak (n=25); urdail-hesteetako nahasmenduak (n=23), batez ere idorreria, ileoa, goragaleak eta gorakoak; eta nerbio-sistemaren nahasmenduak (n=14), batez ere nahasmendu-egoera eta zorbioak.

Farmakozainteko datu-ba- seen berrikuspena kodeinarako eta gibel-behazuneko nahas- menduetarako

EudraVigilancen (EMAre farmakozainteko datu-basea), 2024ko maiatzaren 27an, kodeinarekin gibel-behazuneko nahasmenduak izan dituzten 416 kasu jaso dira, eta, horietatik, 41ek soilik (% 9,86) erregistratu dute kodeina farmako susmagarri bakar gisa.

FEDRAn (Espainiako farmakozainteko-sistemako datu-basean), ondorio kaltegarrien susmoen 2.559 kasu daude jasota kodeinarentzat; horietako 50 gibel-behazuneko nahasmenduen kasuak dira, baina 3 soilik dira hipertransaminasemia (1. taula). Kasu horiek azaldu dugun kasutik bereizten dituzten berezitasunak dituztela ikus daiteke. Hiru kasuetako bat kodeina beste farmako batzuekin batera borondatez hartzea izan zen, saiakera autolitiko baten testuinguruan; beste kasu batean, kodeina hainbat printzipio aktiboz osatutako medikamentu baten parte zen (besteak beste, parasetamol, alterazio hepatikoak ere eragin ditzaizkion), eta, beste kasuan, beste farmako batzuekin batera administratu zitzaion biriketako enbolia eta arnasbideetako infekzioa diagnostikatu zioten paziente bati. Beraz, horietan guztietan, kodeina ez zen farmako susmagarri bakarra.

1. taula. Kodeina tarteko duten hipertransaminasemia kasuak, FEDRAn erregistratuak (bilaketaren data: 2024ko maiatzaren 22a)

	1. kasua	2. kasua	3. kasua
Pazientea	49 urteko emakumea	33 urteko gizona	21 urteko emakumea
Larritasuna	Larria	Ez larria	Larria, ospitaleratzea dakarrena
Farmako susmagarriak	kodeina fosfatoa + parasetamola + azido askorbikoa	amoxicilina + azido klavulanikoa, kodeina eta azenokumarola	parasetamola + kodeina, ibuprofenoa eta lorazepam (testuinguru: saiakera autolitikoa)
Latentzia	Ez dago eskuragarri	amoxicilina + azido klavulanikoa (2 eguneko latentzia), kodeina (3 eguneko latentzia) eta azenokumarola (4 eguneko latentzia).	egun 1
Hartutako neurriak	ezezaguna	Amoxicilina + azido klavulanikoa kendu zaizkio. Ez dakigu zer neurri hartu den kodeinarekin eta parasetamolarekin.	3 sendagaiak kendu zaizkio
Amaiera	ezezaguna	ezezaguna	saldatuta

Gogoratu beharrekoa:

- Kodeinarekin ez dira maiz agertzen gibel-behazuneko nahasmenduak.
- Gogoratu behar da sendagaiak eragindako ondorio kaltegarrien (SEOK) susmo guztiak jakinaraztea komeni dela, baita kausalitate-ziurtasunik ez dagoenean ere.
- Bereziki garrantzitsua da jarraipen gehigarria behar duten sendagai eta txertoekin lotutako SEOKak (triangelu beltza) eta SEOK larrien susmoak jakinaraztea, nahiz eta ondorio edo erreakzioa aski ezaguna izan.

Bibliografia

1. Kodeinaren fitxa teknikoa. Eskuragarri dago Medikamentu eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziaren Lineako Informazio Zentroan (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. Codeine: Drug information [Topic 9291 Version 387.0] En: UpToDate® Lexidrug™; 2024. UpToDate, Inc.
3. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. Arch Toxicol. 2021;95(8):2627-2642. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03068-2>
4. Ing Lorenzini K, Wainstein L, Spechbach H, et al. Opioid-related adverse drug reactions in patients visiting the emergency division of a tertiary hospital. Pharmacol Res Perspect. 2022;10(6):e01033. <https://doi.org/10.1002/prp2.1033>

Fitxa teknikoak segurtasun arazoak direla eta eguneratzea. PRACen gomendioak

SEGURTASUN-seinaleak aintzat hartuta, sendagai jakin batzuen fitxa teknikoak eguneratu dira, hala gomen datu baitu Sendagaien Europako Agentziako PRACek (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*). Hemen kontsulta daiteke zerrenda osoa:

[PRAC recommendations on safety signals | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu/prac-recommendations-on-safety-signals)

Barizitinib - Hipogluzemia paziente diabetikoetan	Hipogluzemia-kasuak jakinarazi dira Jano kinasaren inhibitzaileak hasi ondoren, barizitiniba barnean dela, diabeteserako medikazioa jasotzen duten pazienteetan.
Propofola - Gibelego gutxiegitasuna	Maiztasun ezezaguna: hepatitis, gibelego gutxiegitasun akutua.
Etanbutola - Sendagaiengatiko erreakzioa: eosinofilia eta sintoma sistemikoak (DRESS)	Larruzaleko ondorio kaltegarri larriak jakinarazi dira etanbutol bidezko tratamenduari lotuta, hala nola Stevens-Johnsonen sindromea (SJS), nekrolisi epidermiko toxikoa (NET) eta DRESS, zeinak potentzialki hilgarriak edo hilgarriak izan baitaitezke.

Sendagaiek eragindako ondorio kaltegarrien (SEOK) susmoak jakinaraztea

Garrantzitsua da SEOKen susmo GUZTIAK jakinaraztea, honako hauek badira:	<ul style="list-style-type: none"> • SEOK LARRIAK* • SEOK EZEZAGUNAK • SEOK TXERTOekin ETA SENDAGAI BIOLOGIKOekin • SEOK SENDAGAI berriekin edo jarraipen gehigarrian daudenekin, zeinak alderantziko triangulu beltz batekin identifikatuta baitaude ▼
Noiz jakinarazi behar da?	Sendagaiek eragindako ondorio kaltegarri (SEOK) baten susmoa dagoenean, ez da inoiz itxaron behar SEOK hori berretsiz jo arte
Nola jakinarazi behar da?	<p>Zenbait bide dituzte Osakidetzan lan egiten duten profesionalak jakinarazpena egiteko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osabide Globaleko "Alertak" atalaren bidez: EKE Osabiden Globalen bidez • Jakinarazteko formularioen bidez, Osakidetzaren intraneten barruan • AEMPSen webguneko formulario elektronikoaren bidez <p>Zenbait bide dituzte Osakidetzaren saretik kanpo lan egiten duten profesionalak jakinarazpena egiteko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEMPSen webguneko formulario elektronikoaren bidez. <p>Ciudadanía AEMPSen webguneko formulario elektronikoaren bidez.</p>

*Zer hartzen da SEOK larritzat? Heriotza eragiten duten egoerak, pazientearen bizitza arriskuan jartzen dutenak, ospitaleratzea eragiten edo luzatzen dutenak, lanerako edo eskolarako ezintasuna eragiten dutenak, sortzetiko akatsak eragiten dituztenak edo klinikoki garrantzitsuak direnak.

Kontsultak egin edo txartelak eskatu nahi badituzu edo denborarik ez baduzu txartelak betetzeko, telefonoz edo posta elektronikoz jakinaraz diezaiokuzu

Farmakozainketako Unitetari



94 400 7070



94 400 7103



farmacovigilancia@osakidetza.eus

Argitalpen Batzordea:

Jon Iñaki Betolaza
Iñigo Aizpurua,
Raquel Arandia
Jesús Fernández de Mendiola
Montserrat Garcia
Rita Nogueiras
Ramón Saracho

Lege-gordailua BI-2154-07



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 60



Sumario

Incorporando el concepto "One Health" a la farmacovigilancia: Ecofarmacovigilancia

Notas sobre medicamentos

- Síndrome de abstinencia a metadona tras inicio de tratamiento con metamizol
- Neuropatía periférica asociada al tratamiento concomitante con disulfiram y metronidazol

Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad. Recomendaciones del PRAC

Encuesta sobre farmacovigilancia

Incorporando el concepto "One Health" a la farmacovigilancia: Ecofarmacovigilancia

LA Unidad de Farmacovigilancia en colaboración con el Dr. Unax Lertxundi y el Dr. Jerin Jose Cherian ha publicado una carta al editor en la revista *British Journal of Clinical Pharmacology*, reflexionando sobre la necesidad de la Ecofarmacovigilancia (1).

El año pasado, por primera vez, un medicamento fue retirado del mercado no porque se le considerara ineficaz o inseguro para los pacientes, sino por el impacto adverso que tenía sobre el medio ambiente (2). Escocia se convirtió en el primer país en prohibir el uso de desflurano debido a su capacidad de producir calentamiento global. De hecho, la Unión Europea planea seguir su ejemplo en 2026, prohibiendo el uso de este anestésico halogenado y limitando su empleo a cuando sea estrictamente necesario o cuando haya razones médicas para no usar otros anestésicos (3). De manera similar, hace 20 años, el diclofenaco veterinario fue retirado en India, Pakistán y Nepal cuando la población de buitres se redujo significativamente como resultado de un fallo renal producido por consumir cadáveres que contenían este medicamento. Esta extinción de los buitres puede afectar a la salud humana, ya que las poblaciones de estas aves participan en el saneamiento de los cadáveres del ganado. Así, se ha documentado que la tasa de mortalidad humana promedio aumentó en más del 4% en las zonas de hábitat de buitres después de que estas aves casi se extinguieran (4).

Los productos farmacéuticos contribuyen de manera importante a la huella de carbono de la atención sanitaria. De hecho, se estima que alrededor del 25% de la huella de carbono del sistema sanitario británico (NHS, por sus siglas en inglés *National Health Service*) se debe principalmente a la fabricación, envasado, distribución y eliminación de medicamentos (5). Además, los medicamentos también afectan negativamente a los compartimentos de agua y tierra del medio ambiente a través de los efluentes de las plantas de tratamiento de aguas residuales o la aplicación de lodos contaminados a los cultivos (6). El estudio *The Global Monitoring of Pharmaceuticals* mostró la presencia de productos farmacéuticos en el medio ambiente en niveles preocupantes para la salud humana y/o ambiental en más del 25% de los ríos en los que tomaron muestra (7).

Por todas estas razones, se ha propuesto que la ecofarmacovigilancia (EcoFV) constituya una nueva forma de detectar, evaluar, comprender y prevenir los efectos adversos relacionados con la presencia de productos farmacéuticos en el medio ambiente (8). En perspectiva, sería como incorporar la filosofía "One Health" en la farmacovigilancia, reconociendo la interconexión entre los humanos, los animales, las plantas y su entorno.



Tomada de: Wang J et al. *Environ Toxicol Pharmacol* 2018
doi: [10.1016/j.etap.2018.05.020](https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.05.020)

Se ha discutido que podría ser factible aprovechar la experiencia existente en el campo de la farmacovigilancia como un punto de partida razonable para empezar a construir la EcoFV. Así como ciertos medicamentos están sujetos a un seguimiento más estrecho, algunos autores han propuesto una EcoFV dirigida, centrándose en la presencia de productos farmacéuticos de alta prioridad en muestras ambientales, es

decir, aquellos de gran uso, con graves problemas de contaminación y/o alto potencial de riesgo ambiental y biológico (9). Además, dentro de la gestión del riesgo ambiental, la EcoFV podría utilizarse como un medio adicional para minimizar los riesgos promoviendo prácticas sostenibles.

La implementación de la EcoFV requeriría fomentar la colaboración y la interacción entre varios agentes clave, incluidas las compañías farmacéuticas, la ciudadanía, los hospitales, las agencias reguladoras de medicamentos y las agencias de protección ambiental para garantizar unas prácticas de EcoFV como la monitorización de los niveles de residuos de productos farmacéuticos y la evaluación de sus riesgos ambientales, el uso de medicamentos respetuosos con el medio ambiente, la química verde en los procesos de producción de medicamentos, la recogida y gestión de medicamentos no deseados, la eliminación racional y el diseño de medicamentos verdes (10).

En conclusión, uno de los principales retos en materia de seguridad y evaluación de medicamentos en el futuro será reducir los riesgos medioambientales. Creemos que la EcoFV es una ciencia emergente con potencial para orientar hacia la toma de decisiones sostenibles, sin embargo, se necesitan desarrollar estrategias para crear conciencia de la necesidad de implantar programas de EcoFV.

Bibliografía:

1. García M, Cherian JJ, Lertxundi U. Incorporating the One Health Philosophy into pharmacovigilance: Ecopharmacovigilance Br J Clin Pharmacol. 2024 Sep 18. doi: [10.1111/bcp.16254](https://doi.org/10.1111/bcp.16254)
2. Caviglia M, Ucciero A, Di Filippo A, Trotta F, McTaggart S, Barone-Adesi F. Greenhouse gas emissions associated with halogenated anaesthetics: the current European landscape. Br J Anaesth. 2024; S0007-0912(24)00196-X. doi: [10.1016/j.bja.2024.03.037](https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.03.037)
3. European Commission. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on Fluorinated Greenhouse Gases, amending directive (EU) 2019/1937 and repealing regulation (EU) no.517/2014. Available at: EUR-Lex - 52022PC0150 - EN - EUR-Lex (europa.eu). Accessed July 18, 2024.
4. Frank E, Sudarshan A. The social costs of keystone species collapse: evidence from the decline of vultures in India. American Economic Review. In press. Available at: [The Social Costs of Keystone Species Collapse: Evidence from the Decline of Vultures in India - American Economic Association \(aeaweb.org\)](https://www.aeaweb.org). Accessed July 18, 2024.
5. Greener NHS. Delivering a 'NetZero' National Health Service. NHS England, 2020. Available at: [Greener NHS » Delivering a 'Net Zero' National Health Service \(england.nhs.uk\)](https://www.nhs.uk). Accessed July 18, 2024.
6. Orive G, Lertxundi U, Brodin T, Manning P. Greening the pharmacy. Science. 2022;377(6603):259-260. doi: [10.1126/science.abp9554](https://doi.org/10.1126/science.abp9554)
7. Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW, et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022;119(8): e2113947119. doi: [10.1073/pnas.2113947119](https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119)
8. Velo G, Moretti U. Ecopharmacovigilance for better health. Drug Saf. 2010;33(11):963-968. doi: [10.2165/11539380-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11539380-000000000-00000)
9. Wang J, Li S, Zhu Y, Guo J, Liu J, He B. Targeted ecopharmacovigilance as an optimized management strategy for adverse effects of pharmaceuticals in the environment. Environ Toxicol Pharmacol. 2021;82:103565. doi: [10.1016/j.etap.2020.103565](https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103565)
10. Wang J, Gao J, Liao M, Liu J, Hu X, He B. Attitudes and opinions about ecopharmacovigilance from multidisciplinary perspectives: a cross-sectional survey among academic researchers in China. Environ Sci Pollut Res Int. 2023;30(1):2273-2282. doi: [10.1007/s11356-022-22406-0](https://doi.org/10.1007/s11356-022-22406-0)

Notas sobre medicamentos

Síndrome de abstinencia a metadona tras inicio de tratamiento con metamizol

LA Unidad de Farmacovigilancia de País Vasco ha tenido conocimiento de un caso de síndrome de abstinencia a metadona debido a interacción medicamentosa con metamizol.

Caso

Se trata de una mujer en programa de mantenimiento con metadona con adecuada respuesta a la cual, por necesidad de analgesia debido a proceso agudo, se le prescribe tratamiento con metamizol 575mg (pauta: 2 comprimidos cada 8 horas). Coincidiendo en el tiempo con la toma de metamizol, aparece clínica compatible con síndrome de abstinencia.

Tras valoración de la paciente, se aumenta 5mg la dosis de metadona, consiguiendo controlar la sintomatología.

Comentario

Tanto en la ficha técnica de metamizol [1] como en la de metadona [2], se encuentra descrita la posibilidad de interacción entre ambos fármacos debido a una inducción por parte de metamizol de las enzimas CYP2B6 y CYP3A4.

Debido a lo anteriormente comentado, en caso de ser necesaria la administración conjunta de metadona y metamizol, se debe contemplar la posibilidad de que los niveles en sangre de metadona disminuyan y, por ello, se pueda producir una disminución de su eficacia clínica.

En los buscadores de interacciones medicamentosas de UpToDate® [3,4] y de Micromedex® [5,6], al introducir ambos fármacos, coincide la información presentada: los inductores de CYP2B6 moderados (entre los que incluye a metamizol) pueden producir una disminución de la concentra-

ción sérica de metadona. El mecanismo de esta interacción se debe a la inducción del CYP2B6, enzima responsable del metabolismo de la metadona. Además, también puede contribuir la inducción de otras enzimas CYP implicadas en el metabolismo de la metadona (p. ej., CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19). Tanto en UpToDate® como en Micromedex® se atribuye un nivel de evidencia elevado a las referencias que apoyan esta interacción.

Cuando se prescriba un inductor de CYP2B6 y/o CYP3A4, como es el caso de metamizol, a una persona en tratamiento con metadona, se pueden ver reducidas las concentraciones plasmáticas de esta última. Debido a ello, se recomienda realizar una vigilancia estrecha para detectar la posible disminución de la eficacia clínica y aparición de signos y síntomas de abstinencia a opiáceos. En ciertos casos, deberá considerarse la posibilidad de aumentar la dosis de metadona hasta conseguir unos efectos farmacológicos estables.

Cuando se interrumpa la administración de un inductor del CYP2B6 y/o CYP3A4 en una persona en tratamiento con metadona, también se deberá vigilar la posible aparición de signos y síntomas derivados del aumento del efecto opiáceo (ej. sedación).

A recordar:

- Realizar una anamnesis completa que incluya la historia farmacológica de los pacientes resulta de gran utilidad a la hora de identificar posibles causas farmacológicas de los signos y síntomas por los que pueda consultar.
- Ciertas reacciones adversas medicamentosas se deben a la interacción entre fármacos y su identificación es relevante ya que pueden producir modificaciones cuantitativas/cualitativas en el efecto esperado de dichos fármacos, como ocurre en el caso descrito.
- Las sospechas de reacciones adversas entre fármaco-fármaco(s), fármaco-alimento, fármaco-otras sustancias, deben ser notificadas, indicando en la notificación que se sospecha de la existencia de una interacción

Bibliografía

1. Ficha técnica de metamizol. Disponible en CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. Ficha técnica de metadona. Disponible en CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
3. Methadone. En UpToDate® - Drug Interactions © 2024 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved
4. Metamizole. En UpToDate® - Drug Interactions © 2024 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved
5. Methadone (2024). En Micromedex®: Drug Interactions (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics.
6. Dipyrone(2024). En Micromedex®: Drug Interactions (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics.

Neuropatía periférica asociada al tratamiento concomitante con disulfiram y metronidazol

LA Unidad de Farmacovigilancia de País Vasco ha recibido un caso de polineuropatía asociada al uso concomitante de disulfiram y metronidazol.

Caso

Se trata de un hombre de 58 años. Entre sus antecedentes médicos destacan: hipertensión arterial, dependencia al alcohol (en tratamiento de deshabituación desde 2023) y asma bronquial. Tratamiento habitual: olmesartán 40mg c/24h, escitalopram 10mg c/24h y disulfiram 250mg c/24h.

Se le prescribe tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* compuesto por: amoxicilina 1g c/12h, claritromicina 500mg c/12h, metronidazol 250mg 2 comprimidos c/12h y omeprazol 40mg c/48h y, días después de finalizar la pauta, el paciente ingresa por síndrome febril y tos productiva. Además, refiere sensación de adormecimiento, tumefacción y acorchamiento de ambos pies y sensación de hormigueo en ambas manos. El estudio neurofisiológico muestra hallazgos compatibles con una polineuropatía mixta sensitiva y motora de predominio axonal y de grado moderado.

Durante el ingreso es tratado con ceftriaxona, corticoides y broncodilatadores con evolución favorable de la agudización de su asma bronquial. Además, se decide suspender disulfiram, ya que se relaciona la polineuropatía con el metronidazol y el disulfiram. En el momento del alta el paciente refería mantener las parestesias con disminución de la sensibilidad táctil. Se desconoce la evolución posterior.

Comentario

El disulfiram está indicado para el tratamiento de la dependencia al alcohol (alcoholismo crónico) y actúa a nivel de la enzima aldehído-deshidrogenasa como inhibidor irreversible, bloqueando un paso clave en la degradación enzimática del alcohol (1).

El metronidazol, por su parte, es un fármaco antimicrobiano utilizado en el tratamiento de infecciones protozoarias y anaeróbicas, incluida la colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos (2).

En la ficha técnica de ambos fármacos y Uptodate®, se recoge la contraindicación de administrarlos de forma simultánea por efecto sinérgico de ambos, pudiendo dar lugar a una reacción psicótica aguda y confusión (3). Se realizó un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo para comparar los efectos de la administración concomitante de ambos fármacos frente a disulfiram en monoterapia. Se incluyeron 58 hombres, divididos en dos ramas de tratamiento: de los 29 que recibieron la combinación, 6 (21%) desarrollaron síntomas psicóticos, mientras que en la rama que solo recibió disulfiram, no hubo ningún caso. Se observó que los síntomas psicóticos desaparecieron tras 1 o 2 semanas después de la retirada de ambos fármacos y que al reintroducir solamente el disulfiram no reaparecieron los síntomas (4). El mecanismo por el que la administración concomitante de ambos fármacos puede potenciar la aparición de psicosis es desconocido. Se ha propuesto que ambos fármacos pueden interferir en el recambio de la dopamina, lo que llevaría a un aumento de los niveles de dopamina en el sistema nervioso central (5).

Por otro lado, con el uso en monoterapia tanto de disulfiram como de metronidazol, se describe en ficha técnica la posibilidad de aparición de neuritis periférica, polineuritis y neuropatía sensorial periférica. Sin embargo, con su uso en combinación no se recogen estas reacciones adversas ni en ficha técnica ni en literatura científica.

En la base de datos de farmacovigilancia de la EMA (EudraVigilance) con fecha 24 de septiembre de 2024 se recogen 13 casos de sospechas de reacciones adversas con la combinación de disulfiram y metronidazol, de los cuales 3 hacen referencia a neuropatía:

El primer caso es el de una mujer de 48 años que, estando tratada con disulfiram por alcoholismo, se le prescribe metronidazol durante 10 días como tratamiento de una enfermedad dental. Al 7º día comienza con parestesias en pies y tobillos y calambres nocturnos. Se le suspende el metronidazol y presenta una evolución favorable.

El segundo caso es el de una mujer de 37 años que a los 17 días de incorporar el metronidazol a su tratamiento habitual con

disulfiram presenta una neuropatía. Se desconoce su evolución.

El último caso corresponde a una mujer adulta con enfermedad de Lyme tratada con metronidazol que se suspende por neuropatía, temblores y edemas. Posteriormente, 30 días después de haber suspendido el metronidazol, comienza tratamiento con disulfiram y continúa con los síntomas. Se desconoce el desenlace de este caso.

A recordar

- La administración simultánea de disulfiram con metronidazol está contraindicada por los efectos tóxicos que generan a nivel del sistema nervioso central.
- Se recomienda evitar el uso de metronidazol en pacientes que hayan recibido disulfiram en las dos semanas previas.

Bibliografía

1. Ficha técnica de disulfiram. Disponible en CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios): [:: CIMA :: FICHA TECNICA ANTABUS 250 mg COMPRIMIDOS \(aemps.es\)](https://cima.aemps.es/cima/htm/nta/nta.htm?nta=10000426185.68487.9a)
2. Ficha técnica de metronidazol. Disponible en CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios): [:: CIMA :: FICHA TECNICA METRONIDAZOL NORMON 250 mg COMPRIMIDOS EFG \(aemps.es\)](https://cima.aemps.es/cima/htm/nta/nta.htm?nta=10000426185.68487.9a)
3. Metronidazole (Systemic) / Disulfiram [Interacciones medicamentosas - UpToDate](#)
4. Luykx JJ, Vis R, Tijdink JK, Dirckx M, Van Hecke J, Vinkers CH. Psychotic symptoms after combined metronidazole-disulfiram use. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(1):136-7. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000426185.68487.9a>
5. Luykx JJ, Vis R, Tijdink JK, Dirckx M, Van Hecke J, Vinkers CH. Psychotic symptoms after combined metronidazole-disulfiram use. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Feb;33(1):136-7. doi: [10.1097/01.jcp.0000426185.68487.9a](https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000426185.68487.9a)

Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad: recomendaciones del PRAC

S EÑALES 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:

[PRAC recommendations on safety signals | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/prac-recommendations-on-safety-signals)

Acetazolamida - Edemas pulmonares	Se han notificado casos graves de edema pulmonar no cardiogénico después de tomar acetazolamida, también después de una dosis única. El edema pulmonar no cardiogénico suele desarrollarse en minutos a horas después de la ingesta de acetazolamida.
Bumetanida - Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson	Se han notificado casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens Johnson (SSJ), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en relación con los productos que contienen sulfonamida no antibiótica, incluida la bumetanida.
Acetato de medroxiprogesterona - Meningioma	Se han notificado casos de meningioma (único y múltiple) en pacientes tratados con acetato de medroxiprogesterona durante un tiempo prolongado (varios años). Aunque el riesgo relativo de meningioma aumenta significativamente con el uso de dosis altas de acetato de medroxiprogesterona, el riesgo absoluto es muy pequeño. En algunos casos, se observó una disminución del meningioma tras la interrupción del tratamiento con sistemas «depot» de liberación de acetato de medroxiprogesterona.

Encuesta sobre farmacovigilancia

D ESDE la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco se ha elaborado la siguiente encuesta con el objetivo de conocer el grado de familiaridad de los profesionales sanitarios con la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

El formato es anónimo y las respuestas se tratarán confidencialmente. Responder le llevará menos de 5 minutos.

Para ello, pulse en el siguiente enlace: <https://forms.gle/3Jyhyv94rPZxvr8z5>

Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Es importante notificar TODAS las sospechas de RAM que sean:	<ul style="list-style-type: none"> • RAM GRAVES* • RAM DESCONOCIDAS • RAM con VACUNAS Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS • RAM con MEDICAMENTOS nuevos o en seguimiento adicional, identificados con un triángulo negro invertido ▼
¿Cuándo se notifica?	En cuanto se sospeche una RAM, nunca hay que esperar a que la consideremos confirmada
¿Cómo notificar?	<p>Los profesionales que trabajan en Osakidetza pueden notificar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A través del apartado "Alertas" de Osabide Global Notificaciones RAM a través de Osabide Global • A través del formulario de notificación en la intranet de Osakidetza • A través del formulario electrónico de la web de la AEMPS <p>Los profesionales que trabajan fuera de la red de Osakidetza pueden notificar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A través del formulario electrónico de la web de la AEMPS <p>Ciudadanía A través del formulario electrónico de la web de la AEMPS</p>

*¿Qué se considera una RAM grave? Aquellas situaciones que provoquen la muerte, amenacen la vida del paciente, provoquen su hospitalización, o la prolonguen, ocasionen incapacidad laboral o escolar, induzcan defectos congénitos, o sean clínicamente relevantes

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



94 400 7070



94 400 7103



farmacovigilancia@osakidetza.eus

Comité Editorial:

Jon Iñaki Betolaza
Iñigo Aizpurua,
Raquel Arandia
Jesús Fernández de Mendiola
Montserrat García
Rita Nogueiras
En la redacción de este Boletín ha colaborado Nekane Carrera, residente de Farmacia Hospitalaria de la OSI Berrualde-Galdakao.

Depósito Legal BI-2154-07



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



Aurkibidea

“One Health” kontzeptua farmakozainketan sartzen: Ekofarmakozainketa

Sendagaiei buruzko oharrak

- Metadonarekiko abstinentzia-sindromea metamizolarekin tratamendua hasi ondoren
- Disulfirama eta metronidazola batera erabiltzen dituen tratamenduarekin lotutako neuropatia periferikoa

Fitxa teknikoak segurtasun arazoak direla eta eguneratzea. PRACen gomendioak

Farmakozainketari buruzko inkesta

“One Health” kontzeptua farmakozainketan sartzen: Ekofarmakozainketa

FARMAKOZAINKETAKO Unitateak, Unax Lertxundi eta Jerin Jose Cherian doktoreekin lankidetzan, editoreari gutuna idatzi dio British Journal of Clinical Pharmacology aldizkarian, Ekofarmakozainketaren premiari buruz gogoeta eginez (1).

laz, lehenengo aldiz, sendagai bat merkatutik kendu zuten, baina ez pazienteentzat eraginkorra ez zela edo segurua ez zela uste zelako, baizik eta ingurumenean zuen eragin kaltegarriagatik (2). Eskozia izan zen desfluranoa erabiltzea debekatu zuen lehenengo herrialdea, berotze globala eragiteko duen gaitasunagatik, hain zuzen. Eta Europar Batasunak gauza bera egin nahi du 2026an, hau da, anestesiko halogenatu hori erabiltzea debekatu eta behar-beharrezkoa denean edo beste anestesiko batzuk ez erabiltzeko arrazoi medikoak daudenean bakarrik erabiltzea (3). Antzeko zerbait gertatu zen duela 20 urte, albaitaritzako diklofenakoa Indian, Pakistanen eta Nepalen erretiratu zutenean. Izan ere, putreen populazioa nabarmen murriztu zen, sendagai hori zuten gorpuzkiak jateak eragindako giltzurrun-hutsegiteagatik. Putreak desagertzeak eragina izan dezake gizakion osasunean, hegazti horien populazioek abere-gorpuzkien saneamenduan parte hartzen baitute. Izan ere, dokumentatuta dago gizakien hilkortasun-tasa % 4 baino gehiago handitu zela putreen habitat-eremuetan hegazti horiek ia desagertu ondoren (4).

Farmazia-produktuek eragin handia dute osasun-arretaren karbono-aztarnan. Hain zuzen ere, kalkulatzen da Erresuma Batuko osasun-sistemaren (NHS, ingelesezko National Health Service siglengatik) karbono-aztarnaren % 25 inguru, batez ere, sendagaiak fabrikatu, ontziratu, banatu eta deuseztatzearen ondorio dela (5). Gainera, sendagaien eragin negatiboa ingurumeneko ur- eta lur-sistemara ere iristen da hondakin-uren arazketa instalazioetako efluenteen bitartez edota laboreei lohi kutsatuak aplikatuz gero (6). The Global Monitoring of Pharmaceuticals ikerketak erakutsi zuen moduan, laginetan jasotako ibai-uren % 25ean baino gehiagotan, gizakien osasunerako edota ingurumenerako kezkagarriak diren mailetan zeuden farmazia-produktuak (7).

Hori guztia kontuan hartuta, proposatu da ekofarmakozainketa (EcoFV) modu berri bat izan dadila farmazia-produktuek ingurumenean dituzten ondorio kaltegarriak detektatzeko, ebaluatzeko, ulertzeko eta prebenitzeko (8). Perspektiban, “One Health” filosofia farmakozainketan txertatzea litzateke, gizakiek, animaliek eta landareek ingurunearekin duten lotura aitortuta.



Hemendik hartua: Wang J et al. *Environ Toxicol Pharmacol* 2018 doi: [10.1016/j.etap.2018.05.020](https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.05.020)

Farmakozainketaren arloko esperientzia EcoFV eraikitzen hasteko arrazoizko abiapuntutzat har daitekeela eztabaidatu izan da. Zenbait sendagairi jarraipen estuagoa egiten zaien bezala, egile batzuek proposatu dute zuzendutako EcoFV egitea, eta arreta jartzea ingurumen-laginetan agertzen diren lehenetasun handiko farmazia-produktuetan, hau da: asko erabiltzen direnak eta kutsadura-arazo larriak eragiten

dituztenak edota ingurumen- eta biologia-arrisku handia eragin dezaketenak (9). Gainera, ingurumen-arriskuaren kudeaketaren barruan, arriskuak minimizatzeko baliabide osagarri gisa erabil liteke EcoFV, praktika jasangarriak sustatuz.

EcoFV inplementatzeko, funtsezko eragileen arteko lankidetzeta eta elkarrekintza sustatu beharko litzateke, besteak beste farmazia-konpainiak, herritarrak, ospitaleak, sendagaiak erregulatzeko agentziak eta ingurumena babesteko agentziak, elkar hartuta EcoFVren praktika batzuk bermatzeko: farmazia-produktuen hondakin-maila monitorizatzea eta haien ingurumen-arriskua ebaluatzea, ingurumena errespetatzen duten sendagaiak erabiltzea, sendagaiak ekoizteko prozesuetan kimika berdea erabiltzea, nahi ez diren sendagaiak biltzea eta kudeatzea, zentzuz ezabatzea eta sendagai berdeak diseinatzea (10)

Laburbilduz, ingurumen-arriskuak murriztea izango da sendagaien segurtasunaren eta ebaluazioaren arloko etorkizuneko erroka nagusietako bat. Gure ustez, EcoFV zientzia emergentea da, eta erabaki jasangarriak hartzera bideratzeko potentziala du. Alabaina, estrategiak garatu behar dira EcoFV programak ezartzeko premiaren kontzientzia sortzeko.

Bibliografia:

1. García M, Cherian JJ, Lertxundi U. Incorporating the One Health Philosophy into pharmacovigilance: Ecopharmacovigilance Br J Clin Pharmacol. 2024 Sep 18. doi: [10.1111/bcp.16254](https://doi.org/10.1111/bcp.16254)
2. Caviglia M, Ucciero A, Di Filippo A, Trotta F, McTaggart S, Barone-Adesi F. Greenhouse gas emissions associated with halogenated anaesthetics: the current European landscape. Br J Anaesth. 2024; S0007-0912(24)00196-X. doi: [10.1016/j.bja.2024.03.037](https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.03.037)
3. European Commission. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on Fluorinated Greenhouse Gases, amending directive (EU) 2019/1937 and repealing regulation (EU) no.517/2014. Available at: EUR-Lex - 52022PC0150 - EN - EUR-Lex (europa.eu). Accessed July 18, 2024.
4. Frank E, Sudarshan A. The social costs of keystone species collapse: evidence from the decline of vultures in India. American Economic Review. In press. Available at: [The Social Costs of Keystone Species Collapse: Evidence from the Decline of Vultures in India - American Economic Association \(aeaweb.org\)](https://www.aeaweb.org). Accessed July 18, 2024.
5. Greener NHS. Delivering a 'NetZero' National Health Service. NHS England, 2020. Available at: [Greener NHS » Delivering a 'Net Zero' National Health Service \(england.nhs.uk\)](https://www.nhs.uk). Accessed July 18, 2024.
6. Orive G, Lertxundi U, Brodin T, Manning P. Greening the pharmacy. Science. 2022;377(6603):259-260. doi: [10.1126/science.abp9554](https://doi.org/10.1126/science.abp9554)
7. Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW, et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022;119(8): e2113947119. doi: [10.1073/pnas.2113947119](https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119)
8. Velo G, Moretti U. Ecopharmacovigilance for better health. Drug Saf. 2010;33(11):963-968. doi: [10.2165/11539380-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11539380-000000000-00000)
9. Wang J, Li S, Zhu Y, Guo J, Liu J, He B. Targeted ecopharmacovigilance as an optimized management strategy for adverse effects of pharmaceuticals in the environment. Environ Toxicol Pharmacol. 2021;82:103565. doi: [10.1016/j.etap.2020.103565](https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103565)
10. Wang J, Gao J, Liao M, Liu J, Hu X, He B. Attitudes and opinions about ecopharmacovigilance from multidisciplinary perspectives: a cross-sectional survey among academic researchers in China. Environ Sci Pollut Res Int. 2023;30(1):2273-2282. doi: [10.1007/s11356-022-22406-0](https://doi.org/10.1007/s11356-022-22406-0)

Sendagaiei buruzko oharrak

Metadonarekiko abstinentsia-sindromea metamizolarekin tratamendua hasi ondoren

METAMIZOLAREKIN interakzioa egin ondoren gertatutako metadonarekiko abstinentsia-sindromearen kasu baten berri eman zaio Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateari.

Kasua

Metadona bidezko mantentze-programan dagoen emakumea, ondo erantzuten ari dena. Prozesu akutu bat dela eta, analgesia premia du eta tratamendu hau errezetatzeko zaio: metamizola 575 mg (pauta: 2 konprimatu/8 ordu). Metamizola hartzearekin batera, abstinentsia-sindromearekin bateragarria den klinika agertzen da.

Pazientea aztertu ondoren, metadona-dosia 5 mg handitzen da, eta sintomatologia kontrolatzea lortzen da.

Iruzkina

Bai metamizolaren fitxa teknikoan [1], bai metadonarenean [2], deskribatuta dago bi farmakoen arteko interakzioa egon daitekeela, metamizolak CYP2B6 eta CYP3A4 entzimak indultzearen ondorioz.

Beraz, metadona eta metamizola batera administratu behar badira, kontuan izan behar da odoleko metadona-maila jaitxi egin daitekeela eta, ondorioz, haren eraginkortasun klinikoa murriztu.

UpToDate® [3,4] eta Micromedex® [5,6] medikamentuen arteko interakzioen bilatzaileetan, bi farmakoak sartzean, bat dator aurkeztutako informazioa: CYP2B6ren indultzaile moderatuek (metamizola barne) metadona-kontzentrazio serikoa murriztea eragin dezakete. Interakzio horren mekanismoa, metadonaren metabolismoaz ar-

duratzen den CYP2B6 entzimaren indultzaileak dator. Gainera, metadonaren metabolismoan zerikusia duten beste CYO entzima batzuen indultzaioak ere lagundu dezake (adibidez, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19). UpToDate® eta Micromedex® bilatzaileetan, interakzio hori babesten duten erreferentziei ebidentzia-maila altua ematen zaie.

Metadonarekin tratamenduan dagoen pertsona bati CYP2B6ren edota CYP3A4ren indultzaile bat errezetatzeko baxaio (metamizolaren kasua, adibidez), murriztu egin daitezke metadonaren kontzentrazioak plasman. Hori dela eta, gertu-gertutik zaindu behar da eraginkortasun klinikoa murrizketarik ote dagoen eta opiaceoekiko abstinentsia-seinale eta -sintomarik agertzen den. Zenbait kasutan, kontuan hartu behar da metadona-dosia handitzeko aukera harik eta efektu farmakologiko egonkorak lortu arte.

Metadonarekin tratamenduan dagoen pertsona bati CYP2B6ren edota CYP3A4ren indultzaile baten administrazioa eteten zaionean, zaindu egin behar da, era berean, opiaceo-efektua areagotzearen ondoriozko seinale eta sintomarik agertzen ote den (adib. sedazioa).

Gogoratu beharrekoa:

- Pazienteen historia farmakologikoa biltzen duen anamnesi osoa egitea oso baliagarria da pazienteak kontsultara eramaten dituen seinale eta sintomen kausa farmakologiko posibleak identifikatzeko.
- Sendagaiek eragindako ondorio kaltegarri batzuk farmakoen arteko interakzioaren ondorio dira eta garrantzitsua da haiek identifikatzea, izan ere aldaketa kuantitatiboak/kualitatiboak eragin ditzakete farmako horientatik espero den efektuan, azalduko kasuan gertatu bezala.
- Farmakoen arteko, farmakoen eta elikagaien arteko eta farmakoen eta beste substantzia batzuen arteko ondorio kaltegarrien susmoak badaude, jakinarazi egin behar dira, eta jakinarazpenean adierazi egingo da interakzio baten susmoa dagoela.

Bibliografia

1. Metamizolaren fitxa teknikoa. Eskuragarri dago Medikamentu eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziaren Lineako Informazio Zentroan (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. Metadonaren fitxa teknikoa. Eskuragarri dago Medikamentu eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziaren Lineako Informazio Zentroan (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
3. Methadone. En UpToDate® - Drug Interactions © 2024 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved
4. Metamizole. En UpToDate® - Drug Interactions © 2024 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved
5. Methadone (2024). En Micromedex®: Drug Interactions (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics.
6. Dipyrone(2024). En Micromedex®: Drug Interactions (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics.

Disulfirama eta metronidazola batera erabiltzen dituen tratamenduarekin lotutako neuropatia periferikoa

DISULFIRAMA eta metronidazola batera erabiltzearekin lotutako neuropatia kasu baten berri eman zaio Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateari

Kasua

58 urteko gizonetzkoa da. Aurrekari medikoen artean, hauek nabarmentzen dira: hipertentsio arteriala, alkoholarekiko mendekotasuna (mendekotasuna gainditzeko tratamenduan 2023tik) eta bronkioetako asma. Ohiko tratamendua: olmesartana 40 mg /24 ordu, eszitaloprama 10 mg /24 ordu eta disulfirama 250 mg/24 ordu.

Helicobacter pylori desagerrarazteko tratamendua errezetatzeko zaio: amoxicilina 1 g /12 ordu, klaritromizina 500 mg/12 ordu, metronidazola 500 mg/12 ordu eta omeprazola 40 mg /48 ordu. Pauta amaitu eta egun batzuk geroago pazientea ospitaleratzen dute sukar-sindromearekin eta eztl emankorarekin. Gainera, sorgortze-sentsazioa, hantura eta sortasun-sentsazioa du bi hanketan eta inurridura-sentsazioa bi eskuetan. Ikerketa neurofisiologikoak polineuropatia misto sentsitibo eta motorarekin bateragarriak diren aurkikuntzak erakusten ditu, nagusiki axoietan gertatzen den maila ertaineko neuropatia, hain zuzen.

Ospitalean, zeftriaxonarekin, kortikoideekin eta bronkio-zabaltzaileekin tratatzen dute, eta bronkioetako asmak eboluzio positiboa du. Gainera, disulfirama emateari uztea erabakitzen da, polineuropatia metronidazolekin eta disulfiramarekin lotzen baita. Alta hartzeko unean, pazienteak dio parestesiak bere horretan jarraitzen duela, ukimen sentikortasuna murriztuta. Gerora izan duen bilakaera ez dakigu nolakoa izan den.

Iruzkina

Disulfirama alkoholarekiko mendekotasuna tratatzeko gomendatzen da (alkoholismo kronikoa), eta aldehido-deshidrogenasa entzimaren mailan jarduten du, inhibitzaile itzulezin gisa, alkoholaren degradazio entzimatiakoaren funtsezko urrats bat blokeatuz (1).

Metronidazola, bestalde, farmako antimikrobianoa da, infekzio protozario eta anaerobikoen tratamenduan erabiltzen dena, baita antibiotikoei lotutako kolitis pseudomenbranosan ere (2).

Bi farmako horien fitxa teknikoan eta UpToDate® bilatzailean jasota dago kontraindikaturako dagoela biak batera administratzea, bien eragin sinergikoa dela eta, erreakzio psikotiko akutua eta nahasmena eragin baititzake (3). Saiakuntza kliniko bat egin zen, itsu bikoitzekoa eta plazebo bidez kontrolatua, bi farmakoak aldi berean administratzeak eta disulfirama monoterapiari administratzeak dituen ondorioak alderatzeko. 58 gizonetako parte hartu zuten, tratamendua bi adarretan banatuta: konbinazioa jaso zuten 29 gizonetatik 6k (% 21) sintoma psikotikoak garatu zituzten; disulfirama bakarrik jaso zutenen artean, berriz, ez zen kasu bakar bat ere egon. Ikusi zen bi farmakoak kendu eta aste bateko edo bi geroago sintoma psikotikoak desagertu egin zirela eta, disulfirama bakarrik berriro ematen hastean, sintomak ez zirela berriz agertu (4). Bi farmakoak aldi berean administratzean psikosia zer mekanismok eragin dezakeen ez dakigu. Aditzera eman da balitekeela bi farmakoek dopaminaren ordezkapenean interferentziak eragitea, eta horrek nerbio-sistema zentralerako dopamina-maila igotzea (5).

Bestalde, disulfirama eta metronidazola monoterapiari erabiliz gero, fitxa teknikoan deskribatuta dago neuritis periferikoa, polineuritisa eta neuropatia sensorial periferikoa ager daitezkeela. Konbinatuta erabiltuta, ondorio kaltegarri horiek ez daude jasota, ez fitxa teknikoan, ez literatura zientifikoan.

EMAren farmakozainketako datu-basean (EudraVigilance), 2024ko irailaren 24an, disulfiram eta metronidazol konbinazioekin izandako ondorio kaltegarrien 13 kasu susmagarri jaso ziren, eta horietatik 3 neuropatiekin lotuta daude:

Lehenengo kasua 48 urteko emakume batena da: alkoholismoagatik disulfiramarekin tratatuta zegoela, metronidazola errezetatu zioten 10 egunez, hortzetako gaixo-

tasun bat tratatzeko. Zazpigarren egunean, oinetako eta orkatiletako parestesiak eta gaueko arrapak izaten hasi zen. Metronidazola kendu eta eboluzio ona izan du.

Bigarren kasua 37 urteko emakume batena da: disulfiram bidezko bere ohiko tratamenduan metronidazola sartu eta 17 egunerako neuropatia bat du. Ez dakigu zer eboluzio izan duen.

Hirugarren kasua emakume heldu batena da: Lyme-ren gaixotasuna du eta metronidazolekin tratatzen dute, baina neuropatia, dardara eta edemengatik bertan behera geratzen da tratamendua. Gerora, metronidazola hartzeari utzi eta 30 egunerako, disulfiram bidezko tratamendua hasi eta sintomekin jarraitzen du. Ez dugu ezagutzen kasu horren amaiera.

Gogoratu beharrekoa

- Disulfirama eta metronidazola biak batera administratzea kontraindikaturako dago nerbio-sistema zentralerako eragiten dituen efektu toxikoengatik
- Aurreko bi asteetan disulfirama hartu duten pazienteetan metronidazola ez erabiltzea gomendatzen da.

Bibliografia

1. Disulfiramaren fitxa teknikoa. Eskuragarri dago Medikamentu eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziaren Lineako Informazio Zentroan (CIMA): [::: CIMA :: FICHA TECNICA ANTABUS 250 mg COMPRIMIDOS \(aemps.es\)](https://www.cima.es/FICHA%20TECNICA%20ANTABUS%20250%20mg%20COMPRIMIDOS%20(aemps.es))
2. Metronidazolaren fitxa teknikoa. Eskuragarri dago Medikamentu eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziaren Lineako Informazio Zentroan (CIMA): [::: CIMA :: FICHA TECNICA METRONIDAZOL NORMON 250 mg COMPRIMIDOS EFG \(aemps.es\)](https://www.cima.es/FICHA%20TECNICA%20METRONIDAZOL%20NORMON%20250%20mg%20COMPRIMIDOS%20EFG%20(aemps.es))
3. Metronidazole (Systemic) / Disulfiram [Interacciones medicamentosas - UpToDate](https://www.medicamentos.es/interacciones-medicamentosas-up-to-date)
4. Luykx JJ, Vis R, Tijdk JK, Dirckx M, Van Hecke J, Vinkers CH. Psychotic symptoms after combined metronidazole-disulfiram use. J Clin Psychopharmacol. 2013;33(1):136-7. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000426185.68487.9a>
5. Luykx JJ, Vis R, Tijdk JK, Dirckx M, Van Hecke J, Vinkers CH. Psychotic symptoms after combined metronidazole-disulfiram use. J Clin Psychopharmacol. 2013 Feb;33(1):136-7. doi: [10.1097/01.jcp.0000426185.68487.9a](https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000426185.68487.9a)

Fitxa teknikoak segurtasun arazoak direla eta eguneratzea. PRACen gomendioak

SEGURTASUN-seinaleak aintzat hartuta, sendagai jakin batzuen fitxa teknikoak eguneratu dira, hala gomen datu baitu Sendagaien Europako Agentziako PRACek (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Hemen kontsulta daiteke zerrenda osoa:

[PRAC recommendations on safety signals | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/prac-recommendations-on-safety-signals)

Azetazolamida - Biriketako edemak	Biriketako edema ez-kardiogenikoaren kasu larriak jakinarazi dira azetazolamida hartu ondoren, baita dosi bakar baten ondoren ere. Biriketako edema ez-kardiogenikoa azetazolamida hartu eta handik minutu edo ordu batzuetara garatzen da.
Bumetanida - Nekrolisi epidermiko toxikoa eta Stevens-Johnson-en sindromea	Nekrolisi epidermiko toxikoaren (NET) eta Stevens-Johnson-en sindromearen (SSJ) kasuak jakinarazi dira, potentzialki hilgarriak edo hilgarriak izan daitezkeenak, sulfonamida ez-antibiotikoa duten produktuei lotuta, bumetanida barne.
Medroxiprogesterona azetatoa - Meningioma	Meningioma kasuak (bakarra eta anizkoitza) jakinarazi dira luzaroan (urte batzuk) medroxiprogesterona azetatoarekin tratatutako pazienteetan. Medroxiprogesterona azetatoaren dosi altuak erabiltzeak meningioma arrisku erlatiboa asko handitzen badu ere, arrisku absolutua oso txikia da. Kasu batzuetan, medroxiprogesterona azetatoa askatzeko «depot» sistemen bidezko tratamendua eten ondoren meningioma murriztu egin zela ikusi zen.

Farmakozainketari buruzko inkesta

EUSKAL Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateak inkesta hau egin du, jakiteko osasun-profesionalek zenbateraino ezagutzen dituzten sendagaiak eragindako ondorio kaltegarrien (SEOK) susmoen jakinarazpenak.

Formatua anonimoa da eta erantzunak isilpean tratatuko dira. Erantzuteko 5 minutu baino gutxiago beharko dituzu.

Horretarako, sakatu esteka honetan: <https://forms.gle/sGbmK98pJP3d44fA7>

Sendagaiak eragindako ondorio kaltegarrien (SEOK) susmoak jakinaraztea

Garrantzitsua da SEOKen susmo GUZTIAK jakinaraztea, honako hauek badira:	<ul style="list-style-type: none"> • SEOK LARRIAK* • SEOK EZEZAGUNAK • SEOK TXERTOekin ETA SENDAGAI BIOLOGIKOEKIN • SEOK SENDAGAI berriekin edo jarraipen gehigarriari dudenekin, zeinak alderantziko triangelu beltz batekin identifikatuta baitaude ▼
Noiz jakinarazi behar da?	Sendagaiak eragindako ondorio kaltegarri (SEOK) baten susmoa dagoenean, ez da inoiz itxaron behar SEOK hori berretsiz jo arte
¿Cómo notificar?	<p>Zenbait bide dituzte Osakidetzan lan egiten duten profesionalak jakinarazpena egiteko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osabide Globaleko "Alertak" atalaren bidez: EKE Osabiden Globalen bidez • Jakinarazteko formularioen bidez, Osakidetzaren intranetaren barruan • AEMPSen webguneko formulario elektronikoen bidez <p>Zenbait bide dituzte Osakidetzaren saretik kanpo lan egiten duten profesionalak jakinarazpena egiteko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEMPSen webguneko formulario elektronikoen bidez. <p>Ciudadanía AEMPS webguneko formulario elektronikoen bidez.</p>

*Zer hartzen da SEOK larritzat? Heriotza eragiten duten egoerak, pazientearen bizitza arriskuan jartzen dutenak, ospitaleratzea eragiten edo luzatzen dutenak, lanerako edo eskolarako ezintasuna eragiten dutenak, sortzetiko akatsak eragiten dituztenak edo klinikoki garrantzitsuak direnak.

Kontsultak egin edo txartelak eskatu nahi badituzu edo denborarik ez baduzu txartelak betetzeko, telefonoz edo posta elektronikoz jakinaraz diezaiokenezupuede notificar por teléfono o por correo electrónico a la

Farmakozainketako Unitetari



94 400 7070



94 400 7103



farmacovigilancia@osakidetza.eus

Argitalpen Batzordea:

Jon Iñaki Betolaza
Iñigo Aizpurua,
Raquel Arandia
Jesús Fernández de Mendiola
Montserrat García
Rita Nogueiras
Buletin hau idazten Barrualde-Galdakao ESiko ospitale Farmaziako egoiliarra den Nekane Carrerak lagundu du.

Lege-gordailua BI-2154-07



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

ANEXO III
Artículos en revistas

García M, Albizua Madariaga I, Sainz-Gil M, Lertxundi U. Acetazolamide-induced pulmonary oedema: A disproportionality analysis from the EudraVigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 Jul;90(7):1751-1755. doi: 10.1111/bcp.16117

SHORT COMMUNICATION

Acetazolamide-induced pulmonary oedema: A disproportionality analysis from the EudraVigilance database

Montserrat García¹  | Itziar Albizua Madariaga²  | María Sainz-Gil^{3,4}  | Unax Lertxundi⁵ 

¹Biobizkaia Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Galdakao-Usansolo Hospital, Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao, Spain

²Osakidetza Basque Health Service, Pharmacy Service, Urduliz Hospital, Urduliz, Spain

³Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos (CESME). Departamento de Biología Celular, Histología, Farmacología y Genética. Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain

⁴Grupo de Investigación Reconocido 'Pharmacogenetics, Cancer Genetics, Genetic Polymorphisms and Pharmacoepidemiology', Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain

⁵Bioaraba Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Araba Mental Health Network, Araba Psychiatric Hospital, Pharmacy Service, Gasteiz, Alava, Spain

Correspondence

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

Abstract

To our knowledge, no prior study has analysed a possible association between acetazolamide and pulmonary oedema. The aim of this study was to use data from the EudraVigilance to detect a safety signal for acetazolamide-induced pulmonary oedema. We performed a disproportionality analysis (case–noncase method), calculating reporting odds ratios (RORs) up to 22 February 2024. Among 11 684 208 spontaneous cases of adverse reactions registered in EudraVigilance, 38 275 were pulmonary oedemas. Acetazolamide was involved in 31 cases. In more than half of those cases, the patients received a single dose of acetazolamide after undergoing cataract surgery: latency was 10–90 min. Remarkably, there were five cases of positive rechallenge and six cases resulted in death. The ROR for acetazolamide was 3.63 (95% CI 2.55–5.17). Disproportionality was also observed in VigiBase®: ROR 4.44 (95% CI 3.34–5.90). Our study confirms a signal that suggests a risk of serious pulmonary oedema associated with acetazolamide.

KEYWORDS

acetazolamide, disproportionality, EudraVigilance, pharmacovigilance, pulmonary oedema

1 | INTRODUCTION

There are two different types of pulmonary oedema: cardiogenic pulmonary oedema (also called hydrostatic or haemodynamic oedema) and noncardiogenic pulmonary oedema (also known as increased-permeability pulmonary oedema, acute lung injury, or acute respiratory distress syndrome). Although the causes of the two differ, it can be difficult to distinguish between them as they have similar clinical manifestations. The most frequent causes of cardiogenic pulmonary oedema are ischaemia with or without myocardial infarction, exacerbation of chronic systolic or diastolic heart failure, and dysfunction of the mitral or aortic valve. By contrast, noncardiogenic pulmonary oedema is mainly associated with pneumonia, sepsis, aspiration of gastric contents, and severe traumatic injuries associated

with administration of multiple blood transfusions.¹ It has also been associated with opioid overdose, chemotherapy, salicylate intoxication, calcium antagonist overdose, hydrochlorothiazide use and radio-contrast media.²

Acetazolamide is a non-bacteriostatic sulphonamide that inhibits carbonic anhydrase. It is indicated for treatment of oedema due to congestive heart failure, drug use and hyposaline retention, as an adjuvant treatment in epilepsy and for the prevention of acute mountain sickness. In addition, in the eye, acetazolamide inhibits secretion of aqueous humour in the ciliary body and causes a 30% reduction in intraocular pressure (IOP).³ It is therefore useful in the treatment of glaucoma. Increased IOP is also a common problem following cataract surgery, for which oral acetazolamide prophylaxis is widely administered during the postoperative period.⁴

Acetazolamide has been associated with systemic adverse reactions such as fatigue, paraesthesia, nausea, dizziness, hypokalaemia, kidney stones and weight loss. Rare but serious complications include Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and aplastic anaemia.³

To the best of our knowledge, no pharmacovigilance study to date has analysed the possible relationship between pulmonary oedema and acetazolamide. Likewise, the Summary of Product Characteristics of acetazolamide brands marketed in Europe does not list pulmonary oedema among possible adverse reactions. Nonetheless, several cases of pulmonary oedema following exposure to acetazolamide have been described in the medical literature.^{5,6} A better understanding of this phenomenon could aid faster recognition of this adverse reaction, thus enabling early treatment.

The aim of this study was to analyse a possible association between acetazolamide and the risk of pulmonary oedema, using the case–noncase method in the European pharmacovigilance database (EudraVigilance).

2 | METHODS

2.1 | Data source

EudraVigilance is a centralized European database of suspected adverse reactions to medicines that are authorized in the European Economic Area. It receives data from case reports filed by national drug regulatory agencies and pharmaceutical companies. Drugs are coded using the anatomical therapeutic chemical (ATC) classification and adverse reactions are coded according to the MedDRA classification (medical dictionary for regulatory activities, version 26.1). One of the aims of EudraVigilance is to facilitate early detection and assessment of potential safety signals. Most safety signals assessed by the European Medicines Agency (EMA) have been shown to have been triggered by spontaneous reports encountered in this database, which led to the adoption of minimisation measures.⁷

2.2 | Study design

A case–noncase analysis was performed in EudraVigilance to evaluate the association between exposure to acetazolamide and pulmonary oedema. In practice, cases are defined as all reports corresponding to an adverse drug reaction (ADR) of interest (in this case, pulmonary oedema) whereas noncases, used as controls, are all reports of ADRs other than the ADR of interest during the same period. Exposure was defined as exposure to the drug of interest (here, acetazolamide), whether or not it was suspected of causing the ADR.

The case–noncase analysis calculated reporting odds ratios (RORs) and their 95% Confidence Intervals (CIs) as a measure of disproportionality between a drug and a particular adverse drug reaction. The ROR was calculated using a two-by-two table,

$ROR = ad/cb$ (where a = exposed cases; b = exposed noncases; c = nonexposed cases; and d = nonexposed noncases). As per European Medicines Agency recommendations, a signal of disproportionate reporting was identified when the following conditions were met: the lower bound of the 95% CI of the ROR is >1 and the number of individual cases is ≥ 3 . Litigation cases were excluded, and subgrouping was used by geographical region of reporting (North America, Europe, Japan, rest of Asia, rest of the world) Thus, in EudraVigilance a drug–event combination is a signal of disproportionate reporting if the lower bound of the 95% CI of the ROR is above 1 in one region and the number of individual cases is ≥ 3 in the same region.⁸

2.2.1 | Case selection

Cases were defined as patients who had experienced pulmonary oedema (MedDRA High Level Term ‘Pulmonary oedemas’) up to 22 February 2024.

In order to perform a qualitative analysis and a causality assessment, for each individual case safety report, variables were collected related to the patient (age, sex and co-morbidities); to the adverse reaction (seriousness, date of start of reaction, duration and outcome) and to the pharmacological treatment (including dose, route of administration, start date and duration, and indication). In addition, we evaluated the temporal and biological plausibility, taking into account demographic and clinical characteristics of the case and the time to onset (time in days from the drug administration start date to the reaction start date).

2.2.2 | Statistical analysis

We compared acetazolamide with all other drugs listed in the entire EudraVigilance database. To validate our results, we chose hydrochlorothiazide (a well-known pulmonary oedema inducer)⁹ as a positive control. We also conducted a confirmatory analysis in the World Health Organization’s pharmacovigilance database, VigiBase[®], using the ROR and the information component (IC). IC is an indicator value for disproportionate Bayesian reporting, which compares observed and expected values to find associations between drugs and adverse events. $IC_{0.25}$ is the lower limit of the 95% confidence interval for the IC, and an $IC_{0.25} > 0$ is deemed significant.¹⁰

Data management and statistical analysis were performed using the software package SPSS Statistics version 27 (IBM, Armonk, New York).

We followed as a guide for our study ‘The Reporting of A Disproportionality analysis for drUg Safety signal detection using individual case safety reports in Pharmacovigilance (READUS-PV). READUS-PV is an international collaborative which aim at developing the first reporting recommendations for studies using disproportionality analyses in databases of spontaneously reported adverse events (<https://readus-statement.org/>).

3 | RESULTS

During the study period, 11 684 208 spontaneous cases of adverse reactions were reported in EudraVigilance, of which 38 275 were pulmonary oedemas. Acetazolamide was involved in 31 of the cases. More than half of the cases were reported by physicians ($n = 22$, 71.0%).

The general characteristics of the cases are described in Table 1. Of the 31 cases, 22 (71.0%) were male. Thirty cases (96.8%) were considered serious. In 26 cases (83.9%) the only suspected drug was acetazolamide, while other suspected drugs (besides acetazolamide) were present in five cases: propofol (two cases), dorzolamide (two cases), tetracaine and mefenamic acid. Mean age was 69.8 ± 12.9 years. In 18 cases (58.1%), acetazolamide was indicated for cataract surgery; in five cases (16.1%), no information was provided. More than half of patients (54.8%) received a single oral dose of 250 mg. In addition, many experienced a rapid onset of symptoms; in 16 cases (51.6%) latency to onset of pulmonary oedema was 10–90 min. Most patients presented with similar initial symptoms, such as hypoxia, cyanosis, hypotension and dyspnoea. In 5 cases there was a positive rechallenge; four patients took acetazolamide for cataract surgery and one for metabolic alkalosis.

There was information on the outcome of the pulmonary oedema in 29 patients. Of these, 18 recovered, six died, four were in recovery, and one patient had not yet recovered at the time of reporting.

In four of the six fatal cases, pulmonary oedema occurred 10 min, 15 min, 90 min, and a few hours after a single 250 mg oral dose of acetazolamide. Acetazolamide had been indicated for cataract surgery (three cases) and glaucoma (one case), and in all four cases, the autopsy report described the presence of pulmonary oedema. In another case, there is insufficient information to evaluate the causal relationship with acetazolamide. In the last case, there was an alternative cause other than acetazolamide, because the patient died due to bronchopneumonia secondary to sepsis.

In EudraVigilance, the ROR for pulmonary oedema with acetazolamide was 3.63 (95% CI 2.55–5.17). There were 306 cases of pulmonary oedema with hydrochlorothiazide; the ROR was 1.69 (95% CI 1.51–1.89). At the same time, disproportionality was also observed in VigiBase[®]; the ROR was 4.44 (95% CI 3.34–5.90) and IC_{025} was 1.7 (Table 2).

4 | DISCUSSION

The disproportionality analyses confirmed a signal between acetazolamide exposure and cases of pulmonary oedema in the EudraVigilance and WHO VigiBase[®] databases—that is, this adverse event is reported with relatively greater frequency in association with acetazolamide than with other medicinal products.

Few cases of this possible association have been published. A recent literature review found only nine cases between 1987 and 2022.⁶ It should be noted that five of these cases were reported in EudraVigilance and are therefore included in our study.

TABLE 1 General characteristics of pulmonary oedema cases associated with acetazolamide in EudraVigilance.

	Total n (%)
Sex	
Male	22 (71.0)
Female	9 (29.0)
Age, years	
Mean \pm SD	69.8 \pm 12.9
Indication	
Cataract surgery	18 (58.1)
Glaucoma	6 (19.4)
Metabolic alkalosis	1 (3.2)
SPECT	1 (3.2)
Unknown	5 (16.1)
Dosage/route of administration	
Single 250 mg oral dose	17 (54.8)
Single 500 mg IV dose	2 (6.5)
Others	7 (22.6)
Unknown	5 (16.1)
Latency	
10–90 min	16 (51.6)
Within 24 h of ingestion	9 (29.0)
Others	3 (9.7)
Unknown	3 (9.7)
Outcome	
Recovered	18 (54.1)
Fatal	6 (19.4)
Recovering	4 (12.9)
Not recovered	1 (3.2)
Unknown	2 (6.5)
Rechallenge	
Positive	5 (16.1)

Abbreviation: SPECT, single photon emission computerized tomogram.

More than half of the cases in our sample had received a single 250 mg oral dose of acetazolamide and experienced rapid onset of symptoms—within 90 min of administration—suggesting a causal relationship. In five cases, an additional drug (apart from acetazolamide) was considered suspect. Of the five drugs involved, pulmonary oedema has only been described for propofol. At the same time, the existence of five cases with positive rechallenge may be due to the fact that the health professionals did not recognize this possible association.

A recent longitudinal cohort work that was carried out in Canada, which studied the serious adverse events of acetazolamide, concluded that it is safe.³ However, our analysis shows a rare albeit serious and sometimes fatal adverse reaction of pulmonary oedema occurring shortly after administration. These findings illustrate the need of solid pharmacovigilance systems, even for ‘well-established’ drug such as

TABLE 2 Disproportionality analysis in EudraVigilance and WHO VigiBase®.

EudraVigilance				
Exposure	Cases, <i>n</i>	Noncases, <i>n</i>	ROR (95% CI)	
All drugs	38 275	11 645 933	Reference	
Acetazolamide	31	2600	3.63 (2.55–5.17)	
Hydrochlorothiazide	306	55 240	1.69 (1.51–1.89)	
WHO VigiBase®				
Exposure	Cases, <i>n</i>	Noncases, <i>n</i>	ROR (95% CI)	IC/IC ₀₂₅
All drugs	64 700	36 837 729	Reference	
Acetazolamide	48	6156	4.44 (3.34–5.90)	2.1/1.7

Abbreviations: CI, confidence interval; IC, information component; RORs, reporting odds ratios.

acetazolamide, which has been available for more than 80 years.¹¹ It is always possible that previously unknown serious adverse reactions are unveiled. In definitive, pharmacovigilance has been and will continue being crucial in the assessment of benefit, harm, effectiveness and risk of medicines.

The exact mechanism of the association between acetazolamide and pulmonary oedema is unknown. However, an allergic aetiology has been suggested, as there could be cross-reactivity between acetazolamide and sulphonamides.¹² Nonetheless, recent studies consider cross-reactivity between antibiotic sulphonamides and non-antibiotic sulphonamides to be very unlikely. Brackett et al.¹³ state that the determinant of type I, immediate hypersensitivity responses to sulphonamide antibiotics is the N1 heterocyclic ring; however, non-antibiotic sulphonamides do not contain this feature. In addition, non-type I hypersensitivity responses to sulphonamide antibiotics are largely attributable to reactive metabolites produced at the N4 amino nitrogen of sulphonamide antibiotics, a structure also not found on any nonantibiotic sulphonamide.¹⁴

Other authors hypothesise a mechanism similar to hypersensitivity to hydrochlorothiazide. A review of 35 cases of hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary oedema¹⁵ showed a rapid onset (mean 53 ± 6.3 min) of symptoms after taking hydrochlorothiazide, with systemic symptoms such as dyspnea, hypotension, hypoxia, and gastrointestinal symptoms. These features are similar to those observed in our study. At the same time, a surprising 90% of the cases in the review were female; in contrast, in our sample, 71% were male.

One of the strengths of our study is that it uses data from EudraVigilance. The large number of individual case safety reports in this database (11 684 208 spontaneous cases in total) enables rare adverse reactions to be detected. In addition, disproportionality analysis has been widely used in pharmacoepidemiology, particularly in pharmacovigilance databases,¹⁶ and in our study, it is validated by the disproportionality results of the positive control, hydrochlorothiazide. However, as in any pharmacovigilance study based on spontaneous reporting, the limitations of this study include under-reporting, over-reporting, reporting bias. The main weakness is probably under-reporting, which has been estimated as high as 90%.¹⁷ In addition, the number of cases reported to the database largely depends on a

number of factors, such as the profile of the reporter (time available, knowledge, expertise, and level of commitment to pharmacovigilance activities, etc), severity of the adverse reaction (serious adverse reactions are reported more frequently), previous knowledge of the adverse reaction to the drug (unexpected adverse reactions are more commonly reported), media coverage of an adverse reaction (notoriety effect).¹⁶ The number of ADR cases tends to decrease over time after a transient increase immediately after marketing, termed the Weber effect.¹⁸ This makes it difficult to quantify the true incidence of the event. In addition, the lack of detailed information for each individual case poses another major bias in both EudraVigilance and VigiBase. These biases limit the interpretation of disproportionality studies. A study conducted in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database found that a lawyer-initiated report inflated the safety signal for isotretinoin-related inflammatory bowel disease.¹⁸ In our study, cases reported by lawyers were excluded. Furthermore, the way acetazolamide is used and the close temporal association between this drug and the onset of oedema make it difficult to think that other concomitant medication could be involved (coprescribing bias).

5 | CONCLUSIONS

To our knowledge, this is the first study describing an association between acetazolamide and pulmonary oedema. Our results showed a disproportionality for pulmonary oedema in patients treated with acetazolamide. A compatible time sequence, the existence of cases with positive rechallenge and a disproportionate level of reporting support a causal association between acetazolamide and pulmonary oedema. It is important that health professionals recognize this possible association and avoid possible recurrences, given the severity of the adverse reaction.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Montserrat García and Unax Lertxundi: Study concepts and data acquisition. **Montserrat García, Itziar Albizua Madariaga, María Sainz-Gil and Unax Lertxundi:** Data analysis; interpretation.

Montserrat García and Unax Lertxundi: Manuscript preparation.
Montserrat García, Itziar Albizua Madariaga, María Sainz-Gil, and Unax Lertxundi: Manuscript editing.
Itziar Albizua Madariaga, María Sainz-Gil, and Unax Lertxundi: Manuscript review.

ACKNOWLEDGMENTS

None.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Data are available on request from the main author (MG).

ORCID

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

Itziar Albizua Madariaga  <https://orcid.org/0000-0002-5927-8715>

María Sainz-Gil  <https://orcid.org/0000-0002-4353-055X>

Unax Lertxundi  <https://orcid.org/0000-0002-9575-1602>

REFERENCES

- Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2788-2796. doi:[10.1056/NEJMcp052699](https://doi.org/10.1056/NEJMcp052699)
- Kakouros N, Kakouros S. Non-cardiogenic pulmonary edema. *Hellenic J Cardiol*. 2003;44:385-391.3.
- Popovic MM, Schlenker MB, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Serious adverse events of oral and topical carbonic anhydrase inhibitors. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(3):235-242. doi:[10.1001/jamaophthalmol.2021.5977](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.5977)
- Zamvar U, Dhillon B. Postoperative IOP prophylaxis practice following uncomplicated cataract surgery: a UK-wide consultant survey. *BMC Ophthalmol*. 2005;5(1):24. doi:[10.1186/1471-2415-5-24](https://doi.org/10.1186/1471-2415-5-24)
- Güven Yılmaz S, Palamar M, Gurgun C. Acute pulmonary oedema due to single dose acetazolamide taken after cataract surgery. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016214829. doi:[10.1136/bcr-2016-214829](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214829)
- Schwartz AH, Sieminski S. Acetazolamide induced noncardiogenic pulmonary edema, an underreported serious adverse event. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2023;30:101827. doi:[10.1016/j.ajoc.2023.101827](https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2023.101827)
- Farçaş A, Mähălean A, Bulik NB, Leucuta D, Mogoşan C. New safety signals assessed by the pharmacovigilance risk assessment committee at EU level in 2014-2017. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(10):1045-1051. doi:[10.1080/17512433.2018.1526676](https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1526676)
- Screening for adverse reactions in EudraVigilance. Screening for Adverse Reactions in EudraVigilance-for publication (europa.eu).
- Darwish OS, Criley J. Hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary edema: BAL fluid analysis. *Chest*. 2011;139(1):193-194. doi:[10.1378/chest.10-0944](https://doi.org/10.1378/chest.10-0944)
- Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1579-1589. doi:[10.1016/S1470-2045\(18\)30608-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30608-9)
- Shukralla AA, Dolan E, Delanty N. Acetazolamide: old drug, new evidence? *Epilepsia Open*. 2022;7(3):378-392. doi:[10.1002/epi4.12619](https://doi.org/10.1002/epi4.12619)
- Zimmermann S, Achenbach S, Wolf M, Janka R, Marwan M, Mahler V. Recurrent shock and pulmonary edema due to acetazolamide medication after cataract surgery. *Heart Lung*. 2014;43(2):124-126. doi:[10.1016/j.hrtlng.2013.11.008](https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2013.11.008)
- Brackett CC, Singh H, Block JH. Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group. *Pharmacotherapy*. 2004;24(7):856-870. doi:[10.1592/phco.24.9.856.36106](https://doi.org/10.1592/phco.24.9.856.36106)
- Gulati S, Aref AA. Oral acetazolamide for intraocular pressure lowering: balancing efficacy and safety in ophthalmic practice. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(8):955-961. doi:[10.1080/17512433.2021.1931123](https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1931123)
- Knowles SR, Wong GA, Rahim SA, Binkley K, Phillips EJ, Shear NH. Hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary edema: an underrecognized yet serious adverse drug reaction. *Pharmacotherapy*. 2005;25(9):1258-1265. doi:[10.1592/phco.2005.25.9.1258](https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.9.1258)
- Faillie JL. Case-non-case studies: principle, methods, bias and interpretation. *Therapie*. 2019;74(2):225-232. doi:[10.1016/j.therap.2019.01.006](https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.01.006)
- Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-396. doi:[10.2165/00002018-200629050-00003](https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003)
- Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform*. 2021;22(6):bbab347. doi:[10.1093/bib/bbab347](https://doi.org/10.1093/bib/bbab347)

How to cite this article: García M, Albizua Madariaga I, Sainz-Gil M, Lertxundi U. Acetazolamide-induced pulmonary oedema: A disproportionality analysis from the EudraVigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;1-5. doi:[10.1111/bcp.16117](https://doi.org/10.1111/bcp.16117)

García M, Cherian JJ, Lertxundi U. Incorporating the One Health Philosophy into pharmacovigilance: Ecopharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol.* 2024 Nov;90(11):2953-2954. doi: 10.1111/bcp.16254.

LETTER TO THE EDITOR

Incorporating the One Health Philosophy into pharmacovigilance: Ecopharmacovigilance

Dear Editor,

We read with interest the editorial by Rieder et al.¹ about the past, present and future of drug safety. We agree with the authors on the crucial importance of monitoring the safety of medicines once they have been marketed to ensure that the risk–benefit is properly assessed at all times.

Last year, some of us probably missed a milestone in the history of pharmacovigilance. For the first time, a medicine was withdrawn from the market, not because it was considered ineffective or unsafe in patients, but because of the adverse impact it had on the environment.² Scotland became the first country ever to ban the use of desflurane because of its global warming potential. In fact, the European Union plans to follow suit in 2026, prohibiting the use of this halogenated anaesthetic except when strictly necessary or when there are medical reasons for not using other anaesthetics.³ Similarly, 20 years ago, veterinary diclofenac was withdrawn in India, Pakistan and Nepal when the vulture population plummeted as a result of renal failure when they consumed carcasses containing the medicine. It is further understood that such extinctions can affect human health owing to the sanitation normally provided by the vultures scavenging on dead livestock. The average all-cause human death rate increased by more than 4% in vulture-suitable districts after these birds nearly went extinct.⁴ Antimicrobial resistance is another important environmental issue with the same mechanism of action of the medicine whereby it kills microbes inducing resistance at sub-therapeutic concentrations.⁵ Despite this, a clear regulatory framework is lacking on how to balance environmental risks while patients have access to the medicines they need.

Pharmaceuticals contribute importantly to the carbon footprint of health care. In fact, it is estimated that around 25% of the carbon footprint of the British health system (NHS) is primarily due to drug manufacture, packaging, distribution and disposal.⁶ But drugs also adversely affect the water and soil compartments of the environment through effluent from wastewater treatment plants or application of contaminated sludge to crops.⁷ The Global Monitoring of Pharmaceuticals study showed the presence of pharmaceuticals in the environment at levels of concern to human and/or environmental health in more than 25% of the rivers sampled.⁸

For all of these reasons, it has been proposed that ecopharmacovigilance (EcoPV) constitutes a new way of detecting,

assessing, understanding and preventing adverse effects related to the presence of pharmaceuticals in the environment.⁹ In perspective, it would be like incorporating the One Health philosophy in pharmacovigilance, acknowledging the interconnection between humans, animals, plants and their surrounding environment.

It has been discussed that it might be feasible to draw on existing experience in the field of pharmacovigilance as a reasonable starting point to build the case for EcoPV. Just as certain drugs are subject to closer pharmacovigilance monitoring, some authors have proposed a targeted EcoPV, focusing on the occurrence of high-priority pharmaceuticals in environmental samples, namely, those with a high volume of use, severe pollution problems, and/or high potential environmental and biological risk.¹⁰ Furthermore, within environmental risk management, EcoPV could be used as an additional means of minimizing risks by promoting sustainable practices. Environmental risk assessment of pharmaceuticals also has gained traction amongst regulators.¹¹

Implementing EcoPV would require fostering collaboration and interaction between various key agents, including the pharmaceutical manufacturers, the public, hospitals, medicine regulatory agencies and environmental protection agencies, to ensure EcoPV practices such as monitoring residue levels of pharmaceutical products and assessing their environmental risks, use of environmentally friendly drugs, green chemistry in drug production processes, collection and management of unwanted drugs, rational disposal and design of green drugs.¹² At the same time, EcoPV needs to be included in pharmaceutical and environmental legislation.




One of the main challenges in drug safety and evaluation in the future will be to reduce the environmental risks. We believe that EcoPV is an emerging science with the potential to guide more holistic sustainable decision-making, and we would like to urge the authors to consider it as an important future direction to take for safe use of medicines.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

The three authors wrote the paper, reviewed the manuscript and approved the final version.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interest regarding this letter.

Montserrat García¹ 
 Jerin Jose Cherian^{2,3} 
 Unax Lertxundi⁴ 

¹BioBizkaia Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Galdakao-Usansolo Hospital, Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao, Spain

²Clinical Studies and Trials Unit, Division of Development Research, Indian Council of Medical Research, New Delhi, India

³Department of Global Public Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁴Bioaraba Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Araba Mental Health Network, Araba Psychiatric Hospital, Pharmacy Service, Gasteiz, Alava, Spain

Correspondence

Montserrat García, BioBizkaia Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Galdakao-Usansolo Hospital, Basque Country Pharmacovigilance Unit, Barrio Labeaga 46A, Galdakao 48960, Spain.

Email: farmacovigilancia@osakidetza.eus

ORCID

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

Jerin Jose Cherian  <https://orcid.org/0000-0002-9548-7004>

Unax Lertxundi  <https://orcid.org/0000-0002-9575-1602>

REFERENCES

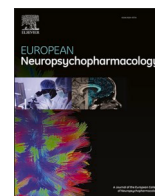
- Rieder M, Belančić A. Past, present and future of drug safety: editorial. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90(8):1760-1762. doi:10.1111/bcp.16140
- Caviglia M, Ucciero A, Di Filippo A, Trotta F, McTaggart S, Barone-Adesi F. Greenhouse gas emissions associated with halogenated anaesthetics: the current European landscape. *Br J Anaesth*. 2024; S0007-0912(24)00196-X. doi:10.1016/j.bja.2024.03.037
- European Commission. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on Fluorinated Greenhouse Gases, amending directive (EU) 2019/1937 and repealing regulation (EU) no. 517/2014. Available at: [EUR-Lex - 52022PC0150 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](https://eur-lex.europa.eu/lexuri-uri.html?uri=CELEX:32022PC0150). Accessed July 18, 2024.
- Frank E, Sudarshan A. The social costs of keystone species collapse: evidence from the decline of vultures in India. *American Economic Review*. In press. Available at: <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/aer.20230016&from=ff~:text=This%20paper%20studies%20the%20collapse,large%20negative%20shock%20to%20sanitation>. Accessed July 18, 2024.
- Harris SJ, Cormican M, Cummins E. Antimicrobial residues and antimicrobial-resistant bacteria: impact on the microbial environment and risk to human health—a review. *Hum Ecol Risk Assess Int J*. 2012; 18(4):767-809. doi:10.1080/10807039.2012.688702
- Greener NHS. Delivering a 'NetZero' National Health Service. NHS England, 2020. Available at: <https://www.england.nhs.uk/greenernhs/publication/delivering-a-net-zero-national-health-service/>. Accessed July 18, 2024.
- Orive G, Lertxundi U, Brodin T, Manning P. Greening the pharmacy. *Science*. 2022;377(6603):259-260. doi:10.1126/science.abp9554
- Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW, et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(8): e2113947119. doi:10.1073/pnas.2113947119
- Velo G, Moretti U. Ecopharmacovigilance for better health. *Drug Saf*. 2010;33(11):963-968. doi:10.2165/11539380-000000000-00000
- Wang J, Li S, Zhu Y, Guo J, Liu J, He B. Targeted ecopharmacovigilance as an optimized management strategy for adverse effects of pharmaceuticals in the environment. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2021;82:103565. doi:10.1016/j.etap.2020.103565
- Boxall AB, Rudd MA, Brooks B, et al. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? *Environ Health Perspect*. 2012;120(9):1221-1229. doi:10.1289/ehp.1104477
- Wang J, Gao J, Liao M, Liu J, Hu X, He B. Attitudes and opinions about ecopharmacovigilance from multi-disciplinary perspectives: a cross-sectional survey among academic researchers in China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023;30(1):2273-2282. doi:10.1007/s11356-022-22406-0

Akhrimenko V, Garcia M, Aguirre C, Agirre U, Morera-Herreras T, Hernández-Palacios R, Medrano J, Lertxundi U. Intranasal esketamine and manic symptoms: A disproportionality analysis in EudraVigilance. Eur Neuropsychopharmacol.2024;86:44-45.doi: 10.1016/j.euroneuro.2024.05.008.



Contents lists available at ScienceDirect

European Neuropsychopharmacology

journal homepage: www.sciencedirect.com/journal/european-neuropsychopharmacology

Intranasal esketamine and manic symptoms: A disproportionality analysis in EudraVigilance

Esketamine is a glutamate receptor antagonist approved in 2018 for treatment-resistant major depression (TR-MD), which has lately gained attention in bipolar disorder (BD).

Occurrence of treatment emergent affective switch (TEAS) in MD is a controversial issue (Tang et al., 2022). An early onset of (hypo)manic symptoms after starting an antidepressant could be more related to the drug, while polarity switches occurring later might be a consequence of an undiagnosed BD. Among antidepressants, a higher risk has been reported with tricyclics and a lower risk for bupropion.

Subjects with BD were excluded from the pivotal clinical trials of esketamine in MD. Therefore, data on the efficacy and safety of esketamine in BD are still scarce. A naturalistic multicenter study has shown that esketamine was able to reduce depressive symptoms in 35 patients, and that the risk of manic switch was low (Martinotti et al., 2023). However, a recently published pharmacovigilance study carried out using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database showed five cases of mania associated with esketamine (Gastaldon et al., 2021). In definitive, there is still a need to better understand the risks of this promising treatment in BD.

In this study, we performed a disproportionality analysis of hypo (manic) symptoms associated with esketamine in the European Pharmacovigilance database (EudraVigilance). 1.637 spontaneous cases for esketamine are registered in Eudravigilance including 11 cases of mania and 7 of hypomania. Esketamine was being used for TR-MD in 10 cases and BD in 4 cases (4 cases no data). The majority of cases were reported in women ($n = 13$; 72.2 %); median age: 51 years (20–75 years) and latency: 1 week–1 year (10 cases no data). Six cases (33.3 %) were classified as serious. Information about methodology, strengths & limitations and detailed information of each case is available as supplementary material.

In this study, we show that cases of mania and hypomania are reported disproportionately more frequently with intranasal esketamine compared to the rest of the drugs in EudraVigilance (Table 1).

Switching to mania during antidepressant treatment has been associated with female sex (apart from early age of onset of BD, history of suicide attempts, mixed symptoms, and comorbid substance abuse and anxiety disorders) (UptoDate, 2024). A finding of our study is that about three quarters of the cases occurred in female patients (13/18: 76 %), which is in line with what is already known.

Table 1
Reporting odds ratio (ROR) for esketamine and hypo(mania) in EudraVigilance^a.

Exposure	Cases, n	Non-cases, n	ROR (95 % CI)
All drugs	2280	5583877	Ref
Esketamine	18	1619	27.4 (17.2–43.7)

^a from March 5, 2019 to 11 April, 2024, ROR, reporting odds ratio; CI, confidence interval.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.05.008>

Received 5 May 2024; Received in revised form 14 May 2024; Accepted 15 May 2024

0924-977X/© 2024 Elsevier B.V. and ECNP. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

TR-MD and BD are complex to manage and there is a need for effective and safe therapies. Preliminary evidence for esketamine in BD, as a fast-acting antidepressant with antisuicidal activity appears promising, but whether esketamine has mood-stabilizing properties or increases the risk of (hypo)manic switches is uncertain (d'Andrea et al., 2023). Finally, it is important to note that the disproportionality analysis should only be considered as exploratory, as no firm conclusions can be drawn without further well-designed observational studies. Nevertheless, we believe that our findings may stimulate research to better understand the risks associated with the use of esketamine, and the performance of clinical studies in this specific group of patients. In the meantime, if manic or hypomanic symptoms occur during intranasal esketamine treatment, the antidepressant should be discontinued.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.euroneuro.2024.05.008](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.05.008).

References

- d'Andrea, G., Pettorruso, M., Lorenzo, G.D., Mancusi, G., McIntyre, R.S., Martinotti, G., 2023a. Rethinking ketamine and esketamine action: are they antidepressants with mood-stabilizing properties? *Eur. Neuropsychopharmacol.* 70, 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.02.010>. May.
- Gastaldon, C., Raschi, E., Kane, J.M., Barbui, C., Schoretsanis, G., 2021. Post-Marketing safety concerns with esketamine: a disproportionality analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system. *Psychother. Psychosom.* 90 (1), 41–48. <https://doi.org/10.1159/000510703>.
- Martinotti, G., Dell'Osso, B., Di Lorenzo, G., Maina, G., Bertolino, A., Clerici, M., REAL-ESK Study Group, 2023. Treating bipolar depression with esketamine: safety and effectiveness data from a naturalistic multicentric study on esketamine in bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Bipolar Disord.* 25 (3), 233–244. <https://doi.org/10.1111/bdi.13296>. May.
- Tang, S.W., Tang, W.H., Leonard, B.E., 2022. Treatment-induced mood switching in affective disorders. *Acta Neuropsychiatr* 34 (2), 55–68. <https://doi.org/10.1017/neu.2021.47>. Apr.
- UptoDate. Bipolar major depression in adults: efficacy and adverse effects of antidepressants. Available at: https://www.uptodate.com/contents/bipolar-major-depression-in-adults-efficacy-and-adverse-effects-of-antidepressants?search=manic%20switch&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H171999377. Accessed April 3, 2024.

Vladimir Akhrimenko^a, Montserrat Garcia^b, Carmelo Aguirre^c, Urko Agirre^{d,e}, Teresa Morera-Herreras^{f,g}, Rafael Hernández-Palacios^h, Juan Medranoⁱ, Unax Lertxundiⁱ
^a NanoBioCel Group, Laboratory of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of the Basque Country UPV/EHU, Paseo de la Universidad 7, Vitoria-Gasteiz 01006, Spain
^b Biobizkaia Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Galdakao-Usansolo Hospital, Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao, Spain

^c Biobizkaia Health Research Institute, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain

^d Research Unit, Osakidetza Basque Health Service, Barrualde-Galdakao Integrated Health Organisation, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, Spain. Kronikgune Institute for Health Services Research, Barakaldo, Spain

^e Network for Research on Chronicity, Primary Care, and Health Promotion (RICAPPS), Galdakao, Spain

^f Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), 48940, Leioa, Spain

^g Neurodegenerative diseases Group, Biobizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Bizkaia, Spain

^h Internal Medicine Service. Araba Psychiatric Hospital. Araba Mental Health Network, C/alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz. Alava, Spain

ⁱ Psychiatry Service. Araba Psychiatric Hospital. Araba Mental Health Network, C/alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz. Alava. Spain

^j Bioaraba Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Araba Mental Health Network, Araba Psychiatric Hospital, Pharmacy Service, Vitoria-Gasteiz, Spain. c/Alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz, Álava, Spain

* Corresponding author at: Bioaraba Health Research Institute; Osakidetza Basque Health Service, Araba Mental Health Network, Araba Psychiatric Hospital, Pharmacy Service, Vitoria-Gasteiz, Spain. c/Alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz, Alava, Spain.

E-mail address: unax.lertxundiexebarria@osakidetza.net (U. Lertxundi).

Estévez Asensio L, García M, Verde Rello Z, Velasco-González V, Fernández-Araque AM, Sainz-Gil M. Drug-induced hyponatraemia and possible related signals: Analysis of 659 cases reported to the Spanish Pharmacovigilance System and disproportionality analysis. *Med Clin (Barc)*. 2024;163(12):600-608. English, doi: 10.1016/j.medcli.2024.07.021



Original article

Drug-induced hyponatraemia and possible related signals: Analysis of 659 cases reported to the Spanish Pharmacovigilance System and disproportionality analysis



Lucía Estévez Asensio^a, Montserrat García^b, Zoraida Verde Rello^{c,g}, Verónica Velasco-González^{d,g}, Ana M. Fernández-Araque^{e,g}, María Sainz-Gil^{f,g,*}

^a Department of Endocrinology and Nutrition, Valladolid University Clinical Hospital (Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valladolid), Valladolid, Spain

^b Biobizkaia Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Galdakao-Usansolo Hospital, Basque Country Pharmacovigilance Unit (Biocruces Instituto de Investigación Sanitaria de Bizkaia, Osakidetza Servicio Vasco de Salud, Hospital Galdakao-Usansolo, Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco), Galdakao, Spain

^c Department of Biochemistry, Molecular Biology and Physiology, Faculty of Health Sciences, University of Valladolid (Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Valladolid), Soria, Spain

^d Department of Nursing, University of Valladolid (Departamento de Enfermería, Universidad de Valladolid), Valladolid, Spain

^e Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Valladolid (Departamento de Enfermería, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Valladolid), Soria, Spain

^f Centre for Research on Drug Safety (CESME), Department of Cell Biology, Histology, Pharmacology and Genetics, Faculty of Medicine, University of Valladolid (Centro de Estudios Sobre la Seguridad de los Medicamentos (CESME), Departamento de Biología Celular, Histología, Farmacología y Genética, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid), Valladolid, Spain

^g Research Group Pharmacogenetics, Cancer Genetics, Genetic Polymorphisms and Pharmacoepidemiology, University of Valladolid (GIR Farmacogenética, Genética del Cáncer, Polimorfismos Genéticos y Farmacoepidemiología, Universidad de Valladolid), Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 May 2024

Accepted 27 July 2024

Keywords:

Syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD)

Hyponatraemia

Pharmacovigilance

Pregabalin

Paliperidone

Disproportionality analysis

ABSTRACT

Introduction: Hyponatraemia has negative effects on cognitive function and gait stability and is a risk factor for osteoporosis, falls, fractures and hospital mortality. Acute hyponatraemia can lead to neurological dysfunction due to cerebral oedema. Its rapid correction can also be fatal, leading to osmotic demyelination syndrome. For some antiepileptics, thiazides, benzodiazepines or antidepressants this reaction is widely described. Knowing which drugs are most likely to cause hyponatraemia will allow early detection and prevention of its complications, as well as individualising the prescription of these drugs according to the patient's characteristics.

Objective: The main objectives are to identify potential new safety signals related to hyponatraemia and to analyse the cases of hyponatraemia reported to the Spanish Pharmacovigilance System for Medicines for Human Use (SEFV-H).

Method: A disproportionality and a descriptive analysis of individual case safety reports (ICSR) was performed in the SEFV-H database (FEDRA).

Results: Six hundred and fifty-nine cases of suspected drug-induced hyponatraemia were found (0.6% of the total database). Over the 5 years period studied, there was a 57% increase in the number of hyponatraemia reports in Spain. Most of the reported cases were serious (93%). Patients were most often women (63.7%) and elderly (71.9%). The time to onset ranged from 1 to 7030 days (median, 79 days) and approximately 70% of the total occurred within the first year of treatment. Five hundred and forty-six patients (82.9%) showed complete recovery after the withdrawal of the suspected medicine. Diuretics (reported in 57.7% of the cases), antidepressants (in 25%), drugs acting on renin angiotensin system (in 24%) and antiepileptics (in 20.2%) were the most frequent involved drugs. Disproportionate reporting has been found for almost all the substances most frequently reported, higher for amiloride and oxcarbazepine. Regarding new safety signals, the Reporting Odds Ratio (ROR) (95% CI) was found to be statistically significant for valsartan [7.7 (5.1–11.5)], olmesartan [7.3 (4.7–11.1)], amlodipine [3.4 (2.1–5.4)], pregabalin [2.5 (1.4–4.5)], irbesartan [18.6 (9.6–35.9)], paliperidone [2.7 (1.3–5.7)], ritonavir [2.4 (1.1–5.5)], atosiban [29.7 (8.6–102.2)], melphalan [9.7 (3.5–26.8)] and clozapine [4.4 (1.6–11.8)]. These active ingredients do not include this reaction on their SPC and comply with the EMA criteria for a safety signals.

* Corresponding author.

E-mail address: maria.sainz@uva.es (M. Sainz-Gil).

Conclusion: There are increasing reports of drug-induced hyponatraemia. It can be serious and seems to most often affect women over 65 years of age who take more than 1 medication. The time to onset varies and can be very long, so patient monitoring should be continuous throughout treatment. Hydrochlorothiazide is the drug with the highest number of reported cases in our setting. In terms of disproportionate reporting, diuretics leads the list, followed by antiepileptics as oxcarbazepine and eslicarbazepine. Safety signals were found for several drugs, more plausibly for pregabalin and paliperidone, thus a possible association between these drugs and hyponatraemia/SIAD is identified. This signal must be further studied. Meanwhile healthcare professionals should pay attention to this possibility. The reporting of suspected ADRs is essential to understand the risks associated with medicines once they are on the market.

© 2024 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Hiponatremia inducida por fármacos y posibles señales relacionadas: análisis de 659 casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia y análisis de desproporcionalidad

R E S U M E N

Palabras clave:

Síndrome de antidiuresis inadecuada
Hiponatremia
Farmacovigilancia
Pregabalina
Paliperidona
Análisis de desproporcionalidad

Introducción: Conocer qué fármacos pueden causar hiponatremia permitirá detectarla precozmente, prevenir complicaciones e individualizar la prescripción de estos fármacos.

Objetivos: Identificar posibles nuevas señales de seguridad relacionadas con la hiponatremia y analizar los casos de hiponatremia notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H).

Método: Análisis descriptivo y de desproporcionalidad en la base de datos del SEFV H.

Resultados: Se encontraron 659 casos de sospechas de hiponatremia de origen medicamentoso (0,6% del total de la base de datos). Durante el periodo de 5 años estudiado, se produjo un aumento del 57% en el número de notificaciones de hiponatremia en España. La mayoría de los casos eran graves (93%), producidos en mujeres (63,7%) y en ancianos (71,9%). El tiempo transcurrido hasta la aparición de la enfermedad osciló entre 1 y 7.030 días (mediana, 79 días) y aproximadamente el 70% del total se produjo durante el primer año de tratamiento. Quinientos cuarenta y seis pacientes (82,9%) mostraron una recuperación completa tras la retirada del medicamento sospechoso. Diuréticos (en el 57,7% de los casos), antidepressivos (25%), fármacos que actúan sobre el sistema renina angiotensina (24%) y antiepilépticos (20,2%) fueron los medicamentos más frecuentemente implicados. Se ha observado una desproporción en la notificación de casi todos los fármacos más frecuentes, mayor en el caso de amilorida y oxcarbazepina. En relación con las nuevas señales de seguridad, el *Reporting Odds Ratio* (ROR) (IC 95%) fue estadísticamente significativa para: valsartán [7,7 (5,1-11,5)], olmesartán [7,3 (4,7-11,1)], amlodipino [3,4 (2,1-5,4)], pregabalina [2,5 (1,4-4,5)], irbesartán [18,6 (9,6-35,9)], paliperidona [2,7 (1,3-5,7)], ritonavir [2,4 (1,1-5,5)], atosibán [29,7 (8,6-102,2)], melfalán [9,7 (3,5-26,8)] y clozapina [4,4 (1,6-11,8)]. Estos principios activos no incluyen esta reacción en su ficha técnica y cumplen los criterios de la EMA para las señales de seguridad.

Conclusiones: Cada vez se notifican más casos de hiponatremia al SEFV-H. Esta puede ser grave y parece afectar con mayor frecuencia a mujeres mayores de 65 años que toman más de 1 medicamento. El tiempo de aparición varía y puede ser muy largo, por lo que la monitorización del paciente debe ser continua durante todo el tratamiento. Hidroclorotiazida es el fármaco con mayor número de casos notificados en nuestro medio. En términos de desproporción, los diuréticos encabezan la lista, seguidos de antiepilépticos como oxcarbazepina y eslicarbazepina. Se encontraron señales de seguridad para varios fármacos, más plausibles para pregabalina y paliperidona, por lo que se identifica una posible asociación entre estos fármacos y la hiponatremia/SIAD. Estas señales deben seguir estudiándose. Mientras tanto, los profesionales sanitarios deben prestar atención a esta posibilidad. La notificación de sospechas de reacciones adversas es esencial para comprender los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados.

© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Introduction

Hyponatraemia, defined as a plasma sodium concentration below 135 mEq/L, is the most common water–electrolyte disorder in the population.¹ Clinically, it presents with a series of neurological manifestations resulting from the production of cerebral oedema, the severity of which depends not only on sodium levels but also on the time of onset. Thus, if it is acute (onset <48 h), symptoms vary from headache and nausea in mild cases, to disorientation, cerebral herniation, coma and death. If it appears gradually (>48 h), the organism sets in motion a cerebral adaptation to the oedema that makes the symptoms subtle. Although apparently asymptomatic, it has a negative effect on cognitive function and gait stability, constituting a risk factor for osteoporosis, falls, fractures and hospital mortality even when the sodium deficit is moderate. In addition, excessively rapid correction of natraemia

in such cases may cause a potentially fatal osmotic demyelination syndrome.¹

Hyponatraemia is classified into hypovolaemic, euvolaemic and hypervolaemic, with differentiated aetiology and management. Among the causes of hyponatraemia are sodium losses; water gain greater than sodium gain characteristic of pathologies such as cirrhosis, heart failure, renal failure or pregnancy and some endocrine alterations such as hypothyroidism, glucocorticoid deficiency or, the most frequent cause, the syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD).^{1,2} In SIAD there is an abnormal production of antidiuretic hormone (ADH). In addition to various pathological conditions, this syndrome can be caused by drugs which, either stimulate ADH secretion or increase renal sensitivity to ADH.³ For some drugs this reaction is widely described, such as some antiepileptics, thiazides, benzodiazepines or antidepressants.^{1,3}

Knowing which drugs are most likely to cause hyponatraemia will allow early detection of its onset and prevention of its complications, as well as individualising the prescription of these drugs according to the patient's characteristics.

Objectives

The main objective is to identify potential new safety signals related to hyponatraemia. Secondary objectives are to analyse the cases of hyponatraemia reported to the Spanish Pharmacovigilance System for Medicines for Human Use (SEFV-H), its main characteristics, the drugs most involved and the evolution of the reporting of this adverse reaction over the studied years.

Methods

A disproportionality analysis of individual case safety reports (ICSR) was performed in the SEFV-H database to explore hyponatraemia and to identify potential new safety signals related to this adverse drug reaction (ADR).

Data source and study period

We used FEDRA, the Spanish Pharmacovigilance database, to identify all the hyponatremia cases reported from 1 January 2016 to 31 December 2020. FEDRA includes all ADRs reported to the SEFV-H by healthcare professionals since 1983. It also includes cases reported by the pharmaceutical industry and by citizens, since 2013. It includes both spontaneously reported cases (cases seen by health professionals during their usual clinical practice for which reporting is mandatory) and cases from observational studies. Reports are evaluated by qualified personnel at the Regional Pharmacovigilance Centres and coded according to international standards with the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).⁴ Medicines are coded using a national 'nomenclature' that codes each active ingredient and includes also the World Health Organisation's Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) system.

The database currently contains more than 490,000 spontaneous reports of suspected adverse drug reactions.

Cases identification

A case of hyponatraemia was considered if it included any of the adverse reactions listed in the Standardised MedDRA Query (SMQ) "Hyponatraemia/SIADH" (MedDRA v23.1). This SMQ includes the following Preferred Terms (PT): "Antidiuretic hormone abnormality", "Blood antidiuretic hormone abnormal",

"Blood antidiuretic hormone increased", "Blood sodium abnormal", "Blood sodium decreased", "Ectopic antidiuretic hormone secretion", "Hyponatraemia", "Hyponatraemic coma", "Hyponatraemic encephalopathy", "Hyponatraemic syndrome", "Hypoosmolar state", "Inappropriate antidiuretic hormone secretion", "Neonatal hyponatraemia", "Osmotic demyelination syndrome", "Rapid correction of hyponatraemia". All types of patients, without restriction by sex or age, were included in the descriptive study.

As an exploratory study, no specific drug was searched for, but all drugs involved were analysed.

Only valid spontaneous reports were included in the study, i.e. reports from research studies were not included, and duplicate cases were removed.

Data analysis

A descriptive study was carried out on the variables of interest: sex, age, adverse reactions, severity of reaction, suspected active ingredients and time to onset of the adverse reaction.

We performed a case/non-case study with a disproportionality analysis. Cases were all reports of "hyponatremia/SIADH". The non-cases used as controls included all other adverse drug reaction reports recorded in FEDRA for the same period. The case/non-case analysis calculated reporting odds ratios (RORs) and their 95% confidence intervals (CIs) as a measure of disproportionality between a drug and a particular adverse drug reaction. The ROR was calculated using a two by two table, $ROR = ad/cb$ (where a = exposed cases; b = exposed noncases; c = nonexposed cases; and d = nonexposed noncases). According to the European Medicines Agency recommendations, to generate a safety signal, the lower bound of the 95% CI of the ROR is required to be ≥ 1 and the number of individual cases to be ≥ 3 .

Thus, in order to identify possible signals, for the drugs involved in 3 or more cases with a lower bound of the 95% CI of the ROR ≥ 1 , a search was performed both in their summary of product characteristics (SPC) and in the literature to check whether hyponatraemia/SIAD is a known adverse reaction for the drug.

Results

During the study period, 108,660 spontaneous reports of ADRs were received by the SEFV-H. Six hundred and eighty-five of these reports described hyponatraemia or SIAD, of which 26 were eliminated as duplicates. Thus, 659 cases (0.6% of the total database) were finally included in the study. Interestingly, over the 5 years period studied, there was a 57% increase in the number of hyponatraemia reports received (Fig. 1).

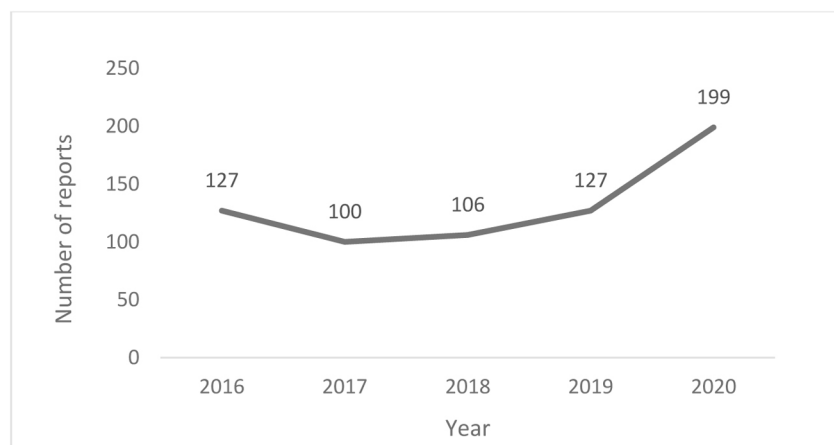


Fig. 1. Trend of hyponatremia/SIAD (SMQ) annual reports throughout the study period (2016–2020).

The main characteristics of the cases identified are presented in Table 1. Most of the reported cases came from hospitals and were reported by physicians. Most of the patients were women (420; 63.7%) and older than 65 years (474; 71.9%) with ages between 0 and 102 years [median: 77; IQR (85–64)]. Most of the cases were serious (614; 93%); more than half required hospital admission (356; 54%) and 14 patients died (2.1%). Notably, in the case of infants, children and adolescents, all cases were considered serious.

The time to onset ranged from 1 to 7030 days (median, 79 days) and approximately 70% of the total occurred within the first year. Five hundred and forty-six patients (82.9%) showed complete recovery after the withdrawal of the suspected medicine.

The total number of drugs taken by an individual patient varies between 1 and 30 (median: 3), with most of the patients taking more than 1 (475; 72.1%). The most common reasons for taking the drugs were hypertension, followed by depression, epilepsy/seizures and heart failure.

Information on the patient's medical history was scarce, with only 207 (31%) cases providing this information, but the five most frequently encountered comorbidities were hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, atrial fibrillation and depression.

Drugs involved

Of 2508 drugs included in the reports, 1257 were considered suspected of causing hyponatraemia (individually or by interaction with others). Almost all of the suspected drugs were from the cardiovascular system, followed by the nervous system (Table 1). More specifically, the most commonly reported pharmacological group were diuretics, overall hydrochlorothiazide, which is the most frequent drug, included in more than 25% of the cases. We found a statistically significant disproportionate reporting of “hyponatremia/SIADH” for all active substances most frequently reported, except for ramipril and sacubitril (Table 2). The highest disproportion was found for amiloride [ROR (95% CI): 106.0 (59.2–190.1)], a potassium-sparing diuretic, followed by oxcarbazepine [ROR (95% CI): 81.3 (55.0–120.2)].

With regard to new safety signals, valsartan, olmesartan, amlodipine, pregabalin, irbesartan, paliperidone, ritonavir, atosiban, melphalan and clozapine do not include this reaction on their SPC and comply with the EMA recommendations for a safety signals (Table 3).

In fatal cases, antineoplastic and immunosuppressive agents were the most common pharmacological groups involved (six cases), with the most common indication being neoplastic processes (Table 4). Most of these are complex cases in which the underlying pathology or other complications appear to have been the cause of death.

Discussion

Cases description

The number of hyponatraemia cases reported to SEFV-H has remained relatively stable between 2016 and 2018, experiencing a notable increase especially since 2019. The increase in the prescription of certain SARS-CoV-2 drugs does not seem to explain this finding, nor is it justified by an increase in the reporting of ADR during the pandemic, which overall decreased by 17% compared to 2019.⁵ Nor have we found any security alerts or news that could have driven this increase. However, some studies that showed that patients with COVID-19 presented more often with hyponatremia on admission to an emergency department compared to controls.⁶ Hyponatremia seems to be related with the pneumonia this patient

Table 1
Characteristics of drug-induced hyponatraemia case reports (SEFV-H, 2016–2020).

Characteristics	Cases (n = 659)
Origin of reports, n (%)[*]	
Hospital	453 (68.7)
Out-of-hospital	69 (10.5)
Unknown	181 (27.5)
Sex, n (%)	
Female	420 (63.7)
Male	232 (35.2)
Unknown	7 (1.1)
Age (years), median [range]	77 [0–102]
Age groups, n (%)	
Newborns (0–27 days)	5 (0.8)
Infants (28 days–23 months)	6 (0.9)
Children (2 years–11 years)	7 (1.1)
Adolescents (12–17 years)	4 (0.6)
Adults (18–65 years)	150 (22.8)
>65 years	474 (71.9)
Unknown	13 (2.0)
Seriousness, n (%)	
Non-serious	45 (7)
Serious	614 (93)
Requiring admission	356 (54.0)
Medically significant	170 (25.8)
Life-threatening	42 (6.3)
Prolonged hospitalization	32 (4.9)
Fatal	14 (2.1)
Outcome, n (%)	
Recovered/recovering	546 (82.9)
Recovered with sequelae	6 (0.9)
Not recovered	26 (3.9)
Fatal	14 (2.1)
Unknown	67 (10.2)
Number of drugs, median [range]	3 [1–30]
Number of drug, n (%)	
1	184 (27.9)
2–4	309 (46.9)
5–10	128 (19.4)
>10	38 (5.8)
Type of suspected drugs (1st ATC level)	
Cardiovascular system	578 (46.0)
Nervous system	381 (30.3)
Antineoplastic/immunomodulating agents	77 (6.1)
Alimentary tract/metabolism	72 (5.7)
Antiinfectives (systemics)	66 (5.3)
Hormones (excl. sex hormones and insulins)	24 (1.9)
Musculo-skeletal system	15 (1.2)
Blood and blood forming organs	15 (1.2)
Genito urinary system/sex hormones	12 (1.0)
Various	6 (0.5)
Antiparasitics/insecticides/repellents	5 (0.4)
Sensory organs	5 (0.4)
Respiratory system	1 (0.1)
Time to onset (months)	
≤0.5	235 (28.4)
0.5–1	94 (11.3)
1–3	98 (11.8)
3–12	165 (19.9)
>12	237 (28.6)
Personal medical history[*], n (%)	
Hypertension	69 (8.3)
Dyslipidemia	32 (3.8)
Diabetes mellitus	30 (3.6)
Atrial fibrillation	21 (2.5)
Depression	17 (2.0)
Chronic kidney disease (CKD)	14 (1.7)
Hypothyroidism	12 (1.4)
Osteoporosis	11 (1.3)
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	10 (1.2)
Obesity	8 (1.0)
Hyponatremia	8 (1.0)

^{*} The same case can have simultaneously more than one origin or more than one condition.

Table 2
Pharmacological groups most frequently involved ($\geq 10\%$ of the cases) in hyponatremia reported to the SEFV-H and their reporting odds ratios (2016–2020).

Pharmacological groups	Cases involved n = 659	ROR (95% CI)	ADR in SPC
Diuretics, n (%)		380 (57.7)	
<i>Thiazides, 226 (34.3%)</i>			
Hydrochlorothiazide	185 (28.1)	42.8 (35.8–51.3)	Yes
Chlorthalidone	22 (3.3)	67.5 (40.8–111.6)	Yes
Indapamide	19 (2.9)	45.9 (27.4–76.8)	Yes
<i>Loop diuretics, 95 (14.4%)</i>			
Furosemide	72 (10.9)	39.8 (30.6–51.8)	Yes
Torsemide	23 (3.5)	58.5 (36.1–94.8)	Yes
<i>Potassium-sparing, 59 (9.0%)</i>			
Spironolactone	34 (5.2)	30.8 (21.3–44.6)	Yes
Amiloride	20 (3.0)	106.0 (59.2–190.1)	Yes
Eplerenone	4 (0.6)	15.4 (5.5–43.2)	Yes
Antidepressants, n (%)		165 (25.0)	
<i>SSRIs, 88 (13.4%)</i>			
Sertraline	35 (5.3)	14.4 (10.2–20.3)	Yes
Escitalopram	18 (2.7)	8.7 (5.7–13.2)	Yes
Paroxetine	13 (2.0)	5.9 (3.4–10.5)	Yes
Citalopram	13 (2.0)	13.0 (7.4–23.0)	Yes
Fluoxetine	8 (1.2)	10.5 (5.9–19.0)	Yes
<i>Non SSRIs, 77 (11.7%)</i>			
Mirtazapine	15 (2.3)	7.8 (4.8–12.6)	Yes
Venlafaxine	14 (2.1)	9.3 (5.6–15.5)	Yes
Duloxetine	12 (1.8)	4.7 (2.6–8.4)	Yes
Trazodone	11 (1.7)	3.9 (2.1–7.0)	Yes
Vortioxetine	5 (0.8)	2.6 (1.1–5.8)	Yes
Desvenlafaxine	8 (1.2)	7.0 (3.6–13.7)	Yes
Amitriptyline	5 (0.8)	3.8 (1.9–7.8)	Yes
Clomipramine	3 (0.5)	10.8 (3.3–34.8)	Yes
Drugs acting on renin angiotensin system, n (%)		158 (24.0)	
<i>ARB, 104 (15.8%)</i>			
Losartan	28 (4.2)	21.3 (14.3–31.9)	Yes
Valsartan	26 (3.9)	7.7 (5.1–11.5)*	No
Olmesartan	23 (3.5)	7.3 (4.7–11.1)*	No
Candesartan	12 (1.8)	18.6 (10.2–34.1)	Yes
Irbesartan	10 (1.5)	18.6 (9.6–35.9)*	No
Telmisartan	5 (0.8)	7.2 (2.9–17.7)	Yes
<i>ACEi, 50 (7.6%)</i>			
Enalapril	35 (5.3)	4.3 (3.1–6.0)	Yes
Lisinopril	6 (0.9)	6.4 (2.8–14.6)	Yes
Ramipril	4 (0.6)	1.3 (0.5–6.6)	Yes
Perindopril	3 (0.5)	8.6 (2.8–27.6)	Yes
<i>Renin neprilysin inhibitors, 4 (0.6%)</i>			
Sacubitril	3 (0.5)	1.9 (0.6–5.9)	Yes
Antiepileptic drugs, n (%)		133 (20.2)	
Oxcarbazepine	37 (5.6)	81.3 (55.0–120.2)	Yes
Eslicarbazepine	34 (5.2)	40.0 (27.4–58.3)	Yes
Carbamazepine	21 (3.2)	24.5 (15.4–39.0)	Yes
Pregabalin	12 (1.8)	2.5 (1.4–4.5)*	No
Valproate	9 (1.4)	4.2 (2.2–7.9)	Yes
Levetiracetam	7 (1.1)	3.2 (1.6–6.4)	Yes
Gabapentin	7 (1.1)	3.3 (1.6–7.0)	Yes

ADR: adverse drug reaction; SPC: summary of product characteristics; ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB: angiotensin II receptor blockers; NA: not applicable; SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors; ROR: reporting odds ratio; CI: confidence interval.

* Safety signals (lower limit 95% CI ROR ≥ 1 ; $n \geq 3$; ADR not included in SPC).

suffered, but this is only an hypothesis. Only five of the cases in our study had information that the patient was suspected of having COVID-19, but this could explain the observed increase.

Almost 90% of the cases for which this information was available were reported by physicians and comes from the hospital, which can be explained by the severity of the reported cases. Citizen participation in hyponatraemia reporting is low (5%); the diagnosis of hyponatraemia requires analytical determinations and, moreover, citizens generally report less than health professionals in our country.

The ratio of drug-related hyponatraemia cases is higher in women (1.8:1), with a median age of 77 years, similar to data published in prospective studies of hyponatremia.^{7,8} Female sex has not been shown to be an independent risk factor for the development of drug-induced hyponatraemia, at least in a cross-over study with antidepressants⁹; the possibility that lower body mass index may act as a confounding factor has been described, but a higher prescription of hyponatraemia-causing drugs in women has been shown and could be the explanation. This is the case with thiazides and with antidepressants.¹⁰ In addition, older patients were most

Table 3

Disproportionate analysis of drugs reported within three or more cases, for which hyponatremia/syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD) is not included in its summary of product characteristics (SPC) (SEFV-H, 2016–2020).

Drug	No. of cases, n (%) (total n = 659)	ROR (95% CI)	Drug	No. of cases, n (%) (total n = 659)	ROR (95% CI)
Valsartan	26 (3.9)	7.7 (5.1–11.5)*	Dexamethasone	6 (0.9)	1.3 (0.6–2.9)
Olmesartan	23 (3.5)	7.3 (4.7–11.1)*	Ibrutinib	5 (0.8)	1.8 (0.8–4.4)
Amlodipine	18 (2.7)	3.4 (2.1–5.4)*	Acetaminophen	5 (0.8)	0.3 (0.1–0.6)
Pregabalin	12 (1.8)	2.5 (1.4–4.5)*	Melphalan	4 (0.6)	9.7 (3.5–26.8)*
Irbesartan	10 (1.5)	18.6 (9.6–35.9)*	Clozapine	4 (0.6)	4.4 (1.6–11.8)*
Tramadol	9 (1.4)	0.8 (0.5–1.5)	Risperidone	4 (0.6)	1.8 (0.7–4.7)
Paliperidone	7 (1.1)	2.7 (1.3–5.7)*	Hydroxychloroquine	4 (0.6)	1.5 (0.6–4.1)
Prednisone	7 (1.1)	1.2 (0.8–2.5)	Denosumab	4 (0.6)	0.6 (0.2–1.7)
Ritonavir	6 (0.9)	2.4 (1.1–5.5)*	Atosiban	3 (0.5)	29.7 (8.6–102.2)*

* Safety signals.

Table 4

Characteristics of fatal cases.

Sex/age (years)	Suspected drugs	Indication/relevant medical history	Other adverse reactions
M/18	Desmopressin	Diabetes insipidus/cancer, delayed puberty, migraine	Respiratory tract infection
F/54	Idelalisib	Chronic lymphocytic leukemia/diarrhea	Disseminated TB
F/56	Emtricitabine, tenofovir	unk/Hep. B, HZ, HIV, TB	Sepsis, neurological decompensation, urinary tract inflammation, treatment noncompliance
M/67	Amlodipine, furosemide acetazolamide, dexamethasone, mannitol	Squamous cell carcinoma/surgery	Blood pressure fluctuation, hyperglycaemia, lymphoedema
F/72	Alprazolam, amitriptyline, asenapine, fluoxetine, maprotiline, mirtazapine, vortioxetine	Depression/NMS	Aspiration, abnormal breathing, embolic stroke, decreased level of consciousness, cardiac arrest, seizures
M/75	Isotonic electrolyte solution, albumin, amiodarone, cisatracurium, enoxaparin, fentanyl, hydrocortisone, insulin, magnesium, methotrexate, midazolam, omeprazole, furosemide, paracetamol, propofol, insulin	unk/AF, COVID-19 pneumonia, hypertension, hypoalbuminemia, T2DM	Klebsiella infection, cyanosis, hypoxia, hypokalaemia
F/78	Dronedarone	unk/AF, aortic insufficiency, dyslipidemia, hypertension, hypothyroidism	Hepatic encephalopathy, acute hepatic failure, haematemesis, ascites, asthenia, jaundice, chromaturia
F/78	Nivolumab	unk/unk	Hepatitis
M/79	Enzalutamide	Castration-resistant prostate cancer/hypertension, smoker	Respiratory failure, pneumonia, confusional state, slowness of movement
F/80	Ruxolitinib	Myelofibrosis/polycythemia vera (1999), splenomegaly (2016)	Behavioural disorder, decreased blood pressure, E. coli infection, decreased hb, conversion disorder, encephalitis
M/82	Lenalidomide	Multiple myeloma/T2DM	Hypoglycaemia, hypokalaemia, partial responder to therapy
M/86	Abiraterone	Metastatic prostate cancer/obesity, oedema	Cardiorespiratory arrest, AF, ascites, peripheral oedema, dyspnoea, oedema, rales, disorientation, disorientation
F/92	Furosemide, losartan, spironolactone, chlorthalidone	Heart failure, hypertension/unk	Dehydration
M/unk	Cyanocobalamin, pyridoxine, thiamine, levothyroxine, folic acid, progesterone	Pain management, Hypothyroidism/unk	Neonatal cardio-respiratory arrest, neonatal encephalopathy, acute renal injury, adrenal haemorrhage, pneumonia, tonic-clonic crisis, coagulopathy, metabolic acidosis, hyperglycaemia, skin laceration, hypothermia, congenital gallbladder abnormality, congenital hepatomegaly, congenital renal impairment, erythema, umbilical cord haemorrhage, medical device-related infection

AF: atrial fibrillation; F: female; M: male; Hep. B: hepatitis B; HZ: Herpes Zóster; HIV: human immunodeficiency virus; TB: tuberculosis; NMS: neuroleptic malignant syndrome; T2DM: diabetes mellitus type 2; unk: unknown.

frequently involved (72%). The impaired water-excretory capacity, higher sensitivity to osmotic stimuli, hormones impact in osmotic regulation have been proposed as risk factors presents in this age group.¹⁰ A higher number of drugs, with the more risk of drug-drug interactions increases the risk of suffering an ADR.

The most frequently reported comorbidities were: hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, atrial fibrillation, depression, chronic kidney disease, hypothyroidism and hyponatraemia. There is no known association between hyponatraemia and personal history of hypertension, heart failure and chronic kidney disease,

it therefore seems more likely that the development of hyponatraemia in this type of patient is caused by medication, as the most frequently implicated pharmacological groups in this study and described in the literature are diuretics.^{8,10} However, a personal history of hyponatraemia and diabetes mellitus does increase the risk of ADR.

The high frequency of serious cases is not rare, due to the characteristics of the reaction. In 444 (67.3%) patients, the reaction required hospitalisation or was life-threatening or fatal. Although pharmacovigilance regulations in Spain call for the reporting of

any suspected ADR, reporting is encouraged especially for serious cases. On the other hand, hyponatraemia, when symptomatic, is a life-threatening medical emergency, which also explains why most of the cases identified and reported are serious. Fourteen cases were fatal, for patients between 18 and 92 years old, with a male/female ratio of 1. The pharmacological group most implicated in these cases was antineoplastic and immunosuppressive agents, the most frequent indication being neoplastic processes. These agents can cause hyponatraemia by a multifactorial mechanism, which includes both SIAD and urinary sodium loss as a consequence of the nephrotoxicity inherent to many of them. Hyponatraemia due to cancer is not uncommon and is associated with a poor prognosis. Heart failure, lung disease and infections are some of the causes that, along with medication, can trigger the condition in these fatal cases. Whether patients died as a result of hyponatraemia or with hyponatraemia is difficult to answer. Of the 14 fatal cases presented here, only in one case was death related to vortioxetine-associated hyponatraemia; in the remaining cases hyponatraemia could be a complication of the pathology from which the patients died.

The time to onset of hyponatremia varies and can be very long, so monitoring should be extended over the entire prescribed period of the drug. The development of hyponatraemia cannot be ruled out even after years of treatment.

Drugs involved and signal identification

The most commonly implicated drugs were diuretics and antidepressants, followed by agents acting on the renin-angiotensin system, as expected and as described in previous studies.^{8,11} Individually, the drug most frequently reported to be associated with hyponatraemia was hydrochlorothiazide. Thiazides are diuretics that act on the Na-Cl cotransporter, inhibiting sodium reabsorption in the distal tubule, being responsible for one in four admissions for hyponatraemia, especially during the first month of starting treatment.^{3,11} Hydrochlorothiazide is followed in decreasing order of frequency by furosemide, oxcarbazepine, enalapril and sertraline. Taking into account the disproportionality in reporting, the drug with the highest ROR is amiloride [ROR (95% CI): 106.0 (59.2–190.1)], a potassium-sparing diuretic, followed by oxcarbazepine [ROR (95% CI): 81.3 (55.0–120.2)]. This means that hyponatraemia is reported 106 times more with amiloride than with any other drug in this database; 80 times more with oxcarbazepine.

The disproportionality analyses show signals of disproportionate reporting between hyponatraemia/SIAD and valsartan, olmesartan, and irbesartan (angiotensin II receptor blockers); amlodipine (calcium channel blocker); pregabalin (gamma-aminobutyric acid analogue); paliperidone and clozapine (antipsychotics); ritonavir (antiviral); melphalan (antineoplastic) and atosiban (oxytocin antagonist) exposure. Without claiming to be exhaustive, as each new safety signal must be analysed in depth and on a case-by-base basis, some aspects of the identified drugs are highlighted. Although an association has been described between treatment with angiotensin II receptor blockers (ARBs) and the risk of admission for hyponatremia, no scientific literature has been found to support the finding of hyponatraemia as a possible adverse effect of treatment with this drug alone, but in combination with thiazides.¹² In the majority of cases in this study, the ARBs were used in combination with other hyponatremic drugs, most commonly diuretics. The same happens with amlodipine, a calcium channel blocker, which in almost all cases found was combined with a diuretic, hydrochlorothiazide in most cases, even when two cases have been found in the literature.^{13,14} The common use of this group of drugs together could lead to a co-prescription bias or even a competition bias,

since diuretics are often associated with hyponatremia.¹⁵ Pregabalin is an antiepileptic that exerts its action by binding to the $\alpha 2\text{-}\delta$ protein of voltage-dependent calcium channels in the CNS. Although the mechanism by which it occurs is unknown, there have been cases of pregabalin-induced SIAD published in recent years.^{16–20} Paliperidone and clozapine are antipsychotics. Other antipsychotics have been associated with hyponatraemia. Several mechanisms have been postulated: involvement of D2 receptors, ADH stimulation, or a serotonergic.²¹ Several cases have also been published.^{22–26}

With regard to ritonavir, hyponatraemia can be a complication of treatment with some antiretroviral therapies. Cases should be analysed in detail on a case-by-case basis, as ritonavir is always administered with other drugs as an enhancer (due to its potent inhibitory activity on cytochrome P450 enzymes).²⁷

In the case of atosiban, a synthetic peptide that acts as a competitive antagonist of human oxytocin receptors, it is indicated to delay imminent preterm labour in adult pregnant women. Hyponatraemia is not known or expected for this drug but, in 2013, the Spanish Medicines Agency warned about a contamination of atosiban batches with desmopressin, which could explain the reported cases.²⁸ The cases presented here were reported after this alert, but we cannot rule out other contamination (we have not heard of it) or reporting due to notoriety bias (bias that occurs when healthcare professionals increase their reporting of an adverse reaction after news or warnings about it are published).

Melphalan is an antineoplastic drug. Although some case reports have been found in the literature,²⁹ hyponatraemia can occur as a result of cancer or other cancer treatments. Establishing an association with the drug is challenging.

Further studies would be necessary in order to assess this signal for one of each drug here identify. Also, the involvement of several drugs, leading to interactions, cannot be ruled out; even quality defects, as in the case of atosiban.

Although known, drug-induced hyponatraemia often goes unnoticed by physicians because they do not consider the drug in the differential diagnosis. In addition, after the marketing of medicines, some reactions are unknown. This reinforces the importance of suspecting hyponatraemia as an adverse drug reaction and reporting it to SEFV-H. Identifying the drug as a risk factor would prevent or minimise the severity of this adverse reaction. The seriousness of this reaction and the difficulty involved in its treatment make its knowledge and prevention of the disease of utmost interest.

The main limitation of this study is that, due to underreporting, pharmacovigilance databases cannot capture all ADRs that have occurred. This, together with the lack of data on the consumption of the drug in question, makes it impossible to accurately estimate the real incidence of reported ADRs and, consequently, to compare drugs or to have an idea of the real impact on users of each medicine. Furthermore, the number of cases reported to the database largely relies on a series of factors, such as the involved medication (commercialization time, use in the clinical setting, current knowledge on the drug and so forth), and the reporting person's profile (available time, knowledge, expertise, and degree of commitment with routine pharmacovigilance activities, etc.). As the reported data are based on suspicions, further studies may be needed to confirm some of the conclusions drawn.

Despite those limitations, pharmacovigilance systems provide essential information to identify potential new risks associated with the use of medicines. In addition, disproportionality measures in pharmacovigilance databases for new drug-ADR associations have been shown to provide an indication of the direction and magnitude of the risk of an ADR.³⁰

Conclusions

The number of reports of drug-associated hyponatraemia in Spain has doubled between 2017 and 2020. Most of the cases come from the hospital setting and have been reported by physicians. The patient profile most frequently involved is a woman over 65 years of age taking two or more drugs. Almost all reported hyponatraemias are serious, although most are reversible. The time to onset of drug-induced hyponatraemia varies and can be very long, so patient monitoring should be continuous throughout treatment. The pharmacological groups with the most reported cases are diuretics, antidepressants, renin–angiotensin system inhibitors and anti-epileptic drugs. Hydrochlorothiazide is the drug with the highest number of reported cases of hyponatraemia in our setting, which is consistent with what was previously known. In terms of disproportionate reporting, diuretics leads also the list, followed by some antiepileptics (oxcarbazepine, eslicarbazepine). Safety signals were found for several drugs, more plausibly for pregabalin and paliperidone, thus a possible association between these drugs and hyponatraemia/SIAD is identified. This signal must be further studied, including a qualitative analysis of the ICSR involved. Healthcare professionals should pay attention to this possibility. The reporting of suspected ADRs is essential to understand the risks associated with medicines once they are on the market.

Ethical considerations and statements

The authors have followed the ethical guidelines for publication; the study was approved by the Clinical Research Ethics Committee (CEIC) of the Valladolid East Health Area on January, 2022 (PI 22-2548).

FEDRA is the Spanish Pharmacovigilance System of Human Medicines (SEFVH) database and is managed by the Spanish Medicines and Health Products Agency (AEMPS). The information comes from a variety of sources, and the probability that the suspected adverse effect is drug-related is not the same in all cases. The discussion and conclusions of this study are the authors' responsibility and do not represent the opinion of the SEFV-H or the AEMPS.

Funding

The authors declare that they have not received any funding for this work.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank healthcare professionals for their collaboration with the Spanish Pharmacovigilance System for Medicinal Products for Human Use (SEFV-H) with the reporting of suspected adverse drug reactions.













References

- Rondon-Berrios H, Agaba EI, Tzamaloukas AH. Hyponatremia: pathophysiology, classification, manifestations and management. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:2153–65, <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-014-0839-2>.
- Warren AM, Grossmann M, Christ-Crain M, Russell N. Syndrome of inappropriate antidiuresis: from pathophysiology to management. *Endocr Rev*. 2023;44:819–61, <http://dx.doi.org/10.1210/edrv/bnad010>.
- Kim G-H. Pathophysiology of drug-induced hyponatremia. *J Clin Med*. 2022;11:5810, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11195810>.
- Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf*. 1999;20:109–17, <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-199920020-00002>.
- The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS). Annual Report of the Spanish Pharmacovigilance System for Medicinal Products for Human Use (SEFV-H) - 2020 [Informe Anual del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) - 2020] https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/resumen_actividad_SEFVH-2020.pdf
- Atila C, Sailer CO, Bassetti S, Tschudin-Sutter S, Bingisser R, Siegemund M, et al. Prevalence and outcome of dysnatremia in patients with COVID-19 compared to controls. *Eur J Endocrinol*. 2021;184:409–18, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-20-1374>.
- Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, Schuetz P, Arici B, Bally M, et al. Symptoms and characteristics of individuals with profound hyponatremia: a prospective multicenter observational study. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:470–5, <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.13325>.
- Ramírez E, Rodríguez A, Queiruga J, García I, Díaz L, Martínez L, et al. Severe hyponatremia is often drug induced: 10-year results of a prospective pharmacovigilance program. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106:1362–79, <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.1562>.
- Mannesse CK, Jansen PAF, Van Marum RJ, Sival RC, Kok RM, Haffmans PMJ, et al. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: a cross-sectional study. *Maturitas*. 2013;76:357–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.08.010>.
- Tasdemir V, Oguz AK, Sayin I, Ergun I. Hyponatremia in the outpatient setting: clinical characteristics, risk factors, and outcome. *Int Urol Nephrol*. 2015;47:1977–83, <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-015-1134-6>.
- Mannheimer B, Bergh CF, Falhammar H, Calissendorff J, Skov J, Lindh JD. Association between newly initiated thiazide diuretics and hospitalization due to hyponatremia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77:1049–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-020-03086-6>.
- Holloman LN, Kolade VO, Zapko DR, Youngblood LB. Reversible stroke-like symptoms with severe hyponatremia. *Tenn Med J Tenn Med Assoc*. 2013;106:35–7.
- Tun TZ, Nuam CS, Fernando D. Amlodipine induced hyponatremia. *Clin Med*. 2022;22:41, <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.22-4-s41>.
- Malaterre HR, Kallee K, Daver LM. Hyponatremia and amlodipine therapy. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1999;13:171–2, <http://dx.doi.org/10.1023/a:1007708831545>.
- Cutroneo PM, Sartori D, Tuccori M, Crisafulli S, Battini V, Carnovale C, et al. Conducting and interpreting disproportionality analyses derived from spontaneous reporting systems. *Front Drug Saf Regul*. 2024;3, <http://dx.doi.org/10.3389/fdsfr.2023.1323057>, 1323057.
- Blum A, Simsolo C, Tatour I. Hyponatremia and confusion caused by pregabalin. *Isr Med Assoc J*. 2009;11:699–700.
- Haddad F, Jammal M, Chehwane D, Abi Saleh R, Koussa S. Trouble de la marche révélant un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique associé à la prégabaline. *Rev Médecine Interne*. 2012;33:e49–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2012.08.013>.
- Jung YJ, Lee D-Y, Kim HW, Park HS, Kim B. A case report of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone induced by pregabalin. *Electrolyte Blood Press*. 2016;14:31–4, <http://dx.doi.org/10.5049/EBP.2016142.31>.
- Shepshelovich D, Schechter A, Calvarysky B, Diker-Cohen T, Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A. Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:1801–7, <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13256>.
- Metwali H, Hasan H, Yousuf M. Pregabalin induced syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone (SIADH) secretion: a case report. *J Basic Clin Pharm*. 2019;10:45–8.
- Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PAF, Van Marum RJ, Egberts TCG. Antipsychotic-induced hyponatremia: a systematic review of the published evidence. *Drug Saf*. 2010;33:101–14, <http://dx.doi.org/10.2165/11319070-00000000-00000>.
- Kaur J, Kumar D, Alfishawy M, Lopez R, Sachmechi I. Paliperidone inducing concomitantly syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, neuroleptic malignant syndrome, and rhabdomyolysis. *Case Rep Crit Care*. 2016;2016, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2587963>, 2587963.
- Tibrewal P, Dhillon R, Sharma J, Bastiampillai T. Paliperidone-induced hyponatremia. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2017;19, <http://dx.doi.org/10.4088/PCC.16I02088>, 16I02088.
- Isaacs AN, Eaves SM, Ott CA. Hyponatremia associated with once-monthly paliperidone palmitate use. *Ann Pharmacother*. 2017;51:817–8, <http://dx.doi.org/10.1177/1060028017708324>.
- Monden MA, van der Vorst H, Martens LP, van der Wolk HJMA. The syndrome of inappropriate diuretic hormone secretion (SIADH) ending lethal during the use of paliperidone and lamotrigine. *Tijdschr Voor Psychiatr*. 2018;60:848–51.
- Mazhar F, Carnovale C, Haider N, Ahmed R, Taha M. Paliperidone-associated hyponatremia: report of a fatal case with analysis of cases reported in the literature and to the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40:202–5, <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0000000000001180>.
- Roberts MTM, Aliyu SH. Hyponatremia associated with lopinavir–ritonavir? *Int J Infect Dis*. 2007;11:83–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2005.11.002>.

28. The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)]. Precautionary immobilisation of all lots of Atosiban Normon [Inmovilización cautelar de todos los lotes de Atosiban Normon]. https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2013/nimuh_fv_24-2013-atosiban/.
29. Greenbaum-Lefkoe B, Rosenstock JG, Belasco JB, Rohrbaugh TM, Meadows AT. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. A complication of high-dose intravenous melphalan. *Cancer*. 1985;55:44–6, [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19850101\)55:1<44::aid-cnrcr2820550107>3.0.co;2-b](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19850101)55:1<44::aid-cnrcr2820550107>3.0.co;2-b).
30. Maciá-Martínez M-A, De Abajo FJ, Roberts G, Slattery J, Thakrar B, Wisniewski AFZ. An empirical approach to explore the relationship between measures of disproportionate reporting and relative risks from analytical studies. *Drug Saf*. 2016;39:29–43, <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-015-0351-3>.

Aizpurua-Arruti X, Benrimoj SCI, Goyenechea E, Isla A, Oñatibia-Astibia A, Malet-Larrea A, Gastelurrutia MÁ, Cuevas O, Rodríguez-Castejón J, Domingo-Echaburu S, Solinís MÁ, García M, Del Pozo-Rodríguez A. Outcomes of Community Pharmacy Interventions on Patients with Medicines Under Additional Monitoring. *Integr Pharm Res Pract.* 2024;13:115-125. doi: 10.2147/IPRP.S466129

Outcomes of Community Pharmacy Interventions on Patients with Medicines Under Additional Monitoring

Xabier Aizpurua-Arruti ^{1,2}, Shalom Charlie I Benrimoj ³, Estibaliz Goyenechea ¹, Arantxa Isla ^{2,4}, Ainhoa Oñatibia-Astibia ¹, Amaia Malet-Larrea ¹, Miguel Ángel Gastelurrutia ^{1,3}, Olatz Cuevas¹, Julen Rodríguez-Castejón ^{2,4}, Saioa Domingo-Echaburu ⁵, María Ángeles Solinís ^{2,4}, Montserrat García ⁶, Ana del Pozo-Rodríguez ^{2,4}

¹Official Pharmacist Association of Gipuzkoa, Donostia / San Sebastián, Spain; ²Pharmacy Practice Research Group, PharmaNanoGene Group, Faculty of Pharmacy, University of the Basque Country UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, Spain; ³Pharmaceutical Care Research Group, Faculty of Pharmacy, University of Granada, Granada, Spain; ⁴Bioaraba, Microbiology, Infectious Disease, Antimicrobial Agents, and Gene Therapy, Vitoria-Gasteiz, Spain; ⁵Osakidetza Basque Health Service, Debagoiena Integrated Health Organisation, Pharmacy Service, Arrasate, Spain; ⁶Basque Country Pharmacovigilance Unit, Osakidetza Basque Health Service, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, Spain

Correspondence: Ana del Pozo-Rodríguez, Pharmacy Practice Research Group, PharmaNanoGene Group, Faculty of Pharmacy, University of the Basque Country UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, Spain, Email ana.delpozo@ehu.eus

Purpose: Additional monitoring (AM) medicines include (i) medicines containing a new active substance; (ii) biological medicines; (iii) medicines with conditional approval or authorized in special situations; (iv) medicines which require further studies; (v) medicines that have specific requirements regarding the reporting of suspected adverse drug reactions (ADRs). When AM medicines are marketed, their most common ADRs are known, but safety information is limited because relatively rare ADRs are often not detected in clinical trials. Their AM status warrants real-world studies to identify other safety issues; however, such studies are lacking. Correct use and adherence to dosage regimen by patients are key factors for the evaluation of the safety and efficacy of medicines. The objective of this work was assessing the impact on safety, adherence, use and knowledge (U&K) about medicines and patient's quality of life (QOL), of community pharmacist (CP)-led interventions in a new service focused on AM medicines targeted at three prevalent chronic diseases: diabetes mellitus type 2, chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease.

Patients and Methods: A prospective interventional cohort study was conducted with a 6-month follow-up in 27 community pharmacies (145 patients). Safety, adherence to treatment, patient U&K and QOL were assessed at follow-up visits (months 0, 3 and 6).

Results: The number of detected ADRs was 163 with 41 patients referred to the doctor. At baseline, 24.1% of the patients were non-adherent, mainly due to unintentional causes. After six months and 130 interventions by CPs on adherence, a significant reduction to lower than 5.8% was achieved. The inadequate U&K of medicines also decreased, from 47.6% to 7.9% after 182 interventions. Also, the patient's QOL improved.

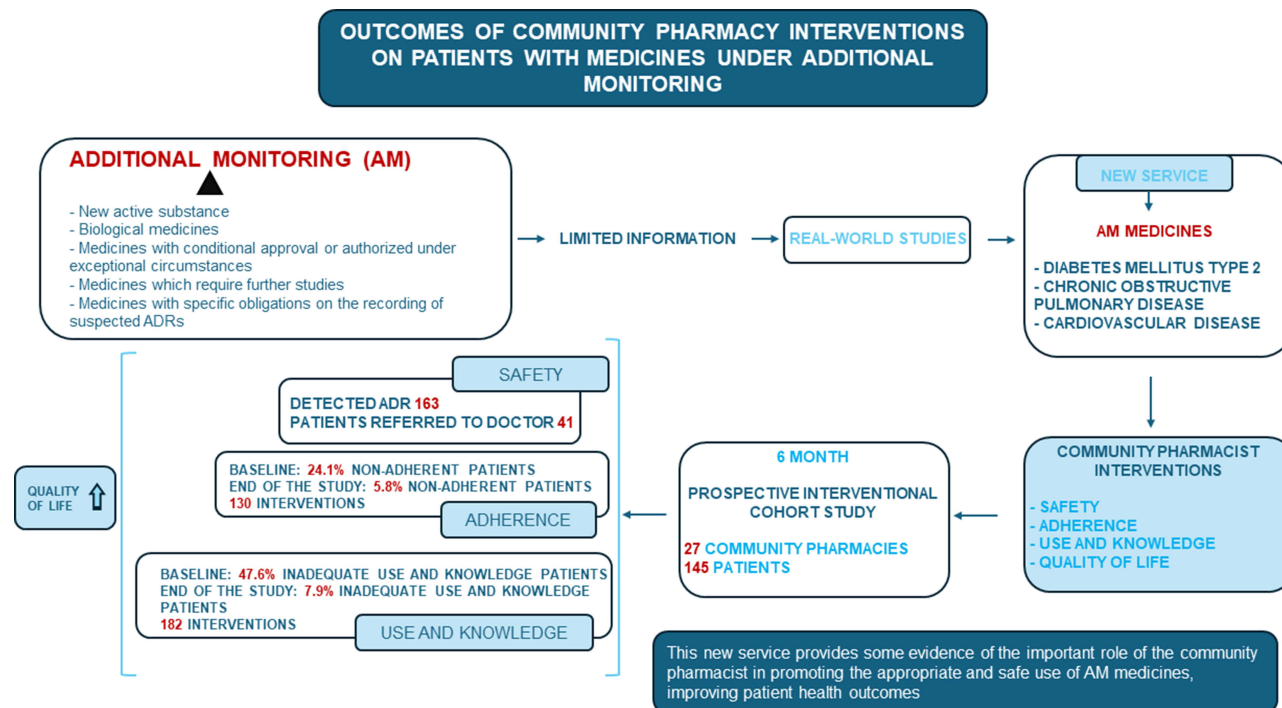
Conclusion: A new patient-centered pharmacy service provides some evidence on the important role of CP in assisting the proper and safe use of AM medicines, improving patient health outcomes.

Keywords: community pharmacy, medicines under additional monitoring, safety, adherence, use and knowledge, pharmaceutical care

Introduction

The concept of additional monitoring (AM) of medicines was introduced as part of the pharmacovigilance legislation by the European Union (EU) in 2010 and came into effect in July 2012.¹ AM medicines include² (i) medicines that contain a new active substance; (ii) biological medicines, such as vaccines or plasma-derived medicines; (iii) medicines with a conditional approval or medicines authorized under exceptional circumstances; (iv) medicines for which further studies are needed; (v) medicines authorized with specific obligations on the recording of suspected adverse drug reactions (ADRs). A black inverted triangle (▼) identifies AM medicines in the summary of product specifications and prospectus.

Graphical Abstract



In a similar way, the Black Triangle Scheme is used in Australia³ and UK.⁴ These strategies enable prompt identification by patients and healthcare professionals.^{5,6} When medicines under AM are marketed, their most common ADRs have been previously identified in clinical trials, but information about their safety may consider limited because the number of patients included in those trials is small compared to the total number of users that will eventually receive it, and relatively uncommon ADRs are often not detected. Therefore, their status of medicines under AM warrants real-world studies to identify further safety problems. However, studies on real-world data of medicines under AM are lacking.

The main goal of AM is to collect information to further inform ADRs, which are directly linked to patient health outcomes, as they tend to worsen patients' quality of life (QOL).^{7,8} In many cases, ADRs are associated with poor adherence to therapy and inappropriate medicine use.^{9,10} Correct use and adherence to dosage regimen by patients are key factors for the evaluation of safety and effectiveness of a medicine.¹¹

Community pharmacists (CP) are the most accessible healthcare providers and are crucial to strengthen communication with patients, in order to solve non-adherence problems and to improve health promotion and knowledge about medication.¹² Several authors highlight the relationship between limited knowledge of the pathology and pharmacological treatment and lack of adherence.^{13,14} Appropriate patient counselling and education has been shown to improve medication adherence and disease.^{15,16}

The aim of the present work is to analyze the impact on the safety of therapy, adherence, the use and knowledge about medicines (U&K) and QOL of the patient's, of pharmacist-led interventions in the context of a new pharmacy service. The study was focused on chronic pathologies for which most of the medicines under AM are prescribed in the Basque Country (Spain): diabetes mellitus type 2 (DM2), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular disease (CVD).

Materials and Methods

Study Design and Procedure

An interventional cohort prospective study with 6-month follow-up was conducted in 27 community pharmacies of Gipuzkoa (Basque Country, Spain) between June 2019 and June 2021. The start date and end date of each pharmacy's participation in the

study varied due to COVID-19, but in all cases, participation lasted 6 months. Despite coincidence with COVID-19 pandemic, face-to-face communication was used throughout the study.

Pharmacist Training

All pharmacies in the regions of Bidasoaldea, Donostialdea, Tolosaldea and Alto Deba (n = 154) were mailed by the official college of pharmacy and 27 pharmacies provided names of CP that were interested in participation. CP received face-to-face training sessions with a step-by-step description of the new pharmaceutical service, including the critical points in the interviews and specific training for interventions and data collection. Practice change facilitator (PCF) oversaw the service delivery by the CP, providing support for service provision and resolving barriers.¹⁷

Description of the New Service

The service was divided into two stages (Figure 1).

Patient Identification and Recruitment

In order to be included in the study, participants had to be 18 years or older, as well as, being patients with DM2, COPD or CVD in treatment with antidiabetics, bronchodilators or antithrombotic classified as medicines under AM from the list specified in Table S1. The exclusion criteria were pregnancy, participation in other pharmaceutical care programs at the time of recruitment, and inability to communicate with health professionals. Patients who satisfied the inclusion criteria were informed about the service and those who agreed to participate, signed the consent form, and were scheduled for visits (follow-up stage).

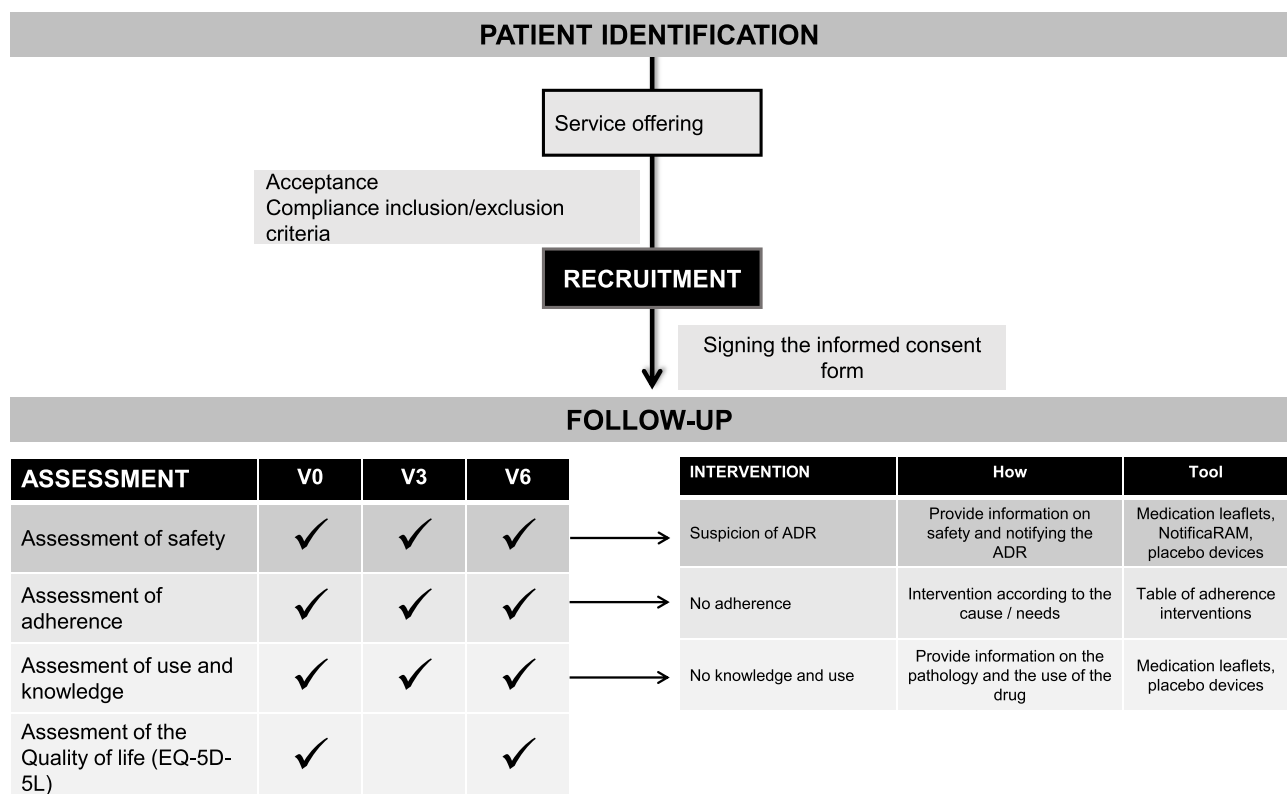


Figure 1 Flowchart of the service.

Abbreviations: ADR, Adverse Drug Reaction; V0, visit 0; V3, visit at month 3; V6, visit at month 6.

Patient Follow-Up Stage

Patients' assessment using the service model was carried out face to face in the private care area. The follow-up stage consisted of three interviews over 6 months: at baseline (V0), 3 months later (V3) and at the end of the study (V6). The safety, the adherence to treatment and the patients' U&K of the medicine were assessed throughout the service (from V0 to V6), and the QOL was tested at the starting (V0) and ending points (V6).

The Template for Intervention Description and Replication (TIDieR)¹⁸ was used to report the intervention in a standardized way ([Table S2](#)).

Data Collection

A data collection notebook was prepared for each patient. It included a copy of the informed consent, baseline data and the data recorded in each interview on safety, non-adherence, type of non-adherence, U&K about the medicine, and a description of the interventions.

Outcome Measures

Safety

To assess the safety, CP asked the patient about unusual new symptoms detected since started taking the medication. Using WHO-UMC system for standardized case causality assessment,¹⁹ CP detected an ADR related to the medicine under study, whether these had been previously identified or not in the literature, it was documented, and advice was given to the patient on how to proceed. In the case in which the CP considered that there may be necessary to change the dose, pharmaceutical form or medication, a referral was made to the doctor.

CP also reported to the Spanish pharmacovigilance system through the Pharmacovigilance Unit in the Basque Country.

Adverse Drug Reaction (ADR) Monitoring

To compare the notifications of ADR before the participation in the study and during the study, the Pharmacovigilance Unit of the Basque Country provided pre-study and in-study ADR notifications from pharmacies included and not included in the study in the Basque Country.

ADR notifications related to COVID-19 vaccinations were not considered.

Adherence to Treatment

The adherence to treatment was assessed by the Morisky-Green-Levine Medication Assessment Questionnaire (MGL MAQ).^{20,21} Patients were classified as adherent (questions were answered as NO, YES, NO, NO) or non-adherent (≥ 1 questions answered contrarily). The cause of non-adherence was analyzed by the CP depending on the patient's responses and was classified as intentional (patient deliberately decided not to be adherent), unintentional (patient was no adherent to the medication for reasons beyond his/her control) or mixed (patient had intentional and unintentional causes) ([Table S3](#)). CP intervened at V0 and V3 according to the type and cause of non-adherence ([Table S4](#)), and in the following interviews, it was assessed the resolution or not of the lack of adherence.

Use and Knowledge (U&K) of Medicine

The U&K of the medicine was assessed by a validated questionnaire²² of five standard questions:

- do you know what the medicine is used for?
- do you know how much to take? (dose/pattern)
- do you know how long to take?
- do you know how to use?
- do you know the precautions for use?

It was considered that the patient did not have an appropriate U&K when at least one of the answers to the questionnaire was NO. In those cases, the CP intervention consisted of providing verbal and/or written explanation with the aim of

correcting information ([Table S5](#)). As part of the written explanations, patient information leaflets were provided with information about the treatment, its proper use and the most frequent ADR (example in [Appendix 1](#)). The CP used placebo devices to accompany the explanations in a practical way.

Quality of Life

The QOL was analyzed at V0 and V6 by EQ visual analogue scale (EQ VAS) of the EQ-5D-5L questionnaire.²³ It is a vertical scale on which patients self-assess their level of health, where the highest point (100) corresponds to “The best health you can imagine” and the lowest (0) to “The worst health you can imagine”.

Ethics Approval

This study was approved by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) as a post authorization prospective follow-up study²⁴ (EPA-SP, AIR-ENO-2019-01). The protocol was previously accepted by the Basque Clinical Research Ethics Committee (EPA2019016) and was in agreement with the Helsinki Declaration.

Statistical Analyses

The data distribution was analyzed by the Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests. Paired *t*-tests, Student’s test or ANOVA were chosen for repeated measures analysis.

To analyze the frequency distribution and the relationship between groups Chi-square (χ^2) and Fisher’s exact tests were used.

Analyses were performed in the intention-to-treat (ITT) population. For the ITT analyses, values were calculated based on the multiple imputation system. Patient lost during the follow-up was taking into account for all variables. Patients were deemed to have fulfilled the study if they attended all scheduled visits.

CP reporting of adverse reactions to the Spanish Pharmacovigilance system was noted with the notification ratios per pharmacy were compared between the participant pharmacies and the rest of pharmacies of the Basque Country. Notification ratios were calculated by dividing the number of notifications 6 months before and during the study by the number of pharmacies included ($n = 27$) or not included in the study in the Basque Country ($n = 812$). Data are provided for 6-month periods.

Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics 26 software. A two-tailed *p* value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Participant Recruitment and Baseline Characteristics

The 27 community pharmacies recruited 145 patients ([Table 1](#)). Eleven patients did not complete the study with seven dropping out after V0 and four after V3. The demographic data between patients who remained in the study and those who dropped out did not show significant differences ($p > 0.05$). The duration of V0 (baseline) assessment was approximately between 45min-1h. In V3 and V6, the visits lasted 20 minutes.

Evaluation of Safety

A total of 163 ADRs were detected ([Table 2](#)). If the detected ADR was related to lack of adherence or inappropriate U&K, pharmaceutical advice was based on the interventions summarized in [Tables S4](#) and [S5](#). Additionally, in 41 of the 163 cases of detected ADR, the intervention from the community pharmacy was a referral to doctor.

Using WHO-UMC system for standardized case causality assessment, of the 163 detected ADRs, CP notified 54 ADRs to the Spanish pharmacovigilance system of medicines for human use, specifically 48 related to the medicines under study.

Data on notifications were compared with the notifications made by the rest of the pharmacies located in the Basque Country ([Table 3](#)). The 27 participant pharmacies notified 54 ADRs (48 of them related to the medicines under study) during the 6-months follow-up period, which is a much higher value than the observed in the previous 6-month period; 3 (0 notifications related to the medicines under study). The notification rate during the implementation of the service was significantly higher from the 27 participant pharmacies than from the other 812 pharmacies (1.78 vs 0.01; $p < 0.001$).

Table 1 Baseline Characteristics of the Studied Patients

	Total	DM2	CVD	COPD	p value*
Patients	(n = 145)	(n = 66/45.5%)	(n = 51/35.2%)	(n = 28/19.3%)	
Studied medicines	30	16	11	3	–
Age, [$\bar{x} \pm SD$] (range)	66.6 \pm 11.8 (26–89)	64.6 \pm 8.7 (41–84)	72.4 \pm 9.9 (46–89)	60.0 \pm 17.2 (26–88)	<0.001
Females n (%)	59 (40.7%)	26 (39.4%)	17 (33.3%)	16 (57.1%)	0.115
Time since treatment, months [$\bar{x} \pm SD$] (range)	20.5 \pm 17.3 (0–72)	17.9 \pm 14.3 (1–60)	20.4 \pm 19.7 (0–72)	26.9 \pm 18.2 (1–60)	0.070
Total medicines [$\bar{x} \pm SD$] (range)	7.5 \pm 4.1 (1–24)	8.3 \pm 4.5 (2–24)	7.5 \pm 3.4 (1–17)	5.7 \pm 4.0 (1–15)	0.020

Notes: *For group comparison, statistical analysis was conducted by ANOVA or chi-square tests.

Abbreviations: DM2, diabetes mellitus type 2; CVD, cardiovascular disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; \bar{x} , mean; SD, standard deviation.

Table 2 ADRs Detected During the Study, Number of Patients Referred to Doctor and Number of ADR Reported to the Spanish Pharmacovigilance System (NOTIFICARAM), Segmented by Pathology and Studied Medicines

Pathology	Medicine	N° Patients	Detected ADRs	Referral to Doctor	Notificaram
DM2	Vokanamet [®] (metformin/canagliflozin)	5	13	3	1
	Synjardy [®] (metformin/empagliflozin)	16	18	6	4
	Xigduo [®] (metformin/dapagliflozin)	12	6	3	1
	Trulicity [®] (dulaglutide)	12	17	5	8
	Ebymect [®] (metformin/dapagliflozin)	5	7	2	3
	Invokana [®] (canagliflozin)	1	1	1	0
	Edistride [®] (dapagliflozin)	1	0	0	0
	Jardiance [®] (empagliflozin)	14	22	0	3
Total		66	84	20	20
CVD	Neparvis [®] (valsartan/sacubitril)	7	7	1	2
	Entresto [®] (valsartan/sacubitril)	11	6	2	1
	Xarelto [®] (rivaroxaban)	18	22	4	7
	Lixiana [®] (edoxaban)	15	15	6	6
Total		51	50	13	16
COPD	Relvar Ellipta [®] (vilanterol/fluticasone furoate)	18	15	3	3
	Ultibro Breezhaler [®] (indacaterol/glycopyrronium bromide)	8	11	5	9
	Incruse Ellipta [®] (umeclidinium bromide)	2	3	0	0
Total		28	29	8	12
TOTAL		145	163	41	48

Abbreviations: DM2, diabetes mellitus type 2; CVD, cardiovascular disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ADR, adverse drug reactions.

Table 3 Adverse Drug Reaction Notifications of the Studied Medicines Reported to the Spanish Pharmacovigilance System (NOTIFICARAM) by Those Pharmacies Included in the Study (n = 27) and Rest of Pharmacies Not Included in the Study from the Basque Country (n = 812), 6 Months Before and During the Study Period (6 Months)

	6 Months Before	During the Study
Pharmacies included in the study (n=27)		
NOTIFICARAM	0	48
Ratio of notification per pharmacy	0.00	1.78
Pharmacies in Basque Country not included in the study (n=812)		
NOTIFICARAM	0	8
Ratio of notification per pharmacy	0.00	0.01

Evaluation of Adherence and Community Pharmacist's Interventions on Adherence

Adherent patients accounted for 75.9% of the total, and significant differences were not detected among subgroups ($p > 0.05$), either when analyzing age, gender, time from the start of the treatment and total number of prescribed drugs. The percentage of total non-adherent patients significantly decreased (Figure 2AI) from 24.1% to 11.9% in the first 3 months ($p < 0.001$), and to 5.8% at the endpoint of the study ($p < 0.001$).

A decrease in non-adherent patients was also observed in all subgroups (from 28.8% (V0) to 7.4% (V6) in DM2 ($p < 0.001$), from 13.7% (V0) to 5.0% (V6) in CVD ($p < 0.001$) and from 32.1% (V0) to 4.2% (V6) in COPD, although in this case differences were not statistically significant ($p > 0.05$)). No significant differences were found segmenting by pharmaceutical form.

There were a total of 130 interventions on non-adherent patients (Figure 2AII). Among the 35 non-adherent patients at V0, 4 (11.4%) were non-adherent due to intentional causes, 26 (74.3%) due to unintentional causes and 5 (14.3%) due

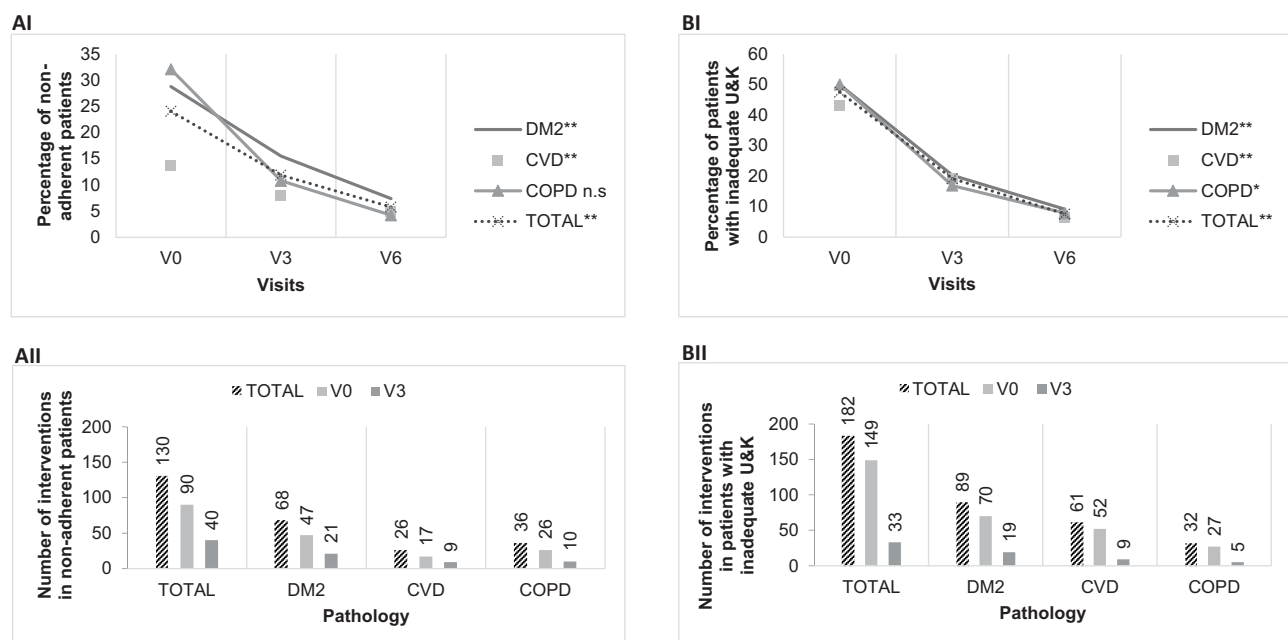


Figure 2 Non-adherence, inadequate U&K and interventions. **(AI)** Percentage of non-adherent patients throughout the 6-month studied period. **(AII)** Number of interventions in non-adherent patients at visit 0 (V0) and after 3 months (V3). **(BI)** Percentage of patients with inadequate U&K throughout the 6-month studied period. **(BII)** Number of interventions in patients with inadequate U&K at visit 0 (V0) and after 3 months (V3).

Note: V0-V3, V3-V6 and V0-V6; *, $p < 0.01$ between V0-V3, V3-V6 and V0-V6; **, $p < 0.001$ between V0-V3, V3-V6 and V0-V6.

Abbreviations: DM2, diabetes mellitus type 2; CVD, cardiovascular disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; U&K, use and knowledge; V0, visit 0; V3, visit at month 3; V6, visit at month 6; n.s, not significant.

to mixed causes. In patients with mixed non-adherence, only 35.1% of the cases were resolved after the first intervention, although at the end of the study the 95.5% of the cases of non-adherent patients were resolved. The proportion of adherent patients was 94.2% six months after their inclusion in the study, as compared to the baseline 75.9% ($p<0.001$).

Evaluation of U&K and Community Pharmacist's Intervention on U&K

CP found that 52.4% of the patients used and knew their treatment correctly. There were no differences among the pathology subgroups ($p>0.05$), either when analyzing age, gender, time from the start of the treatment and total number of prescribed drugs. A significant reduction ($p<0.001$) in the percentage of patients who had inadequate U&K was observed (Figure 2BI) from 47.6% at baseline to 19.2% in the first 3 months, and to 7.9% at the endpoint of the study ($p<0.001$).

This reduction was also observed when considering the pathology subgroups (from 50.0% (V0) to 9.2% (V6) in DM2 ($p<0.001$), from 43.1% (V0) to 6.3% (V6) in CVD ($p<0.001$) and from 50.0% (V0) to 7.9% (V6) in COPD ($p<0.01$)).

No significant differences were found segmenting by pharmaceutical form.

The 87% of the cases associated with U&K detected at V0 were resolved in the next visit, as well as 84% of the cases detected at V3 with 182 interventions (Figure 2BII). About 92.1% of patients showed a correct U&K after six months of study, a significantly higher percentage compared to baseline (52.4%, $p<0.001$).

Quality of Life

Self-rated QOL values communicated by the patients significantly improved from 70.1 ± 14.8 at V0 to 73.7 ± 13.9 at V6 ($p<0.001$). This variable also improved ($p<0.001$) when considering pathology subgroups: 69.6 ± 16.1 (V0) vs 73.7 ± 14.6 (V6) in DM2; 68.8 ± 14.3 (V0) vs 72.8 ± 12.3 (V6) in CVD; 73.4 ± 12.0 (V0) vs 75.4 ± 15.2 (V6) in COPD.

Discussion

A new service on patients in treatment with medicines under AM has been evaluated in 27 Spanish pharmacies and contributed to significantly improve patient safety, adherence, U&K and QOL. There are very few studies on real-world settings in the literature that describe data collected on the safety of AM.^{25,26} These studies are extremely important to obtain information after commercialization for regulatory authorities and healthcare specialists.² The Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe (SCOPE) questionnaire reveals that nearly 60% of Member States (MS) fail to recognize ADR reports for medicines under AM in their databases.²⁷

The philosophy of real-world studies on AM medicines is to augment information on safety of these medications. The new service encouraged the identification of ADR and the monitoring of adherence and U&K with essentially four outcomes; the provision of advice on how to manage ADR, improving adherence and knowledge on the use of the medications and if required the referral of patients to general medical practitioners. These outcomes, related to pharmacovigilance are important, since international studies show that healthcare providers possess a restricted knowledge related to pharmacovigilance, and their viewpoints on ADR significantly impact their reporting frequencies.^{28,29} In particular, there is evidence of underreporting among CP worldwide.³⁰⁻³⁴ Additionally, it has been also demonstrated an association between ADR knowledge and notification frequencies. Herdeiro et al showed an almost 6-fold raise in the number of ADR notifications when they received a short pharmacovigilance training of 1 hour.³⁵ A similar situation was observed in our study, with higher notification rates of ADR as compared to the rest of pharmacies of the Basque Country.

Adherence is a key factor that contributes to the safe and effective use of medicines under AM. It is estimated that only 50% of patients with chronic diseases are adherent to their medication.^{36,37} However, the higher percentage of adherent patients in our study (75.9% at baseline) may be related to various factors. The patients included in our study perceived a high QOL, with values near 70 at V0, and is consistent with the higher adherence observed as previously reported by Fernández-Lázaro et al³⁸ It is noteworthy that, even in the case of a group of patients with high adherence rate at baseline, the interventions made by CP resulted in an improved adherence, reaching 95% after six months of follow-up. Appropriate patient education about their pharmacological treatment is closely related with patient's adherence.³⁹ The improvement of the U&K about the medicines, from around 50% of patients at V0 to more than 90% after pharmacists' interventions would also have contributed to the increase in adherence. Interestingly, 65% of patients that reported unintentional non-adherence showed

gaps in their knowledge about the use and precautions of prescribed medicines. With this new service, patients have the opportunity to acquire, comprehend, and apply fundamental health data to properly choose the best options to promote and maintain their good health.⁴⁰⁻⁴²

In spite of the promising results reported in the present work, CP usually encounter several barriers that hinder their participation in this type of services, such as, lack of specific training and knowledge, time required to perform the service or non-remuneration.^{43,44} Studies like this would help to break down barriers so that community pharmacies would be more involved in providing pharmaceutical care services to their patients.

Limitations and Strengths

While the main limitation of the present work is the number of total patients, statistical power of the study when nonsignificance was reported exceeded 80%, indicating a high likelihood of detecting significant effects if they exist. Thus, the study suggested that the new service, through several interventions per patient, improved safety, adherence, U&K and QOL. A randomized control trial would be required to substantiate this finding.

It could be also considered the risk of biases associated with inclusion in the study of different classes of medications with incomparable complexity. However, the results of adherence and U&K were analyzed separating by pharmaceutical form, and no significant differences were found.

Although the pharmacies and patients recruited were the ones that demonstrated interest in participating, clear and rigorous inclusion criteria were established to ensure that the sample was as representative as possible of the general population of pharmacies and patients. Also, participating pharmacies represent a diversity of settings, including both urban and rural areas and different pharmacy sizes, to capture a variety of operational contexts and pharmacy practices.

Another point to take into consideration is the fact that the proposed new service was focused on medicines under AM or those that include the inverted triangle on their packaging. This concept is not used in all regions of the world, but the service design could not be limited to these types of medicines, as CP-led interventions in safety, adherence and U&K may also be of interest in other types of medicines.

Conclusion

A new patient-centered pharmacy service was evaluated in real-world setting to assess and improve safety, adherence, U&K and QOL of patients in treatment with antidiabetics, bronchodilators and antithrombotics classified as medicines under AM. Results show that, besides improving the ADR notifications, more than 90% of patients were adherent and had good U&K about the treatments as well as better self-perceived QOL at the end of the study. Altogether, this work offers some evidence about the important role of the CP as healthcare providers in assisting the proper and safe use of medicines in improving patient health outcomes.

Abbreviations

AM, additional monitoring; ADR, adverse drug reaction; U&K, use and knowledge; QOL, quality of life; CP, community pharmacists; EU, European union; DM2, diabetes mellitus type 2; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVD, cardiovascular disease; PCF, practice change facilitator; TIDieR, Template for Intervention Description and Replication; EQ-VAS, EQ visual analogue scale; AEMPS, Spanish Agency of Medicines and Medical Devices; ITT, intention-to-treat; SCOPE, Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe; MS, member states.

Data Sharing Statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge all community pharmacists and patients that participated in the study.

Funding

This work was supported by Distribuidora Farmacéutica de Gipuzkoa (DFG), the University of the Basque Country UPV/EHU (US18/24 and GIU20/048) and the Department of Education of the Basque Government (IT1587-22). The supporting sources had no restrictions regarding publication.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Regulation (eu) no 1027/2012 of the European Parliament and of the Council of; 2012. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:316:0038:0040:EN:PDF>. Accessed February 20, 2024.
2. European Medicines Agency. Medicines Under Additional Monitoring. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring>. Accessed February 20, 2024.
3. Australian Government. Therapeutic Goods Administration. The Black Triangle scheme. Available from: [https://www.tga.gov.au/how-we-regulate/monitoring-safety-and-shortages/report-adverse-event-or-incident/report-adverse-events-medicines-and-biologicals/black-triangle-scheme#:~:text=How%20the%20Black%20Triangle%20Scheme,Product%20Information%20\(PI\)%20documents](https://www.tga.gov.au/how-we-regulate/monitoring-safety-and-shortages/report-adverse-event-or-incident/report-adverse-events-medicines-and-biologicals/black-triangle-scheme#:~:text=How%20the%20Black%20Triangle%20Scheme,Product%20Information%20(PI)%20documents). Accessed February 20, 2024.
4. UK Government. The Black Triangle Scheme. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/the-black-triangle-scheme-or#:~:text=A%20Black%20Triangle%20symbol%20is,a%20new%20route%20of%20administration>. Accessed February 20, 2024.
5. European Medicines Agency. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices Module X—Additional Monitoring; 2013. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf. Accessed February 20, 2024.
6. European Commission. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community Procedures for the Authorisation and Supervision of Medicinal Products for Human and Veterinary Use and Establishing a European Medicines Agency. *Off J Eur Union*. 2004;50:1–33.
7. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med*. 2016;16(5):481–485. doi:10.7861/clinmedicine.16-5-481
8. World Health Organization. Medication Safety in Polypharmacy; 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019.11>. Accessed February 20, 2024.
9. Chiatti C, Bustacchini S, Furneri G, et al. The economic burden of inappropriate drug prescribing, lack of adherence and compliance, adverse drug events in older people: a systematic review. *Drug Saf*. 2012;35(Suppl 1):73–87. doi:10.1007/BF03319105
10. Carow F, Rieger K, Walter-Sack I, et al. Objective assessment of nonadherence and unknown co-medication in hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(8):1191–1199. doi:10.1007/s00228-012-1229-2
11. Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J*. 2011;26(3):155–159. doi:10.5001/omj.2011.38
12. Showande SJ, Laniyan MW. Patient medication counselling in community pharmacy: evaluation of the quality and content. *J Pharm Policy Pract*. 2022;15(1):103. doi:10.1186/s40545-022-00502-3
13. Llorca CV, Cortés Castell E, Ribera Casado JM, et al. Factors Associated with Non-Adherence to Drugs in Patients with Chronic Diseases Who Go to Pharmacies in Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4308. doi:10.3390/ijerph18084308
14. Kobue B, Moch S, Watermeyer J. “It’s so hard taking pills when you don’t know what they’re for”: a qualitative study of patients’ medicine taking behaviours and conceptualisation of medicines in the context of rheumatoid arthritis. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1). doi:10.1186/s12913-017-2246-8
15. Calvo Hernández B, Gastelurrutia Garralda MÁ, Urionaguena de la Iglesia A, Isla Ruiz A, Del Pozo Rodríguez A, Solinis Aspiazu MÁ. Oferta de servicios de atención farmacéutica: clave para un nuevo modelo de servicios de salud [Supply of pharmaceutical care services: the key to a new model of health services]. *Aten Primaria*. 2022;54(1):102198. doi:10.1016/j.aprim.2021.102198
16. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies. Evidence for action; 2003. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682?locale-attribute=es&>. Accessed February 20, 2024.
17. Gastelurrutia MA, Benrimoj SI, Castrillon CC, et al. Facilitators for practice change in Spanish community pharmacy. *Pharm World Sci*. 2009;31(1):32–39. doi:10.1007/s11096-008-9261-0
18. Hoffmann T, Glasziou P, Boutron I, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014;348(mar07 3):g1687. doi:10.1136/bmj.g1687
19. World Health Organization (WHO). The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf>. Accessed February 20, 2024.
20. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. doi:10.1097/00005650-198601000-00007
21. Val Jiménez A, Amorós Ballesteros G, Martínez Visa P, et al. Descriptive study of patient compliance in pharmacologic antihypertensive treatment and validation of the Morisky and Green test. *Aten Primaria*. 1992;10(5):767–770.
22. García Delgado P, Gastelurrutia Garralda MA, Baena Parejo MI, Fisac Lozano F, Martínez Martínez F. Validación de un cuestionario para medir el conocimiento de los pacientes sobre sus medicamentos [Validation of a questionnaire to assess patient knowledge of their medicines]. *Aten Primaria*. 2009;41(12):661–668. Romanian. doi:10.1016/j.aprim.2009.03.011
23. Williams A. The EuroQol Instrument. In: Kind P, Brooks R, Rabin R, editors. *EQ-5D Concepts and Methods*. Netherlands: Springer; 2005:1–17.
24. Kiri VA. A pathway to improved prospective observational post-authorization safety studies. *Drug Saf*. 2012;35(9):711–724. doi:10.1007/BF03261968
25. Carvalho da Silva SP, Jesus M, Roque F, et al. Active Pharmacovigilance Study: a Follow-Up Model of Oral Anti-Cancer Drugs under Additional Monitoring. *Curr Oncol*. 2023;30(4):4139–4152. doi:10.3390/curroncol30040315

26. Mendes D, Rigueiro G, Silva RS, et al. Intensive safety monitoring program of antineoplastic medicines: a pilot study in a Portuguese oncology hospital. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(1):133–140. doi:10.1177/1078155219849277
27. European Medicines Agency. Identification, Management and Raising Awareness of ADR Reports for Drugs Subject to Additional Monitoring. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/scope-training-identification-management-raising-awareness-adr-reports-drugs-subject-additional_en.pdf. Accessed February 20, 2024.
28. Khabbaz HJA. Healthcare Professionals' Knowledge, Attitude and Perception toward Adverse Drug Reaction Reporting in Saudi Arabia: a Systematic Review. *J Pharm Res Int.* 2023;35(28):36–48. doi:10.9734/jpri/2023/v35i287448
29. Cervantes-Arellano MJ, Castelán-Martínez OD, Marín-Campos Y, Chávez-Pacheco JL, Morales-Ríos O, Ubaldo-Reyes LM. Educational interventions in pharmacovigilance to improve the knowledge, attitude and the report of adverse drug reactions in healthcare professionals: systematic Review and Meta-analysis. *Daru.* 2024;32(1):421–434. doi:10.1007/s40199-024-00508-z
30. Lozano R, Vera E, Lozano MC, Madurga M, Serna A. Knowledge and attitude about Pharmacovigilance practices of pharmacy professionals of community pharmacy and hospital pharmacy in Spain. *Rev Esp Salud Pública.* 2020;94:e202007068.
31. Albayrak A, Karahalil B. Pharmacist's Knowledge and Behaviors Toward Pharmacovigilance and Adverse Drug Reactions Reporting Process in Türkiye. *Turk J Pharm Sci.* 2022;19(6):694–700. doi:10.4274/tjps.galenos.2022.59422
32. Ferreira-da-silva R, Alves JM, Vieira C, et al. Motivation and Knowledge of Portuguese Community Pharmacists Towards the Reporting of Suspected Adverse Reactions to Medicines: a Cross-Sectional Survey. *J Community Health.* 2023;48(2):295–308. doi:10.1007/s10900-022-01168-3
33. Li R, Curtain C, Bereznicki L, et al. Community pharmacists' knowledge and perspectives of reporting adverse drug reactions in Australia: a cross-sectional survey. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(4):878–889. doi:10.1007/s11096-018-0700-2
34. Abu Assab M, Alhamad H, Albahar F, Abu Dayyih W, Echarif S, Abu Assab H. Pharmacovigilance Concept Knowledge, Perspectives and Attitudes: a Cross-Sectional Study Among Community Pharmacists. *Inquiry.* 2024;61:469580241246464. doi:10.1177/00469580241246464
35. Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Improving the reporting of adverse drug reactions: a cluster randomized trial among pharmacists in Portugal. *Drug Saf.* 2008;31(4):335–344. doi:10.2165/00002018-200831040-00007
36. Brown MT, Bussell J, Dutta S, et al. Medication Adherence: truth and Consequences. *Am J Med Sci.* 2016;351(4):387–399. doi:10.1016/j.amjms.2016.01.010
37. Walsh CA, Cahir C, Tecklenborg S, et al. The association between medication non-adherence and adverse health outcomes in ageing populations: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(11):2464–2478. doi:10.1111/bcp.14075
38. Fernández-Lázaro CI, García-González JM, Adams DP, et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Family Prac.* 2019;20(1). doi:10.1186/s12875-019-1019-3
39. Taibanguay N, Chaiamnuay S, Asavatanabodee P, et al. Effect of patient education on medication adherence of patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:119–129. doi:10.2147/PPA.S192008
40. Rowlands G. Health literacy. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(7):2130–2135. doi:10.4161/hv.29603
41. Al-Taie A. Reported patients' attitudes and practices for knowledge of prescribed medications with chronic disease conditions: A cross-sectional study. *Biomed Biotechnol Res J.* 2020;4(4):349–354. doi:10.4103/bbrj.bbrj_174_20
42. Nutbeam D, McGill B, Premkumar P. Improving health literacy in community populations: a review of progress. *Health Promot Int.* 2018;33(5):901–911. doi:10.1093/heapro/dax015
43. Sun Q, Wan C, Xu Z, Huang Y, Xi X. Association of pharmaceutical care barriers and role ambiguity and role conflict of clinical pharmacists. *Front Pharmacol.* 2023;14:1103255. doi:10.3389/fphar.2023.1103255
44. van Mil JWF, de Boer WO, Tromp THFJ. European barriers to the implementation of pharmaceutical care. *Int J Pharm Pract.* 2001;9(3):163–168. doi:10.1111/j.2042-7174.2001.tb01044.x

Integrated Pharmacy Research and Practice

Dovepress

Publish your work in this journal

Integrated Pharmacy Research and Practice is an international, peer-reviewed, open access, online journal, publishing original research, reports, reviews and commentaries on all areas of academic and professional pharmacy practice. This journal aims to represent the academic output of pharmacists and pharmacy practice with particular focus on integrated care. All papers are carefully peer reviewed to ensure the highest standards as well as ensuring that we are informing and stimulating pharmaceutical professionals. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/integrated-pharmacy-research-and-practice-journal>

ANEXO IV
Comunicaciones a Congresos

Rodríguez Quecedo, M; García García, MM; Albizua Madariaga, I; Martín Torrente, A. Vortioxetina y alucinaciones. Un estudio caso/no caso en la base de datos de Farmacovigilancia Europea. 69 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 17 al 19 de Octubre de 2024



 PORTADA

 SUMARIO

 ANTERIOR

 SIGUIENTE

69

CONGRESO NACIONAL

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

A CORUÑA

17-19 OCT 24

Libro de COMUNICACIONES



(ACOD), como dabigatrán (DBG), limitaba su uso en TC, a diferencia de los antagonistas de la vitamina K (AVK), que se pueden revertir con vitamina K y concentrados de complejo protrombínico (CCP). Este estudio evalúa el coste de idarucizumab para la reversión de DBG frente a la estrategia de reversión de AVK en TC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo (enero 2018 - diciembre 2022) que incluyó a pacientes de TC, excluyendo aquellos que habían requerido oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) inmediatamente antes o después de la cirugía. Se realizó un análisis de costes basado en los gastos directos asociados a la reversión de la anticoagulación, la necesidad de transfusiones y la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se utilizó el PVL más IVA para fármacos: Praxbind® (3178€), fitomenadiona (9.37€) 4F-PCC (Octaplex®) 500 y 1000 UI (210€ y 4220€); nuestro catálogo de Hematología: concentrado de glóbulos rojos (145€), plasma fresco congelado (60€) concentrado de plaquetas (400€); y el cuadro de mando del Hospital: estancia en UCI (1681 €/día).

RESULTADOS

Resultados: De los sujetos que cumplían criterios de inclusión, 20 estaban en tratamiento con DBG y 14 con AVK. El uso de idarucizumab en la cohorte de DBG resultó en reducción tanto en número de productos sanguíneos transfundidos, con mediana de 1 unidad (IQI: 0-4) en comparación con 13.5 unidades (IQI: 4-19) en la cohorte de AVK, como en estancia en UCI, donde la mediana fue de 6 días (IQI: 4-7) frente a 7.5 días (IQI: 7-9) para la cohorte de AVK.

La reversión de DBG consistió en dos viales de 2,5 g de idarucizumab con valor total de 6,356 €, mientras que la mediana de coste de reversión de AVK fue 429 € (IQI: 219-1,059 €). La mediana de coste en transfusiones fue 400 € (IQI: 0-690 €) para DBG y 2,085 € (IQI: 435-3,795 €) para VKA ($p < 0.001$). En cuanto al coste asociado a estancia en UCI, la cohorte de DBG tuvo mediana de coste de 10,087 € (IQI: 6,724-11,768 €), comparado con 12,608 € (IQI: 11,768-15,130 €) para VKA ($p=0.02$). Finalmente, mediana de coste global fue de 16,988 € (IQI: 13,745-19,574 €) para DBG y de 15,520 € (IQI: 13,357-19,144 €) para VKA, sin diferencias estadísticas significativas ($p=0.4$).

CONCLUSIONES

A pesar del mayor coste inicial, el gasto global en el grupo de idarucizumab fue comparable al de reversión con AVK previo al TC debido a la menor cantidad de transfusiones y la estancia más corta en UCI. Aunque se incluyeron todos los TC del periodo de estudio, la muestra resultó limitada debido a la baja prevalencia. Sin embargo, cabe destacar que España, y concretamente nuestro centro, cuenta con una de las tasas más altas de TC. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos para confirmar estos hallazgos preliminares.

ÁREA TEMÁTICA: CALIDAD Y SEGURIDAD CLÍNICA

ÁREA TEMÁTICA: CALIDAD Y SEGURIDAD CLÍNICA

30. VORTIOXETINA Y ALUCINACIONES. UN ESTUDIO CASO/NO CASO EN LA BASE DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA EUROPEA.

DOI: <https://doi.org/10.62917/24.69.0012>

AUTORES

RODRÍGUEZ QUECEDO, M; GARCÍA GARCÍA, MM; ALBIZUA MADARIAGA, I; MARTÍN TORRENTE, A
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO. BARRIO LABEAGA, S/N. GALDAKAO. VIZCAYA

OBJETIVOS

La vortioxetina es un antidepresivo cuyo mecanismo de acción está relacionado con la modulación de la actividad del receptor serotoninérgico y la inhibición del transportador de serotonina (5-HT). Las alucinaciones asociadas a vortioxetina son desconocidas y no se han descrito en la literatura médica, sin embargo, hay casos registrados en la base de datos de farmacovigilancia europea (EudraVigilance). El objetivo de este estudio es analizar si existe una desproporción en el número de casos notificados de alucinaciones con vortioxetina en EudraVigilance, así como describir las características de los casos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionaron todas las notificaciones espontáneas de alucinaciones con vortioxetina desde el 01/01/2014 hasta el 15/12/2023. Para cada caso, se recogieron características demográficas y clínicas, datos sobre el tratamiento farmacológico (fecha de inicio, duración e indicación) e información sobre la reacción adversa (fecha de inicio, latencia, gravedad y desenlace). En EudraVigilance, las sospechas de reacciones adversas se codifican de acuerdo al diccionario MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Se llevó a cabo un análisis caso/no caso para evaluar la asociación entre la exposición a vortioxetina y la aparición de alucinaciones, calculando el reporting odds ratio (ROR) como medida de desproporcionalidad. Para ello, se seleccionaron los casos utilizando el High Level Term (HLT) "Alucinaciones (excluido relacionadas con el sueño)", del diccionario MedDRA versión 26.0. Los no casos, utilizados como controles, fueron todas las notificaciones de alucinaciones con el resto de fármacos, en la misma base de datos. La exposición se definió como exposición a vortioxetina como sospechosa de causar la reacción adversa entre los casos y no casos.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se notificaron 96 casos, de los cuales 78 (79,6%) se consideraron graves. De los 96 casos, 64 (66,7%) eran mujeres. La media de edad era de 46,42 ± 12,66 años. En 79 (82,3%) casos el único fármaco sospechoso



era la vortioxetina. En 43 (44,8%) casos no existe una causa alternativa diferente a la vortioxetina a la que poder atribuir la aparición de alucinaciones. En 26 (27,1%) había información sobre la latencia: en 10 las alucinaciones comenzaron en los primeros 7 días desde el inicio del tratamiento; en 6, en la segunda semana de tratamiento; en 7, entre los 16 y los 30 primeros días de tratamiento; y en 3, más de 30 días tras el inicio del tratamiento. En 50 pacientes había información del desenlace de las alucinaciones, 32 se recuperaron y 7 estaban en recuperación en el momento de la notificación. El reporting odds ratio (ROR), como medida de desproporcionalidad en la notificación de alucinaciones con vortioxetina, fue ROR=2,33 IC 95% (1,90-2,84), es decir, proporcionalmente se han notificado más alucinaciones con vortioxetina que con el resto de medicamentos de la base de datos.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio encontró desproporción en la notificación de alucinaciones en pacientes tratados con vortioxetina. Sin embargo, serían necesarios más estudios para confirmar una posible señal.

ÁREA TEMÁTICA: CALIDAD Y SEGURIDAD CLÍNICA

89. DEPRESCRIPCIÓN DE PSICOFÁRMACOS CON POTENCIAL DE ABUSO EN PRISIÓN: NUESTRA EXPERIENCIA CON GABAPENTINA

DOI: <https://doi.org/10.62917/24.69.0042>

AUTORES

FERNÁNDEZ LÓPEZ DE VICUÑA, EM; NOGALES GARCÍA, M; LABORDE ZUFIAURRE, M; ANTIA OZCARIZ, P; IRIARTE YOLLER, N; RISUEÑO GOMEZ, B; ARRUTI LIZASO, A; MARTINEZ MARTINEZ, C
CENTRO DE SALUD ZABALLA - CENTRO PENITENCIARIO ARABA. DEPOSITO DE MEDICAMENTOS DEPENDIENTE DEL SERVICIO DE FARMACIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO ARABA DE VITORIA-GASTEIZ

OBJETIVOS

Existen fármacos vinculados con mal uso/abuso en prisión, uno de ellos es gabapentina. Frecuentemente se utiliza en indicaciones off-label y a dosis elevadas. El objetivo del estudio es reducir el abuso de gabapentina prescrita en nuestro centro mediante deprescripción progresiva y consensuada con el paciente, valorando su grado de dependencia a la sustancia durante el proceso.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio longitudinal prospectivo de intervención antes-después entre noviembre-2021 y septiembre-2023 en pacientes tratados con psicofármacos de abuso y seguimiento por Psiquiatría. Tras valorar al paciente, si procede, se inicia la deprescripción. Para la gabapentina, aunque la dosis máxima en ficha técnica es 3600mg, para las indicaciones observadas en prisión (ansiolítico, ahorrador de benzodiacepinas), se establecen 1800mg. Si llevan <1 año en tratamiento, se deprescriben 300mg/semanalmente. Si llevan >1 año (por posible neuroadaptación), se reducen 300mg quincenal/mensualmente. Farmacia participó en la redacción del protocolo general de deprescripción (proyecto que incluye más psicofármacos) y obtiene datos del programa de prescripción electrónica mediante una consulta (edad, sexo, fecha ingreso, nº pacientes con gabapentina, dosis \geq máxima, dosis/paciente). La consulta revisada se comparte periódicamente con Psiquiatría, identificando casos nuevos y monitorizando los existentes. Por cada paciente, si se reduce la dosis >25% en el tiempo de estudio, se considera éxito. Se evalúa el grado de dependencia al fármaco en los últimos 12 meses con la versión consensuada de la escala Severity of Dependence Scale (SDS) mediante 5 preguntas valoradas de 0-3 y puntuación total de 0-15 (mayor puntuación=mayor dependencia). Análisis descriptivo de las variables y comparación de resultados mediante test McNemar. Significación estadística $p<0.05$. Softwares: R versión 3.5.0 y SPSS versión 23.0. Se obtuvo aprobación del Comité de Ética de Investigación de Medicamentos.

RESULTADOS

Se incluyeron 88 pacientes en el estudio de deprescripción de psicofármacos. Edad media: 39,7 años, 91% hombres. Nº pacientes con gabapentina prescrita antes:16(18%) y después:3(3,4%), $p<0,001$. Se logró éxito en el 88% de casos. Se eliminaron los pacientes con dosis \geq máxima (de 2 a 0). Dosis media mg/paciente antes: 918,75 (\pm 626,33) y después: 633,33 (\pm 493,29), reducción no significativa. Se realizaron 20 encuestas SDS al total de pacientes (88), puntuación media 4,15 (\pm 3,01). El formulario no permitía registrar el fármaco evaluado y muchos pacientes estaban en deprescripción de varios psicofármacos simultáneamente, por ello se ofrecen resultados generales de dependencia. Las encuestas se pasaron meses después de finalizar la deprescripción (la elección de la escala y la optimización del circuito de trabajo demoraron el proceso). Durante el seguimiento, varios pacientes notificaron disconfort con reducciones de 300mg y se decidió realizarlo más lentamente (100mg). También mostraron bajo grado de comprensión de las preguntas y actitud defensiva.

CONCLUSIONES

Se ha reducido con éxito el uso de gabapentina en nuestro centro. La deprescripción consensuada con el paciente permite optimizar los resultados, evitando reducciones excesivas que generen malestar y/o perjudiquen el proceso. La tardanza en realizar las escalas podría justificar la baja percepción de dependencia obtenida. Asimismo, la incomprensión y suspicacia del paciente respecto a la encuesta explicaría el bajo número realizado. Todo ello indica que no ha resultado útil como herramienta.

ÁREA TEMÁTICA: CALIDAD Y SEGURIDAD CLÍNICA

120. SEGURIDAD EN LOS SISTEMAS AUTOMATIZADOS DE DISPENSACIÓN, ¿PODEMOS MEJORARLA?

DOI: <https://doi.org/10.62917/24.69.0055>



García García M, Arandia Jiménez de Aberasturi R, Salcedo Gallego A, Nogueiras-Álvarez R. Hypertension and IL-17 inhibitors. A Pharmacovigilance Study in EudraVigilance. XXXII Congress of the Spanish Society of Clinical Pharmacology, 16th - 18th October 2024, Santiago de Compostela, Spain. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2024 Oct;135 Suppl 1:1-76. doi: 10.1111/bcpt.14061

Volume 135 · Supplement 1 · October 2024

BCPT

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology

**XXXII Congress of the Spanish Society of
Clinical Pharmacology 16th – 18th**

October 2024

Santiago de Compostela, Spain

WILEY

define case severity. Most of the ADRs reported are well known.

#14 | Hypertension and IL-17 inhibitors. A pharmacovigilance study in EudraVigilance

M. García García^{1,2}; R. Arandia Jiménez De Aberasturi¹; A. Salcedo Gallego¹; R. Nogueiras Álvarez¹

¹Osakidetza Basque Health Service, Galdakao-Usansolo University Hospital, Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao, Spain; ²Biobizkaia Health Research Institute, Galdakao, Spain

Objective: Hypertension is not mentioned in the Summary of Product Characteristics of anti-IL-17 drug brands. However, several studies have evaluated the probable influence of these anti-IL-17 drugs (secukinumab, ixekizumab, brodalumab and bimekizumab) on hypertension. In order to validate this possible safety signal, this study uses the European pharmacovigilance database (EudraVigilance) to analyse the potential disproportionality in reported cases of hypertension associated with these drugs.

Material and/or methods: A case–non-case analysis was performed in EudraVigilance to evaluate the association between exposure to anti-IL-17 drugs and hypertension. Cases were defined as patients who had experienced hypertension [MedDRA SMQ ‘Hypertension’ (narrow)] up to 23 May 2024. Non-cases, used as controls, are all reports of adverse drug reactions (ADR) other than the ADR of interest during the same period. Exposure was defined as exposure to the drug of interest (i.e. anti-IL-17 drugs), whether or not it was suspected of causing the ADR. A signal of disproportionate reporting is identified when the following conditions are met: The lower bound of the 95% CI of the ROR is >1, and the number of individual cases is ≥ 3 . Litigation cases were excluded.

Results: During the study period, 29 929 spontaneous cases of ADRs were registered in EudraVigilance for anti-IL-17. Of these, 837 cases were hypertension. Among these cases, 641 (76.6%) were female, and the mean age was 51.1 ± 11.8 years. The pooled ROR for anti-IL-17 was 1.41 (95% CI 1.32–1.51). Among the four drugs, only secukinumab showed disproportionality: secukinumab (ROR 1.92, 95% CI 1.79–2.07), ixekizumab (ROR 0.37, 95% CI 0.28–0.47), brodalumab (ROR 0.97, 95% CI 0.64–1.47) and bimekizumab (ROR 0.49, 95% CI 0.23–1.04).

Conclusions: Our study shows a signal of disproportionate reporting between anti-IL-17 drugs and hypertension. Secukizumab is associated with a significant

disproportionality. Well-designed observational studies are needed to confirm these results.

#15 | Drug-induced liver injury (DILI) due anakinra in adult-onset Still’s disease (AOSD): Two case reports and review

M. J. Cortés Pestana¹; K. C. Amaro Hosey¹; R. Antonijoan Arbós^{1,2}

¹Hospital de la Santa Creu i Santa Pau, Barcelona, Spain; ²Centre d’Investigació del Medicament. Institut de Recerca Sant Pau, Barcelona, Spain

Objective: To describe the main characteristics, approach on diagnosis and treatment of DILI related anakinra in AOSD.

Material and/or methods: We present two clinical cases (41-year-old male and 28-year-old female) with a diagnosis of AOSD treated with anakinra and an acute episode of DILI. Related to the cases, we conducted a bibliographic review about the current knowledge on the approach of diagnosis and treatment of AOSD after DILI episode.

Results: The exact mechanism of anakinra-related DILI is unknown. In early phases, it begins as transitory altered liver function with or without signs/symptoms of hepatic disease (specially the first 6 months) that mimics acute viral hepatitis. In published case reports, it frequently appears in young adults, usually self-limited, and resolves within a few weeks (2–8 weeks) after drug withdrawal. Nevertheless, in some cases, progression to acute liver failure (ALF) is described, requiring quick and aggressive treatment (advanced medical life support, high doses of corticosteroids) and/or liver transplantation. Despite that, death is not an unfrequently ending. Restarting anakinra, tocilizumab or canakinumab could be therapeutic options to consider in this setting, especially achieving consensus in a multidisciplinary setting after evaluation of each case individually.

Conclusions: DILI-related anakinra is a rare but severe adverse effect that potentially can cause ALF and death. A high level of suspicion, exclusion of other possible aetiologies and early withdrawal are key points to the adequate approach that will allow an early and accurate management of DILI-related.

Nogueiras-Álvarez R, Arandia Jiménez de Aberasturi R, Salcedo Gallego A, García
García M. Serious Skin-Related Adverse Reactions: A Review in a Spanish Regional
Pharmacovigilance Centre. XXXII Congress of the Spanish Society of Clinical
Pharmacology, 16th - 18th October 2024, Santiago de Compostela, Spain. Basic Clin
Pharmacol Toxicol. 2024 Oct;135 Suppl 1:1-76. doi: 10.1111/bcpt.14061

Volume 135 · Supplement 1 · October 2024

BCPT

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology

**XXXII Congress of the Spanish Society of
Clinical Pharmacology 16th – 18th**

October 2024

Santiago de Compostela, Spain

WILEY

(IrAEs). Although cardiotoxicity is rare, it has a high mortality and has not been well recognized. This paper aims to highlight the importance of research on IrAEs.

Material and/or methods: Clinical case. Seventy-year-old male with clear cell renal cell carcinoma and metabolic comorbidities treated with radical surgery and adjuvant chemotherapy with ICIs: ipilimumab and nivolumab.

Results: One week after receiving the first dose of immunotherapy, the patient was admitted to the hospital for atypical chest pain with respiratory failure, heart rhythm disturbances (left bundle branch alternans block followed by complete atrioventricular block) and myasthenic syndrome. Despite intensive treatment, the patient's condition deteriorated, leading to multiple organ failure and death within 48 h of admission. A postmortem study was requested from the Pathology Service.

Diagnosis: Myocarditis, myositis and thyroiditis related to treatment with ICIs.

Histologically, an intense diffuse lymphohistiocytic inflammatory infiltrate (positive for CD45, CD3, CD4, CD8 and CD68) was observed, with interstitial oedema and foci of cell necrosis in myocardium, skeletal muscle and thyroid gland, in response to aberrant activation of the immune system secondary to treatment with ipilimumab and nivolumab.

Conclusions: The frequency of grade 3/4 adverse events has been reported to be substantially higher in patients treated with an anti-CTLA/anti-PDL1 combination than in those receiving anti-PDL1 monotherapy (54% vs. 20%). Myocarditis with myositis and rhabdomyolysis is a rare and unpredictable, but clinically significant complication with a high mortality rate. Endomyocardial biopsy is considered the gold standard diagnostic test for inflammatory cardiomyopathy and is an essential tool for ICI-related myocarditis. More studies are needed, especially to understand the genomic correlates of the response, to know who is at risk of developing IrAEs.

#13 | Serious skin-related adverse reactions: A review in a Spanish regional pharmacovigilance centre

R. Nogueiras Álvarez¹;
R. Arandia Jiménez De Aberasturi¹; A. Salcedo Gallego¹;
M. García García^{1,2}

¹Osakidetza Basque Health Service, Galdakao-Usansolo University Hospital, Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao, Spain; ²Biobizkaia Health Research Institute, Galdakao, Spain

Objective: To identify the most commonly reported serious skin-related adverse drug reactions (ADRs) over the last 5 years in a Regional Centre for Pharmacovigilance in Spain.

Material and/or methods: Suspected cases of serious ADRs from healthcare professionals and citizens received between 01.01.2019 and 31.12.2023 were reviewed. Those related to vaccines were excluded. The following characteristics were collected: demographics, ADRs profile and suspected drugs involved.

Results: Over the study period, 428 cases involving 469 suspected serious skin and subcutaneous tissue-related ADRs were received. Reporting in 2019 accounted for 71 cases versus 135 cases in 2023. Fifty-four per cent were women and most of the cases were in adults and people over 65 years of age (94%).

Among the 469 ADRs, the most frequent were pruritus (19.0%), angio-oedema (14.3%), urticaria (13.2%), erythema (10.0%) and rash (8.5%). In terms of severity, outstanding were DRESS (eight cases that resolved after drug withdrawal), Stevens-Johnson syndrome (two cases) and toxic epidermal necrolysis (two cases, one of which was a progression of a fatal Stevens-Johnson).

From 485 suspected drugs, the most frequent ATC subgroups were: antibacterials for systemic use (J01, $n = 77$, 15.9%), contrast media (V08, $n = 53$, 10.9%), agents acting on the renin-angiotensin system (C09, $n = 54$, 11.1%), immunosuppressants (L04, $n = 51$, 10.5%), anti-neoplastic agents (L01, $n = 50$, 10.3%), analgesics (N02, $n = 34$, 7.0%), anti-inflammatory and antirheumatic products (M01, $n = 18$, 3.7%).

In terms of prior knowledge 380 cases (88.8%) involved well-known ADRs, 41 (9.6%) involved unknown ADRs, and 7 (1.6%) had occasional references.

Conclusions: Our study shows an increase in notifications of 90% for serious skin ADRs during the evaluated period. The most reported drugs are systemic antibacterials. Although pruritus is the most reported ADR, it is a symptom that acts as a companion to other ADRs that

define case severity. Most of the ADRs reported are well known.

#14 | Hypertension and IL-17 inhibitors. A pharmacovigilance study in EudraVigilance

M. García García^{1,2}; R. Arandia Jiménez De Aberasturi¹; A. Salcedo Gallego¹; R. Nogueiras Álvarez¹

¹Osakidetza Basque Health Service, Galdakao-Usansolo University Hospital, Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao, Spain; ²Biobizkaia Health Research Institute, Galdakao, Spain

Objective: Hypertension is not mentioned in the Summary of Product Characteristics of anti-IL-17 drug brands. However, several studies have evaluated the probable influence of these anti-IL-17 drugs (secukinumab, ixekizumab, brodalumab and bimekizumab) on hypertension. In order to validate this possible safety signal, this study uses the European pharmacovigilance database (EudraVigilance) to analyse the potential disproportionality in reported cases of hypertension associated with these drugs.

Material and/or methods: A case–non-case analysis was performed in EudraVigilance to evaluate the association between exposure to anti-IL-17 drugs and hypertension. Cases were defined as patients who had experienced hypertension [MedDRA SMQ ‘Hypertension’ (narrow)] up to 23 May 2024. Non-cases, used as controls, are all reports of adverse drug reactions (ADR) other than the ADR of interest during the same period. Exposure was defined as exposure to the drug of interest (i.e. anti-IL-17 drugs), whether or not it was suspected of causing the ADR. A signal of disproportionate reporting is identified when the following conditions are met: The lower bound of the 95% CI of the ROR is >1, and the number of individual cases is ≥ 3 . Litigation cases were excluded.

Results: During the study period, 29 929 spontaneous cases of ADRs were registered in EudraVigilance for anti-IL-17. Of these, 837 cases were hypertension. Among these cases, 641 (76.6%) were female, and the mean age was 51.1 ± 11.8 years. The pooled ROR for anti-IL-17 was 1.41 (95% CI 1.32–1.51). Among the four drugs, only secukinumab showed disproportionality: secukinumab (ROR 1.92, 95% CI 1.79–2.07), ixekizumab (ROR 0.37, 95% CI 0.28–0.47), brodalumab (ROR 0.97, 95% CI 0.64–1.47) and bimekizumab (ROR 0.49, 95% CI 0.23–1.04).

Conclusions: Our study shows a signal of disproportionate reporting between anti-IL-17 drugs and hypertension. Secukizumab is associated with a significant

disproportionality. Well-designed observational studies are needed to confirm these results.

#15 | Drug-induced liver injury (DILI) due anakinra in adult-onset Still’s disease (AOSD): Two case reports and review

M. J. Cortés Pestana¹; K. C. Amaro Hosey¹; R. Antonijoan Arbós^{1,2}

¹Hospital de la Santa Creu i Santa Pau, Barcelona, Spain; ²Centre d’Investigació del Medicament. Institut de Recerca Sant Pau, Barcelona, Spain

Objective: To describe the main characteristics, approach on diagnosis and treatment of DILI related anakinra in AOSD.

Material and/or methods: We present two clinical cases (41-year-old male and 28-year-old female) with a diagnosis of AOSD treated with anakinra and an acute episode of DILI. Related to the cases, we conducted a bibliographic review about the current knowledge on the approach of diagnosis and treatment of AOSD after DILI episode.

Results: The exact mechanism of anakinra-related DILI is unknown. In early phases, it begins as transitory altered liver function with or without signs/symptoms of hepatic disease (specially the first 6 months) that mimics acute viral hepatitis. In published case reports, it frequently appears in young adults, usually self-limited, and resolves within a few weeks (2–8 weeks) after drug withdrawal. Nevertheless, in some cases, progression to acute liver failure (ALF) is described, requiring quick and aggressive treatment (advanced medical life support, high doses of corticosteroids) and/or liver transplantation. Despite that, death is not an unfrequently ending. Restarting anakinra, tocilizumab or canakinumab could be therapeutic options to consider in this setting, especially achieving consensus in a multidisciplinary setting after evaluation of each case individually.

Conclusions: DILI-related anakinra is a rare but severe adverse effect that potentially can cause ALF and death. A high level of suspicion, exclusion of other possible aetiologies and early withdrawal are key points to the adequate approach that will allow an early and accurate management of DILI-related.

Nogueiras Álvarez R, Arandía Jiménez de Aberasturi R, Salcedo Gallego A, García
García M. Reacciones adversas notificadas por la ciudadanía en un centro autonómico
de farmacovigilancia: Revisión de los últimos 10 años. XIII Jornadas Nacionales de
Farmacovigilancia, 12-13 Noviembre 2024, Oviedo



REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS POR LA CIUDADANÍA EN UN CENTRO AUTONÓMICO DE FARMACOVIGILANCIA: REVISIÓN DE LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

Nogueiras-Álvarez R¹, Arandia Jiménez de Aberasturi R¹, Salcedo Gallego A¹, García García M¹



¹ Unidad de Farmacovigilancia de País Vasco, Hospital Universitario de Galdakao-Usansolo. Osakidetza. Galdakao, España



DEPARTAMENTO DE SALUD
Vicesecretaría de Administración y Financiación Sanitaria
Dirección de Farmacia

Objetivos

Revisar las notificaciones realizadas por ciudadanos a un Centro Autonómico de Farmacovigilancia (CAFV) Español para identificar el perfil de reacciones adversas a medicamento(RAM) más frecuentes.

Método

Revisión de los casos de sospechas de RAM notificadas por ciudadanos desde 2013 (tras incorporar su participación al proceso de notificación del Sistema Español de Farmacovigilancia) hasta el 31/12/2023. Se recogió información demográfica, perfil de las RAM y fármacos sospechosos involucrados. Se excluyeron las vacunas del estudio, pero se evaluó su influencia sobre el total de notificaciones.

Resultados

Durante el periodo estudiado hubo 20432 notificaciones, de las cuales 739 (3,6%) procedían de ciudadanos.

La **Figura 1** refleja la cifra de notificaciones de ciudadanos desde 2013 a 2023. En los años 2021 y 2022 se objetivó un incremento relacionado con la vacunación frente SARS-CoV-2.

Así, al excluir las notificaciones por vacunas, en 2021 la cifra era de 31 vs 409 (las vacunas implicaban un incremento de 13,2) y en 2022, de 30 vs 128.

La cifra de casos, excluyendo vacunas, era de 244, siendo 64% mujeres.

Por grupos de edad, un 80% de casos correspondía a adultos, seguido de 17% en >65 años.

La **Figura 2** muestra la distribución por SOC.

Según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) los 3 tipos más frecuentes fueron: **gastrointestinales (17,2%)**, **sistema nervioso (15,4%)** y **piel y tejido subcutáneo (13,5%)**.

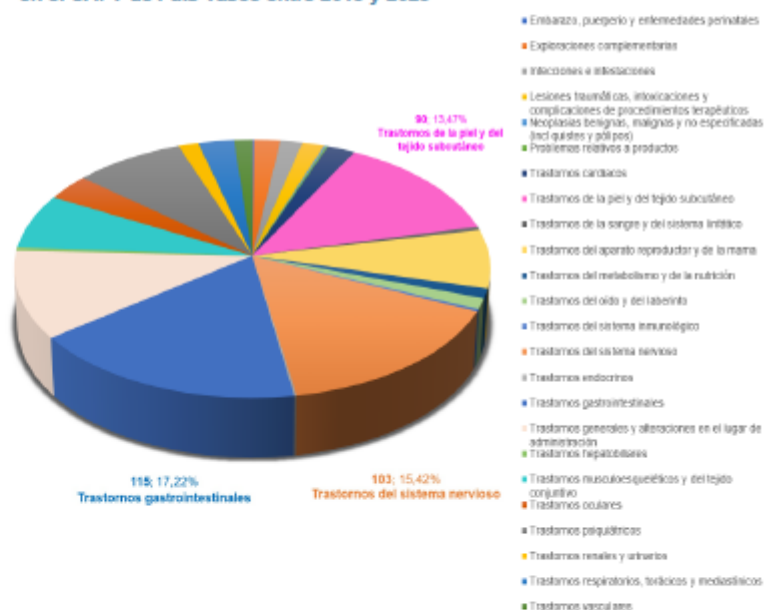
Del total de 291 fármacos sospechosos los subgrupos ATC más frecuentes fueron:

- antibacterianos para uso sistémico (subgrupo ATC: J01) n=28, 9,6%
- psicoféuticos (subgrupo ATC: N05) n=14, 4,8%
- productos antiinflamatorios y antirreumáticos (subgrupo ATC: M01), n=14, 4,8%.

Figura 1 – Notificaciones de ciudadano recibidas en el CAFV de País Vasco entre 2013 y 2023



Figura 2 – Clasificación por SOC de las notificaciones de ciudadano recibidas en el CAFV de País Vasco entre 2013 y 2023



Conclusiones

En nuestro estudio, aunque la notificación por parte de ciudadanos es baja, se aprecia una ligera tendencia creciente a lo largo de los años y destaca un incremento marcado coincidente con la vacunación frente SARS-CoV-2.

Al excluir las vacunas del análisis, los casos corresponden mayoritariamente con RAM gastrointestinales, de sistema nervioso y dérmicas y los 3 grupos de fármacos sospechosos más frecuentes son antibacterianos, psicoféuticos, antiinflamatorios y antirreumáticos.



Suarez Launa JL, Nogueiras Álvarez R, Arandía Jimenez de Aberasturi R, García García M. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y fármacos anti-PD-1. Un estudio caso/no caso en Eudravigilance. XIII Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia, 12-13 Noviembre 2024, Oviedo.



BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA Y FARMACOS ANTI-PD-1. UN ESTUDIO CASO/NO CASO EN EUDRAVIGILANCE

Suarez Launa JL*, Nogueiras Álvarez R**, Arandia Jimenez de Aberasturi R**, García García M**.
*Servicio de Farmacia. Hospital de Galdakao-Usansolo. Osakidetza.
**Unidad de Farmacovigilancia País Vasco. Hospital Galdakao-Usansolo. Osakidetza. Dirección de Farmacia. Gobierno Vasco. mariamontserrat.garciagarcia@osakidetza.eus

OBJETIVOS

Los inhibidores de los puntos de control inmunológicos de PD-1 (muerte celular programada-1) están asociados con un espectro amplio de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (RAMSi). El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) puede ocurrir como una RAMSi, no obstante, no se recoge en la ficha técnica de estos fármacos.

El objetivo de este estudio es analizar si existe desproporción en el número de casos notificados de SRIS con los fármacos anti-PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) en EudraVigilance.

MÉTODO

Se analizaron los casos espontáneos de SRIS con anti-PD-1 desde sus fechas de autorización hasta el 5/05/2024. Para cada caso individual, se recogieron características clínicas y demográficas, tratamiento farmacológico e información de la reacción adversa. Se llevó a cabo un análisis caso/no caso para evaluar la asociación entre la exposición a anti-PD-1 y SRIS, calculando el *reporting odds ratio* (ROR) como medida de desproporcionalidad. Para ello, los casos se seleccionaron utilizando el término preferente "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica". Los no casos, utilizados como controles, fueron todos los casos de reacciones adversas distintos al SRIS durante el mismo periodo. La exposición se definió como la exposición a anti-PD-1 en el momento de la aparición de la reacción adversa, fuera o no sospechoso de causar la reacción adversa.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se notificaron 36 casos: pembrolizumab (21) y nivolumab (15). De los 36 casos, 21 fueron mujeres. La media de edad fue $58,6 \pm 16,5$ años. La mediana de la latencia fue 13 días (1-526) (en 17 casos era desconocida). 12 casos se recuperaron. El ROR para pembrolizumab fue 3,1 (IC95% 2,0-4,8) y para nivolumab ROR 2,2 (IC95% 1,3-3,6).

Tabla 1. Reporting Odds Ratio (ROR) para anti-PD-1 y el SRIS en EudraVigilance

Fármaco	Casos (n)	ROR (IC95%)
Pembrolizumab	21	3,1 (2,0-4,8)
Nivolumab	15	2,2 (1,3-3,6)

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

CONCLUSIONES

Nuestro estudio encuentra una alta desproporción para el SRIS en pacientes tratados con fármacos anti-PD-1, siendo mayor para pembrolizumab. En este sentido, se necesitan más estudios comparativos.

Arandía Jimenez de Aberasturi R, Nogueiras Álvarez R, Salcedo Gallego A, García
García M. Revisión de reacciones adversas graves recibidas en un Centro Autonomico
de farmacovigilancia. XIII Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia, 12-13
Noviembre 2024, Oviedo



REVISIÓN DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES RECIBIDAS EN UN CENTRO AUTÓNOMICO DE FARMACOVIGILANCIA

Arandia Jimenez de Aberasturi R^{*}, Nogueiras-Álvarez R^{*}, Salcedo Gallego A^{*}, García García M^{*}

^{*} Unidad de Farmacovigilancia País Vasco. Hospital Galdakao-Usansolo. Osakidetza. Dirección de Farmacia. Gobierno Vasco



Objetivos

Revisar e identificar las reacciones adversas a medicamento (RAM) graves más frecuentemente notificadas a lo largo de los últimos 5 años en un Centro Autónomo de Farmacovigilancia Español.

Método

Se revisaron los casos de sospechas de RAM graves recibidos entre el 01/01/2019 y el 31/12/2023 procedentes de profesionales sanitarios y ciudadanos. Se excluyeron los relacionados con vacunas. Se recogieron características clínicas y demográficas, perfil de las RAM y fármacos sospechosos involucrados.

Resultados

Durante el periodo de estudio se recibieron 1.834 casos que incluían 3.259 sospechas de RAM graves. El número de casos pasó de 348 en 2019 a 432 en 2023.

El 54% eran mujeres y la mayoría de casos correspondían a mayores de 65 años (51%) y adultos (46%).

Atendiendo a la clasificación por órganos y sistemas (SOC), los 3 tipos más frecuentes fueron: piel y tejido subcutáneo (14,4%), sistema nervioso (13,5%) y gastrointestinales (12,5%) (Figura 1).

De los 2.161 fármacos sospechosos, los subgrupos de ATC más frecuentes fueron: antibacterianos para uso sistémico (J01, n=301, 13,9%), agentes antineoplásicos (L01, n=192, 8,9%), analgésicos (N02, n=153, 7,1%), inmunosupresores (L04, n=145, 6,7%), agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (C09, n=114, 5,3%), antitrombóticos (B01, n=111, 5,1%), medios de contraste (V08, n=110, 5,1%), psicofármacos (N05, n=98, 4,5%), fármacos usados en diabetes (A10, n=76, 3,5%), productos antiinflamatorios y antirreumáticos (M01, n=62, 2,9%) (Figura 2).

En cuanto al conocimiento previo, 86,2% de los casos fueron categorizados como RAM bien conocidas y 12,5% como desconocidas.



Figura 1 Distribución de RAM por SOC

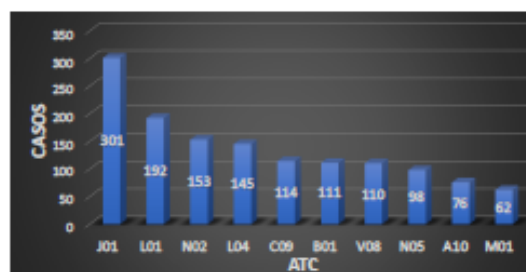


Figura 2 Distribución de RAM por ATC

Conclusiones

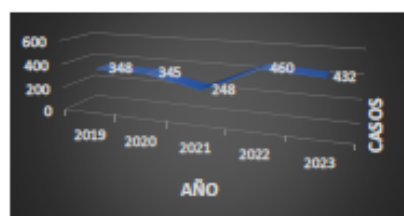


Figura 3 Evolución cronológica

En nuestro estudio, la notificación de sospecha de RAM graves refleja una tendencia creciente en el periodo de estudio (incremento de 24%) (Figura 3). La mayoría de casos corresponden a adultos con reacciones a nivel dérmico, neurológico o gastrointestinal. Los tres grupos de fármacos sospechosos más frecuentes son: antibacterianos, antineoplásicos y analgésicos. En la mayoría de casos las RAM son conocidas.