



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

**Anàlisi dels efectes adversos a medicaments en la població pediàtrica
identificats per mitjà d'un programa de notificació espontània**

Tesi doctoral presentada per **Núria Garcia Doladé**
Per optar al grau de DOCTOR EN FARMACOLOGIA

Dirigida pel Doctor **Albert Figueras Suñé**

Barcelona, juny de 2016



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

El Dr. Albert Figueras Suñé, professor titular del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR: Que la present tesi doctoral, presentada per Núria Garcia Doladé, amb el títol: "Anàlisi dels efectes adversos a medicaments en la població pediàtrica identificats per mitjà d'un programa de notificació espontània", ha estat realitzada sota la seva direcció.

I per a què consti als efectes oportuns, signa el present certificat a Barcelona, 31 de maig de 2016.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke at the end.

Albert Figueras Suñé



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Memòria presentada per Núria Garcia Doladé per optar al grau de Doctora en Farmacologia per la Universitat Autònoma de Barcelona.

El treball "Anàlisi dels efectes adversos a medicaments en la població pediàtrica identificats per mitjà d'un programa de notificació espontània", ha estat realitzat al Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia, Unitat Docent de la Vall d'Hebron, sota la Direcció del Dr. Albert Figueras Suñé.

Barcelona, 31 de maig de 2016.

Doctoranda

A handwritten signature in blue ink, consisting of several vertical strokes followed by a horizontal line and a loop.

Núria Garcia Doladé

El millor metge és el que coneix la inutilitat de la major part de les medecines

Benjamin Franklin

A les meves filles Núria i Tresa

Als meus pares

Agraïments

Al Doctor Albert Figueras, qui ha estat el meu director de tesi, per tots els consells i les hores dedicades, i sobretot per animar-me des del primer dia.

Al Professor Joan-Ramon Laporte, per transmetre'm la passió per la farmacologia.

Al Doctor Eduard Diogène, que tantes vegades em va convidar a tornar al Servei quan treballava a la indústria farmacèutica.

Al Doctor Toni Vallano, per conjugar tan bé el saber i la docència.

A tots els companys de la Fundació Institut Català de Farmacologia i del Servei de Farmacologia Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, per les hores compartides de coneixement i de vivències al llarg de tots aquests anys.

A la Glòria Cereza, per la gairebé una dècada de farmacovigilància que hem viscut juntes.

A la Sara López, secretària de Farmacovigilància, a qui dec molts dels aspectes formals d'aquesta tesi.

A l'art d'en Carles Figuerola pel disseny de la portada.

A l'amic Joaquim Tejero, amb qui he pogut comptar sempre.

A en Xavi, la Lluna, la Carme i en Ferran, que tants ànims m'han donat.

A la nostra amiga Vanesa, per tenir cura de la meva família perquè jo pogués realitzar aquest projecte.

A la família Domènech de Muntaner, Felipe, Tere y Álex, por su amistad y por las largas conversaciones que tanto me han enriquecido.

A mi querida amiga Caterina Milone, con quien compartí tanto... Aunque ahora nos separe un océano, su fortaleza, cariño y apoyo me han acompañado siempre a lo largo de todo este tiempo. También a Ricardo y a María del Mar.

A la meva família. A les meves filles, la Núria i la Tresa, que són la meva força i que han sabut esperar amb paciència i il·lusió. A la meva mare, per estar sempre al meu costat i donar-me l'amor que només una mare pot donar. A la dolça memòria del meu pare, per tots els camins del romànic que vam compartir junts i perquè em va ensenyar el valor de l'esforç i a estimar allò que faig.

Índex

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ	1
1.1. L'ús de medicaments en la població pediàtrica	3
1.1.1. Incidència de les reaccions adverses a medicaments	4
1.1.2. Desenvolupament dels estudis	4
1.1.3. Característiques fisiològiques dels nens	5
1.2. Situació dels assaigs clínics en la població pediàtrica	14
1.3. Reaccions adverses dels medicaments	18
1.3.1. Impacte dels efectes adversos dels medicaments sobre la salut pública	18
1.3.2. Definició de reacció adversa	20
1.3.3. Classificació de les reaccions adverses segons Rawlins i Thompson	24
1.3.4. Diagnòstic clínic de les reaccions adverses als medicaments	26
1.4. Algoritmes per establir una possible relació de causalitat entre un medicament i una reacció adversa	28
1.5. Mètodes de farmacovigilància	32
1.5.1. Sistema de notificació espontània	34
1.5.2. Estudis de cohorts i estudis de casos i controls	34
1.5.3. Registres de morbiditat i mortalitat	38
1.5.4. Metanàlisi d'assaigs clínics	38
1.5.5. Dades massives (Big Data)	39
1.6. Els programes de farmacovigilància. Notificació espontània de sospites de reaccions adverses	41

1.6.1.	Programa internacional de l'OMS	41
1.6.2.	El Sistema Espanyol de Farmacovigilància	43
1.6.3.	Resultat de la notificació espontània d'una sospita de reacció adversa: generació d'una alerta o senyal	47
1.6.4.	La retirada de la veraliprida, un exemple dels resultats de la farmacovigilància	49
1.6.5.	Avantages i limitacions de la notificació espontània: la infranotificació	51
1.7.	Situació de les reaccions adverses pediàtriques en el Sistema Espanyol de Farmacovigilància. Revisió d'estudis publicats	55
 CAPÍTOL 2. HIPÒTESI I OBJECTIUS		61
2.2.	Hipòtesi	63
2.2.	Objectius	63
 CAPÍTOL 3. MÈTODES		65
3.1.	Descripció de les pancreatitis induïdes per medicaments	67
3.1.1	Criteris d'inclusió	68
3.1.2.	Criteris d'exclusió	68
3.1.3.	Variables d'estudi	69
3.2.	Descripció de parasòmnia associades al tractament amb montelukast ...	70
3.2.1	Criteris d'inclusió	70
3.2.2	Criteris d'exclusió	71
3.2.3	Variables d'estudi	71
 CAPÍTOL 4. RESULTATS		73
4.1.	Pancreatitis induïdes per medicaments en població pediàtrica	75
4.2.	Parasòmnia associades al tractament amb montelukast	88

CAPÍTOL 5. DISCUSSIÓ	93
5.1. Les pancreatitis associades a l'ús de medicaments en nens	97
5.1.1. Fàrmacs implicats en les pancreatitis	99
5.1.2. Pancreatitis induïdes per àcid valproic	101
5.1.3. Pancreatitis induïdes per L-asparaginasa	102
5.1.4. Pancreatitis induïdes per antiretrovirals	104
5.1.5. Gravetat de les pancreatitis	105
5.2. Parasòmnia per montelukast en nens	107
5.3. Contribució del Sistema de Notificació Espontània a la seguretat dels medicaments en la població pediàtrica	118
CAPÍTOL 6. CONCLUSIONS	121
CAPÍTOL 7. BIBLIOGRAFIA	127

Abreviatures

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BCDSP	Boston Collaborative Drug Surveillance Program
BCPNN	Bayesian Confidence Propagations Neural Network
CHMP	Comitte for Medicinal Products for Human Use
CSMH	Comitè de Seguretat de Medicaments d'ús Humà
DDD	Dosi Diària Definida
DNPR	Danish National Prescription Registry
EMA	Agència Europea del Medicament
FDA	Food and Drug Administration
FEDRA	Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas
GEMA-ASMA	Gía Española para el manejo del asma
HLT	High Level Term
IC	Component d'informació
ICH	Internacional Conference on Harmonisation
ICSR	Individual Case Safety Reports
IP	Inhibidor de les Proteases
MedDra	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NE	Notificacions espontànies
NHS	National Health Service
NREM	Moviments oculars no ràpids
NRTI	Nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa
OMS	Organització Mundial de la Salut
PEM	Prescription even monitoring
RAM	Reacció adversa a un medicament
REM	Moviments oculars ràpids
VPA	Acid valproic
SEFV-H	Sistema Espanyol Farmacovigilància Medicaments d'ús Humà
SOC	System Organ Class
PT	Preferent Term
UMC	Uppsala Monitoring Center de l'OMS
VIH	Virus de la Immunodeficiència Humana
VigiBase	WHO Global Database individual Case safety reports

INTRODUCCIÓ

1. Introducció

Un dels episodis amb què s'associa el començament de la farmacovigilància i la preocupació pels efectes adversos dels medicaments sobre les persones és la tristament famosa epidèmia de focomèlia associada a l'ús de la talidomida durant l'embaràs.

Qualsevol medicament pot provocar reaccions adverses a qui el pren, però la probabilitat que n'apareguin és més gran –i la seva gravetat pitjor– en poblacions especialment sensibles, com ara els malalts d'edat avançada, les dones embarassades i els nens.

1.1. L'ús de medicaments en la població pediàtrica

El reconeixement per part dels pediatres, els farmacòlegs clínics, les agències reguladores i la indústria farmacèutica de la necessitat d'avaluar adequadament els medicaments que s'empraran en la població pediàtrica amb la finalitat d'assegurar que siguin segurs, eficaços i de qualitat, contrasta amb l'escassa informació amb validesa científica sobre la que es fonamenten moltes de les prescripcions [Peiré 2002].

Malgrat la tendència a l'harmonització, les decisions sobre el registre de medicaments poden ser diferents entre països, tant pel que fa als medicaments antics com als nous. Un bon exemple és la decisió paradigmàtica que es va adoptar sobre la nimesulida i el risc d'hepatotoxicitat associat a aquest medicament: a Israel es van retirar del mercat totes les presentacions d'aquest principi actiu, a Portugal es va retirar la nimesulida en suspensió pediàtrica, a Itàlia es va mantenir la indicació en

nens més grans de 6 anys i, a Espanya, es va contraindicar en nens menors de 12 anys; cal destacar però, que al Regne Unit, Alemanya i França no es va registrar amb aquesta indicació. La realitat del mercat farmacèutic actual indica que s'està lluny d'una medicina basada en proves, especialment quan es tracta de la població pediàtrica [Addis 1999, Figueras 1999, Peiré 2002].

1.1.1. Incidència de les reaccions adverses a medicaments

En la població pediàtrica, les reaccions adverses (RA) són una causa important de morbimortalitat. La incidència de les RA durant l'etapa pediàtrica s'ha quantificat en 15,1 reaccions per cada 1.000 nens. Diferents estudis suggereixen que entre el 2 i el 5% dels nens que reben un tractament farmacològic tenen una RA, que un 5% dels ingressos hospitalaris pediàtrics es deuen a RA, i que un 10% dels nens hospitalitzats presenten RA relacionades amb els fàrmacs que reben durant l'ingrés [Peiré 2002, Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2009, Smyth 2012].

Alguns dels estudis en hospitals posen de manifest la magnitud de la utilització de medicaments sense llicència d'ús en pediatria (en general, per la manca d'alternatives terapèutiques) o de l'ús en condicions diferents de les autoritzades: en indicacions no aprovades, en altres grups d'edat i per vies d'administració diferents; entre els nounats ingressats a les unitats de cures intensives pot arribar al 90% [Peiré 2002, Mason 2012].

1.1.2. Desenvolupament dels estudis

En algun moment s'havia considerat que els nens són com "adults petits", que n'hi havia prou d'ajustar la dosi per tal d'aconseguir l'efecte desitjat i evitar intoxicacions; avui sabem que això no és així. El desenvolupament

dels medicaments en nens hauria de seguir els mateixos procediments que els establerts en els adults; el fet de considerar el pacient pediàtric com un «adult en petit» i no fer-ne estudis específics pot suposar major risc per a aquesta població [Peiré 2002].

La infància comprèn un període de creixement i de procés maduratiu d'òrgans i sistemes. És una etapa amb una gran variabilitat farmacocinètica i de resposta als medicaments que fa que els nens siguin especialment vulnerables a patir efectes adversos [Peiré 2002].

Les clares diferències farmacocinètiques i farmacodinàmiques, les patologies exclusives de l'edat pediàtrica, l'absència de formulacions galèniques adaptades i l'ús de medicaments no aprovats en nens fan necessaris els assaigs clínics [Peiré 2002, Ufer 2004].

L'absència d'assaigs clínics pediàtrics i la ràpida i extensa penetració del mercat farmacèutic dels nous medicaments posen de manifest la necessitat d'una vigilància prospectiva dels efectes adversos associats a l'ús de medicaments en aquesta població.

1.1.3. Característiques fisiològiques dels nens

El creixement i el desenvolupament s'acompanyen de canvis substancials en les proporcions i la composició del cos. Aquest procés dinàmic de maduració és una de les diferències entre els nens i els adults, i influeix en l'eficàcia i la toxicitat dels medicaments.

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

La maduració dels òrgans i sistemes pot generar respostes paradoxals als medicaments. Tenim els clàssics exemples de la síndrome grisa per cloramfenicol en els nounats, la toxicitat hepàtica de l'àcid valproic, la síndrome de Reye per salicilats en els nens o les morts per quadres d'acidosi metabòlica i infart de miocardi associades a la infusió de propofol [Parke 1992, Choonara 1996, Peiré 2002].

Les RA, que es donen amb més freqüència o són més greus en la població pediàtrica, posen de manifest la necessitat d'aprofundir en el coneixement tant de la fisiologia com del metabolisme dels medicaments. Naturalment, això és més important en l'etapa fetal, el que explica la importància de fer un seguiment dels nens que han patit una exposició intrauterina a medicaments [Blanche 1999, Peiré 2002].

A causa de les diferències que hi ha durant el desenvolupament, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) ha establert una classificació de la població pediàtrica en [ICH E11, International Conference on Harmonisation 2000]:

- Nounats prematurs
- Nounats nascuts a terme (de 0 a 28 dies)
- Lactants i nens petits (de >28 dies a 23 mesos)
- Nens (de 2 a 11 anys)
- Adolescents (de 12 a 16/18 anys, segons la regió).

NOTA. Les edats es defineixen en dies, mesos i anys complets

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

Alguns dels canvis que s'esdevenen en la població pediàtrica, i que poden tenir conseqüències en la farmacocinètica i la farmacodinàmica són: les proporcions del greix corporal, les proteïnes i el contingut d'aigua extracel·lular que canvien significativament en la primera infància. L'aigua corporal disminueix d'un 80% en el nounat fins a un 60% als cinc mesos d'edat; en canvi el percentatge de greix es duplica entre els 4 i els 5 mesos. Durant el segon any de vida, en què l'activitat motora del nen augmenta, la massa de proteïnes creix mentre que el greix disminueix [Organización Mundial de la Salud 2007].

La mida del fetge i dels ronyons canvia amb el pes corporal; ambdós òrgans assoleixen el pes relatiu màxim entre els 12 i els 24 mesos, moment en què la capacitat de metabolitzar i d'eliminar els medicaments és més gran. A més d'aquests canvis en la composició i les proporcions del cos, hi ha altres canvis específics en la funció orgànica durant el creixement que afecten les característiques farmacocinètiques dels medicaments [Organización Mundial de la Salud 2007].

D'acord amb tots aquests canvis, hi ha factors que predisposen els nens a patir RA als medicaments; es tracta de factors o causes fisiològiques, indirectes i iatrogèniques, que es descriuen a continuació [Organización Mundial de la Salud 2007].

1.1.3.1. Factors o causes fisiològiques

Són responsables de les diferències farmacocinètiques i farmacodinàmiques entre els adults i els nens.

A. Diferències farmacocinètiques

a) *Característiques del procés d'absorció*

En el període de nounat fins a la primera infància hi ha canvis en el desenvolupament de l'aparell digestiu que alteren l'absorció oral dels medicaments. Aquests canvis afecten l'acidesa gàstrica, el temps de buidament, la motilitat i l'àrea de la superfície d'absorció, els enzims i transportadors gastrointestinals metabolitzadors de medicaments, la secreció d'àcids biliars i de lipases pancreàtiques, el metabolisme de primer pas, la recirculació enterohepàtica i la colonització bacteriana del budell [Organización Mundial de la Salud 2007].

Els nounats i els lactants tenen una velocitat d'absorció lenta i una manca d'àcids biliars que alteren la biodisponibilitat dels medicaments [Peiré 2002, Organización Mundial de la Salud 2007].

La secreció àcida reduïda i el buidament gàstric lent dels nounats fan que els medicaments sensibles al medi àcid com les benzilpenicil·lines i l'ampicil·lina s'absorbeixin molt bé, mentre que altres fàrmacs com la fenitoïna i la rifampicina tinguin una absorció baixa [Organización Mundial de la Salud 2007].

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

El reflux gastroesofàgic és molt freqüent en el primer any de vida. Aquest reflux, sobretot si s'acompanya d'un retard del buidament gàstric, pot provocar la regurgitació de la medicació i una pèrdua variable i imprevisible de l'eficàcia dels fàrmacs administrats per via oral [Organización Mundial de la Salud 2007].

Hi ha altres factors que influeixen en el procés d'absorció. Així, els medicaments amb un aclariment hepàtic elevat i un metabolisme de primer pas tindran una absorció molt variable [Heimann 1980, Weaver 1991, Organización Mundial de la Salud 2007].

En els nens, el trànsit intestinal és més ràpid i això fa que els preparats d'alliberació sostinguda no s'absorbeixin bé. Per contra, els medicaments d'alt pes molecular com les immunoglobulines s'absorbeixen més bé en el budell dels lactants, atès que és més permeable a les molècules grans [Heimann 1980, Weaver 1991, Organización Mundial de la Salud 2007].

Una altra de les diferències farmacocinètiques és en l'absorció cutània dels medicaments. En els nounats és més elevada: qualsevol producte administrat per via tòpica pot assolir la circulació general i causar toxicitat sistèmica; un exemple molt conegut és la síndrome de Cushing per l'administració de corticoides per via tòpica [Peiré 2002].

b) Característiques del procés de distribució

Pel que fa als processos de distribució, durant els primers mesos de vida predominen els compartiments hídrics i augmenten tant la fracció lliure com el volum de distribució dels medicaments [Organización Mundial de la Salud 2007].

Els medicaments es distribueixen entre l'aigua extracel·lular i els dipòsits de greix segons els coeficients de solubilitat greixos/aigua. Aquests canvis en la composició corporal poden influir en la distribució d'un fàrmac en els diferents compartiments de l'organisme. Així, medicaments solubles a l'aigua com els antibiòtics aminoglucòsids i les cefalosporines cal que s'administrin a dosis inicials més altes i ajustades pel pes corporal (mg/kg) per assolir unes concentracions plasmàtiques adequades. En canvi, els fàrmacs liposolubles com els anestèsics inhalats, els sedants o els hipnòtics lipofílics tenen volums de distribució més alts en els nounats. Aquest fet es relaciona amb l'augment del greix corporal que pateixen els lactants durant el primer any de vida [Organización Mundial de la Salud 2007].

En els nounats, sobretot prematurs, la unió a les proteïnes plasmàtiques és menor i això fa que augmentin el volum de distribució i les concentracions de fàrmac lliure [Organización Mundial de la Salud 2007].

c) Característiques del metabolisme

Les diferències farmacocinètiques més grans són les relacionades amb el metabolisme dels medicaments. Durant el desenvolupament pediàtric no totes les reaccions enzimàtiques maduren a la mateixa velocitat. Moltes

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

d'aquestes reaccions, com la glucuronoconjugació, gairebé no es troben presents en els primers mesos de vida. Un exemple n'és la síndrome grisa associada a l'ús del cloramfenicol [Peiré 2002, Organización Mundial de la Salud 2007].

També cal considerar la possibilitat que hi hagi una síntesi de metabòlits nous i inesperats. Algunes RA només es donen en edats pediàtriques i no en els adults, atès que aquests últims ja no tenen algunes de les vies metabòliques pròpies de l'edat pediàtrica [Peiré 2002].

d) Característiques del procés d'eliminació o d'excreció

L'eliminació de molts medicaments depèn fonamentalment del metabolisme hepàtic i també de l'excreció hepàtica i renal. Hi ha diferències significatives en la capacitat d'eliminació dels fàrmacs entre els nounats, els lactants i els nens [Organización Mundial de la Salud 2007].

Els medicaments no polars, solubles en lípids, són metabolitzats en compostos més polars i solubles a l'aigua abans de l'excreció (teofil·lina, diazepam i paracetamol), mentre que els fàrmacs solubles a l'aigua són excretats sense canvis per filtració glomerular i/o secreció tubular renal (aminoglucòsids, penicil·lines, diürètics) [Organización Mundial de la Salud 2007].

En general, com més prematur sigui un nounat, la metabolització hepàtica i la capacitat d'excreció renal són més pobres i la semivida d'eliminació s'allarga [Organización Mundial de la Salud 2007].

A banda d'aquestes diferències quantitatives en les vies metabòliques dels medicaments també hi ha diferències qualitatives. Un exemple és la via metabòlica del paracetamol, que en els lactants i els nens és mitjançant un procés de conjugació amb sulfat, mentre que en els adolescents i els adults és per la via de la glucuronoconjugació [Miller 1976, Peiré 2002, Organización Mundial de la Salud 2007].

B. Descripció de les característiques farmacodinàmiques

Les diferències farmacodinàmiques són difícils de preveure. Si bé es coneixen molts aspectes dels canvis farmacocinètics durant el període de desenvolupament, la informació dels canvis farmacodinàmics és limitada. Les dianes dels medicaments, els receptors, els transportadors i els canals també pateixen els canvis propis de les diferents etapes del procés maduratiu [Olkkola 1988, Freye 1996, Organización Mundial de la Salud 2007].

Per exemple, hi ha medicaments que alteren el creixement dels nens, com els corticoides o les quinolones. De fet aquestes últimes estan contraindicades en nens. El desenvolupament precoç de receptors opiacis a la medulla espinal i a la protuberància on es localitzen els centres respiratoris i cardiovasculars causa una major incidència de depressió respiratòria, de bradicàrdia i de manca d'analgèsia en aquest grup de població [Olkkola 1988, Freye 1996, Organización Mundial de la Salud 2007].

L'augment de la sensibilitat o de la toxicitat als medicaments provoca RA, com les reaccions distòniques agudes o les convulsions en nens petits

després de l'administració d'antiemètics antagonistes de la dopamina com la metoclopramida. També es poden produir reaccions paradoxals com la sedació per amfetamines o la hiperexcitabilitat per antihistamínics H1 [Organización Mundial de la Salud 2007].

Cal tenir en compte que hi ha patologies que només es donen en edat pediàtrica, un exemple n'és el tancament prematur del ductus arteriós en el fetus per exposició intraúter als antiinflamatoris no esteroïdals [Peiré 2002].

1.1.3.2. Factors o causes indirectes

Hi ha algunes causes o situacions que augmenten el risc de patir una RA. Vegem-ne algun exemple:

- Una major prevalença de polimediació, per exemple a les unitats de cures intensives neonatals.
- L'allargament de l'estada hospitalària en nens amb malalties congènites o cròniques.
- Nens greument malalts, com els nens oncològics.

1.1.3.3. Factors o causes iatrogèniques

L'ús dels medicaments no autoritzats o fora d'indicació en la població pediàtrica és molt estès i ha anat en augment en els darrers anys. Aquesta situació fa que augmenti el risc de RA. A la Unió Europea més del 50% dels medicaments emprats en nens han estat estudiats només en adults i no necessàriament en la indicació en què s'utilitzen [Horen 2002, Ufer 2004, Organización Mundial de la Salud 2007, Mason 2012].

Uns altres condicionants que afavoreixen les RA a medicaments són l'absència de formes galèniques pediàtriques i de presentacions adequades dels medicaments; això obliga a recórrer a una administració «alternativa» d'aquests sense que se'n tingui informació sobre la biodisponibilitat, l'eficàcia ni la toxicitat. Per exemple, s'administren comprimits trinxats dissolts o la pols de l'interior de les càpsules. Cal que s'avaluïn fòrmules pediàtriques adaptades (xarops, sobres, etc.) i que es facin estudis de bioequivalència en aquest grup de població [Peiré 2002, Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació 2011].

Aquest espectre de canvis fisiològics explica perquè aquella consideració dels nens com a «adults en miniatura» és falsa. La fisiologia va evolucionant amb el desenvolupament del nen, des que neix fins a l'adolescència.

1.2. Situació dels assaigs clínics en la població pediàtrica

En general, els estudis clínics previs a la comercialització d'un nou medicament (Fases I, II i III) estan dissenyats per establir l'eficàcia del nou producte en unes determinades indicacions. Els estudis posteriors a la comercialització (Fase IV) centren els seus objectius, sobretot, en la seguretat dels pacients i en la detecció de les RA [Laporte 1987, Laporte 1993].

Els assaigs clínics i altres investigacions anteriors a la comercialització d'un medicament es fan en unes condicions molt diferents de les de la pràctica clínica habitual, sota estrictes mesures de control i els criteris acostumen a ser més restrictius. En general hi participen pocs pacients i són poblacions seleccionades que, sovint, no inclouen població pediàtrica, gent gran,

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

embarassades, ni pacients amb determinades patologies o contraindicacions potencials per poder rebre el nou medicament. Totes aquestes limitacions impedeixen que s'identifiquin efectes adversos rars, els que apareixen a llarg termini o molt temps després d'haver suspès el tractament i aquells que es donen en determinats subgrups de població (nens, gent gran, malalties cròniques, etc.) [Laporte 1987, Laporte 1993].

En el moment de la comercialització d'un medicament la informació és incompleta i el seu perfil de seguretat encara no està del tot definit. Malgrat això, hi ha la creença errònia que el desenvolupament d'un medicament acaba amb la seva comercialització. Fer un seguiment posterior dels medicaments és essencial per establir-ne el perfil de seguretat, i ens permetrà tenir informació no solament de nous efectes adversos sinó també de noves contraindicacions o precaucions d'ús dels medicaments i de possibles interaccions farmacològiques [Laporte 1987, Laporte 1993].

En la població pediàtrica aquesta situació es complica: l'avaluació de la seguretat d'un medicament abans de la seva aprovació pot ser bastant limitada ateses les dificultats i deficiències dels assaigs clínics de medicaments en pediatria. En general, les mides mostrals dels assaigs de Fase I i II són petites i també en alguns de Fase III, i es basen en objectius d'eficàcia. La mida de la mostra limita la capacitat d'observar reaccions rares, menys comunes. En els assaigs en nens rarament s'observen RA greus, sobretot si el període de latència abans del seu debut clínic és llarg o si el desencadenant són canvis en el creixement o el desenvolupament [Organización Mundial de la Salud 2007].

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

Cal superar diversos obstacles en el desenvolupament dels medicaments pediàtrics: impediments ètics, com la dificultat en l'obtenció del consentiment informat; necessitat de no ser invasiu; necessitat de microassaigs, atès que el volum de les mostres (per exemple de sang) disponibles és generalment escàs; és necessari estratificar la població de pacients com a mínim en cinc categories: nounats prematurs, nounats a terme, lactants i nens petits, nens grans i adolescents; dificultat a predir els efectes a llarg termini durant el procés de maduració; malalties rares difícils d'identificar en els assaigs clínics de durada limitada; necessitat de pediatres formats per a l'avaluació de protocols d'investigació i el compliment d'uns requisits reguladors molt estrictes [Organización Mundial de la Salud 2007].

Un altre aspecte que cal destacar és l'existència de malalties específiques de l'edat pediàtrica que no es donen en adults. És el cas de la persistència del ductus arteriós, de les apnees del prematur, de les convulsions febrils, del raquitisme, del trastorn per dèficit d'atenció i dels hipocreixements, entre d'altres. Els medicaments destinats al tractament d'aquestes malalties només poden ser avaluats en la població pediàtrica [Peiré 2002].

A tots aquests factors cal sumar-hi una manca de motivació de la indústria farmacèutica. El cost en investigació pediàtrica suposa entre tres i quatre vegades més inversió que la destinada a un medicament per a la població adulta. Els assaigs en nens necessiten estudis de farmacodinàmica i farmacocinètica en cada una de les fases del desenvolupament i també estudis en animals joves. Cal destacar que els condicionants ètics en els nens agreugen aquesta situació [ICH E11, International Conference on Harmonisation 2000, Peiré 2002].

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

Malgrat les limitacions i els contratemps ètics, els assaigs clínics en nens són viables i essencials per a la utilització segura dels medicaments, i d'aquesta manera es contempla a les guies internacionals d'investigació clínica de medicaments en poblacions pediàtriques [ICH E11, International Conference on Harmonisation 2000, Peiré 2002].

Davant la necessitat d'aconseguir l'accés dels nens a medicaments eficaços i segurs, l'any 1997 es van endegar les primeres iniciatives a Europa per establir una obligatorietat legal que instés les companyies farmacèutiques a dur a terme estudis adequats en aquesta població. El 29 de setembre de 2004 la Comissió Europea va fer la primera proposta reguladora sobre els medicaments d'ús pediàtric que va entrar en vigor el gener de 2007 i d'aplicació a tota la Unió Europea respecte als productes mèdics d'ús pediàtric [Conroy 2000, Regulation (EC) N0. 1901/2006 of the European Parliament and the Council 2006, Regulation (EC) N0. 1902/2006 of the European Parliament and the Council 2006, Butlletí de farmacovigilància de Catalunya 2009].

Aquesta nova legislació anava dirigida a promoure la recerca, el desenvolupament i l'autorització de medicaments específicament d'ús pediàtric. En aquest Reglament destaca la creació d'un Comitè Pediàtric a l'Agència Europea del Medicament (EMA), que avalua i aprova els plans d'investigació dels medicaments, i el reconeixement de la importància de la farmacovigilància en la població infantil. L'EMA també ha publicat una guia sobre la conducta a seguir en la farmacovigilància dels medicaments utilitzats en nens, i entre d'altres iniciatives, es recull la importància d'estimular la participació dels pediatres en el Programa de Notificació Espontània. L'OMS ha elaborat un document on es fan recomanacions generals per a un seguiment eficaç de la seguretat dels medicaments en la

població pediàtrica [Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by paediatric population. European Medicines Agency 2006, Commission Guideline Paediatric Investigation Plan. European Medicines Agency 2007, Organización Mundial de la Salud 2007].

1.3. Reaccions adverses dels medicaments

Qualsevol medicament és capaç de produir una reacció adversa. Quan parlem de medicaments, el «risc zero no existeix», cap medicament no és del tot segur. Gairebé totes les malalties poden ser causades, afavorides o agreujades per medicaments. Aquesta inespecificitat, juntament amb una manca de consciència d'aquest problema per part dels professionals sanitaris, fa que molts efectes adversos no es diagnostiquin i no es comuniquin. Per aquest motiu el càlcul de la xifra de RA resulta pràcticament impossible.

1.3.1. Impacte dels efectes adversos dels medicaments sobre la salut pública

En les últimes dècades, diversos estudis indiquen que en els països desenvolupats la patologia causada per medicaments és una de les principals causes de morbimortalitat i també d'uns costos directes i indirectes considerables per als sistemes de salut.

S'ha estimat que les RA a medicaments representen entre un 10-15% de tots els ingressos hospitalaris (un 2-5% mortals) i un 5-10% de la patologia visitada en atenció primària. El 25-30% dels pacients hospitalitzats presenten alguna RA durant l'ingrés. La majoria de les RA a medicaments

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

són prevenibles de tipus A i un 3-4% d'aquestes ho són per causa d'una interacció [Pirmohamed 2004, Kimland 2005].

Una metanàlisi va estimar que, el 1994, als Estats Units s'haurien produït més de dos milions de RA greus, 106.000 de les quals mortals. Aquesta metanàlisi va situar les RA entre les causes més importants de mortalitat en aquest país. Així les RA com a causa de mortalitat se situarien darrere de malalties com la cardiopatia isquèmica, el càncer o els accidents vasculars cerebrals, en una posició semblant a les malalties pulmonars i els accidents, i davant de la pneumònia i de la diabetis [Lazarou 1998].

Als milers de morts anuals atribuïbles a RA cal afegir la xifra de pacients que han d'ingressar en un centre hospitalari per aquesta causa. El percentatge d'ingressos causats per una RA és molt variable d'uns estudis a uns altres. D'acord amb una metanàlisi de 68 estudis publicats, el percentatge de pacients hospitalitzats per causa d'una RA oscil·lava del 0,2% al 41,3%. Lazarou et al en la seva metanàlisi van calcular que un 4,7% dels ingressos eren provocats per RA greus i un 0,13% per reaccions mortals [Lazarou 1998, Beijer 2002].

El 2004, al Regne Unit es va fer una anàlisi prospectiva per determinar les causes de l'ingrés de 18.820 pacients hospitalitzats al llarg de sis mesos. D'aquests pacients, 1.225 ingressos es van relacionar amb RA a medicaments (un 80% van ser directament provocats per aquestes reaccions); això va suposar una prevalença del 6,5%. Més del 2% dels pacients ingressats per una RA van morir. Aquesta xifra suposava un 0,15% de tots els pacients ingressats. Cal destacar que la majoria de les RA eren

conegudes segons el coneixement de la farmacologia dels medicaments i, per tant, és probable que fossin prevenibles [Pirmohamed 2004].

1.3.2. Definició de reacció adversa

El 1972, l'OMS definia una reacció adversa a un medicament (RAM) com «qualsevol efecte perjudicial o nociu no intencionat d'un medicament que es produeix a les dosis normalment emprades en l'home en la profilaxi, el diagnòstic, el tractament d'una malaltia o la modificació d'una funció fisiològica» [Laporte 1993].

Aquesta definició ha patit modificacions al llarg dels anys com a resultat de l'evolució de les activitats de la farmacovigilància i de les mesures reguladores que s'han anat aplicant [European Medicines Agency (EMA) 2007].

L'any 2012 va entrar en vigor una nova normativa europea que aporta canvis importants i amplia la definició de reacció adversa, que es va definir com a «qualsevol resposta nociva i no intencionada a un medicament. Inclou totes les conseqüències clíniques perjudicials derivades de la dependència, l'abús i l'ús incorrecte dels medicaments, incloent-hi aquelles causades per l'ús fora de les condicions autoritzades i les causades per errors de medicació» [European Commission Directive 2010].

Els termes de «reacció adversa», «efecte indesitjat» i «malaltia iatrogènica» també es consideren equivalents. Sovint, però, s'utilitzen altres termes, no

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

totalment equivalents, com «efectes secundaris», «reaccions lesives» i «reaccions indesitjades» entre altres, que poden confondre [Laporte 1993].

Un altre terme que també s'empra erròniament, sobretot en el context dels assaigs clínics, és el d'esdeveniment advers com a sinònim de reacció adversa, malgrat que conceptualment són diferents. A diferència de la reacció adversa, l'esdeveniment advers es defineix com qualsevol esdeveniment o efecte negatiu que succeeix mentre un pacient rep un tractament farmacològic, independentment de l'associació d'aquest efecte amb el tractament farmacològic [Laporte 1993].

És difícil fer una classificació de les reaccions adverses a medicaments d'acord amb el mecanisme de producció, atès que se sobreposen molts elements: farmacocinètics, farmacodinàmics, el tipus de lesió i la seva localització, el subgrup de població afectat, etc. S'ha proposat una classificació en sis tipus d'efectes indesitjables que permet comprendre millor els principals mecanismes de les reaccions adverses [Laporte 1993]:

- *Sobredosi relativa*: es dona quan un fàrmac s'administra a les dosis habituals i malgrat això es troba, per motius farmacocinètics, en concentracions plasmàtiques superiors a les esperades. Per exemple, una major incidència de sordesa en pacients amb insuficiència renal tractats amb aminoglucòsids deguda a una sobredosi relativa.
- *Efectes col·laterals*: són aquells efectes inherents a la pròpia acció farmacològica del medicament però l'aparició dels quals no és desitjable en el moment de la seva aplicació. Un exemple serien les

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

alteracions de l'equilibri hidroelectrolític associades a l'ús de corticoides o els efectes anticolinèrgics de l'atropina.

- *Efectes secundaris*: els efectes del medicament no són provocats per l'acció farmacològica principal, sinó la conseqüència del seu efecte desitjat. Seria el cas de la disbacteriosi per l'administració d'alguns antibiòtics d'ampli espectre. A la pràctica, i des del punt de vista clínic, és difícil distingir un efecte secundari d'un efecte col·lateral.
- *Idiosincràsia*: es defineix com una sensibilitat especial a un medicament causada per la estructura singular d'algun sistema enzimàtic. En general es considera que es tracta d'un fenomen de base genètica i que les respostes idiosincràtiques poden ser degudes a un polimorfisme genètic. Alguns exemples serien els efectes extrapiramidals pels neuroleptics, el risc de lupus eritematós per hidralacina o la metahemoglobinèmia per nitrats.
- *Hipersensibilitat al·lèrgica*: cal que l'individu hagi estat prèviament sensibilitzat i la presència o mediació d'un mecanisme immunitari. Per tant és necessari tenir la noció d'un contacte previ. Es tracta de reaccions no relacionades amb la dosi.

Les reaccions d'hipersensibilitat es classifiquen en quatre grups segons els criteris de Gell i Coombs (1975) [Laporte 1993]:

- a) *Reacció d'hipersensibilitat de tipus I d'hipersensibilitat immediata o anafilàxia*. - L'antigen reacciona amb un anticòs (IgE) unit a la superfície dels

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

mastòcits i dels basòfils, i s'alliberen mediadors químics intracel·lulars que provocaran una vasodilatació capil·lar, l'exsudació de líquids i de proteïnes i l'espasme del múscul llis. Tots aquests canvis es tradueixen clínicament en broncospasme, edema angioneuròtic, xoc anafilàctic i erupcions cutànies, entre d'altres manifestacions.

- b) *Reacció d'hipersensibilitat de Tipus II o reacció citotòxica.*- L'antigen s'uneix a la superfície de determinades cèl·lules (glòbuls vermells i altres cèl·lules sanguínies, endoteli vascular) i l'anticòs (IgM o IgG) provoca la seva destrucció en reaccionar amb l'antigen. L'expressió clínica és l'anèmia hemolítica, la púrpura trombocitopènica, la leucopènia, la vasculitis i l'agranulocitosi.
- c) *Reaccions d'hipersensibilitat Tipus III o reaccions per immunocomplexos.*- Són reaccions produïdes per immunocomplexos circulants. L'anticòs és una IgG o una IgM. La reacció té lloc quan els antigens romanen en la circulació durant un temps prolongat i permeten la formació de complexos immunogènics que fixen el complement i es dipositen en els vasos sanguinis o en els espais extracapil·lars. L'activació del complement atrau els leucòcits polimorfonuclears que alliberen enzims proteolítics i lesionen la membrana basal. Es produeix l'extravasació d'eritròcits, la formació de trombes i necrosi. Les manifestacions clíniques dependran de la localització dels immunocomplexos, però sovint afecten el ronyó i la pell.
- d) *Reaccions de Tipus IV o reaccions de tipus cel·lular.*- Són reaccions tardanes en les quals l'antigen sensibilitza els limfòcits T i s'alliberen limfocines, interferó, factor d'inhibició de la migració i altres

mediadors, que provoquen destrucció cel·lular. La seva expressió clínica pot ser en forma de dermatitis de contacte.

- *Fenomen de tolerància* es produeix quan en cas d'administració repetida, continuada o crònica d'un fàrmac sempre a la mateixa dosi, la intensitat dels seus efectes disminueix progressivament. També pot definir-se com aquell fenomen pel qual en l'administració repetida, continuada o crònica d'un fàrmac, cal augmentar progressivament la dosi per tal de mantenir uns efectes de la mateixa intensitat. La tolerància pot aparèixer tant per als efectes desitjats com per als indesitjats.

Malgrat que aquesta classificació és útil per descriure els principals mecanismes productors, no té gaire aplicabilitat clínica i epidemiològica. Per aquest motiu actualment s'accepta la classificació proposada per Rawlins i Thompson com la més adequada [Laporte 1993].

1.3.3. Classificació de les reaccions adverses segons Rawlins i Thompson

Segons aquests autors les reaccions adverses produïdes per medicaments es poden subdividir en dos grans grups: les que són efectes adversos normals però estan augmentats (**reaccions de tipus A o *augmented***) i les que són efectes adversos inesperats i anormals d'acord amb el que es coneix del medicament (**reaccions de tipus B o *bizarre***) [Laporte 1993].

Posteriorment, aquesta classificació s'ha complementat amb altres categories: **reaccions adverses de tipus C**, que serien les associades a

tractaments llargs, per exemple la insuficiència renal per un ús prolongat d'analgèsics, i les **reaccions adverses de tipus D** serien els efectes indesitjats retardats com la carcinogènesi o la teratogènesi [Laporte 1993].

1.3.3.1. Reaccions de tipus A o augmented

Són aquelles en què els efectes farmacològics són normals però que es troben augmentats. Les reaccions de tipus A serien el resultat d'una acció i d'un efecte farmacològic exagerat, però normal, d'un fàrmac administrat a les dosis terapèutiques habituals. Aquest tipus de reaccions es poden predir si es coneixen les propietats farmacològiques del fàrmac i estan relacionades amb la dosi. Malgrat que la incidència i la morbiditat que causen en la població és elevada, en general la letalitat és baixa. Uns exemples en són l'hemorràgia per anticoagulants, la somnolència per un ansiolític i la bradicàrdia per blocadors beta-adrenèrgics [Laporte 1993].

1.3.3.2. Reaccions de tipus B o bizarre

Són efectes totalment aberrants, anormals i inesperats i que no tenen relació amb l'acció farmacològica del fàrmac ni amb la dosi d'aquest. Són reaccions d'aparició imprevisible i encara que la incidència i la morbiditat són baixes, la letalitat pot ser alta. Alguns exemples són la hipertèrmia maligna per anestèsics, la porfíria aguda i la gran majoria de reaccions d'hipersensibilitat al·lèrgica, que formen part d'aquest grup [Laporte 1993].

La classificació de Rawlins i Thompson presenta alguns inconvenients. Per exemple, algunes reaccions d'hipersensibilitat serien en part esperades si es coneguessin les propietats immunoestimulants dels fàrmacs, i en general

qualsevol efecte advers seria esperable si coneguéssim a fons les propietats dels medicaments i els mecanismes dels efectes adversos. Per això, a mesura que tenim més experiència d'un medicament, el que abans consideràvem una reacció de tipus B o inesperada, pot passar a ser una reacció esperada o de tipus A. Alguns exemples han estat la discinèsia tardana per antipsicòtics o les neoplàsies d'origen farmacològic [Laporte 1993].

1.3.4. Diagnòstic clínic de les reaccions adverses als medicaments

Les reaccions adverses a medicaments sovint es manifesten per un quadre clínic inespecífic, indiferenciable de la malaltia o del símptoma «espontani». Els medicaments són grans «simuladors de malalties». En general, tendim a pensar més en la possibilitat d'un efecte advers en el diagnòstic diferencial d'un pacient quan la clínica de la reacció apareix immediatament després de l'administració del fàrmac (una urticària 20 minuts després d'haver rebut penicil·lina), quan es presenten signes d'hipersensibilitat, o bé quan s'afecten alguns òrgans o sistemes concrets com la pell o la sang. Tanmateix, hi ha poca tendència a sospitar un origen iatrogènic farmacològic quan s'observen altres tipus d'alteracions com les hepàtiques, símptomes d'insuficiència renal, una reacció psicòtica o un quadre meningi [Laporte 1993].

A la inespecificitat del quadre clínic se li afegeixen altres factors que dificulten encara més el diagnòstic d'una reacció adversa [Laporte 1993]:

- En general, no es pensa a incloure la iatrogènia entre la llista de diagnòstics diferencials per diferents motius: poca tendència a admetre que un producte que s'ha administrat per obtenir una

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

millora clínica hagi pogut fer l'efecte contrari; es creu que les reaccions adverses a medicaments són poc freqüents; es pensa en causes més complicades o també per oblit.

- Sovint la gravetat de la reacció no té relació amb la dosi administrada.
- La reacció adversa pot aparèixer al cap d'un període llarg de tractament (per exemple les neoplàsies) o pot presentar-se després d'un «període de latència» prolongat entre la suspensió del fàrmac i l'aparició dels primers símptomes clínics de la reacció. Aquest és el cas de l'adenocarcinoma vaginal de cèl·lules clares en filles de dones tractades amb dietilestilbestrol per a l'amenaça d'avortament.
- El pacient pot haver estat polimedicat o prenent fàrmacs en combinacions a dosis fixes de dos o més principis actius, i en aquests casos es fa difícil establir quina ha estat la causa de la reacció adversa.

Malgrat les dificultats intrínseques de reconèixer les reaccions adverses a medicaments, no hi ha dubte que el seu diagnòstic i fins i tot la possibilitat de prevenir-les és més fàcil si es coneixen les característiques del fàrmac administrat, així com els tipus de reaccions adverses que es poden presentar [Laporte 1993].

Per aquest motiu, davant de qualsevol quadre clínic s'ha de considerar sempre la possibilitat d'un origen farmacològic i incloure'l en la llista de diagnòstics diferencials [Laporte 1993].

1.4. Algoritmes per establir una possible relació de causalitat entre un medicament i una reacció adversa

Ateses les dificultats d'identificar les reaccions adverses a medicaments, s'han proposat diferents algoritmes i taules de decisió a fi d'establir relacions de causalitat entre l'administració d'un medicament i l'aparició d'un efecte advers. Hi ha un bon nombre de publicacions que tracten sobre les preguntes que cal plantejar per tal d'obtenir una idea de la probabilitat d'aquesta relació de causalitat. Entre les qüestions més rellevants trobem [Laporte1993]:

- La seqüència temporal entre l'exposició al fàrmac sospitós i l'aparició de l'efecte advers ha de ser plausible. L'exposició al fàrmac ha de ser prèvia a l'aparició de la reacció adversa. En general resulta senzill establir la seqüència temporal, però en els casos en què la reacció adversa té un període de latència llarg i es diagnostica molt temps després d'haver-se produït (per exemple en l'anèmia aplàstica o en algunes neoplàsies), pot ser difícil establir-la.
- El coneixement de les propietats farmacològiques del medicament sospitós pot explicar l'efecte advers. Cal buscar si hi ha referències bibliogràfiques que ja descriguin l'efecte observat.
- Coneixement d'altres factors a més del fàrmac sospitós, que puguin haver produït la reacció adversa o hi puguin haver contribuït (altres medicaments, la mateixa malaltia tractada o alguna altra patologia concomitant, exposició a tòxics laborals, etc.).
- Cal avaluar l'evolució del pacient un cop retirat el medicament sospitós, atès que algunes reaccions adverses poden ser irreversibles.

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

- Cal saber si la reacció ha tornat a produir-se amb una nova administració, bé deliberada o inadvertida, del medicament. I si exposicions anteriors al mateix fàrmac o a altres similars han ocasionat episodis iguals o semblants a l'actual.
- Cal valorar altres dades complementàries: proves diagnòstiques específiques, possibles interaccions amb altres fàrmacs, etc.

L'obtenció de respostes a aquestes preguntes és de gran utilitat a l'hora d'establir la relació de causalitat. Tanmateix, davant un mateix cas dos avaluadors poden contestar-les de manera diferent i, per tant, obtenir conclusions diferents. Per això, s'han proposat diversos algorismes o taules de decisió. Aquests inclouen una sèrie de preguntes tancades –variables en nombre– que intenten millorar l'objectivitat, fiabilitat i reproductibilitat de la relació de causalitat. S'han publicat nombrosos algorismes de decisió, entre els quals el més difós és el de Karch i Lasagna (1977) que s'exposa a la taula 1. En l'algoritme de Karch i Lasagna s'estableixen cinc categories de classificació de la relació de causalitat [Laporte1993].

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

Taula 1. Elements valorats a la taula de decisió de Karch i Lasagna per avaluar la «força» de la relació de causalitat de les sospites individuals de reaccions adverses produïdes per medicaments

Interval adequat entre la presa del medicament i la reacció	no	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Reacció coneguda	-	no	no	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
La reacció es pot explicar pel quadre clínic o per un altre medicament	-	no	sí	sí	sí	no	no	no	no	no	no
S'ha suspès la medicació	-	-	-	-	-	no	sí	sí	sí	sí	sí
Ha millorat en suspendre el medicament	-	-	-	-	-	-	no	sí	sí	sí	sí
Hi ha hagut reexposició	-	-	-	-	-	-	-	no	sí	sí	sí
Reaparició després de la reexposició	-	-	-	sí	no	-	-	-	no	sí	sí
DEFINITIVA											X
PROBABLE				X		X		X			
POSSIBLE					X					X	
CONDICIONAL		X									
NO RELACIONADA	X		X				X				

FONT. Dades extretes de Laporte JR (1993).

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

L'aplicació d'algoritmes s'ha mostrat útil en la unificació de criteris per part dels diferents avaluadors que treballen en un mateix centre de farmacovigilància i/o en diferents organismes nacionals o regionals, que intercanvien la informació obtinguda. La utilització d'aquests algoritmes han posat de manifest algunes de les seves limitacions [Laporte1993]:

- El fet d'haver d'emmagatzemar la informació codificada fa difícil conservar el contingut complet del cas i es poden perdre matisos importants.
- Perquè una reacció es classifiqui com a «definida» fa falta que hi hagi una reexposició positiva, és a dir, que torni a aparèixer l'efecte advers. És indubtable que en moltes situacions això no es pot complir (per mort, efectes irreversibles, per la gravetat potencial de la reacció, etc.) i algunes reaccions que compleixen tots els altres criteris queden catalogades, en el millor dels casos, com a «probables».
- De vegades pot ser difícil establir si una determinada reacció adversa és coneguda prèviament, o bé si l'existència de descripcions ocasionals o anecdòtiques és suficient per considerar-la coneguda o no.
- No permet identificar una reacció que s'observi per primera vegada. En tot cas la relació de causalitat podrà ser classificada com a «condicional» i serà valorada de nou quan es disposi de més informació.
- Sovint es disposa de poca informació per avaluar l'existència d'una causa alternativa i en alguns casos aquesta pot ser fins i tot desconeguda.

- En biologia és molt difícil donar respostes dicotòmiques a plantejaments pluricausals i poden fer-se inferències errònies o no ben ajustades.

Aquests inconvenients no invaliden, però, l'ús d'algoritmes, atès que les reaccions adverses a medicaments són descobertes principalment gràcies a una observació clínica atenta dels pacients. Així, una farmacovigilància de qualitat s'haurà de fonamentar tant en les observacions clíniques dels pacients com en estudis epidemiològics de qualitat [Laporte1993].

1.5. Mètodes de farmacovigilància

Els estudis previs a la comercialització dels medicaments es fan en condicions molt diferents de les de la pràctica clínica habitual. Això fa que no es detectin els efectes adversos rars o aquells que es desencadenen després de molt de temps de prendre el medicament o molt després d'haver-lo suspès, o aquells que es donen en subgrups específics de població com els nens, els ancians i les dones embarassades. Per tant la seguretat dels medicaments és un procés continuat en el temps i tant els professionals sanitaris com els investigadors clínics hi tenen un paper clau [Laporte 2016].

Amb la finalitat de prevenir o reduir els efectes nocius en els pacients i millorar la salut pública és fonamental comptar amb mecanismes que avaluïn i controlin el nivell de seguretat que ofereix l'ús clínic dels medicaments. En aquest context, indubtablement la farmacovigilància,

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

malgrat que és una activitat tradicional i que té limitacions, és un element clau per definir el perfil de seguretat dels medicaments [Laporte 1993].

L'OMS defineix la farmacovigilància com una activitat de salut pública que té per objectiu la identificació, la quantificació, l'avaluació, el coneixement i la prevenció dels efectes adversos dels medicaments i d'altres problemes relacionats amb l'ús dels medicaments després de la seva comercialització. Així es recull a l'article 1 del Reial Decret 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà [Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia 2013].

Els processos que integren l'activitat de la farmacovigilància són:

- L'anàlisi del risc: consisteix en la identificació de riscos no coneguts, la quantificació i l'avaluació de l'acceptabilitat dels riscos.
- La gestió del risc: integra mesures reguladores, la comunicació o difusió (als professionals sanitaris, a les autoritats sanitàries i al públic), i estratègies de prevenció dels riscos.

La farmacovigilància pretén proporcionar de manera continuada la millor informació possible sobre la seguretat dels medicaments que permeti adoptar les mesures necessàries per assegurar que els medicaments disponibles al mercat tinguin una relació benefici-risc favorable per a la població [Laporte 2016].

Per dur a terme l'estudi de l'ús dels medicaments i dels seus efectes, la farmacovigilància se serveix de diversos mètodes. Les cartes publicades a revistes mèdiques, els sistemes de notificació espontània, els estudis

observacionals –estudis de cohorts i estudis cas-control o retrospectius–, els registres de morbimortalitat, les metanàlisis d'assaigs clínics i més recentment el maneig de dades massives [Laporte 1987, Laporte 2016].

1.5.1. Sistema de notificació espontània

Els dos primers mètodes, les cartes publicades a revistes mèdiques i els sistemes de notificació espontània, són estudis descriptius de les reaccions adverses que es fonamenten en l'estudi d'un cas o d'una sèrie de casos i serveixen per generar noves hipòtesis de relacions de causalitat que hauran de ser contrastades mitjançant estudis més específics [Laporte 2016].

La notificació espontània és especialment útil en la identificació d'efectes adversos rars, atès que es notifiquen amb més freqüència que els efectes adversos coneguts. És un mètode que ha permès identificar molts efectes adversos i ens ha ajudat a conèixer el seu curs clínic i pronòstic. No obstant això, no és un mètode eficaç per a la identificació de reaccions freqüents i lleus i no ens permet fer una estimació de la incidència dels riscos. La notificació espontània de casos individuals o de sèries de casos és el que s'anomena **farmacovigilància de primera generació** [Laporte 2016].

1.5.2. Estudis de cohorts i estudis de casos i controls

Per a l'anàlisi d'associacions entre malalties i fàrmacs implicats són més efectius els estudis de casos i controls i els de cohorts. Des d'una perspectiva històrica els estudis observacionals són la **farmacovigilància de segona generació** [Laporte 2016].

a) Estudis de cohorts

Els estudis de cohorts poden ser prospectius o retrospectius, i poden estar orientats al pacient (la cohort és un grup de pacients amb una patologia concreta) o al medicament (la cohort són pacients que prenen un determinat fàrmac i s'estudien les reaccions adverses que presenten, comparat amb un grup de referència o «control») [Laporte 1987, Laporte 2016].

Els estudis de cohorts permeten identificar beneficis o riscos no sospitats prèviament, obtenir estimacions del risc absolut i del risc relatiu, i estudiar diferents reaccions adverses de manera concomitant. Entre els inconvenients destaquen el seu elevat cost econòmic i el fet que la població estudiada és, en general, limitada i se segueix al llarg d'un període limitat de temps quan l'estudi és prospectiu. En cas de ser retrospectiu les dades poden ser difícils de recollir, incompletes o poc fiables [Laporte 1987, Laporte 2016].

Dels estudis de cohorts podem destacar-ne alguns, com el monitoratge intensiu de pacients hospitalitzats, la connexió d'informacions enregistrades «Record-linkage» o el seguiment d'esdeveniments lligats a la prescripció «Prescription event monitoring (PEM)» [Laporte 1987, Laporte 2016].

- *Monitoratge intensiu de pacients hospitalitzats*

Aquest sistema consisteix en la recollida sistemàtica i exhaustiva de les dades clíniques i farmacològiques dels pacients hospitalitzats. Els programes d'aquest tipus es basen en gran mesura en l'experiència acumulada pel Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP), un programa

dissenyat per a la identificació de reaccions adverses als fàrmacs administrats a l'hospital. Posteriorment s'han dissenyat altres programes per a la identificació i avaluació dels efectes indesitjats dels fàrmacs en el medi hospitalari. Alguns avantatges d'aquest sistema són la relativa facilitat per calcular la incidència d'un efecte indesitjat en aquesta població, la possibilitat d'estudiar les reaccions adverses amb més detall i l'accessibilitat per recollir totes les dades rellevants sobre cada cas. No obstant això, el període d'observació està limitat a l'estada hospitalària dels pacients, la població en estudi és reduïda i per tant, es fa difícil la detecció dels efectes indesitjables rars, els desconeguts i els que apareixen a llarg termini. A més, les dades obtingudes són difícilment extrapolables a la població general i el seu cost és elevat. Un altre inconvenient és el fet que els pacients hospitalitzats sovint estan sotmesos a polimediació, cosa que pot dificultar establir la relació de causalitat. Malgrat que la majoria d'aquests estudis estan orientats al pacient, també es poden dissenyar estudis més orientats al medicament [Laporte 1987, Laporte 2016].

- «*Record-linkage*» o *connexió d'informacions enregistrades*

El *record-linkage* és la connexió informatitzada d'històries clíniques i d'altra informació sanitària. Permet estudiar les associacions entre les exposicions a determinats medicaments i l'aparició de determinades malalties. El seu principal avantatge és la rapidesa. La recerca sistemàtica d'associacions fàrmac-reacció permet detectar ràpidament nous efectes adversos i estudiar les hipòtesis generades mitjançant altres mètodes de farmacovigilància. El *record-linkage* permet, a més, la detecció d'efectes adversos a llarg termini. Tanmateix, les seves limitacions són importants. Els biaixos d'informació són considerables; les històries clíniques no són registres complets i generalment no és possible l'entrevista dels pacients [Laporte 1987, Laporte 2016].

- *Prescription event monitoring*

El seguiment d'esdeveniments lligats a la prescripció (PEM) és un sistema que es va endegar al Regne Unit a la dècada dels 80. La *Prescription Pricing Authority*, organisme encarregat de tramitar el pagament de les receptes a càrrec del *National Health Service* (NHS) identificava els prescriptors dels medicaments que eren motiu d'estudi. El metge prescriptor havia de fer constar qualsevol esdeveniment que li hagués succeït al pacient durant el període de tractament i després de la seva retirada [Laporte 1987, Laporte 2016].

Els principals avantatges d'aquest sistema són la possibilitat de detectar, a baix cost, tant les reaccions adverses noves i la seva incidència, com efectes terapèutics prèviament desconeguts. Aquest mètode és més útil per a la detecció de reaccions adverses que apareixen amb fàrmacs presos durant llargs períodes de temps [Laporte 1987, Laporte 2016].

Entre els inconvenients d'aquest mètode cal esmentar que només es pot estudiar un nombre limitat de medicaments i que només inclou els fàrmacs pels quals es coneix la prescripció; poden no detectar-se les reaccions adverses rares (incidència d'1/10.000) o passar desapercibudes entre l'acumul d'esdeveniments enregistrats, i l'estimació de la incidència està en funció de la resposta dels metges a aquest mètode. Atès que l'estudi no es pot iniciar fins que s'ha recollit un volum d'informació suficient, aquest sistema pot ser més lent per a la detecció de reaccions adverses que els sistemes de notificació espontània [Laporte 1987, Laporte 2016].

b) Estudis de casos i controls

Els estudis de casos i controls comparen l'exposició anterior a medicaments (i a qualsevol factor de risc) entre pacients amb una malaltia objecte d'estudi («casos») i pacients que no pateixen aquesta malaltia («controls»). Poden ser de tipus prospectiu o retrospectiu. Són especialment útils en l'estudi epidemiològic dels factors de risc de malalties rares i permeten la detecció d'efectes adversos a llarg termini. Tenen un cost relativament baix; són un mètode sensible que permet estudiar hipòtesis de relacions causals amb relativa rapidesa. Entre els inconvenients hi ha la dificultat d'obtenir dades completes i fiables, especialment quan l'estudi té lloc de forma retrospectiva, i també perquè poden tenir diferents biaixos (de selecció, memòria, etc.). La seva utilitat destaca en la detecció d'efectes indesitjables amb una baixa incidència que no es poden detectar per mitjà dels estudis de cohorts [Laporte 1987, Laporte 2016].

1.5.3. Registres de morbimortalitat

Un altre mètode és l'estudi de les dades dels registres de morbimortalitat en la població general o en determinats subgrups. En general, no és emprat com a mètode per a la generació d'hipòtesis però resulta d'utilitat quan la reacció estudiada és molt rara o quan es dona en un subgrup específic de població. Cal però verificar-ne els resultats que proporcionen mitjançant altres mètodes epidemiològics, com els estudis observacionals [Laporte 1987, Laporte 2016].

1.5.4. Metanàlisi d'assaigs clínics

En els últims anys, efectes adversos rellevants han estat identificats mitjançant la revisió sistemàtica i la metanàlisi d'assaigs clínics. Alguns

exemples amb un impacte important en la salut pública han estat la identificació d'un augment inesperat del risc d'ideació i d'intent de suïcidi en nens i adolescents amb depressió tractats amb antidepressius inhibidors de la recaptació de serotonina, d'intents de suïcidi en adults associats a l'ús de paroxetina, d'infart de miocardi amb rosiglitazona, malaltia cerebrovascular i morts en pacients ancians tractats amb neurolèptics, entre d'altres [Laporte 2016].

La metanàlisi dels assaigs clínics ens ajuden a confirmar els potencials riscos d'un fàrmac o d'un grup de fàrmacs que hagin estat identificats per altres mètodes. Tanmateix els senyals identificats o avaluats en les metanàlisis d'assaigs clínics generalment són en patologies greus i en medicaments d'ús freqüent però que representen un fort impacte en la salut pública. La metanàlisi d'assaigs clínics és la **farmacovigilància de quarta generació** [Laporte 2016].

1.5.5. Dades massives (Big Data)

En els últims anys hi ha hagut importants avenços en la recerca basada en les bases de dades de salut, el que s'anomena maneig de **Dades massives (Big Data)**. Com a exemples tenim a Dinamarca el registre nacional de prescripció danès [**Danish National Prescription Registry (DNPR)**] que conté dades individuals de les prescripcions, fins i tot dels pacients institucionalitzats. Aquest registre està vinculat amb altres bases de dades d'àmbit nacional (registres poblacionals, registres de pacients ingressats als hospitals, causes de mort, patologia psiquiàtrica, trasplantaments, etc.) [Osemeke 2015, Laporte 2016].

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

Un altre exemple és el **Mini-Sentinel Project**, un projecte liderat per l'Agència de Medicaments dels Estats Units, la Food and Drug Administration (FDA) amb l'objectiu d'utilitzar els registres electrònics de salut [Electronic Health Records (EHR)] i reclamacions de les companyies d'assegurances mèdiques. El Mini-Sentinel Project és un sistema estès a tot el país, però no universal, on cada organització de salut que hi participa desenvolupa i manté les seves dades d'acord amb les directrius d'un model comú. Es manté la privacitat dels pacients, els investigadors estan lliures de conflictes d'interessos i permet obtenir informació dels altres integrants sobre dades d'utilització i de seguretat de medicaments. El maneig de les grans bases de dades de registres que podem anomenar com la **Farmacovigilància de quarta generació** probablement serà un avantatge afegit als mètodes existents [Black 2015, Laporte 2016].

La farmacovigilància actual es beneficia de diferents estratègies metodològiques complementàries. Des dels seus orígens, la farmacovigilància s'ha basat principalment en la notificació espontània de casos de sospites de reaccions adverses, que ha permès la identificació de nombrosos riscos i la prevenció d'aquests i encara ara continua sent així. Posteriorment els estudis observacionals i les metanàlisis dels assaigs clínics han demostrat el valor de les dades d'incidència i dels riscos relatius i absoluts que han permès un millor coneixement de la morbiditat i la mortalitat atribuïda als medicaments [Star 2014, Laporte 2016].

1.6. Els programes de farmacovigilància. Notificació espontània de sospites de reaccions adverses

Als anys 40 als Estats Units es va produir el primer accident greu que va generar modificacions legislatives en aquell país. S'havia comercialitzat un xarop de sulfanilamida que contenia dietilenglicol com a dissolvent i que va ocasionar més de 100 morts. Posteriorment, el 1962 es va produir una desastrosa epidèmia de focomèlia entre els fills de mares que havien pres talidomida durant l'embaràs. Aquests fets són els que més han contribuït a la necessitat de definir, quantificar i prevenir els efectes adversos dels medicaments.

Entre els sistemes de detecció de reaccions adverses més estès internacionalment hi ha la notificació espontània de les sospites de reaccions adverses als medicaments. Aquest ha demostrat ser el mètode més eficient en la identificació de nous problemes de seguretat dels medicaments després de la seva comercialització i permet la generació de senyals en farmacovigilància [World Health Organization 2002, Laporte 2016].

1.6.1. Programa internacional de l'OMS

El Programa de Farmacovigilància, coordinat per l'OMS, funciona des del 1970 i actualment hi participen més de 100 països. Cada país participant té un centre nacional que rep les notificacions de sospites de reaccions adverses i les envia periòdicament al Centre Col·laborador Internacional del Programa, l'Uppsala Monitoring Center (UMC) a Suècia. Aquests casos queden registrats a la base de dades internacional de reaccions adverses anomenada VigiBase [WHO Global database individual case safety reports

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

(ICSR)], que ja ha reunit més de 8 milions de notificacions i constitueix la font més exhaustiva d'informació internacional sobre reaccions adverses a medicaments (vegeu la figura 1) [World Health Organization 2002, VigiBase 2016].

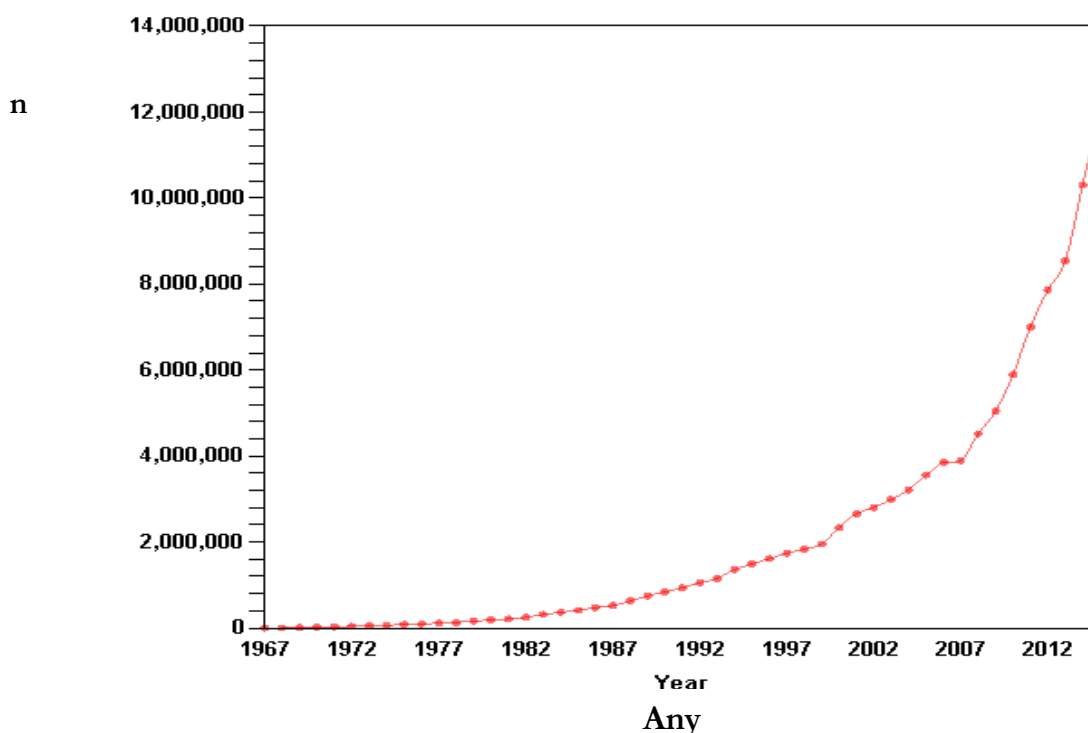


Figura 1. Nombre acumulat de notificacions de casos individuals de sospites de reaccions adverses rebudes a VigiBase fins al 2012. FONT: Dades modificades a partir de Reporting Trends [Internet]. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre [actualitzada 18 desembre 2015; citada maig 2016]. Disponible a: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=108476&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7558> [Últim accés maig 2016]

Els principals objectius del Programa Internacional de l'OMS es resumeixen a:

- Generar senyals (reaccions adverses noves, inesperades o greus) mitjançant l'acumulació d'informació procedent dels diferents països.
- Disposar d'un banc de dades acumulatiu que permet estudiar una sospita generada a nivell nacional i comparar-la amb l'experiència internacional.
- Actuar com a font de dades de perfils que permetin preveure els esdeveniments que es puguin produir en comercialitzar un nou fàrmac en un país determinat, a partir de l'experiència d'altres països on hagi estat comercialitzat prèviament.
- Actuar com a base per a la posterior planificació d'assaigs clínics o d'estudis epidemiològics específics.

1.6.2. El Sistema Espanyol de Farmacovigilància

A Espanya, la primera llei destinada a regular el control dels medicaments es remunta a l'any 1973. L'aleshores anomenat Ministeri de Governació va promulgar una Ordre Ministerial en la qual s'establia l'obligatorietat per part dels metges i dels laboratoris farmacèutics de notificar els efectes indesitjables de medicaments a la Direcció General de Sanitat, a través del Centre Nacional de Farmacobiologia –centre nacional de control tècnic dels medicaments (BOE 287, 1973)–. Aquesta Ordre pretenia posar les bases per al control de les reaccions adverses a medicaments, però la manca d'una infraestructura adequada i del desenvolupament i compliment de la normativa la van fer poc o gens operativa. Aquest fet tenia lloc en el marc d'una falta total de criteris en la política del registre de medicaments així

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

com de la promoció del seu ús racional [De Abajo 1992, Capellà 1993, Madurga 1998].

Aquesta situació es va prolongar fins entrada la dècada dels 80. L'any 1982 no existia cap sistema oficial de farmacovigilància consolidat. Fins a principis del 1982, les activitats de farmacovigilància a Espanya es reduïen a dos programes organitzats per la Divisió de Farmacologia Clínica de la Universitat Autònoma de Barcelona (DFCUAB). El primer era un programa de vigilància intensiva de pacients monitoritzats, que seguia els mètodes del Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP), que es va realitzar durant un any en un hospital pediàtric de Barcelona. El segon estudi va ser un seguiment longitudinal de més de 600 pacients ambulatoris tractats amb anticoagulants orals [De Abajo 1992, Capellà 1993, Madurga 1998].

Va ser el maig del 1982 quan el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social va atorgar un ajut institucional a la DFCUAB per tal d'iniciar a Catalunya una fase pilot d'un programa de farmacovigilància basat en la notificació espontània que es va anomenar «Programa de Notificació Espontània de Reaccions Adverses a Medicaments» o «Programa de Targeta Groga». La targeta groga és un formulari senzill i flexible que resulta còmode al notificador i que està inspirat en el programa de la «*Yellow Cards*» emprat en diferents països que tenen sistemes de farmacovigilància similars. Inicialment el programa va ser patrocinat pel Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears i les Facultats de Medicina de les dues universitats catalanes [De Abajo 1992, Capellà 1993, Laporte 1994, Madurga 1998].

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

Va ser el 1983 quan la Direcció General de Farmàcia del Ministeri de Sanitat i Consum es va interessar pel projecte, el va integrar al Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS i va designar la DFCUAB com a centre representant espanyol, funció que va exercir fins al 1992, en què el Ministeri de Sanitat Espanyol es va fer càrrec del lideratge de la farmacovigilància a Espanya [Capellà 1993].

La primera llei que regula la farmacovigilància a Espanya és força recent, no és fins al juliol del 2002 que es publica el primer Reial Decret RD 711/2002, de 19 de juliol. Actualment la farmacovigilància es regula pel Reial Decret RD 577/2013, de 26 de juliol, que incorpora els canvis de la normativa europea: Directiva 2010/84/UE del Parlament Europeu i del Consell, de 15 de desembre de 2010, i Directiva 2012/26/UE del Parlament Europeu i del Consell, de 25 d'octubre de 2012 [Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia 2013, European Commission. Directive (EU) 2010/84 2010, Directiva 2012/26/UE en lo referente a la farmacovigilancia 2012].

Actualment, el Sistema Espanyol de Farmacovigilància de Medicaments d'ús Humà (SEFV-H) segueix un model descentralitzat. Està integrat per 17 Centres regionals, un centre per cada Comunitat Autònoma que integra l'Estat Espanyol i coordinat per l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. El SEFV-H integra les activitats que es fan de manera permanent i continuada sobre les sospites de reaccions adverses als medicaments amb la finalitat d'identificar riscos prèviament no coneguts, així com la realització de tots els estudis que es considerin necessaris per confirmar i/o quantificar aquests riscos [Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia 2013].

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

Els professionals sanitaris (metges, farmacèutics, infermeres, o altres professionals de la salut) tenen l'obligació de notificar les sospites de reaccions adverses a medicaments. Els laboratoris farmacèutics també tenen l'obligació de notificar les sospites de reaccions adverses dels fàrmacs que comercialitzen. Des del mes de juliol de 2012 també es reben notificacions de reaccions adverses dels ciutadans. S'ha de donar prioritat a la notificació de les sospites de reaccions adverses greus o inesperades de qualsevol medicament i les relacionades amb els medicaments subjectes a un seguiment addicional [Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia 2013].

Totes les notificacions espontànies de sospita de reaccions adverses es carreguen a la base de dades nacional FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas). A banda de les notificacions espontànies FEDRA també conté notificacions procedents d'estudis específics i de programes de seguiment o de monitoratge intensiu. Cal destacar que cada notificació que rep el Sistema Espanyol de Farmacovigilància és avaluada minuciosament mitjançant l'algoritme de causalitat de Karch i Lasagna modificat. Aquest algoritme comprèn cinc ítems d'avaluació: la compatibilitat de la seqüència temporal, el coneixement previ de la reacció adversa, l'efecte de la retirada del medicament, l'efecte de la reexposició al medicament i l'avaluació de les causes alternatives [Laporte 1993, Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia 2013].

El desembre de 2014 la base de dades FEDRA contenia un total de 237.825 notificacions. En els últims anys es carregen a FEDRA anualment més de 15.000 notificacions [AEMPS. Memoria de Actividades, 2014.]

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

La taula 2 mostra les notificacions espontànies (NE) de sospites de reaccions adverses rebudes pel SEFV-H, comunicades per targeta groga (TG) i per la indústria farmacèutica (IF).

Taula 2. Notificacions espontànies de sospites de reaccions adverses rebudes pel SEFV-H durant el període 2010-2014

Procedència	2010	2011	2012	2013	2014
NE de TG	11.332 (78,6%)	11.533 (77,48%)	11.247 (72,19%)	13.337 (74,35%)	12.491 (72,69%)
NE de la IF	3.093 (21,4%)	3.353 (22,52%)	4.332 (27,81%)	4.601 (25,65%)	4.691 (27,30%)
Total	14.425	14.886	15.579	17.938	17.182

FONT. Dades extretes de l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Memoria de actividades, 2014. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/la-AEMPS/memoria/docs/memoria-2014.pdf> [Últim accés maig 2016]

1.6.3. Resultat de la notificació espontània d'una sospita de reacció adversa: generació d'una alerta o senyal

Un senyal en farmacovigilància consisteix a establir una possible relació de causalitat entre un medicament i una reacció adversa, que no hagi estat detectada prèviament. El Sistema de Notificació Espontània és especialment útil per a la detecció de senyals de reaccions adverses rares, greus o inesperades. En el cas de reaccions menys rares, es poden emprar altres mètodes, com els assaigs clínics o els estudis de cohorts. [Organización Mundial de la Salud 2002, Rodríguez 2002].

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

Habitualment cal més d'una notificació perquè es generi un senyal, dependrà de la gravetat de l'esdeveniment i de la qualitat de la informació de què es disposi. Els senyals sorgeixen de l'acumul de casos, en un major nombre que l'esperat, de notificacions espontànies sobre algun medicament o problema concret, i també de l'aparició de fenòmens nous o greus [Organización Mundial de la Salud 2002, Rodríguez 2002].

Per detectar i generar senyals, la informació continguda en la base de dades FEDRA és avaluada periòdicament pels tècnics del SEFV-H amb la finalitat d'identificar precoçment possibles problemes de seguretat derivats de l'ús dels medicaments. Aquests senyals són avaluats en les reunions del Comitè Tècnic de Farmacovigilància. Quan un Centre Autonòmic de Farmacovigilància considera que un senyal constitueix un problema greu de salut pública, l'ha de posar en coneixement de la resta de Centres Autonòmics i de l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Organización Mundial de la Salud 2002, Rodríguez 2002].

A la Taula 3 es descriuen alguns dels risc identificats pel SEFV-H que van desencadenar la retirada del medicament. Tots el casos es van identificar per la notificació espontània mitjançant la targeta groga, sense que hi intervingués cap altre mètode de farmacovigilància amb més força d'associació en termes epidemiològics en la generació del senyal o en la decisió de la retirada [Organización Mundial de la Salud 2002, Rodríguez 2002].

Taula 3. Alguns dels riscos identificats pel SEFV-H que han ocasionat la retirada del medicament

Medicament	Problema
Bendazac	Hepatotoxicitat
Càpsules del Dr. Bogas®	Hipertiroïdisme
BIOSTAR® crema	Cremades locals
Cerivastatina	Rabdomiòlisi
Cincofè	Hepatotoxicitat
Cinopazida	Agranulocitosi
Droxicam	Hepatotoxicitat
Ebrotidina	Hepatotoxicitat
Glafenina	Hipersensibilitat
Gangliòsids	Síndrome de Guillain-Barré

FONT. Dades extretes de Rodríguez JM (2002).

FONT. Dades extretes de Rodríguez JM, Aguirre C, García M, Palop R. Farmacovigilancia Dins: Bonal J, Domínguez-Gil A, Cinta M, Napal V, Valverde E, editors. Farmacia hospitalaria. 3ª ed. Madrid: Doyma; 2002. p. 575-598.

1.6.4. La retirada de la veraliprida, un exemple dels resultats de la farmacovigilància

La veraliprida era un fàrmac amb activitat antidopaminèrgica indicat en el tractament de les sufocacions i els símptomes de la menopausa. Es va autoritzar a Espanya l'any 1983. El Sistema Espanyol de Farmacovigilància havia rebut diverses notificacions de sospites de RAM psiquiàtriques (sobretot depressió, ansietat i síndrome de retirada) i neurològiques (discinèsia, trastorns extrapiramidals i parkinsonisme), algunes de les quals greus. Les reaccions adverses de tipus neurològic es produïen durant el tractament mentre que les psiquiàtriques també apareixien després de la retirada del tractament. Després de l'avaluació benefici-risc d'aquest medicament en les indicacions autoritzades, el Comitè de Seguretat de

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

Medicaments d'ús Humà (CSMH) de l'AEMPS va concloure que la relació benefici-risc era clarament desfavorable i va recomanar la retirada de la veraliprida (Agreal®) del mercat. Aquesta mesura es va fer efectiva el juny del 2005 [Nota informativa 2005/11 de la AEMPS. Suspensión de comercialización de Veraliprida (Agreal®)]

La mesura que va adoptar Espanya va desencadenar mesures reguladores a altres països. Com a conseqüència, la Comissió Europea va demanar al Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de l'EMA que avalués la relació benefici-risc d'aquest medicament. El CHMP va concloure que els beneficis d'aquest medicament no superaven els riscos i va recomanar la retirada de la veraliprida del mercat europeu amb data de juliol de 2007 [Nota informativa 2005/11 de la AEMPS. Suspensión de comercialización de Veraliprida (Agreal®)]

L'èxit del Programa de Farmacovigilància de l'OMS depèn per complet de l'aportació dels centres nacionals de farmacovigilància, que són essencials per a l'avenç d'aquest programa i de la farmacovigilància en conjunt.

1.6.5. Avantatges i limitacions de la notificació espontània: la infranotificació

Com a principals avantatges de la notificació espontània destaquen la senzillesa i el caràcter universal –potencialment inclou tota la població, totes les reaccions i tots els medicaments des de l'inici de la seva comercialització–. No obstant això, l'escassa notificació de les reaccions adveses a medicaments, anomenada infranotificació, és el principal inconvenient d'aquest sistema. Això fa que el nombre de casos registrats sobre una associació fàrmac-reacció només representi una petita part de tots els casos que es produeixen (vegeu la Taula 4) [Rodríguez 2002].

Taula 4. Avantatges i limitacions de la notificació espontània

Avantatges de la notificació espontània
<ul style="list-style-type: none"> • És un mètode senzill • Inclou tota la població • Rapidesa en la detecció • Inclou tots els medicaments des de l'inici de la comercialització • No interfereix en els hàbits de la prescripció • Permet detectar reaccions adverses poc freqüents
Limitacions de la notificació espontània
<ul style="list-style-type: none"> • La infranotificació. Disminució de la sensibilitat • La taxa de notificació no és constant • És difícil la detecció de reaccions adverses d'aparició retardada • No permet fer càlcul d'incidències • Biaixos de selecció. Medicaments nous. Reaccions greus

FONT. Dades extretes de Rodríguez JM (2002).

FONT. Dades extretes de Rodríguez JM, Aguirre C, García M, Palop R. Farmacovigilancia. Dins: Bonal J, Domínguez-Gil A, Cinta M, Napal V, Valverde E, editors. Farmacia hospitalaria. 3ª ed. Madrid: Doyma; 2002. p. 575-598.

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

La infranotificació de sospites de RAM fa referència a una notificació menor de l'esperada, atès que no es notifiquen totes les reaccions adverses que succeeixen. Aquesta situació limita la capacitat d'aquest sistema per a la detecció i quantificació dels problemes de seguretat associats a l'ús de medicaments; pot retardar la detecció dels senyals i subestimar la magnitud d'un problema [Rodríguez 2002].

La infranotificació de sospites de RAM per part dels professionals sanitaris és un fenomen comú a tots els països, però és difícil corregir-la perquè la magnitud és desconeguda i molt variable. En els centres de farmacovigilància la proporció de reaccions greus notificades pot no superar el 10% i en les reaccions no greus entre un 2% i un 4%. En una revisió sistemàtica d'estudis que proporcionaven una estimació numèrica d'infranotificació s'assenyalava que la taxa mitjana d'infranotificació obtinguda per mitjà de la revisió de 37 estudis era del 94% [Rawlins 1995, Hazell 2006].

Alguns països que participen des de fa anys en el Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS reben anualment 200 o més notificacions de reaccions adverses per milió d'habitants, enviades per un 10% dels metges del país. En altres països les taxes de notificació són molt més baixes [Rawlins 1995, Hazell 2006].

Malgrat que Espanya té una taxa de notificació de 213 per milió de població, que la situa entre els 13 primers països del món quant a índex d'activitat del sistema, és un fet que hi ha una gran infranotificació derivada, al menys en part, d'una escassa participació dels professionals sanitaris [Aldea 2012].

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

Els factors que provoquen la infranotificació per part dels professionals sanitaris han estat objecte de diferents estudis. Com ha estat citat en nombrosos treballs i publicacions, Inman el 1976 va descriure les causes de la infranotificació entre els professionals sanitaris, que ell va anomenar com els «set pecats capitals del notificador»:

1. La complacència o falsa idea que només es comercialitzen els medicaments segurs.
2. Por de ser denunciat pels pacients.
3. Sentiment de culpa pel dany causat al pacient.
4. Ambició de publicar sèries de casos.
5. Ignorància del procediment.
6. Vergonya de notificar sospites sense confirmar.
7. Mandra, per manca de temps, d'interès i de targetes grogues.

Posteriorment, altres autors han tractat d'identificar aquestes causes, entre les quals s'inclouen la no-percepció de la importància de la contribució personal al coneixement de la seguretat dels medicaments, la manca d'informació, la inseguretat en la identificació de la reacció adversa, una relació inapropiada amb el pacient, la manca de temps, la manca d'interès, la por de mesures legals, l'absència d'incentius econòmics, la manca de disponibilitat de formularis de notificació, etc. [Hasford 2002].

Cal destacar que malgrat les limitacions que té el sistema de notificació espontània, la seva contribució ha estat i és encara fonamental per a la identificació de riscos i la presa de mesures reguladores, com la retirada dels medicaments.

1.7. Situació de les reaccions adverses pediàtriques en el Sistema Espanyol de Farmacovigilància. Revisió d'estudis publicats

El nombre d'assaigs clínics pediàtrics és molt escàs. Les restriccions ètiques i administratives fan que els nens, en general, no siguin inclosos en els assaigs clínics. En molts casos es fa un ús fora d'indicació o en condicions diferents de les autoritzades dels medicaments amb l'assumpció errònia que els nens són «adults en petit». Això augmenta el risc d'efectes adversos en aquest grup de població.

En els últims anys s'han fet estudis en diferents països europeus: Suècia (1987-2001), Dinamarca (1998-2007), Regne Unit (2000-2009) i Itàlia (2001-2006). Aquests estudis fan una revisió de les bases de dades de farmacovigilància d'aquests països. També s'han publicat recentment algunes revisions sistemàtiques d'estudis observacionals de cohorts prospectives i retrospectives en població pediàtrica. Tots aquests estudis aporten informació sobre els efectes adversos a medicaments en nens. Cites de tots els estudis [Kimland 2005, Aagaard 2010, Hawcutt 2011, Ferrajolo 2014].

Recentment, l'any 2012 es va publicar a Espanya un estudi retrospectiu en població pediàtrica (entre 0 i 17 anys) de les notificacions espontànies de sospites de reaccions adverses notificades al SEFV-H durant el període del 2004 al 2009 [Aldea 2012].

Aquest estudi ens mostra el perfil de reaccions adverses i dels medicaments notificades en aquest grup de població. Durant el període de l'estudi,

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

FEDRA va rebre un total de 60.342 notificacions espontànies, de les quals 4.279 (7%) eren pacients pediàtrics (vegeu la Taula 5).

Taula 5. Notificacions de sospites de reaccions adverses a medicaments en la població pediàtrica distribuïdes per anys. Dades de FEDRA

Any	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Nº total de notificacions	7.474	8.598	10.276	8.871	10.030	15.093	60.342
Nº notificacions pediàtriques	26	163	713	949	1.096	1.332	4.279
% notificacions pediàtriques/total notificacions	0,3	1,9	7	11	11,2	10,9	7,1

FONT. Dades modificades a partir d'Aldea (2012).

Un 51% dels casos eren dones i un 47% homes. De les 4.279 notificacions en població pediàtrica, més d'un terç (1.590; 37%) descrivien reaccions adverses greus, de les quals 33 (2%) van ser mortals. En el grup d'homes van ser greus un 39% dels casos comparat amb el 34% en el grup de les dones [Aldea 2012].

Les diferències entre sexes i la gravetat va ser força més marcada en el grup dels adolescents. Un 69% eren noies, de les quals el 38% van tenir reaccions greus; en el grup dels nois el 49% dels casos van ser greus. Cal destacar que en el grup dels nounats un 84% dels casos van ser greus [Aldea 2012].

Les 4.279 notificacions descrivien un total de 8.196 reaccions adverses. Si ens fixem en una distribució global per òrgans i sistemes, un terç (34%) de

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

les reaccions adverses descrivien trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració, el 15% reaccions de la pell i del teixit subcutani, el 14% trastorns del sistema nerviós i el 8% trastorns gastrointestinals. De totes les reaccions adverses notificades, un 58% estaven relacionades amb les vacunes (vegeu la taula 6) [Aldea 2012].

Taula 6. Òrgans i Sistemes

Òrgans i Sistemes	n (%)
Trastorns generals i del lloc d'administració	2.786 (34,0)
Trastorns de la pell i teixit subcutani	1.235 (15,1)
Trastorns del sistema nerviós	1.135 (13,8)
Trastorns gastrointestinals	678 (8,3)
Trastorns psiquiàtrics	396 (4,8)
Infeccions i infestacions	314 (3,8)
Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínic	254 (3,1)
Trastorns musculoesquelètics i del teixit connectiu	153 (1,9)
Trastorns oculars	149 (1,8)
Trastorns vasculars	144 (1,7)
Trastorns de la sang i sistema limfàtic	139 (1,7)
Trastorns del metabolisme i nutrició	128 (1,6)
Trastorns cardíacs	97 (1,2)
Trastorns renals i urinaris	81 (1,0)
Altres	507(6,2)
Total	8.196 (100)

FONT. Dades modificades a partir d'Aldea (2002).

Les 4.279 notificacions contenien un total de 6.172 fàrmacs implicats, dels quals 5.167 van ser sospitosos d'haver provocat reaccions adverses. L'estudi destaca que l'associació fàrmac-reacció era coneguda en el 85% dels fàrmacs sospitosos i que en el 20% de les reaccions greus l'associació fàrmac-reacció era prèviament desconeguda [Aldea 2012].

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

Els tres grups terapèutics més freqüentment implicats van ser els antiïnfecciosos d'ús sistèmic (3.304; 67%), els fàrmacs del sistema nerviós (476; 9%) i del sistema respiratori (422; 9%). Els subgrups terapèutics més freqüents van ser les vacunes (2.878), en tots els grups d'edat, els antibacterians d'ús sistèmic (298), els fàrmacs contra els processos obstructius de la via aèria (226), els psicoanalèptics, principalment els psicoestimulants i nootròpics com el metilfenidat, (162), els antiepilèptics (144) i els preparats per a la tos i el refredat (127) [Aldea 2012].

Els resultats d'aquesta revisió posen de manifest que en la població pediàtrica les reaccions adverses a medicaments són una causa important de morbimortalitat. No oblidem que de vegades les reaccions adverses poden ser greus, mortals o deixar seqüeles permanents i que algunes d'aquestes han suposat la comunicació d'un alerta per l'AEMPS i la presa de mesures administratives.

Un exemple n'és l'alerta de l'AEMPS l'any 2004 sobre el risc de comportament suïcida en nens exposats als inhibidors selectius de la recaptació de serotonina per al tractament de la depressió o dels trastorns d'angoixa. Aquestes indicacions no estaven autoritzades a Espanya en nens i adolescents. Això no obstant, a final del 2003 uns 10.000 nens espanyols rebien tractament amb algun d'aquests medicaments [Nota informativa 2004/06 de la AEMPS. Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes].

Un altre exemple és l'alerta recent sobre les noves restriccions d'ús de la codeïna com a antitussigen i com a analgèsic en pacients pediàtrics arran

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

d'alguns casos mortals o d'intoxicació greu per morfina després que s'administrés codeïna com a analgèsic en nens amb apnea obstructiva del son després d'una amigdalectomia o d'una adenoïdectomia. Tots aquests nens van resultar ser metabolitzadors ultraràpids o extensos de la codeïna, és a dir, que transformen la codeïna en el seu metabòlit, la morfina, de manera molt més ràpida, i per tant tenen més possibilitats de patir una intoxicació i efectes adversos. Posteriorment es va considerar que els riscos detectats es podrien extrapolar a l'ús de la codeïna per al tractament de la tos associada als processos catarrals i es van aplicar les mateixes restriccions com a antitussigen [Nota Informativa 17/2013 de la AEMPS. Codeïna: nuevas restricciones de uso como analgésico en pediatría, Nota Informativa 3/2015 de la AEMPS. Codeïna: nuevas restricciones de uso como antitusígeno en pediatría].

En aquesta etapa la necessitat d'avaluar la seguretat dels medicaments fa que la notificació de les sospites de reaccions adverses a medicaments tingui un especial interès a fi de conèixer el perfil de seguretat dels fàrmacs en aquest grup de població i poder prevenir l'aparició de reaccions adverses.

HIPÒTESI I OBJECTIUS

2. Hipòtesi i objectius

2.1. Hipòtesi

En la població pediàtrica, en què a la necessitat d'avaluar la toxicitat dels medicaments se li suma la manca d'estudis clínics, el Programa de Notificació Espontània de les Sospites de Reaccions Adverses a Medicaments, «Programa de la Targeta Groga» permet la identificació ràpida de nous riscos. No obstant això, els estudis que analitzen aquest tipus d'informació en aquest grup de població són escassos.

El Programa de la Targeta Groga és un mètode especialment eficient en la detecció de senyals en reaccions poc freqüents, desconegudes o amb un període de latència llarg, que són difícils de detectar per mitjà dels assaigs clínics.

La base de dades FEDRA del SEFV-H és una bona font d'informació per estudiar les reaccions adverses dels medicaments en la població infantil.

2.2. Objectius

L'objectiu general d'aquesta tesi és contribuir a l'estudi de les reaccions adverses pediàtriques detectades a partir de les notificacions rebudes al Programa de Notificació Espontània del SEFV-H.

CAPÍTOL 2. HIPÒTESI I OBJECTIUS

En concret aquesta tesi pretén assolir dos objectius específics:

1. Identificar i caracteritzar les pancreatitis associades a medicaments en nens, una reacció adversa rara en la població pediàtrica i potencialment greu.
2. Identificar i descriure una reacció adversa desconeguda (parasòmnia) associada a un fàrmac d'ús ampli en pediatria (montelukast).

MÉTODES

3. Mètodes

Les dades utilitzades per aquesta tesi es van obtenir de la informació recollida pel SEFV-H i inclosa a la base de dades FEDRA.

El SEFV-H està format per 17 Centres Autònoms i el coordina l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

La base de dades del SEFV-H, FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) conté les notificacions espontànies de sospita de reaccions adverses a medicaments dels professionals sanitaris (metges, farmacèutics, infermeres, odontòlegs i altres) i les notificacions procedents d'estudis postautorització i de programes de seguiment de pacients rebudes a Espanya des del seu inici, l'any 1983. Des del gener de 2013 també rep notificacions procedents dels ciutadans.

Tots els casos rebuts a FEDRA s'envien a l'Agència Europea del Medicament (EMA) i aquests són inclosos a la base de dades Europea i a la base de dades mundial de l'Uppsala Monitoring Center de l'OMS.

3.1. Descripció de les pancreatitis induïdes per medicaments

Es va dur a terme una selecció i una posterior anàlisi de les notificacions espontànies de pancreatitis en nens, rebudes al SEFV-H durant el període d'estudi (de gener del 1984 a desembre del 2014).

3.1.1. Criteris d'inclusió

Es van incloure totes les sospites de pancreatitis atribuïdes a fàrmacs en la població pediàtrica, notificades pels professionals sanitaris i incloses durant el període d'estudi.

Per tal de delimitar la «població pediàtrica» es va fer servir la definició i la classificació de l'OMS, que ja ha estat descrita a la introducció (vegeu l'apartat 1.1.3. «Característiques fisiològiques dels nens» de la Introducció).

Pel que fa a la identificació de les pancreatitis (PA) es van buscar totes les notificacions amb un o més dels següents termes del diccionari MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). D'acord amb aquest diccionari es van emprar els termes descriptius [Preferred Term (PT), High Level Term (HLT) i el System Organ Classes (SOC)]. En concret, es van seleccionar els codis corresponents a «pancreatitis aguda y crónica» (HLT) que comprenia, entre altres, els PT: «pancreatitis», «pancreatitis aguda», «pancreatitis necrosante» i «pancreatitis hemorràgica».

3.1.2. Criteris d'exclusió

Es van excloure els casos no espontanis (procedents d'estudis postautorització i de programes específics de seguiment), els casos notificats pels ciutadans i els casos no vàlids, definits com aquells casos que no s'haurien d'haver rebut a la base de dades FEDRA però que, d'acord amb les guies internacionals de la farmacovigilància, no es poden anul·lar.

3.1.3. Variables d'estudi

Les variables utilitzades vénen condicionades per la informació inclosa a la targeta groga. En concret són: sexe i edat dels pacients, característiques clíniques, gravetat i desenllaç de la reacció adversa.

Quant als fàrmacs, es van estudiar els medicaments sospitosos, les indicacions terapèutiques, el coneixement previ de l'associació fàrmac-reacció, el període de latència –definit com el període de temps que transcorre entre l'inici de la presa del fàrmac i l'aparició de la reacció adversa–, la reexposició, la presència de condicionants clínics i l'existència d'altres causes alternatives (incloent-hi fàrmacs concomitants).

La gravetat de les reaccions adverses es va classificar d'acord amb els criteris de la normativa europea E2B de la Conferència Internacional d'Harmonització [ICH E2B (R2)], que categoritza la gravetat en RA que:

- són mortals
- posen en perill la vida
- requereixen ingrés hospitalari
- allarguen l'estada hospitalària
- generen una discapacitat o incapacitat persistent
- provoquen anomalies congènites
- són medicament significatives

Els fàrmacs sospitosos es van estudiar d'acord amb l'Anatomical Therapeutic Chemical Classification System of Drugs (ATC) [The

Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System and the Defined Daily Dose (DDD) 2015].

Es van analitzar 3 nivells:

- Nivell 1: grup anatòmic.
- Nivell 2: subgrup terapèutic.
- Nivell 5: principi actiu.

3.2. Descripció de parasòmnia associada al tractament amb montelukast

Una revisió de les 322 notificacions de reaccions adverses atribuïdes al fàrmac montelukast en població pediàtrica, rebudes al SEFV-H i incloses a FEDRA entre gener de 1984 i desembre de 2015, va posar de manifest la presència de diverses associacions que descriuen parasòmnia.

3.2.1. Criteris d'inclusió

Es van incloure totes les notificacions espontànies que descriuen parasòmnia associada a l'ús de montelukast en nens, notificades pels professionals sanitaris i incloses a FEDRA durant el període de l'estudi.

Es van utilitzar els criteris d'edat establerts per l'OMS per tal de definir i classificar la població de l'estudi.

Per a la identificació de les parasòmnia es van seleccionar les notificacions que contenen el terme «parasomnias» (HLT) del diccionari MedDRA, que

inclou els següents PT: «parasomnia», «pesadilla», «terror durante el sueño» «acontecimiento anormal relacionado con el sueño», «inercia del sueño», «sexo sonámbulo», «somniloquia», «sonambulismo», «sueño con movimientos oculares rápidos anormal», «sueños anormales», «trastorno de la alimentación durante el sueño» i «despertar confusional».

3.2.2. Criteris d'exclusió

Es van excloure els casos no espontanis (procedents d'estudis postautorització i de programes específics de seguiment), els casos notificats pels ciutadans i els casos no vàlids, que són aquells que no s'haurien d'haver rebut a la base de dades FEDRA i que, d'acord amb les guies internacionals de la farmacovigilància, no es poden anul·lar.

3.2.3. Variables d'estudi

Les variables estudiades han estat les mateixes que les descrites a l'apartat 3.1.4. «Variables d'estudi» de l'anàlisi de les pancreatitis induïdes per medicaments.

RESULTATS

4. Resultats

Des de l'any 1983 fins al 31 de desembre de 2015 la base de dades FEDRA del SEFV-H va rebre un total de 213.211 notificacions espontànies de sospites de RAM procedents de professionals sanitaris (metges, infermeres, farmacèutics i altres professionals de la salut), de les quals 20.793 (9,7%) corresponien a població pediàtrica. D'aquestes notificacions, es van seleccionar les dues submostres que es presenten en aquesta monografia.

4.1. Pancreatitis induïdes per medicaments en població pediàtrica

Durant el període d'estudi, el SEFV-H va rebre en total 58 casos de pancreatitis aguda en pacients pediàtrics, que representen un 0,3% de les reaccions adverses rebudes en aquest grup de població i un 6,6% de totes les notificacions de pancreatitis rebudes. No hi havia diferències en la distribució per sexe [26 dones (44,8%) i 25 homes (43,1%); en els 7 casos restants (12,0%)] es desconeixia aquesta informació.

En 52 notificacions hi constava l'edat dels pacients; la mediana va ser de 12 anys, amb un interval entre 3 i 17 anys. En 6 casos només es coneixia el grup d'edat dels pacients, però no l'edat exacta. En l'anàlisi per grups d'edat, 30 notificacions (49,5%) eren en nens (2-11 anys), 27 (37,4%) en adolescents (12-17 anys) i únicament un pacient pertanyia al grup dels lactants.

Si s'analitza la gravetat, 57 casos van considerar-se greus; cal destacar que 6 d'aquests (10,3%) van ser mortals. En gairebé la meitat de la mostra (28;

CAPÍTOL 4. RESULTATS

48,3%) els pacients van haver d'ingressar a l'hospital per causa de la pancreatitis; en 22 (37,9%) aquesta reacció adversa va posar en perill la vida dels pacients, en 13 (22,4%) va considerar-se mèdicament significativa i en 8 (13,8%) va allargar l'estada hospitalària del pacient.

Aquestes 58 notificacions de pancreatitis descriuen un total de 104 reaccions adverses (vegeu la Taula 7).

Taula 7. Reaccions adverses acompanyants més freqüents distribuïdes per Òrgans i Sistemes

Òrgans i Sistemes	Reaccions adverses més freqüents (n)
Trastorns gastrointestinals (n=12)	Amilasa (4), dolor abdominal (3); lipasa elevada; diarrea; vòmits; hemorràgia gastrointestinal; augment de la glàndula salival (1 cas en cadascuna)
Trastorns hepatobiliars (n=6)	Hepatitis colestàtica; insuficiència hepàtica; BRB ^a ↑; FA ^b ↑; GGT ^c ↑; ALT ^d ↑ (1 cas en cadascuna)
Infeccions i infestacions (n=6)	Sialoadenitis (2); infecció del tracte urinari; meningitis per galteres; orquitis per galteres; parotiditis (1 cas en cadascuna)
Trastorns generals i lloc administració (n=5)	Dolor a la palpació; empitjorament de la malaltia; malestar general; mort; febre (1 cas en cadascuna)
Trastorns sang i sistema limfàtic (n=3)	Esplenomegàlia; hemoglobina disminuïda; limfadenopatia (1 cas en cadascuna)
Trastorns aparell reproductor i mama (n=3)	Azoospermia; dolor testicular; inflor testicular (1 cas en cadascuna)
Trastorns metabolisme i nutrició (n=3)	Acidosis làctica (2); hipertriglicèridèmia (1)
Trastorns sistema nerviós (n=3)	Convulsió; neuropatia perifèrica; parèsia (1 cas en cadascuna)
Altres (n=5)	Ús fora d'indicació (2); disúria; insuficiència respiratòria; aturada cardíaca (1 cas en cadascuna)
Total (n=46)	
^a BRB ↑ =bilirubina elevada	
^b FA ↑=fosfatasa alcalina elevada	
^c GGT ↑=gamma glutamiltransferasa elevada	
^d ALT ↑=alanina aminotransferasa elevada	

CAPÍTOL 4. RESULTATS

Anàlisi descriptiva dels fàrmacs sospitosos

En els 58 casos de pancreatitis es van veure implicats més de 130 medicaments, dels quals 90 van ser considerats sospitosos d'haver estat la causa de la reacció adversa.

Dels fàrmacs sospitosos, els grups terapèutics de la classificació ATC més freqüentment implicats van ser els antibiòtics d'ús sistèmic (25; 27,7%) seguits dels fàrmacs del sistema nerviós (23; 25,6%) i els agents antineoplàstics i immunomoduladors (21; 23,3%) (vegeu la Taula 8).

Taula 8. Distribució dels fàrmacs sospitosos per grups terapèutics segons la classificació ATC

Grups terapèutics	n (%)
J - Antiinfecciosos d'ús sistèmic	25 (27,7)
N - Sistema nerviós	23 (25,6)
L - Agents antineoplàstics i immunomoduladors	21 (23,3)
A - Tracte digestiu i metabolisme	6 (6,7)
R - Sistema respiratori	6 (6,7)
C - Sistema cardiovascular	3 (3,3)
D - Dermatològics	2 (2,2)
H - Preparats hormonal sistèmics	2 (2,2)
B - Sang i òrgans hematopoètics	1 (1,1)
M - Sistema músculoesquelètic	1 (1,1)
Total	90 (100)

Els subgrups terapèutics (ATC) més freqüentment implicats van ser els agents antineoplàstics (17; 18,8%), seguit dels antiepilèptics (13; 14,4%), dels antivírics d'ús sistèmic (9; 10,0%) i dels antibiòtics d'ús sistèmic (7; 7,7%) (vegeu la Taula 9).

CAPÍTOL 4. RESULTATS

En l'anàlisi individual dels principis actius, els més freqüentment notificats van ser: l'asparaginasa (13; 14,4%), el valproat (11; 12,2%) i la vacuna triple vírica (xarampió, rubèola i parotiditis) (5; 5,5%) (vegeu la Taula 9).

Taula 9. Distribució dels principis actius sospitosos per subgrups terapèutics segons la classificació ATC

Subgrups terapèutics	n (%)	Principis actius
L01 - Antineoplàstics	17 (18,8)	Asparaginasa (13); crisantaspasa (1); pegaspargasa (1); metotrexat (1); dasatinib (1)
N03 - Antiepilèptics	13 (14,4)	Valproat (11); levetiracetam (2)
J05 - Antivírics d'ús sistèmic	9 (10,0)	Estavudina (3); didanosina (2); abacavir (1); efavirenz (1); ritonavir (1); lopinavir-ritonavir (1)
J01 - Antibiòtics d'ús sistèmic	7 (7,7)	Cotrimoxazol (3); cefuroxima (1); linezolid (1); meropenem (1); vancomicina (1)
J07 - Vacunes	6 (6,6)	Vacuna triple vírica (5), vacuna xarampió (1)
R03 - Patologia obstructiva via aèria	6 (6,6)	Montelukast (2), clindamicina (1), budesònida (1), formoterol (1)
L04 - Immunosupressors	4 (4,4)	Azatioprina (2); tacrolimús (1); metotrexat (1)
N05 - Psicolèptics	4 (4,4)	Olanzapina (3); risperidona (1)
A06 - Fàrmacs per al restrenyiment	4 (4,4)	Macrogol 3350-clorur potassi-clorur sòdic-bicarbonat sòdic (1 cas cadascun)
N01 - Anestèsics	3 (3,3)	Propofol (3)
J02 - Antimicòtics sistèmics	3 (3,3)	Amfotericina B (2); fluconazol (1)
D10 - Preparats antiacne	2 (2,2)	Isotretinoïna (1); dapsona (1)
H02 - Corticoides sistèmics	2 (2,2)	Metilprednisolona (1); dexametasona (1)
C03 - Diurètics	2 (2,2)	Indapamida (1); canreonat de potassi (1)
A02 - Fàrmacs per a l'àcidesa	2 (2,2)	Omeprazol (2)
N06 - Psicoanalèptics	2 (2,2)	Fluoxetina (1); metilfenidat (1)
Altres subgrups	3 (1,1)	Enalapril (1); metamizol (1); diclofenac (1); defibrotida (1)
Total	90 (100)	

Es va fer una anàlisi dels fàrmacs sospitosos distribuïts d'acord amb els grups d'edat. Entre els adolescents, hi va haver 27 casos de pancreatitis que involucraven 50 exposicions sospitoses a medicaments, mentre que entre els nens, en 30 casos de pancreatitis es van observar 39 exposicions

CAPÍTOL 4. RESULTATS

sospitoses. En l'únic cas de pancreatitis en lactants hi havia només un únic fàrmac sospitós.

Els grups terapèutics més freqüents van ser: en el grup dels adolescents els fàrmacs del sistema nerviós (15; 30,0%) seguits dels antibiòtics d'ús sistèmic (14; 28,0%) i els agents antineoplàstics i immunomoduladors (11; 22,0%). En el grup dels nens, els antibiòtics d'ús sistèmic (11; 28,0%), seguits dels agents antineoplàstics i immunomoduladors (9; 23,0%) i els del sistema nerviós (8; 20,0%) (vegeu la Taula 10).

Taula 10. Grups terapèutics distribuïts per grups d'edat

Grups terapèutics	Edat	
	Adolescents n (%)	Nens n (%)
N - Sistema nerviós	15 (30,0)	8 (20,0)
J - Antibiòtics d'ús sistèmic	14 (28,0)	11 (28,0)
L - Agents antineoplàstics i immunomoduladors	11 (22,0)	9 (23,0)
R - Sistema respiratori	5 (10,0)	1 (3,0)
A - Tracte digestiu i metabolisme	2 (4,0)	4 (10,0)
C - Sistema cardiovascular	1 (2,0)	2 (5,0)
Altres	2 (4,0)	4 (10,0)
Total	50 (100)	39 (100)

En els dos grups, els dos principis actius més freqüents van ser: valproat [6 adolescents (12,0% d'aquest grup) i 5 nens (13,0% d'aquest grup)] i l'asparaginasa [5 adolescents (10,0% d'aquest grup) i 8 nens (20,5% d'aquest grup)] (vegeu les Taules 11 i 12). En el grup dels lactants només un cas amb una única exposició a l'azatioprina.

CAPÍTOL 4. RESULTATS

Taula 11. Principis actius sospitosos en les notificacions de pancreatitis en adolescents

Subgrup terapèutic	Principis actius (n)
L01 Agents antineoplàstics (n=8)	Asparaginasa (5); metotrexat; crisantaspa; dasatinib (1 cas en cadascun)
N03 Antiepilèptics (n=6)	Valproat (6)
J01 Antibiótics d'ús sistèmic (n=5)	Cotrimoxazol (2); meropenem; linezolid; vancomicina (1 cas en cadascun)
R03 Patologia obstructiva de la via aèria (n=5)	Montelukast (2); clindamicina; formoterol; budesònida (1 cas en cadascun)
N05 Psicolèptics (n=4)	Olanzapina (3); risperidona (1)
N01 Anestèsics (n=3)	Propofol (3)
J07 Vacunes (n=3)	Vacuna xarampió, rubèola, parotiditis (2); vacuna xarampió (1)
J02 Antimicòtics d'ús sistèmic (n=3)	Amfotericina B (2), fluconazol (1)
J05 Antivírics d'ús sistèmic (n=3)	Didanosina; efavirenz; estavudina (1 cas en cadascun)
L04 Immunosupressors (n=3)	Azatioprina; ciclosporina; tacrolímús (1 cas en cadascun)
A02 Fàrmacs per a l'acidesa (n=2)	Omeprazol (2)
Altres subgrups (n=5)	Defibrotida; canreonat; isotretinoïna; metamizol; fluoxetina (1 cas en cadascun)
Total (n=50)	

Taula 12. Principis actius sospitosos en les notificacions de pancreatitis en nens

Subgrup terapèutic	Principis actius (n)
L01 Agents antineoplàstics (n=9)	Asparaginasa (8); pegaspargasa (1)
N03 Antiepilèptics (n=7)	Valproat (5), levetiracetam (2)
J05 Antivírics d'ús sistèmic (n=6)	Estavudina (2); abacavir; didanosina; lopinavir; ritonavir (1 cas en cadascun)
A06 Fàrmacs per al restrenyiment (n=4)	Macrogol 3350, clorur de potassi, bicarbonat sòdic, clorur sòdic (1 cas en cadascun)
J07 Vacunes (n=3)	Vacuna xarampió, rubèola, parotiditis (3)
H02 Corticoides sistèmics (n=2)	Dexametasona; metilprednisolona (1 cas en cadascun)
J01 Antibiòtics d'ús sistèmic (n=2)	Cefuroxima; cotrimoxazol (1 cas en cadascun)
Altres subgrups (n=6)	Indapamida; enalapril; dapsona; diclofenac; metilfenidat; budesònida (1 cas en cadascun)
Total (n=39)	

La mediana del període de latència, que és el temps que transcorre entre la primera presa del medicament sospitos i l'aparició de la pancreatitis va ser de 15,5 dies, amb un interval entre 2 i 3.859 dies.

La informació sobre la indicació terapèutica constava en seixanta-set fàrmacs sospitosos (74,4%). Les indicacions més freqüents van ser leucèmia/limfoma (16; 23,9%), epilèpsia/convulsions (14; 20,9%) i infecció VIH (9; 13,4%) (vegeu la Taula 13).

Taula 13. Indicacions terapèutiques dels fàrmacs sospitosos

Indicacions terapèutiques	n (%)
Leucèmia/limfoma	16 (23,9)
Epilèpsia/convulsió	14 (20,9)
Infecció VIH	9 (13,4)
Immunització/profilaxi	6 (9,0)
Asma	4 (6,0)
Restrenyiment	4 (6,0)
Infecció (NOE) ^a	3 (4,5)
Malaltia venooclusiva	2 (3,0)
Broncoespasme	1 (1,5)
Sobredosi	1 (1,5)
Poliartritis	1 (1,5)
Lupus eritematós sistèmic	1 (1,5)
Anestèsia	1 (1,5)
Malaltia de Crohn	1 (1,5)
Dermatitis (NOE) ^a	1 (1,5)
Malaltia desmielinitzant del sistema nerviós (NOE) ^a	1 (1,5)
Infecció del tracte respiratori	1 (1,5)
Total	67 (100)
(NOE) ^a = no especificada	

Cal remarcar que la majoria de pacients (49; 84,4%) es van recuperar de la pancreatitis aguda després de la retirada del medicament sospitós. Sis casos van ser mortals (10,3%). En tres casos no constava cap dada sobre el desenllaç de la reacció i aquesta informació no es va poder obtenir posteriorment.

CAPÍTOL 4. RESULTATS

La Taula 14 descriu els sis pacients amb desenllaç mortal. Quatre pacien leucèmia (3 associats amb asparaginasa i 1 amb dasatinib), dos tenien una infecció per VIH (un tractat amb una combinació a dosis fixes de ritonavir, didanosina i estavudina, i un altre amb una combinació a dosis fixes d'efavirenz, didanosina i estavudina).

Taula 14. FEDRA: Característiques dels casos mortals de pancreatitis induïdes per medicaments en població pediàtrica

Sexe/ Edat (anys)/ Grup edat	Reaccions adverses	Fàrmacs sospitosos	Dosi/unitat de freqüència/ via administració	Període latència (mesos)	Indicació	Observacions
F/16	Pancreatitis	Asparaginasa	Desc	1 mes	Leucèmia limfoide	Fàrmacs concomitants no sospitosos: Prednisona, vincristina, daunorubicina. La pacient va presentar una síndrome de disfunció multiorgànica i una coagulació intravascular disseminada. Causes alternatives descartades.
Desc/Nen	Pancreatitis aguda	Asparaginasa	Desc	Desc	Leucèmia aguda limfoblàstica	Cas bibliografia científica: European Haematology Association 16th Congress. 2011: S504. Tractament segons el Pediatric Hematology and Oncology Spanish Group (SEHOP ALL 99 and SEHOP 2005). No consten medicaments concomitants. El pacient va presentar una pancreatitis fulminant. Amilasa (114 a 1499 UI/L), lipasa (158 - 455 UI/L). Tractament de la reacció adversa: analgèsia. Causes alternatives descartades.
Desc= desconegut, CID= coagulació intravascular disseminada, VN= valor de referència, UCI=Unitat Cures Intensives, RMN= Ressonància magnètica nuclear						

Taula 14. FEDRA: Característiques dels casos mortals de pancreatitis induïdes per medicaments en població pediàtrica (Continuació)

Sexe/ Edat (anys)/ Grup edat	Reaccions adverses	Fàrmacs sospitosos	Dosi/unitat de freqüència/ Via administració	Període latència (mesos)	Indicació	Observacions
F/9	Pancreatitis hemorràgica Pancreatitis necrotitzant	Asparaginasa	Desc	1 mes	Leucèmia aguda limfoblàstica	Pacient va rebre el Protocol LAL-SEHOP únicament en fase d'inducció. Asparaginasa (8 dosis) i els altres quimioteràpics. Xoc sèptic i fracàs multiorgànic secundari. Amilasa 737 UI/L, GOT 5123 U/L. Causes alternatives no descartades.
M/15	Pancreatitis Bilirubina elevada Hemorràgia gastrointestinal Hemoglobina disminuïda Mort	Dasatinib	140 mg/24 h/oral	Desc	Leucèmia aguda limfoblàstica	Amilasa 5 000U/L (VN=28-100). Bilirubina 8 mg/dL. Pacient ingressat a UCI. RMN= imatge suggestiva de pancreatitis moderada. Causes alternatives no descartades.
F/5	Pancreatitis Insuficiència hepàtica Infecció del tracte urinari Acidosi làctica	Ritonavir Didanosina Estavudina	560 mg/ 12h/oral 200 mg/12 h/oral 30 mg / 12 h/oral	Desc Desc Desc	Infecció VIH Infecció VIH Infecció VIH	Antecedents: Encefalopatia VIH Lactat en sèrum 131 mg/dl, PH 7,27, lipasa 3222 U/L, amilasa 704 U/L. Tractament: de la reacció adversa: cefixima, bicarbonat, hemofiltració. Causes alternatives no descartades.
Desc= desconegut, CID= coagulació intravascular disseminada, VN= valor de referència, UCI=Unitat Cures Intensives, RMN= Ressonància magnètica nuclear						

Taula 14. FEDRA: Característiques dels casos mortals de pancreatitis induïdes per medicaments en població pediàtrica (Continuació)

Sexe/ Edat (anys)/ Grup edat	Reaccions adverses	Fàrmacs sospitosos	Dosi/unitat de freqüència/ via administració	Període latència (mesos)	Indicació	Observacions
M/15	Parèsia Convulsió Aturada cardíaca Esplenomegàlia Insuficiència respiratòria Neuropatia perifèrica Acidosis làctica	Efavirenz Didanosina Estavudina	600 mg/8 h/oral 250 mg/24 h/oral 60 mg/12 h/oral	Desc	Infecció VIH Infecció VIH Infecció VIH	PH 6,8, àcid lactic (15), amilasa 660. Tractament de la reacció adversa: metilprednisolona, riboflavina, l-carnitina, ranitidina i bicarbonat. Causes alternatives no descartades.
Desc= desconegut, CID= coagulació intravascular disseminada, VN= valor de referència, UCI=Unitat Cures Intensives, RMN= Ressonància magnètica nuclear						

CAPÍTOL 4. RESULTATS

Es va fer una anàlisi minuciosa cas per cas de l'associació entre cada fàrmac sospitós i l'aparició de la pancreatitis aguda mitjançant l'algoritme de causalitat de Karch i Lasagna modificat.

De les 90 exposicions sospitoses se'n van identificar 69 (76,7%) en què l'associació del fàrmac sospitós i la pancreatitis aguda era un efecte conegut.

Destaca, però, que en 21 (23,3%) de les exposicions sospitoses l'associació fàrmac-reacció era desconeguda o molt poc coneguda. Els principis actius implicats eren: budesònida, omeprazol i montelukast (2 casos amb cada un dels principis actius), abacavir, canreonat de potassi, cefuroxima, clindamicina, meropenem, defibròtida, fluconazol, fluoxetina, formoterol, metamizol i metilfenidat (1 cas amb cada un d'ells), i un cas de pancreatitis aguda en un pacient exposat a la combinació a dosis fixes de macrogol 3350, clorhidrat de potassi, bicarbonat sòdic i clorur sòdic. La pancreatitis aguda no ha estat descrita prèviament per cap dels principis actius que integren aquest producte.

En tres d'aquestes 21 exposicions sospitoses en què l'associació entre el fàrmac i la reacció adversa era desconeguda, els pacients van rebre concomitantment altres fàrmacs per als quals sí s'havia descrit la toxicitat pancreàtica; en quatre es van poder descartar totalment altres causes no farmacològiques.

Sis dels 58 pacients tenien una patologia associada que també podia ser causa de la pancreatitis: dos tenien una fibrosi quística, un altre una mucopolisacaridosi de tipus II i càlculs a la bufeta biliar i 3 pacients tenien

l'VIH. En 44 casos de pancreatitis (76,0%) es van poder descartar altres causes alternatives.

4.2. Parasòmnia associades al tractament amb montelukast

Des del 1983 fins al 31 de desembre del 2015 la base de dades FEDRA del SEFV-H va rebre un total de 636 targetes grogues de sospites de RAM associades a l'ús de montelukast notificades per professionals sanitaris; la meitat (322; 50,6%) eren població pediàtrica.

Els 322 casos pediàtrics descriuen un total de 640 reaccions adverses. Les més freqüents eren trastorns psiquiàtrics (271; 42,3%), seguides dels trastorns del sistema nerviós (90; 14,1%) i dels trastorns del sistema gastrointestinal (71; 11,1%) (vegeu la Taula 15).

CAPÍTOL 4. RESULTATS

Taula 15. Distribució de les reaccions adverses de montelukast en població pediàtrica per Òrgans i Sistemes

Òrgans i Sistemes	n (%)
Trastorns psiquiàtrics	271 (42,3)
Trastorns del sistema nerviós	90 (14,1)
Trastorns gastrointestinals	71 (11,1)
Trastorns de la pell i teixit subcutani	49 (7,6)
Trastorns generals i alteracions del lloc d'administració	37 (5,8)
Trastorns musculoesquelètics i del teixit connectiu	27 (4,2)
Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínic	19 (3,0)
Trastorns del metabolisme i nutrició	15 (2,3)
Trastorns hepatobiliars	8 (1,2)
Trastorns renals i urinaris	8 (1,2)
Trastorns cardíacs	7 (1,1)
Trastorns vasculars	7 (1,1)
Trastorns de la sang i sistema limfàtic	6 (1)
Altres	25 (4)
Total	640 (100)

CAPÍTOL 4. RESULTATS

Durant el període de l'estudi, es van identificar 48 casos de parasòmnies associades a l'ús de montelukast; d'aquests, 38 (79,2%) eren en pacients pediàtrics.

Dels 38 casos de parasòmia, 25 (65,8%) descrivien malsons, 8 terrors durant el son, 4 somnambulisme i 3 somnis anormals .

En la distribució segons el sexe i l'edat només una quarta part eren dones (9; 23,7%); la resta (29; 76,3%) eren homes. La mediana d'edat va ser de 3 anys, amb un interval d'edat entre els 6 mesos i els 11 anys.

La gran majoria dels afectats eren nens (34; 89,5%); només 4 casos (10,5%) eren lactants.

D'altra banda gairebé la meitat dels casos van ser greus (18; 47,4%), dels quals 17 es van considerar mèdicament significatius i un cas va haver d'ingressar a l'hospital era, un cas de malsons que va desencadenar un trastorn obsessivo-compulsiu.

Aquests 38 pacients amb parasòmnies van presentar un total de 111 reaccions adverses, de les quals 85 (75,6%) eren trastorns psiquiàtrics. A la Taula 16 es descriuen les reaccions adverses psiquiàtriques.

Taula 16. Reaccions adverses psiquiàtriques

Reaccions adverses psiquiàtriques	n (%)
Malsons	25 (29,4)
Terror durant el son	8 (9,4)
Nerviosisme	7 (8,2)
Agressió	6 (7,0)
Irritabilitat	6 (7,0)
Al·lucinacions	5 (6,0)
Insomni	5 (6,0)
Somnambulisme	4 (4,7)
Somnis anormals	3 (3,5)
Trastorns del son	3 (3,5)
Agitació	2 (2,3)
Comportament anormal	2 (2,3)
Alteració de l'humor	1 (1,1)
Al·lucinació auditiva	1 (1,1)
Al·lucinació visual	1 (1,1)
Ansietat	1 (1,1)
Canvi de personalitat	1 (1,1)
Comportament autolesiu	1 (1,1)
Labilitat afectiva	1 (1,1)
Síntomes depressius	1 (1,1)
Trastorn obsessivo-compulsiu	1 (1,1)
Total	85 (100)

CAPÍTOL 4. RESULTATS

El montelukast va ser l'únic fàrmac sospitós en tots els malalts, excepte en un cas en què també constaven altres fàrmacs com a sospitosos (fluticasona i salmeterol).

En els 21 casos que informaven del període de latència, la mediana va ser de 17 dies, amb un mínim de 2 dies i un màxim de 480 dies. En 10 casos la parasòmnia es va produir dins de la primera setmana de tractament i en dos d'aquests casos als dos dies de l'inici del montelukast.

Cal remarcar que la majoria de pacients (35; 92,1%) es van recuperar després de la retirada del montelukast. En tres casos se'n desconeixia el desenllaç.

En 27 (67,5%) dels 38 casos de parasòmnia es van poder descartar altres causes alternatives. Hi va haver un cas de reexposició positiva de malsons i nerviosisme en una nena de 8 anys.

DISCUSSIÓ

5. Discussió

La notificació espontània de sospites de reaccions adverses, la «Targeta Groga», continua sent un mètode útil per detectar efectes indesitjats desconeguts. En els casos analitzats en aquesta tesi s'ha vist que això és especialment interessant en poblacions poc estudiades com ara la pediàtrica i reaccions poc comunes com les parasòmnia o les pancreatitis.

Els principals resultats d'aquesta anàlisi mostren que, de les més de 200.000 notificacions que conté la base de dades del SEFV-H, només un 10% (quasi 20.000 notificacions) es refereixen a població pediàtrica. Si bé aquesta xifra és rellevant, la proporció de notificacions sembla petita si es té en compte que els nens són una població més susceptible de patir efectes adversos a medicaments. El problema de la infranotificació pot ser més palès en aquesta població per temors de caràcter ètic i legal.

En els últims anys s'han publicat alguns estudis retrospectius en diferents països europeus sobre els efectes adversos a medicaments en aquesta població, concretament de les bases de dades de farmacovigilància de Suècia, Dinamarca, Itàlia i Regne Unit [Kimland 2005, Aagaard 2010, Hawcutt 2011, Ferrajolo 2014].

En una revisió a Suècia, des del 1987 fins al 2001, les reaccions en nens van representar un 14% de totes les notificacions rebudes. El Regne Unit, entre el 2000 i el 2009, va rebre 31.726 notificacions de sospites de reaccions adverses en població infantil, un 14% de les notificacions rebudes en el període de l'estudi. L'agència danesa, entre el 1998 i el 2007, va rebre 2.437 notificacions de sospites de RAM en nens menors de 17 anys. Un 52% eren

nens menors de 2 anys. Per contra, l'Agència italiana, entre el 2001 i el 2012 va rebre 123.129 notificacions de sospites de RAM; només un 6,8% (8.338) es referien a pacients pediàtrics [Kimland 2005, Aagaard 2010, Hawcutt 2011, Ferrajolo 2014].

Una base de dades com la del SEFV-H ens permet la identificació i l'estudi de potencials senyals de farmacovigilància des d'abordatges diferents. D'una banda, fa possible l'estudi de reaccions adverses concretes, sobretot aquelles que són poc freqüents o que tenen un període de latència llarg. D'altra, permet fer una anàlisi d'un medicament específic i és especialment útil en els de recent comercialització, que tenen un perfil de seguretat menys definit.

En aquesta tesi, s'ha volgut mostrar un exemple de cadascuna d'aquestes dues possibilitats d'abordatge que ofereix la base de dades del SEFV-H, centrant-nos en la població pediàtrica.

1) L'estudi de les pancreatitis associades a l'ús de medicaments, una reacció adversa poc freqüent en nens, però greu i potencialment mortal.

2) L'estudi de les parasòmnia induïdes per montelukast, un medicament d'ús pediàtric per al tractament de l'asma bronquial. En el moment de la seva comercialització aquesta reacció era desconeguda. Els assaigs clínics previs no havien identificat les parasòmnia com un efecte associat a montelukast.

5.1. Les pancreatitis associades a l'ús de medicaments en nens

Les pancreatitis són un trastorn rar en nens i, a diferència dels adults, no són induïdes per alcohol, sinó que, sovint, ho són per medicaments.

La pancreatitis aguda és un trastorn inflamatori del parènquima pancreàtic que cursa amb dolor abdominal, nàusees i elevació dels enzims pancreàtics (lipasa sèrica i/o amilasa). És un procés reversible que es caracteritza per edema intersticial, infiltrat de cèl·lules inflamatòries i diferents graus d'apoptosi cel·lular, de necrosi i d'hemorràgia. Aquest procés pot provocar diferents graus de disfunció tant a nivell de pàncrees endocrí com exocrí [Nydegger 2006, Mekitarian 2012] i, per tant, és una patologia que pot ser greu; s'estima que té una mortalitat global d'un 5%, que pot augmentar en cas de complicacions (la pancreatitis necrotitzant o la infecció d'una pancreatitis necròtica tenen una mortalitat del 17 al 30%, respectivament). En els nens, la mortalitat és més elevada; pot arribar fins al 20-25% [Boletín de Tarjeta Amarilla. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León 2004, Balani 2008].

Les pancreatitis tenen múltiples etiologies, com ara els càlculs biliars, els medicaments, les malalties sistèmiques, els traumatismes, les infeccions, els trastorns metabòlics i les causes hereditàries. En la població adulta un 80% del casos de pancreatitis aguda s'associen a trastorns de la via biliar, sobretot a litiasi biliar o a una ingesta excessiva d'alcohol. A diferència dels adults, l'etiologia de les pancreatitis en els nens és molt diferent, no relacionada amb l'alcohol i probablement amb més d'un factor associat. En nens les causes més freqüents de pancreatitis són els traumatismes, les infeccions, les malalties metabòliques o sistèmiques, les anomalies congènites del sistema

pancreaticobiliar i els medicaments [Boletín de Tarjeta Amarilla. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León 2004, Balani 2008].

Els estudis epidemiològics indiquen que en la població general els medicaments són una causa relativament poc freqüent de pancreatitis [Balani 2008]. Alguns grups específics de població tenen una incidència més alta com ara les dones, els nens, la gent gran, els pacients amb infecció de l'VIH i en la malaltia inflamatòria intestinal [Dorota 2013].

Alguns estudis recents suggereixen un augment d'incidència de les pancreatitis tant en adults com en nens; en aquest augment hi poden influir diversos factors, com el fet que la pancreatitis és una malaltia cada vegada més coneguda, que es té més present, que els mètodes actuals en faciliten el diagnòstic i que els nens amb patologies greus tenen una major supervivència i més possibilitats de patir una pancreatitis com a resultat del tractament farmacològic que reben. S'han relacionat molts fàrmacs com a causa de pancreatitis però la incidència real no es coneix, atès que la major part de la informació de què es disposa prové de la notificació de casos individuals [Steven 2003, Balani 2008, Kandula 2008, Barreto 2011, Bai 2011].

Durant el període de l'anàlisi que es presenta, el SEFV-H va rebre un total de 880 notificacions espontànies de sospita de pancreatitis induïdes per medicaments, de les quals 58 casos (6,6%) corresponen a pacients pediàtrics. Cal tenir en compte que el Sistema de Notificació Espontània no permet calcular riscos atès que no es notifiquen tots els casos de pancreatitis. Una de les principals limitacions d'aquest Sistema és la infranotificació.

5.1.1. Fàrmacs implicats en les pancreatitis

Fins ara més de 500 fàrmacs s'han associat a pancreatitis. Entre els medicaments més descrits hi ha l'antiretroviral didanosina, els aminosalicilats emprats en la malaltia inflammatòria intestinal crònica (com la mesalazina), l'àcid valproic, els estrògens, el calci, els diürètics tiazídics, l'L-asparaginasa, l'azatioprina i la furosemida [Boletín de Tarjeta Amarilla. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León 2004, Balani 2008, Mekitarian 2012]

En una revisió publicada s'ha proposat una classificació de les pancreatitis induïdes per medicaments tenint en compte el nombre de casos publicats i la presència de reexposició positiva al medicament sospitós d'haver estat la causa de la pancreatitis. En aquesta revisió es defineixen «fàrmacs de Classe I» aquells que tenen 20 o més casos publicats i com a mínim un dels casos ha estat una reexposició positiva. Els més freqüents dins d'aquest grup són l'L-asparaginasa, àcid valproic, didanosina i azatioprina. Els «fàrmacs de Classe II» són aquells de més de 10 però menys de 20 casos publicats de pancreatitis, amb reexposició positiva o sense. Els més freqüents d'aquest grup són la rifampicina, lamivudina, octeòtrida, carbamazepina, paracetamol, interferó alfa-2b i enalapril. El «fàrmacs de Classe III» són tots els fàrmacs amb ≤ 10 casos publicats o que no han estat publicats [Trivedi 2005, Badalov 2007, Pharmacist's letter 2013].

Com en la revisió anterior, en l'anàlisi de la Targeta Groga, els medicaments més freqüentment implicats en els casos de pancreatitis han estat l'L-asparaginasa (13) i el valproat (11). També, encara que menys freqüents, l'azatioprina (2) i la didanosina (2). Crida l'atenció que la vacuna triple vírica (5) sigui el tercer fàrmac implicat després de l'L-asparaginasa i el valproat. A

CAPÍTOL 5. DISCUSSIÓ

la bibliografia científica hi ha molts pocs casos descrits de pancreatitis associats a aquesta vacuna.

Malgrat que és ben conegut que molts medicaments poden ser causa de pancreatitis, la magnitud del risc de cadascun d'ells és pràcticament desconeguda. Els estudis epidemiològics són molt escassos i la major part de l'evidència que tenim de l'associació entre els fàrmacs i la pancreatitis aguda es basa en la notificació de casos individuals [Blomgren 2002, Trivedi 2005, Balani 2008, Barreto 2011, Douros 2013].

Seria de gran ajuda tenir una classificació dels fàrmacs basada en el coneixement del risc relatiu de pancreatitis; ara per ara, això no és possible atès que no es disposa del nombre exacte de prescripcions de cada medicament i el nombre total de casos de pancreatitis de cada medicament. Aquesta segona dada és molt difícil d'obtenir per l'infradiagnòstic i la infranotificació, ja que molts casos no es diagnostiquen i no es notifiquen. [Blomgren 2002, Trivedi 2005, Balani 2008, Barreto 2011, Douros 2013].

En concordança amb dades d'altres estudis publicats, en l'anàlisi presentada aquí, el grup d'edat més freqüent va ser el dels nens entre els 2 i els 11 anys, (més del 50% dels casos de pancreatitis), seguit dels adolescents entre els 12 i els 17 anys (46% dels casos). Els medicaments més freqüentment implicats en els dos grups van ser el valproat i l'L-asparaginasa. Malgrat que els nounats i els lactants són més susceptibles de patir efectes adversos, la pancreatitis afecta grups d'edat de nens més grans. Aquest resultat ve donat pel patró d'ús dels medicaments. Els fàrmacs més freqüentment relacionats amb la pancreatitis s'empren en el tractament de malalties que afecten nens més grans, com l'epilèpsia en el cas del valproat i de les neoplàsies

hematològiques com la leucèmia limfoblàstica aguda i el limfoma no de Hodgkin en el cas de l'L-asparaginasa.

5.1.2. Pancreatitis induïdes per àcid valproic

La pancreatitis aguda com a complicació del tractament amb l'àcid valproic (VPA) ha estat ben documentada en pacients pediàtrics. La incidència estimada és d'un 13%, i sembla que és més prevalent en nens que en adults. Una possible explicació és que aquest antiepilèptic s'utilitza més en nens i l'altre és que els efectes adversos induïts per l'àcid valproic en els nens es publiquin més.

En la nostra anàlisi, l'àcid valproic és el fàrmac més freqüentment implicat en el grup dels adolescents (entre els 12 i els 17 anys). Aquesta distribució d'edat és similar a la dels pacients descrits a la bibliografia científica [Sinclair 2004, Gerstner 2007].

No es coneix el mecanisme exacte pel qual l'àcid valproic causa pancreatitis però s'ha proposat que pot ser una reacció idiosincràtica sense relació amb l'edat dels pacients, la durada del tractament o la dosi administrada. La pancreatitis s'ha descrit sobretot durant el primer any de tractament, però també se n'han descrit casos després d'anys de tractament [Barreto 2011]. En l'anàlisi que es presenta, en 5 casos la pancreatitis es va produir mesos després d'haver iniciat el tractament, i en un cas el període de latència va ser de 10 anys.

5.1.3. *Pancreatitis induïdes per L-asparaginasa*

El fàrmac L-asparaginasa es va començar a utilitzar en el tractament de les leucèmies limfoblàstiques agudes i dels limfomes no de Hodgkin a final dels anys 60. Ara és un medicament essencial en la quimioteràpia combinada d'aquests pacients. És un dels fàrmacs que més freqüentment s'ha associat a pancreatitis aguda tòxica en nens. Encara que és una reacció poc freqüent, la pancreatitis aguda és una de les causes més freqüents de retirada d'L-asparaginasa i és una reacció potencialment mortal [Laugel 2005, Top 2005, Narta 2007, Gerstner 2007, Kearney 2009, Raheel 2012].

Els resultats de l'anàlisi d'aquesta tesi mostren que l'L-asparaginasa és el principi actiu més freqüentment implicat en els casos de pancreatitis (13; 14,4%). Tots els casos van ser greus; 3 d'ells mortals.

D'acord amb algun estudi publicat, la pancreatitis aguda induïda per l'L-asparaginasa afectaria més el grup de nens grans i els adolescents, entre els 5 i 16 anys. Aquesta dada contrasta amb l'edat del pic de freqüència de la leucèmia aguda limfoblàstica, que se situa entre els 3 i els 4 anys. No hi ha una explicació clara per a aquesta observació [Laugel 2005, Kearney 2009, Raheel 2012].

En l'anàlisi que es presenta de la Targeta Groga, les edats dels 13 casos de pancreatitis per L-asparaginasa també estaven compreses entre els 4 i els 17 anys. Concretament 8 casos eren nens, el que representava un 20,5% dels casos de pancreatitis en aquest grup d'edat i 5 eren adolescents, el 10% de les pancreatitis d'aquest grup.

També en algun estudi s'ha suggerit que la pancreatitis aguda induïda per l'L-asparaginasa podria ser més comuna en noies adolescents per un allargament de la semivida d'eliminació del fàrmac en presència d'estrògens [Laugel 2005]. En l'anàlisi que es presenta també hi va haver un predomini del sexe femení en els casos de pancreatitis associades a l'ús de l'L-asparaginasa.

El mecanisme pel qual l'L-asparaginasa causa pancreatitis aguda és encara desconegut. Se sap que l'L-asparaginasa és un enzim d'origen bacterià que per mitjà d'un mecanisme d'hidròlisi catalitza la conversió de L-asparagina en àcid aspàrtic i en amoníac. Aquest mecanisme provoca una davallada de l'L-asparagina que priva les cèl·lules leucèmiques d'aquest aminoàcid essencial per al seu desenvolupament i en provoca l'apoptosi. L-asparaginasa també provoca la inhibició concomitant de la síntesi de proteïnes en les cèl·lules normals, la qual cosa explica els seus efectes tòxics en els òrgans amb un major recanvi com són el fetge i el pàncrees. En el cas de la pancreatitis, ja sigui farmacològica o de qualsevol etiologia, l'extensió de les lesions es pot explicar per un mecanisme d'autodigestió autònom del pàncrees que provoca una destrucció accelerada del parènquima pancreàtic. [Laugel 2005, Raheel 2012].

En un estudi, fet als Estats Units entre el 1987 i el 2003, de pancreatitis en nens amb leucèmia limfoblàstica aguda tractats amb L-asparaginasa, es va observar que la pancreatitis es produïa sobretot durant les primeres setmanes del tractament. En aquest estudi, 5 dels 28 casos de pancreatitis (18%) es van produir després de la primera dosi de la fase d'inducció. Un 79% dels casos de pancreatitis es van diagnosticar durant les 10 primeres setmanes de la fase de consolidació o postinducció (els pacients reben L-

asparaginasa entre 20 i 30 setmanes), amb una mitjana de tractament de 4 setmanes [Kearney 2009].

D'acord amb l'estudi anterior, en l'anàlisi que es presenta de Targeta Groga, 6 dels 7 casos de pancreatitis associada a L-asparaginasa en què es té informació sobre el període de latència, s'han produït durant les primeres 4 setmanes de tractament; 2 casos a la setmana de tractament i 1 cas a les dues setmanes. Destaca un cas després de tres mesos i mig d'haver iniciat l'L-asparaginasa.

Un altre mecanisme proposat és la presència d'una hipertrigliceridèmia. El risc de patir una pancreatitis aguda augmenta quan hi ha una hipertrigliceridèmia severa. Se sap que la hipertrigliceridèmia transitòria és una complicació freqüent de l'L-asparaginasa i s'ha suggerit com a possible mecanisme la hidròlisi dels triglicèrids en el pàncrees per l'acció de la lipasa pancreàtica [Top 2005]. En l'anàlisi de la Targeta Groga no s'ha observat cap cas d'hipertrigliceridèmia entre els casos de pancreatitis associades a L-asparaginasa.

5.1.4. Pancreatitis induïdes per antiretrovirals

Els pacients infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) tenen més probabilitat de patir una pancreatitis que la població general. La incidència de pancreatitis en pacients VIH és un 40% més elevada. En pacients pediàtrics infectats pel VIH és una complicació rara però que pot comprometre la vida.

La pancreatitis pot ser provocada pel mateix virus o pels efectes adversos del tractament antiretroviral. Sobretot s'associa amb els nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa (NRTI) com són la didanosina, estavudina i lamivudina. La didanosina és l'NRTI que més freqüentment s'ha relacionat amb la pancreatitis. El mecanisme pel qual els NRTI poden produir una pancreatitis és desconegut. Se suggereix que provoquen una disfunció mitocondrial. L'estavudina sola rarament és causa de pancreatitis i el risc augmenta si s'associa a altres anàlegs dels nucleòsids. Aquest efecte advers s'ha vist molt rarament associat amb els inhibidors de les proteases (IP) i es relaciona amb la hipertriglicèridèmia que provoquen [Gupta 2010, Dragovic 2013, Kaufman 2013]

D'acord amb les dades publicades, en l'anàlisi que es presenta, els antiretrovirals representen un 10% dels fàrmacs implicats en les pancreatitis i predominen en nens. Els antiretrovirals més freqüents han estat l'estavudina i la didanosina. Cal destacar que dos dels sis casos mortals de pancreatitis han estat pacients VIH en tractament amb antiretrovirals.

5.1.5. Gravetat de les pancreatitis

De les 47 notificacions espontànies de pancreatitis induïdes per medicaments rebudes pel Sistema de Farmacovigilància danès durant el període del 1968 al 1999, la major part van ser greus; el 68% van requerir ingrés hospitalari i el 9% van tenir un desenllaç mortal [Andersen 2001, Balani 2008].

CAPÍTOL 5. DISCUSSIÓ

En un altre estudi holandès de casos de notificació espontània, el 15% de les pancreatitis induïdes per medicaments van ser mortals [Andersen 2001, Balani 2008].

En la nostra anàlisi del SEFV-H, i com en els dos estudis anteriors, gairebé tots els casos de pancreatitis van ser greus; un 10%, mortals.

Aquestes dades, a banda de mostrar que les pancreatitis induïdes per medicaments són una patologia greu i que pot ser mortal, també indiquen que probablement els casos greus es notifiquen i es publiquen amb més freqüència que aquells que no ho són [Andersen 2001, Balani 2008].

En un estudi, als Estats Units, en nens ingressats per pancreatitis induïdes per medicaments entre el 1994 i el 2007 i que tenia com a objectiu identificar la comorbiditat i altres patologies que podrien provocar pancreatitis, es va observar que un terç dels pacients tenien una patologia de base que podria ser causa de pancreatitis (malalties sistèmiques, litiasi biliar, defectes estructurals del pàncrees, infeccions víriques, hipertriglicèridèmia i fibrosi quística). També es va observar que les comorbiditats més freqüents en els nens de l'estudi eren les convulsions, la leucèmia limfocítica i la malaltia de Crohn; més de la meitat dels pacients de l'estudi tenien algun trastorn hematològic o una malaltia de Crohn. L'estudi suggereix que l'alta prevalença de comorbiditat pot ser deguda al fet que els medicaments més implicats en les pancreatitis són els més emprats per tractar aquestes malalties, com l'L-asparaginasa en la leucèmia aguda. La presència de comorbiditat es veu més com un factor de confusió que no guarda relació amb l'etiologia de la pancreatitis [Bai 2011].

En l'anàlisi que es presenta, 3 casos tenien una malaltia de base que podria ser causa *per se* de pancreatitis (2 casos de fibrosi quística, i un cas amb una mucopolisacaridosi tipus II i càlculs a la bufeta biliar). En aquesta anàlisi les indicacions més freqüents dels fàrmacs sospitosos d'haver provocat la pancreatitis van ser la leucèmia i el limfoma, l'epilèpsia i les convulsions i la infecció per VIH; totes elles malalties greus. En tots els pacients amb una patologia greu, el fet de patir una pancreatitis aguda, un trastorn també potencialment greu, suposa un augment de la morbimortalitat i un empitjorament del pronòstic.

Un dels objectius de la notificació espontània és identificar reaccions adverses prèviament desconegudes per definir millor el perfil de seguretat dels medicaments. En aquest sentit, en l'anàlisi que es presenta cal destacar que en més d'un 20% dels medicaments sospitosos d'haver causat la pancreatitis, l'associació fàrmac-reacció era desconeguda o molt poc coneguda.

5.2. Parasòmnia per montelukast en nens

La segona anàlisi de la base de dades va permetre identificar 38 casos de parasòmia associada a montelukast, una reacció adversa poc comuna que, a més, apareixia en nens tractats amb aquest fàrmac emprat en el tractament de l'asma persistent.

El montelukast és un antagonista selectiu dels receptors Cisteinil leucotriens tipus I (Cys LT1) aprovat a Espanya l'any 1998. És un medicament més emprat en nens que en adults. L'agència nord-americana, la Food and Drug Administration (FDA) i l'agència europea, l'European Medicine Agency

CAPÍTOL 5. DISCUSSIÓ

(EMA) el van aprovar per al tractament dels símptomes de la rinitis i l'asma en nens. D'acord amb la *Guía Española para el manejo del asma* (GEMA-ASMA), els fàrmacs antileucotriens, com el montelukast, formen part d'una segona línia de tractament per a l'asma i es proposen com una alternativa als corticoides inhalats quan no hi ha hagut bona resposta; en cas d'efectes indesitjats, si hi ha dificultat per fer bé la tècnica de la inhalació o quan l'asma cursa amb una rinitis acompanyant [Callero 2012, Guía Española para el Manejo del Asma – GEMA 4.0. 2015].

Cal destacar que, en els nens, les formes farmacèutiques del montelukast – granulats i comprimits masticables– són més fàcils d'administrar que les formes inhalades. Això pot afavorir la prescripció i el consum d'aquest medicament en els nens. Seria interessant conèixer si realment s'està fent un ús adequat d'aquest medicament o si pel contrari se sobreutilitza. Si bé el Sistema de Targeta Groga no permet fer una anàlisi sobre l'ús dels medicaments, sí que ens permet la identificació de nous riscos potencials com s'ha vist amb el montelukast. Va ser després de la comercialització d'aquest medicament que es van notificar casos d'efectes adversos neuropsiquiàtrics que no havien estat observats prèviament en els assaigs clínics i que van permetre identificar aquest risc. [European Medicines Agency. Referral Document Singulair 2008, Cereza 2012, Aldea 2015].

Arran d'un cas de suïcidi d'un adolescent de 15 anys després de l'inici de tractament amb montelukast, l'FDA i els laboratoris fabricants van revisar la informació dels assaigs clínics i dels casos notificats després de la comercialització d'aquest medicament. Aquesta revisió, si bé no va permetre establir una relació clara entre el montelukast i manifestacions depressives greus com la ideació suïcida, la temptativa de suïcidi i el suïcidi consumat, tampoc no la va poder descartar.

L'any 2008 l'FDA va fer pública l'alerta sobre l'augment de risc d'efectes adversos neuropsiquiàtrics associats a l'ús d'antileukotriens com el montelukast. L'EMA, l'octubre del 2009, d'acord amb el «Pediatric Investigation Plan» i les agències reguladores nacionals van incloure les reaccions neuropsiquiàtriques com a reaccions adverses rares identificades després de la comercialització d'aquest medicament. També es va incorporar a les fitxes tècniques del montelukast informació sobre el risc de trastorns neuropsiquiàtrics: trastorns del son, insomni, ansietat, irritabilitat, nerviosisme, agitació, tremolor, comportament agressiu, depressió, al·lucinacions, ideació suïcida i suïcidi [FDA. Safety Alerts for human Products. Singulair® montelukast 2008, FDA. Safety Alerts for human Products. Leucotriene inhibitors: montelukast (Singulair®), zafirlukast (Accolate®. And zileuton (Zyflo® an Zyflo CR) 2009, Marchand 2013, Aldea 2016].

Els trastorns neuropsiquiàtrics com a efectes adversos del montelukast s'han notificat més en la població infantil que en els adults. Sembla que els lactants i els nens tindrien més predisposició a patir trastorns del son, mentre que els adolescents tindrien més quadres de depressió i d'ansietat i reaccions psicòtiques [Aldea 2016].

Les parasòmnia són un grup de trastorns del son que es defineixen com a conductes anormals o experiències indesitjables que s'esdevenen en el moment d'adormir-se, durant el son o en el moment de despertar. Durant el son el cervell presenta cicles regulars de vigília, de moviments oculars no ràpids (NREM) i de moviments oculars ràpids (REM); les parasòmnia apareixen, generalment, en els moments de transició entre les fases del son i causen conductes que el pacient no recorda quan desperta. El somnambulisme, els malsons i els terrors nocturns en són alguns exemples.

Encara que aquests fenòmens són més freqüents en els nens, també es donen en els adults [Fleetham 2014].

Les parasòmnia NREM són els despertars confusos, el somnambulisme, i els terrors nocturns. També inclouen els somniloquis i els trastorns de l'alimentació durant el son. Són més freqüents en joves, entre els 5 i els 25 anys, amb una història familiar de parasòmia. Els despertars confusos tenen una major prevalença en nens, els pacients es desperten descansats sense recordar res. Els terrors nocturns apareixen a la primera meitat de la nit i es caracteritzen per una intensa vocalització (crits); se senten aterrits, s'incorporen, caminen o corren i s'acompanyen d'una intensa descàrrega autonòmica (suor, taquicàrdia, rubefacció). A diferència del que passa en els malsons, en què el nen es desperta i reviu el malson, en els terrors nocturns costa despertar-lo i no recorda l'episodi [Fabres 2013, Fleetham 2014].

Els malsons són unes parasòmnia relativament freqüents que es defineixen com un somni desagradable o amenaçador que acostuma a produir-se durant la fase REM del son. Malgrat que un nombre important de medicaments han estat implicats en casos de malsons, el mecanisme pel qual es produeixen és desconegut. Diversos sistemes moduladors dels neurotransmissors han estat implicats en els mecanismes dels somnis i dels malsons. Així els fàrmacs que afectin diferents neurotransmissors com la noradrenalina, la serotonina, la dopamina, l'acetilcolina i l'àcid gamma-aminobutíric com ho fan els blocadors beta-adrenèrgics, els antidepressius, els agonistes dopaminèrgics, els agents anticolinèrgics i les benzodiazepines, s'han associat sovint als malsons. La incidència dels malsons és difícil d'establir; un 80% de la població adulta pot patir esporàdicament malsons. Els malsons en els nens són més freqüents atès que tenen més quantitat de son REM que els adults. També els pacients amb asma o malaltia pulmonar

obstructiva, que són patologies que poden alterar el son, tenen una prevalença més elevada de trastorns del son, com els malsons, que la resta de la població [Cereza 2012].

D'acord amb els estudis publicats en la nostra anàlisi més de la meitat de les reaccions adverses rebudes del montelukast a la base de dades FEDRA del SEFV-H han estat en pacients pediàtrics. En nens, les reaccions adverses més freqüents associades a l'ús d'aquest medicament han estat els trastorns psiquiàtrics, més d'un 40%, sobretot trastorns del son. Més de la meitat dels trastorns del son han estat els malsons, encara que també s'han descrit terrors nocturns i somnambulisme.

En una revisió del 2013 sobre les reaccions adverses psiquiàtriques associades a montelukast rebudes fins al 2011 a la base de dades nacional del Sistema de farmacovigilància francès, els trastorns psiquiàtrics van ser un 19% de les reaccions adverses del montelukast i més de la meitat eren menors de 16 anys. Gairebé un 50% dels trastorns psiquiàtrics van ser trastorns del son, sobretot malsons, insomni i somnambulisme [Marchand 2013].

Hi ha una altra revisió retrospectiva de casos notificats a la base de dades de l'Organització Mundial de la Salut, la World Health Organization (WHO) Database (VigiBase[®]) fins a l'1 de gener de 2015 sobre trastorns psiquiàtrics associats a l'ús de montelukast en nens. Els trastorns neuropsiquiàtrics van representar el 60% de totes les reaccions adverses –trastorns psiquiàtrics (36%) i trastorns neurològics (24%)– i també, com en la revisió de la base de dades francesa, la meitat d'aquests casos van ser en pacients pediàtrics. Els trastorns psiquiàtrics més freqüents van ser els trastorns del son (36%).

CAPÍTOL 5. DISCUSSIÓ

Els terrors del son i els malsons van ser les reaccions adverses psiquiàtriques notificades més freqüentment [Aldea 2016].

En un altre estudi publicat sobre els efectes adversos psiquiàtrics del montelukast en pacients menors de 18 anys rebuts a la base de dades del Sistema de farmacovigilància suïsa –database Swedish Drug Information System SWEDIS (1998-2007)– es van identificar 48 casos de trastorns psiquiàtrics; els més freqüents van ser els malsons (15 casos) [Wallerstedt 2009].

En un altre estudi posterior sobre les reaccions adverses psiquiàtriques en població pediàtrica, rebudes a la base de dades suïssa (SWEDIS database) entre el 2001 i el 2010, les reaccions psiquiàtriques més freqüentment notificades van ser els trastorns del son (17%), seguits d'agressivitat (16%), de trastorns afectius (14%) i d'ansietat (10%). En aquest estudi més d'un 10% dels trastorns psiquiàtrics han estat atribuïts al montelukast. S'han descrit hiperactivitat, trastorns de la personalitat, trastorns del son i agressivitat. L'associació fàrmac-reacció més freqüent ha estat trastorns del son i montelukast (34 casos) [Bydggell 2012].

Tant en la revisió del Sistema de farmacovigilància francès, com en la revisió de Vigibase els trastorns psiquiàtrics associats a montelukast en població pediàtrica també van ser més freqüents en homes (70% i 63%, respectivament). En l'estudi de Vigibase la distribució per sexes variava en relació amb els grups d'edat. En el grup de lactants i nens els trastorns psiquiàtrics van ser més freqüents en el sexe masculí, mentre que en el grup d'adolescents la proporció d'homes i dones va ser semblant [Marchand, 2013, Aldea 2016].

CAPÍTOL 5. DISCUSSIÓ

L'estudi suís de seguiment del 2001 al 2010 de les reaccions adverses psiquiàtriques en menors de 18 anys també va mostrar un predomini dels homes [Bydgell 2012].

En l'anàlisi que es presenta també hi ha un clar predomini del sexe masculí; un 76% dels casos de parasòmia associats a montelukast van ser homes.

En l'anàlisi de la base de dades del SEFV-H que es presenta, gairebé un 90% de casos eren nens entre 2 i 11 anys, i un 10%, lactants menors de 2 anys, amb una mitjana d'edat dels pacients de 3 anys. Aquests resultats concorden amb els que s'han trobat en altres estudis publicats; en la revisió de Vigibase en els lactants menors de 2 anys i en els nens entre els 2 i els 11 anys, els més freqüents van ser els trastorns del son. En els adolescents entre 12 i 17 anys, la conducta suïcida, l'ansietat i la depressió [Aldea 2016].

Cal destacar que alguns estudis de farmacovigilància fan una anàlisi estadística dels casos de notificació de sospites de reaccions adverses a medicaments per a l'avaluació de potencials senyals mitjançant el Bayesian Confidence Propagations Neural Network (BCPNN). Aquest mètode és efectiu en la identificació de possibles senyals. Aquesta anàlisi mesura el grau d'associació entre una reacció adversa i un fàrmac que calcula mitjançant una mesura logarítmica de desproporcionalitat que s'anomena «Component d'informació (IC)». L'IC proporciona una mesura de desproporcionalitat entre els casos esperats i els casos notificats d'una reacció adversa per a un medicament. Un IC positiu indica que hi ha més casos notificats que els esperats. Un valor d'IC elevat juntament amb un interval de confiança positiu inferior al 95% (IC 95% *lower*) indiquen una

forta associació entre el fàrmac i la reacció adversa [Wallerstedt 2009, Aldea 2016].

En l'estudi d'Aldea els trastorns del son van ser més freqüents en nens entre els 2 i 11 anys. Els malsons i els terrors del son van ser els trastorns del son amb un índex més alt de desproporcionalitat (4,54 i 6,51, respectivament).

En l'estudi suís del 1998-2007 que també va calcular la desproporcionalitat, es va trobar una forta associació entre els trastorns del son, especialment els malsons, i el montelukast, amb un IC de 4,26 (IC 95% de 3,48). Gairebé un 50% d'aquests casos eren en menors de 3 anys [Wallerstedt 2009].

Els valors d'IC en la població pediàtrica poden estar influïts per diferents biaixos: el montelukast s'utilitza més en nens que en adults; per aquest motiu podem esperar que hi hagi més casos notificats en la població infantil [Aldea 2016].

El nombre rellevant de trastorns psiquiàtrics notificats de montelukast en nens com els trastorns del son, l'ansietat i l'agressivitat poden indicar que els trastorns psiquiàtrics són un problema més gran que l'esperat. Una altra explicació és que en els assaigs clínics gairebé mai s'hi inclouen nens i també que en la pràctica clínica els nens que reben motelukast poden diferir dels que han participat en els assaigs clínics. També hi pot influir que els nous medicaments es notifiquen més que els vells. Les notificacions de casos han anat augmentant després de la seva comercialització. L'IC ha anat augmentat amb els anys; això pot ser perquè els casos de notificacions de

reaccions adverses psiquiàtriques de montelukast ha anat augmentant en comparació amb la notificació d'altres reaccions adverses de montelukast o dels trastorns psiquiàtrics per altres fàrmacs en nens. Això reforça aquest senyal [Aldea 2016].

En l'estudi francès de Marchand et al del 2013, el 13% dels casos dels trastorns psiquiàtrics induïts per montelukast van ser greus; 3 casos van ingressar a l'hospital per causa de la reacció. En la revisió de VigiBase d'Aldea et al., més de la meitat dels casos de trastorns del son induïts per montelukast en nens van ser greus [Marchand 2013, Aldea 2016].

Com en la revisió d'Aldea et al, en l'anàlisi del Sistema de Targeta Groga gairebé la meitat dels casos de parasòmnia per montelukast han estat greus.

Cal destacar que les parasòmnia són reaccions potencialment greus; s'han descrit conductes violentes durant els episodis (terrors nocturns, despertar confusos i somnambulisme) que poden ocasionar lesions de diversa consideració en els pacients mateixos o en els familiars o acompanyants [Fabre 2013, Fleetham 2014].

En l'estudi francès de Marchand et al del 2013, un 50% dels trastorns psiquiàtrics van iniciar-se durant la primera setmana d'inici del montelukast. La mediana del període de latència va ser de 45 dies. Tots els pacients a qui es va retirar el tractament es van recuperar.

CAPÍTOL 5. DISCUSSIÓ

En la revisió de VigiBase duta a terme per Aldea et al. en els trastorns del son, el període de latència va ser curt, pocs dies després de l'inici del montelukast. La majoria es van recuperar després de la retirada del montelukast [Aldea 2016].

En la revisió de Wallerstedt et al, en un 80% dels casos la reacció adversa va començar dins de la primera setmana de l'inici del montelukast. Un 93% dels casos van millorar després de la retirada del medicament [Wallerstedt 2009].

En l'anàlisi que es presenta en aquesta tesi, en concordança amb els estudis revisats, la mediana del període de latència va ser de dues setmanes. Cal destacar que en 10 casos la parasòmia es va iniciar durant la primera setmana de tractament amb montelukast (en 2 d'aquests 10 casos la latència va ser de 2 dies). La majoria dels pacients es van recuperar després de la retirada del medicament.

En la revisió de Marchand et al, en més de la meitat dels casos dels trastorns psiquiàtrics el montelukast va ser l'únic medicament sospitós. En altres estudis publicats els fàrmacs concomitants van ser altres antiastmàtics com els corticoides inhalats, els agonistes beta 2 i els antihistamínics [Wallerstedt 2009, Marchand 2013, Aldea 2016].

En l'anàlisi presentada, el montelukast va ser l'únic fàrmac sospitós en tots els casos de parasòmia, excepte un cas en què hi havia altres medicaments sospitosos (fluticasona i salmeterol). En més de la meitat dels casos de parasòmies es van poder descartar altres causes alternatives.

Els pacients amb asma tenen una incidència més elevada de trastorns del son i és difícil poder establir una relació de causalitat amb el montelukast. No obstant això, el període relativament proper entre la presa d'aquest medicament i l'aparició dels trastorns del son, que en la majoria de casos era l'únic medicament que rebien els pacients, la recuperació ràpida després de la retirada i la reexposició positiva en aquells pacients que van tornar a rebre el medicament, suggereixen una relació entre la presa de montelukast i l'aparició dels trastorns del son [Cereza 2012].

El mecanisme d'acció del montelukast no explica els efectes neuropsiquiàtrics d'aquest medicament. S'ha suggerit que la inhibició dels receptors cerebrals dels leucotriens poden ser responsables dels efectes neuropsiquiàtrics o també que el montelukast, en unir-se als receptors dels leucotriens, produiria òxid nítric, que és neurotòxic. Se sap, però, que el montelukast és un antagonista selectiu dels receptors dels leucotriens tipus 1 (CysLT1). La distribució dels receptors cisteinil LT1 i LT2 varia, mentre que els CysLT2 es troben només en el sistema nerviós central (SNC), els CysLT1 es troben a les cèl·lules del múscul llis del pulmó, als macròfags intersticials del pulmó i a la melsa. L'afinitat del montelukast pels receptors CysLT2 del cervell és molt baixa, per la qual cosa no hi ha un argument biològic que expliqui un efecte directe del montelukast sobre el sistema nerviós central [Marchand 2013, Calapai 2014, Aldea 2016].

Els símptomes psiquiàtrics, especialment els trastorns del son, són uns efectes adversos coneguts per al montelukast; actualment ja consten a les fitxes tècniques i als prospectes d'aquest medicament. Són més freqüents en nens que en adults i hi ha diferències entre els grups d'edat. Els lactants i els nens semblen més predisposats als trastorns del son que els adolescents.

Els factors que predisposen a aquest efecte advers i el mecanisme pel qual es produeix no són coneguts. Per aquest motiu és necessari que es tingui present que el montelukast pot ser causa de parasòmnia i sobretot en nens. Malgrat que no se sàpiga del cert la causa dels efectes neuropsiquiàtrics del montelukast, la gravetat potencial d'aquestes efectes adversos posa de manifest la necessitat de fer una valoració del benefici-risc d'aquest medicament en cada pacient [Marchand 2013].

5.3 Contribució del Sistema de Notificació Espontània a la seguretat dels medicaments en la població pediàtrica

Un dels principals objectius de la farmacovigilància és la identificació de reaccions adverses desconegudes o de nova informació en associacions fàrmacs-reacció que ja són conegudes. El seguiment d'un medicament és essencial per a la detecció dels efectes adversos, sobretot aquells que són menys freqüents però que poden ser greus, o que apareixen tard, després d'un temps de tractament prolongat o aquells efectes que es donen o predominen en determinats grups de població com la pediàtrica.

S'ha estimat que, en el cas d'una reacció adversa amb una incidència d'1 de cada 10.000 persones exposades, es necessitaria tractar unes 30.000 persones amb un medicament per detectar-ne un cas. D'aquí que és essencial el seguiment dels medicaments després de la comercialització, especialment en els nens que tenen una fisiologia, unes proporcions corporals, una composició dels teixits i una funció d'òrgans i un perfil de reaccions adverses diferents de la de la població adulta [Hawcutt 2011].

En els últims anys s'han endegat diverses iniciatives per millorar la situació de la seguretat dels medicaments en la població infantil. L'OMS ha publicat un document amb la col·laboració d'experts mundials en farmacovigilància i han elaborat un document: «Promoting Safety of Medicines in Children». També ha proposat iniciatives de recerca per millorar les formulacions pediàtriques i l'elaboració d'un llistat de medicaments essencials en els nens. L'EMA també ha redactat una guia de farmacovigilància per als medicaments emprats en els nens i ha inclòs els nens en els «Risk Management Plans». Les agències europees i nord-americanes també han treballat perquè es facin més assaigs clínics en nens [Organización Mundial de la Salud 2007].

En l'anàlisi de les dades del SEFV-H presentades en aquesta tesi cal tenir en compte que també té la infranotificació com a limitació metodològica, és a dir, que no es comuniquen totes les sospites de reacció adversa a medicaments. La infranotificació es fa més palesa en la població pediàtrica per problemes ètics i legals [Aagard 2014].

Els assaigs precomercialització dels medicaments sovint estan enfocats en l'eficàcia i tenen restriccions en la durada i el nombre i el tipus de pacients, i els nens sovint en són exclosos. Per això, els efectes adversos rars, inesperats i greus i els problemes específics de certs grups de risc com la població pediàtrica tenen menys probabilitat de ser detectats. Per aquest motiu les activitats continuades de la farmacovigilància després de la comercialització d'un medicament es fan del tot necessàries. Actualment el Sistema de Notificació Espontània, malgrat que és un mètode de farmacovigilància tradicional i que presenta com a principal limitació la infranotificació, és un bon mètode d'identificació de reaccions adverses en els nens.

CONCLUSIONS

6. Conclusions

1. Tot i la susceptibilitat dels nens a patir efectes indesitjats als medicaments, les notificacions espontànies de sospites de reaccions adverses en pacients pediàtrics representen només un 10% de totes les notificacions rebudes pel Sistema Espanyol de Farmacovigilància.
2. La notificació espontània és un mètode que permet estudiar senyals potencials de reaccions adverses des d'abordatges diferents. És útil per identificar efectes indesitjats poc freqüents, desconeguts o amb un període de latència llarg, i també és especialment útil en l'anàlisi dels efectes de les primeres exposicions als medicaments de recent comercialització. Cal potenciar, doncs, la notificació de les sospites de reaccions adverses als medicaments, especialment en la població pediàtrica.
3. Hi ha pocs estudis que descriguin les pancreatitis associades a medicaments en nens. L'anàlisi de la base de dades del Sistema Espanyol de Farmacovigilància ha permès identificar 58 notificacions de pancreatitis en aquesta població, poc més d'un 6% del total de totes les pancreatitis incloses en aquesta base de dades.
4. Els medicaments més freqüentment implicats en pancreatitis van ser l'L-asparaginasa en nens i l'àcid valproïc en els adolescents.
5. La pancreatitis afecta sobretot nens més grans; aquesta distribució pot venir donada pel patró d'ús dels medicaments que les

CAPÍTOL 6. CONCLUSIONS

provoquen. Els fàrmacs més freqüents en aquesta sèrie s'empren en el tractament de l'epilèpsia (valproat) i de les neoplàsies hematològiques (L-asparaginasa).

6. Els antiretrovirals són un grup de fàrmacs que causen pancreatitis. Un 10% de les pancreatitis notificades impliquen un fàrmac antiretroviral. L'estavudina i la didanosina han estat els més freqüents.
7. La majoria de casos de pancreatitis van ser greus; un 10% mortals. Cal destacar que dels sis casos mortals de pancreatitis, tres han estat en pacients amb una neoplàsia hematològica que rebien L-asparaginasa i dos eren pacients VIH que rebien antiretrovirals. Cal pensar que probablement els casos greus es notifiquen més que aquells que no ho són.
8. En aquesta sèrie analitzada, l'associació fàrmac-reacció era desconeguda per a més del 20% dels medicaments sospitosos d'haver causat una pancreatitis.
9. Més de la meitat de les reaccions adverses rebudes al SEFV-H del montelukast han estat en pacients pediàtrics.
10. Els efectes indesitjats més freqüents associats a l'ús de monetlukast han estat alteracions psiquiàtriques, sobretot trastorns del son. Les parasòmnies són reaccions potencialment greus, i s'han descrit

CAPÍTOL 6. CONCLUSIONS

conductes violentes durant els episodis que poden ocasionar lesions. En aquesta sèrie, més de la meitat dels trastorns del son eren malsons.

11. Els lactants i els nens tenen més predisposició als trastorns del son per montelukast que els adolescents. En aquest estudi, un 90% de casos de parasòmia es van donar en nens entre 2 i 11 anys, la resta eren lactants.
12. En la població pediàtrica, a la necessitat d'avaluar la toxicitat dels medicaments se li suma la manca d'estudis clínics; el Programa de Notificació Espontània de les Sospites de Reaccions Adverses a Medicaments, «Programa de la Targeta Groga», permet la identificació ràpida d'efectes adversos desconeguts, i per aquest motiu cal potenciar la farmacovigilància a pediatria.
13. A banda de potenciar la notificació de sospites de reaccions adverses, no cal oblidar que alguns efectes indesitjats es poden prevenir. En aquest sentit, l'ús prudent dels medicaments és especialment important.

BIBLIOGRAFIA

7. Bibliografia

Aagaard L, Hansen EH. Paediatric adverse drug reactions following use of asthma medications in Europe from 2007 to 2011. *Int J Clin Pharm* 2014; 36(6): 1222-1229.

Aagaard L, Weber CB, Hansen EH. Adverse drug reactions in the paediatric population in Denmark: a retrospective analysis of reports made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007. *Drug Saf* 2010; 33(4): 327-339.

Addis A, Bonati M. Use of nimesulide in children. *Lancet* 1999; 354: 1034.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota Informativa, 26 de abril de 2005. Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/docs/NI_200509_ISRS_antidepressivos.pdf [Últim accés juny 2016]

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Nota Informativa, 20 de mayo de 2005. Suspensión de comercialización de Veraliprida (Agregal®.) Disponible a: http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/NI_2005-11.pdf [Últim accés juny 2016]

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Notas Informativa, 17 de junio de 2013. Codeína: restricciones de uso como analgésico en pediatría. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_17-2013-codeina.pdf [Últim accés juny 2016].

Agencia europea para la evaluación de medicamentos. European medicines agency recommends withdrawal of medicinal products containing veralipride [online]. Press release. London, 23 July 2007. Doc.Ref.EMA/299873/2007. Disponible a: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/29987307en.pdf> [Últim accés juny 2016]

CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Memoria de Actividades, 2014. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2014.pdf> [Últim accés juny 2016]

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota Informativa, 13 de marzo de 2015. Codeína: restricciones de uso como antitusígeno en pediatría. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NIMUH_FV_03codeina.pdf [Últim accés juny 2016]

Aldea A, García Sánchez-Colomer M, Fernández Quintana E, García Sáiz M. Paediatric adverse drug reactions reported to the Spanish Pharmacovigilance System from 2004 to 2009. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68(9): 1329-1338.

Aldea Perona A, García-Sáiz M, Sanz Álvarez E. Psychiatric Disorders and Montelukast in Children: A Disproportionality Analysis of the VigiBase(®). *Drug Saf* 2016; 39(1): 69-78.

Andersen V, Sonne J, Andersen M. Spontaneous reports on drug-induced pancreatitis in Denmark from 1968 to 1999. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57(6-7): 517-21.

Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(6): 648-661; quiz644.

Bai HX, Ma MH, Orabi AI, Park A, Latif SU, Bhandari V et al. Novel characterization of drug-associated pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53(4): 423-8.

Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008; 31(10): 823-837.

Barreto SG, Tiong L, Williams R. Drug-induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients. A single-centre experience from Australia. *JOP* 2011; 12(6): 581-585.

Beijer HJM, Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46-54.

CAPÍTOL 7. BIBLIOGRAFIA

Black C, Tagiyeva-Milne N, Helms P, Moir D. Pharmacovigilance in children: detecting adverse drug reactions in routine electronic healthcare records. A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2015; *80(4)*: 844-854.

Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; *354(9184)*: 1084-1089.

Blomgren KB, Sundström A, Steineck G, Genell S, Sjöstedt S, Wiholm BE. A Swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity—acute pancreatitis. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; *58(4)*: 275-283.

Bygdell M, Brunlöf G, Wallerstedt SM, Kindblom JM. Psychiatric adverse drug reactions reported during a 10-year period in the Swedish pediatric population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; *21(1)*: 79-86.

Calapai G, Casciaro M, Miroddi M, Calapai F, Navarra M, Gangemi S. Montelukast-induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. *Pharmacology* 2014; *94(1-2)*: 60-70.

Callero-Viera A, Infante S, Fuentes-Aparicio V, Zapatero L, Alonso-Lebrero E. Neuropsychiatric reactions to montelukast. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; *22(6)*: 452-453.

Capellà D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. Dins: Laporte JR, Tognoni G, editors. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993.p. 147-170.

Cereza G, Garcia Doladé N, Laporte JR. Nightmares induced by montelukast in children and adults. *Eur Respir J* 2012; *40(6)*: 1574-1575.

Choonara I, Gill A, Nunn A. Drug toxicity and surveillance in children. *Br J Pharmacol* 1996; *42(4)*: 407-410.

CAPÍTOL 7. BIBLIOGRAFIA

Commission guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies 2007. Disponible a: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/com_2008_jo243/com_2008_243_en.pdf [Últim accés juny 2016]

Conroy S, McInyre J, Choonara I, Stephenson T. Drug trials in children: Problems and the way forward. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 320: 79-82.

De Abajo, FJ; Madurga, M; Olalla JF; Palop, R (eds). La farmacovigilancia en España. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, 1992.

Directiva 2012/26/UE en lo referente a la farmacovigilancia. Boletín Oficial del Estado, 25 de octubre de 2012: 99/1-99/4. Disponible a: <http://eur-lex.europa.eu> [Últim accés juny 2016]

Douros A, Bronder E, Andersohn F, Klimpel A, Thomae M, Ockenga J et al. Drug-induced acute pancreatitis: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(7): 825-834.

Dragovic G. Acute pancreatitis in HIV/AIDS patients: an issue of concern. *Asian Pac J Trop Biomed* 2013; 3(6): 422-425.

Drug-Induced pancreatitis. *Pharmacist's Letter* 2013; 29(4): 290403.

Efectes adversos en població pediàtrica. Butlletí de farmacovigilància de Catalunya 2009; 7(5): 17-19. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlet_i_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v07_n5.pdf [Últim accés maig 2016]

European Commission. Directive (EU) 2010/84, 2010. Disponible a: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/dir_2010_84_en.pdf [Últim accés juny 2016]

European Medicines Agency (EMA). Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, 1994. Disponible a: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/ECA/Step4/E2A_Guideline.pdf [Últim accés juny 2016]

CAPÍTOL 7. BIBLIOGRAFIA

European Medicines Agency Singulair- Article 30 referral- Annex i, II, III. 2008. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Singulair30/WC500008947.pdf [Últim accés abril 2016]

Fabres L. Violencia durante el sueño. *Rev Med Clin Condes* 2013; 24(3): 473-479.

Ferrajolo C, Capuano A, Trifirò G, Moretti U, Rossi F, Santuccio C. Pediatric drug safety surveillance in Italian pharmacovigilance network: an overview of adverse drug reactions in the years 2001-2012. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13 Suppl 1: S9-20.

Figueras A, Estevez F, and Laporte JR. New drugs, new adverse reactions, and bibliographic databases. *Lancet* 1999; 353(9162): 1447–1448.

Fleetham JA, Fleming JA. Parasomnias. *CMAJ* 2014; 186(8): E273-280.

Food and Drug Administration, FDA. Safety Alerts for human Products. Singulair®montelukast. Disponible a: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm095019.htm> [Últim accés abril 2016]

Food and Drug Administration, FDA. Safety Alerts for human Products. Leucotriene inhibitors: montelukast (Singulair®), zafirlukast (Accolate®. And zileuton (Zyflo® an Zyflo CR®) Disponible a: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166246.htm> [Últim accés abril 2016]

Freye E. Development of sensory information processing the ontogenesis of opioid binding sites in nociceptive afferents and their significance in the clinical setting. *Acta Anaesthesiol Scand (Suppl)* 1996; 109: 98-101.

Gerstner T, Büsing D, Bell N, Longin E, Kasper JM, Klostermann W et al. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol.* 2007; 42(1): 39-48.

Guía Española para el Manejo del Asma–GEMA 4.0. 2015. Disponible a: <http://www.semg.es/documentos-semg/guias/1164-gema-4-0-2015.html> [Últim accés maig 2016]

CAPÍTOL 7. BIBLIOGRAFIA

Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by paediatric population. London, European Medicines Agency, 2006, Doc. Ref. EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005–rev.1EMEA. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_Guidelines/Efficacy/E2B/Step4/E2B_R2_Guideline.pdf [Últim accés maig 2016]

Gupta R, Gupta A, Kanitkar M. Stavudine induced acute pancreatitis in paediatric human immunodeficiency virus infection. *MJAFI* 2010; 66: 175-176.

Hasford J, Goettler M, Munter KH, Müller-Oerlinghausen B. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol* 2002; 55(9): 945-950.

Hawcutt DB, Mainie P, Riordan A, Smyth RL, Pirmohamed M. Reported paediatric adverse drug reactions in the UK 2000-2009. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73(3): 437-446.

Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006; 29(5): 385-396.

Heimann G. Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18(1): 43-50.

Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54(6): 665-670.

ICH E11 Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. Published in the UK: EU: Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99). London, 2000; and in the US in: US: International Conference on Harmonisation. Guidance on E 11 clinical investigation of medicinal products in pediatric population; Notice. Federal Register, 2000, 65:78493-78494. Disponible a: http://www.ich.org/products/guidelines/GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003764.pdf [Últim accés juny 2016]

CAPÍTOL 7. BIBLIOGRAFIA

ICH E2B (R2) Maintenance of the ICH guideline on clinical safety data management. Data elements for transmission of individual case safety reports E2b(R2). Disponible a: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2B/Step4/E2B_R2_Guideline.pdf [Últim accés maig 2016]

Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(1): 77-83.

Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr* 2008; 152(1): 106-110.

Kaufman MB. Drug-induced pancreatitis: A Potentially Serious and Underreported Problem. *PT* 2013; 38(6): 349-351.

Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, Voss SD, Sallan SE, Silverman LB. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(2): 162-167.

Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14(7): 493-499.

Książczyńska D. Drug-induced acute pancreatitis related to medications commonly used in gastroenterology. *Eur J Intern Med* 2011; 22(1): 20-25.

Laporte JR, Capellà D. *El desarrollo de los métodos de farmacovigilancia. Medicina* 1987; 93: 545-552.

Laporte JR, Capellà D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. Dins: Laporte JR, Tognoni G, editors. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993.p. 95-110.

Laporte JR, Carné X. Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. Dins: Laporte JR, Tognoni G, editors. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993.p. 111-130.

Laporte JR. El Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 335-336.

CAPÍTOL 7. BIBLIOGRAFIA

Laporte JR. Fifty years of pharmacovigilance - Medicines safety and public health. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* [internet] gener 2016 [Citat 22 gener 2016]: [aprox 8 p.] Disponible a: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.3967/epdf> [Últim accés juny 2016]

Laugel V, Escande B, Entz-Werle N, Mazingue F, Ferster A, Bertrand Y et al. Severe acute pancreatitis in children receiving asparaginase: multicenter retrospective study. *Arch Pediatr* 2005; *12(1)*: 34-41.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients. *JAMA* 1998; *279*: 1200-12055.

Madurga M, de Abajo FJ, Martín-Serrano G, Montero D. El Sistema Español de Farmacovigilancia. En: Grupo IFAS, ed. Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Madrid, Jarpyo Editores, 1998. p. 37-61.

Marchand MS, Jonville-Béra AP, Autret-Leca E. Troubles psychiatriques associés au montélukast données de la base nationale de pharmacovigilance. *Archives de pédiatrie* 2013; *20(3)*: 269-273.

Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; *68(1)*: 21-28.

Medicaments de risc en pediatria. Butlletí de Prevenció d'Errors de Catalunya 2011; *9(2)*: 1-3. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_errors_medicacio/documents/arxiu/bem_v09_n2.pdf [Últim accés maig 2016]

Mekitarian Filho E, Carvalho WB, Silva FD. Acute pancreatitis in pediatrics: a systematic review of the literature. *J Pediatr (Rio J)* 2012; *88(2)*: 101-114.

Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther* 1976; *19(3)*: 284-294.

Narta UK, Kanwar SS, Azmi W. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; *61(3)*: 208-221.

CAPÍTOL 7. BIBLIOGRAFIA

Nydegger A, Couper RT, Oliver MR. Childhood pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(3): 499-509.

Olkkola KT, Maunuksela EL, Korpela R, Rosenberg PH. Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 128-136.

Organización Mundial de la Salud. Promover la seguridad de los medicamentos para niños 2007. Disponible a: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21971es/s21971es.pdf> [Últim accés maig 2016]

Organización Mundial de la Salud. Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why professionals need to take action [online]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2002. Disponible a: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf [Últim accés juny 2016]

Osokogu OU, Fregonese F, Ferrajolo C, Verhamme K, de Bie S, Jong G et al. Pediatric drug safety signal detection: a new drug-event reference set for performance testing of data-mining methods and systems. *Drug Saf* 2015; 38(2): 207-217.

Pancreatitis asociada a medicamentos. Boletín de la Tarjeta Amarilla. Centro Regional de farmacovigilancia de Castilla y León 1994; 20: 2-3. Disponible a: <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/seguridad-medica-mentos-pestanas/boletines-seguridad/centro-farmacovigilancia-cyl> [Últim accés maig 2016]

Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway C.L, Bray RJ, Smith PJ, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992; 305(6854): 613-616.

Patel MK, Barvaliya MJ, Patel TK, Tripathi CB. Stavudine induced acute necrotizing pancreatitis with tetany in a pediatric patient. *Indian J Pharmacol* 2012; 44(4): 523-525.

Peiré MA, Lucena MI, Ruiz-Extremera A, Jara P, Romero-González J, Andrade RJ. Toxicidad hepática por fármacos. Dónde estamos y hacia dónde caminamos. *An Esp Pediatr* 2002; 56(5): 434-442.

CAPÍTOL 7. BIBLIOGRAFIA

Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-19.

Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol* 2012; 159(1): 18-27.

Rawlins MD. Pharmacovigilance: paradise lost, regained or postponed? *J Royal Coll Physicians* 1995; 29: 41-49.

Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado, 27 de julio, núm. 179: 55066-55092. Disponible a: <https://www.boe.es/boe/dias/2013/07/27/pdfs/BOE-A-2013-8191.pdf> [Últim accés juny 2016]

Regulation (EC) N0. 1901/2006 of the European Parliament and the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No. 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No.72672004. Disponible a: <http://www.ema.europa.eu> [Últim accés juny 2016]

Regulation (EC) N0. 1902/2006 of the European Parliament and the Council of 20 December 2006 amending regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use. Disponible a: <http://www.ema.europa.eu> [Últim accés juny 2016]

Rodríguez JM, Aguirre C, García M, Palop R. Farmacovigilancia. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Cinta M, Napal V, Valverde E, editores. *Farmacia hospitalaria*. 3^a ed. [online]. Doyma; 2002. p. 575-98. Disponible a: http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-10.pdf [Últim accés març 2016]

Sinclair DB, Berg M, Breault R. Valproic acid-induced pancreatitis in childhood epilepsy: case series and review. *J Child Neurol* 2004; 19(7): 498-502.

Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, Williamson P. Adverse drug reactions in children—a systematic review. *PLoS One*. 2012; 7(3): e24061.

Star K, Edwards IR. Pharmacovigilance for children's sake. *Drug Saf* 2014; 37(2): 91-8.

CAPÍTOL 7. BIBLIOGRAFIA

Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; *330(17)*: 1198-210.

The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the Defined Daily Dose (DDD). [actualitzada 16 desembre 2015]. Disponible a: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [Últim accés maig 2016]

Top PC, Tissing WJ, Kuiper JW, Pieters R, van Eijck CH. L-asparaginase-induced severe necrotizing pancreatitis successfully treated with percutaneous drainage. *Pediatr Blood Cancer* 2005; *44(1)*: 95-97.

Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005; *39(8)*: 709-716.

Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; *13(3)*: 147-152.

VigiBase, the WHO Global ICSR Database System [Internet]. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre [actualitzada 11 maig 2016; citada maig 2016]. Disponible a: <http://www.who-umc.org> [Últim accés juny 2016]

Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; *18(9)*: 858-64.

Weaver LT, Austin S, Cole TJ. Small intestinal length: a factor essential for gut adaptation. *Gut* 1991; *32(11)*: 1321-1323.

Wise L, Parkinson J, Raine J, Breckenridge A. New approaches to drug safety: a pharmacovigilance tool kit. *Nat Rev Drug Discov* 2009; *8(10)*: 779-782.

World Health Organisation, 2002. Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Disponible a: <http://apps.who.int/Medicinedocs/en/d/Jh2992e/> [Últim accés juny 2016]

