

María Pilar Lisbona Alquezar

Análisis de las notificaciones de ototoxicidad con sintomatología de vértigos, hipoacusia o acúfenos en la base de datos Fedra del sistema español de farmaco vigilancia de medicamentos de uso humano.

Director/es

Navarro Pemán, María Cristina
Lanuzá Giménez, Francisco Javier

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

ANÁLISIS DE LAS NOTIFICACIONES DE
OTOTOXICIDAD CON SINTOMATOLOGÍA DE
VÉRTIGOS, HIPOACUSIA O ACÚFENOS EN LA
BASE DE DATOS FEDRA DEL SISTEMA
ESPAÑOL DE FARMACO VIGILANCIA DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.

Autor

María Pilar Lisbona Alquezar

Director/es

Navarro Pemán, María Cristina
Lanuza Giménez, Francisco Javier

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y Biotecnológicas

2021

Universidad de Zaragoza.
Facultad de Medicina.
Departamento de Farmacología y Fisiología.



Universidad Zaragoza

“ ANÁLISIS DE LAS NOTIFICACIONES DE OTOTOXICIDAD CON SINTOMATOLOGIA DE VÉRTIGOS, HIPOACUSIA O ACÚFENOS EN LA BASE DE DATOS FEDRA DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO ”.

Tesis doctoral presentada por D^a. María Pilar Lisbona Alquézar

Para optar al grado de Doctor

Directores de la tesis doctoral: Dr. Fco Javier Lanuza Giménez.

Dra. Cristina Navarro Penan.

Zaragoza, 10 de mayo de 2021.

AGRADECIMIENTOS.

A todas las personas que han contribuido a que al final este trabajo sea una realidad.

A mis directores de tesis, la Dra. Cristina Navarro y el Dr. Javier Lanuza por su guía, esfuerzo y sacrificio.

A mi madre, mi estrella en el cielo, que me ha guiado en este camino y que con su amor incondicional, me enseñó a creer en mí y a volar alto a pesar de las adversidades.

A mi padre, por su ayuda, cariño, estar siempre a mi lado y enseñarme los valores del trabajo y la constancia.

A mi esposo Asís, mi compañero de vida, por su sacrificio y ayuda.

A mis hijos Asís y Pilar, porque su sola sonrisa me da la fuerza para seguir superándome cada día.

A mis tíos Rosi y José, y tatos Oscar y Jose Manuel, mis otros pilares en la vida, por todo el apoyo, cariño y ayuda incondicional.

A mi tata Esther por su cariño y ser mi ejemplo de superación en el trabajo y en la vida.

A Fabián y Conchi por su afecto y por estar siempre.

ABREVIATURAS.

A: Acúfenos.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

AINES: AntiInflamatorios No Esteroideos.

ASHA: American Speech-Language-Hearing Association.

ATC: *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system.*

BOE: Boletín Oficial del Estado.

CIOMS: Consejo para organizaciones internacionales de las ciencias médicas.

EMA: *European Medicines Agency*, Agencia Europea del Medicamento.

CNFV: Comisión Nacional de Farmacovigilancia.

FEDRA: Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas.

DPOAE: Productos de Distorsión de Otoemisiones Acústicas Evocadas.

G6PD: Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa.

H: Hipoacusia.

HLT: *High Level Term.*

JMO: Organización de Mantenimiento Japonesa (*Japanese Maintenance Organization*).

ICH: Conferencia Internacional sobre Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano. (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*).

Ig: Inmunoglobulinas.

LLT: *Low level term.*

MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities.*

MIR: Médico Interno Residente.

SEFV: Sistema Español de Farmacovigilancia.

SEFV-H: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

HLGT: *High Level Group Term*.

SOC : *System Organ Class*.

SMQ: Consultas Normalizadas MedDRA (*Standardised MedDRA Query*).

SPC: *Summary of Product Characteristics*.

TNF: Factor de Necrosis Tumoral.

PT: *Preferred Term*.

RNA: Ácido Ribonucleico.

TOAE: Test de Otoemisiones Acústicas transitorias Evocadas.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

RAM: Reacción Adversa Medicamentosa.

SNC: Sistema Nervioso Central.

UE: Unión Europea.

V: Vértigo.

INDICE.

I. INTRODUCCIÓN.....	11
1. Conceptos generales sobre ototoxicidad, farmacovigilancia y RAM (reacción adversa medicamentosa).....	13
1.1. Introducción.....	13
1.2. Estudios de seguridad de los principios activos.....	15
2. Ototoxicidad.....	18
2.1. Introducción.	18
2.2. Clasificación de sustancias ototóxicas	18
2.3. Mecanismos de la ototoxicidad y factores influyentes en el daño ototóxico.....	20
2.4. Monitorización de la ototoxicidad.....	23
2.4.1. Determinación de cambios significativos por ototoxicidad..	25
2.5. Sustancias otoprotectoras.....	26
3. Reacciones adversas medicamentosas.....	27
3.1. Terminología.....	27
3.2. Mecanismos generales de producción de las reacciones adversas a medicamentos.....	28
3.2.1. Reacciones adversas relacionadas con la dosis.....	29
3.2.2. Reacciones adversas no relacionadas con la dosis.....	30
3.2.3. Reacciones adversas por fármacos administrados de forma prolongada.....	33
3.2.4. Reacciones adversas como fenómenos diferidos.....	34
3.2.5. Reacciones tóxicas directas.	35
3.3. Clasificación de las reacciones adversas.....	36
3.4. Relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos o imputabilidad.....	37
4. Farmacovigilancia.....	42
4.1. Estructura y organización de la farmacovigilancia.....	42
4.2. Funcionamiento del sistema español de farmacovigilancia.....	44
4.3. Notificación e identificación de las RAM.....	45
4.3.1. Métodos descriptivos de notificación en farmacovigilancia..	45

4.3.2. La codificación de las RAM, terminología MedDRA®.....	49
4.3.2.1. El Diccionario médico normalizado o “ <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA®</i> ”.....	49
4.3.2.2. SMQ (Consultas normalizadas MedDRA®).....	50
4.4. La infranotificación.....	50
4.5. Farmacovigilancia y ototoxicidad.....	54
II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	57
1. Justificación.....	59
2. Hipótesis.....	59
III. OBJETIVOS.....	61
1. Objetivo principal.....	63
2. Objetivos secundarios.....	63
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	65
V. RESULTADOS.....	79
1. Resultados sobre las notificaciones de RAM con sintomatología de vértigo. 81	
1.1. Estadística descriptiva.....	81
1.1.1. Variables relativas al paciente.....	81
1.1.2. Relativas a la notificación.....	82
1.1.3. Relativas a las reacciones adversas.....	83
1.1.4. Relativas a fármacos.....	84
1.2. Estadística analítica.....	94
2. Resultados sobre las notificaciones de RAM con sintomatología de hipoacusia.....	98
2.1. Estadística descriptiva.....	98
2.1.1 Variables relativas al paciente.....	98
2.1.2 Variables Relativas a la notificación.....	99
2.1.3 Relativas a las reacciones adversas.....	99
2.1.4 Relativas a fármacos.....	100
2.2. Estadística analítica.....	110

3. Resultados sobre las notificaciones de RAM con sintomatología de acúfenos.....	114
3.1. Estadística descriptiva.....	114
3.1.1 Variables relativas al paciente.....	114
3.1.2 Relativas a la notificación.....	115
3.1.3 Relativas a las reacciones adversas.....	115
3.1.4 Relativas a fármacos.....	117
3.2. Estadística analítica.....	127
4. Resultados Globales.....	130
VI. DISCUSIÓN.....	135
VII. CONCLUSIONES.....	153
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	159
IX. ANEXOS.....	177

I.INTRODUCCIÓN.

I. INTRODUCCIÓN.

1. Conceptos generales sobre ototoxicidad, Farmacovigilancia y RAM (Reacción adversa medicamentosa).

1.1. Introducción.

La incidencia de efectos farmacológicos iatrógenos, que induce daño como efectos ototóxicos o sintomatología como acúfenos, pérdida de audición o vértigos, está aumentando en los últimos años. El conocimiento de este hecho es cada vez mayor debido al progreso del conocimiento científico y el aumento de la conciencia de las compañías farmacéuticas y de las instituciones que supervisan la producción farmacéutica.

Sólo a través de la continua actualización y experiencia es posible ofrecer a los pacientes la certeza de que el tratamiento recibido es el correcto, seguro, efectivo y basado en estudios clínicos acreditados.

En la práctica médica diaria, los otorrinolaringólogos necesitan profundizar en el conocimiento de los efectos adversos ototóxicos, desde el punto de vista asistencial y desde el punto de vista legal. Ciertamente es beneficioso tener una amplia variedad de fármacos de la misma familia y tener una amplia gama de opciones terapéuticas. Igualmente, se debe realizar un balance entre la efectividad y la seguridad del fármaco, valorando siempre la ventaja clínica y los potenciales efectos adversos que pueden darse.

A veces los efectos sintomáticos o perjudiciales no aparecen inmediatamente después del primer tratamiento, sino después de un cierto tiempo y varía de un sujeto a otro. Este retraso podría explicarse por un aumento en la vulnerabilidad en los órganos y/o mínimos eventos asintomáticos después del primer tratamiento y que después se revela con la siguiente dosis. En otros casos, los efectos secundarios pueden ser inducidos por agentes nocivos no iatrógenos y no patógenos (trauma, ruido, infecciones, alteraciones circulatorias, metabólicas o endocrinológicas) o iatrógenas (cirugía otológica).

En este sentido, autores italianos^{1,2} han creado unas guías para que sirvan en la práctica clínica diaria, como actualización y revisión de guías previas, respecto a los efectos secundarios no deseados en el campo de la otoaudiología que, aunque inicialmente fueron concebidas para ser utilizadas en Italia, presentan un interés general e internacional, pudiendo ser usadas por cualquier profesional de cualquier país en el que trabaje.

Uno de los ejes de la calidad de la asistencia sanitaria es asegurar que los tratamientos y los cuidados que reciben los pacientes no supongan daños, lesiones o complicaciones más allá de los derivados de la evolución natural de la propia enfermedad que padezcan, y de los necesarios y justificados para el adecuado manejo diagnóstico, terapéutico o paliativo del proceso de enfermedad.

La prescripción de medicamentos, es una parte clave de la atención médica, y de forma progresiva cada vez el número de prescripciones aumenta. La facturación de farmacia en el año 2020, según datos del Ministerio de Sanidad, fue de un total de 1.017.596.801 de recetas en el Sistema Nacional de Salud³. Esta cifra da idea de la exposición de la población a posibles reacciones adversas a medicamentos.

Así pues, las reacciones adversas a medicamentos de uso humano (RAM) se han convertido en un nuevo problema de Salud Pública, en cifras que algunos autores denominan de pandemia⁴, siendo obligatorio investigación y monitorizar las consecuencias del uso de los medicamentos en su fase de comercialización mediante la farmacovigilancia. La Farmacovigilancia consiste en la detección, evaluación y control de las reacciones adversas resultantes de la utilización de los medicamentos después de su comercialización⁵, a través de métodos normalizados de comunicación o mediante la realización de programas especiales. Algunos autores amplían el concepto de farmacovigilancia al estudio de cualquier nuevo efecto aparecido tras la administración de un medicamento, tanto si se trata de una RAM, como si es una nueva acción terapéutica.

Al proceder a la autorización de un fármaco y usarlo, se presume un beneficio mayor que su efecto secundario o riesgo, si bien, el uso de un fármaco implica un cierto riesgo que debe conocerse y reducirse al mínimo. Ningún medicamento es completamente inocuo cuando se administra correctamente, ya que al igual que es capaz de producir un efecto terapéutico, es también capaz de producir una RAM. El 41% de los pacientes tratados con medicamentos y del 1,5 al 35% de los pacientes hospitalizados presentan alguna reacción adversa. Las reacciones adversas son la causa

del 1,1 al 8,4% de los ingresos hospitalarios y del 0,32% de las muertes hospitalarias y suponen entre el 1 y el 4% de las consultas de atención primaria⁶.

Los estudios realizados durante la fase investigación y desarrollo de un nuevo medicamento proporcionan un buen conocimiento de su calidad y su eficacia, pero no de su seguridad, ya que en esta fase sólo se descubren las RAM más frecuentes y las propias del mecanismo de acción de los fármacos. Es en la fase de comercialización, al usarse en la población general y en las condiciones de la práctica habitual, cuando se van pueden detectar reacciones poco frecuentes, las que aparecen con el uso prolongado, las que se dan en grupos de riesgo, las inesperadas o aquéllas fruto de nuevas interacciones. De este modo, se consigue conocer con mayor precisión su perfil de seguridad^{7,8}.

Con el fin de garantizar la seguridad de los medicamentos, la Farmacovigilancia debe monitorizar el uso de los fármacos y los efectos adversos que pueden aparecer en la población. Cuando se produce una alerta por una posible RAM, los mecanismos de la farmacovigilancia cuantificar el riesgo y establecer la relación de causalidad, tomando las medidas necesarias para minimizar el impacto del posible efecto adverso en la población y comunicando a los profesionales sanitarios la incidencia, intentando por tanto, que los medicamentos disponibles en el mercado presenten una relación beneficio-riesgo favorable, en las condiciones de uso autorizadas^{9,10}.

1.2. Evaluación de la seguridad de los fármacos.

Los estudios de laboratorio y los previos a la comercialización de un fármaco tienen algunas limitaciones: muestra seleccionada, que puede no ser similar a la población general; número de sujetos de la muestra reducido; tiempo de seguimiento limitado; posibles sesgos en la interpretación de resultados.

Para que un nuevo fármaco llegue al mercado, deben realizarse diferentes estudios para garantizar una seguridad razonable del producto¹¹.

Primero, se desarrolla la etapa preclínica de investigación y desarrollo, donde se comprueba el funcionamiento del fármaco y su seguridad *in vitro* (cultivo celular) e *in vivo* (con animales).

En esta etapa se analiza la absorción y metabolización en animales vivos, y la posible toxicidad, o efectos que pudiera tener a nivel mutagénico, cancerígeno o teratogénico.

Posteriormente se realiza la etapa clínica, con personas voluntarias, y se compone de 4 fases:

a. Fase I. Se analiza la acción del fármaco en el organismo y viceversa. Suelen ser grupos de tamaño muestral reducido de voluntarios sanos, excepto con sustancias oncológicas o potencialmente tóxicas, que se realizan directamente con enfermos que pueden beneficiarse de los efectos terapéuticos.

b. Fase II. Se analiza la eficacia, seguridad y dosis necesarias. Las pruebas se hacen con un número mayor de pacientes enfermos sin otro tratamiento, y pueden durar desde meses a varios años.

c. Fase III. Se realizan pruebas aleatorizadas y controladas con placebo o con alternativa terapéutica usada para tratar la enfermedad, para analizar la eficacia del fármaco a estudio. El número de pacientes es amplio y puede durar años.

Todos los datos sobre la información (ficha técnica, prospecto, informes de expertos), la calidad (características) la seguridad y la eficacia (resultados de los estudios realizados) se envían a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o a la Agencia Europea del Medicamento (AEM), cuando se trata de ámbito europeo, para obtener la licencia de comercialización. Una vez demostrado la ausencia de efectos perniciosos y el cumplimiento de los requisitos terapéuticos y de seguridad se registra y recibe la autorización para su comercialización.

d. Fase IV. Se corresponde con la vigilancia post-comercialización. En esta fase se analiza la efectividad y seguridad del fármaco al emplearse en la población y de forma continuada en el tiempo. emplea en un gran número de pacientes durante un largo periodo de tiempo. En esta fase la farmacovigilancia es fundamental para garantizar la identificación de un efecto adverso, determinar la causalidad del mismo, e informar a las autoridades sanitarias y/o profesionales de incidencias relacionados con el fármaco.

Este modelo tiene ciertas limitaciones, por ejemplo, los modelos animales son insuficientes para predecir la toxicidad en el hombre; la muestra de pacientes en los ensayos es seleccionada y limitada; la duración de los ensayos es reducida y las condiciones de uso no son las mismas que en la practica real.

Por todo esto, sobre determinados aspectos puede existir poca información: reacciones adversas infrecuentes, que pueden ser graves; toxicidad crónica; efectos en grupos poblacionales determinados, como población pediátrica, población añosa o embarazadas; interacciones con otros fármacos o sustancias.

Un ejemplo¹² que aclare lo anteriormente expuesto es que basta pensar que para detectar tres casos de una reacción adversa cuya incidencia sea del 0,1% son necesarios 6.500 pacientes, mientras que este número se incrementa a 65.000 pacientes en el caso de que la incidencia de la reacción adversa sea del 0,01%.

Por esto, el papel de la farmacovigilancia en la fase de comercialización de fármaco es fundamental, para poder conocer la seguridad del mismo, cuando se utiliza en la población general en las condiciones reales de uso.

En 1970 el Comité Británico sobre Seguridad de los Medicamentos (hoy llamado Comité sobre la Seguridad en los Medicamentos) reflejó en su informe anual¹³ que “es necesario saber que una medicación que es efectiva entraña un número de riesgos. Además, no es del todo cierto que todos los riesgos puedan ser identificados antes del lanzamiento al público, no todos los ensayos en animales y humanos pueden revelar todos los posibles efectos adversos de una medicación. Este dato solo puede ser obtenido después de que una medicación haya sido administrada a un largo número de pacientes durante un largo periodo de tiempo”. Ha sido determinado¹⁴ que el 51% de los fármacos aprobados muestran severas reacciones adversas no detectadas antes de su aprobación.

La farmacovigilancia es, por tanto, un concepto amplio que abarca la vigilancia postcomercialización, la gestión de los posibles riesgos, la prevención de los fallos, la comunicación de la información y la promoción de un uso racional y adecuado del fármaco.

2. Ototoxicidad.

2.1. Introducción.

La ototoxicidad se define de manera sencilla como la propiedad de una sustancia de ser tóxica sobre el oído, principalmente en el oído interno. Las sustancias ototóxicas pueden ser dañinas a nivel de la cóclea y/o a nivel vestibular, generando un daño en la audición con hipoacusia, acúfenos y/o un síndrome vertiginoso respectivamente ¹⁵⁻¹⁷.

El daño tóxico se muestra, por tanto, por los síntomas de acúfenos, vértigo, hipoacusia o sordera. La aparición de estos síntomas puede ser simultánea o individual; pueden producirse rápidamente o gradualmente y pueden ser reversibles o no. La acción ototóxica puede conducir, en los casos más graves, a notables reducciones funcionales de la capacidad auditiva o sordera completa¹⁵⁻¹⁷, así como generar un trastorno vertiginoso con inestabilidad importante, siendo estas manifestaciones en su grado severo, muy limitantes para la persona en su vida diaria¹⁸.

Resulta difícil conocer el alcance real de la ototoxicidad debido a la ausencia de estudios epidemiológicos, así como a la variedad de criterios para definir la ototoxicidad, diferentes protocolos por sistemas sanitarios y la falta de notificación sistemática de los eventos ototóxicos, teniendo en cuenta que no son vitales o que pueden ser reversibles¹⁸. Algunos autores, reportan aparición de ototoxicidad hasta en un 50% de los adultos, y en más del 60% de los niños tratados con cisplatino^{19,20}. En el caso de los aminoglucósidos²¹ hasta en un 63% y hasta un 7% en el caso de la furosemida de los pacientes tratados desarrollan fenómenos ototóxicos²².

2.2. Clasificación de las sustancias ototóxicas.

Las sustancias ototóxicas se pueden clasificar de la siguiente manera:

- A. Fármacos ototóxicos.
- B. Ototóxicos no farmacológicos.

A. Fármacos ototóxicos.

En la excelente revisión realizada por Cianfrone¹ sobre fármacos ototóxicos en 2011 y actualizada por su equipo en 2020², se describen más de 600 fármacos que pueden generar ototoxicidad, lo que muestra la complejidad y la importancia de la ototoxicidad.

En esta revisión^{1,2}, hacen referencia a fármacos que pueden producir pérdida de audición, acúfenos, inestabilidad y vértigos.

Dividen los fármacos en varias categorías, en función de las notificaciones realizadas por las compañías farmacéuticas y las agencias de sanidad.

Las categorías son las siguientes:

- 1) Fármacos descritos explícitamente por la compañía farmacéutica o la agencia sanitaria correspondiente como ototóxico;
- 2) Fármacos comunicados explícitamente como fármacos que producen acúfenos;
- 3) Fármacos comunicados explícitamente como productores de vértigo o inestabilidad;
- 4) Fármacos comunicados como productores de trastornos genéricos y audición.

En la última revisión² aparecen los fármacos clasificados por principios activos, por nombre comercial y por aparato o sistema orgánico diana, con los epígrafes del 1 al 4, detallados previamente.

No obstante, a modo de resumen podemos detallar los principales fármacos ototóxicos, conocidos clásicamente:

1. Antibióticos:

Aminoglucósidos.

Estreptomina; neomicina; kanamicina; amikacina; gentamicina; tobramicina.

Tetraciclinas.

Minociclina.

Polipéptidos.

Polimixina; viomicina.

Otros.

Vancomicina; eritromicina.

2. Diuréticos:

Furosemida; bumetanida; ácido etacrinico.

3. Antiinflamatorios:

Salicilatos; ácido mefenámico

4. Derivados de la Quinina:

Quinina, cloroquina; quinidina.

5. Antineoplásicos:

Cisplatino; carboplatino; bleomicina; mostazas nitrogenadas; vincristina; vinblastina; diclorometotrexato.

B. Sustancias Ototóxicas no farmacológicas:

Existen variedad de sustancias químicas que pueden causar ototoxicidad y que pueden afectar como resultado de una exposición profesional, contaminación del medio ambiente donde esta la persona, o por hábitos tóxicos tales como los siguientes: plomo, sales de oro, Yodo, plata, mercurio, benzol, arsénico, anilinas, alcohol metílico, alcohol etílico, bencenos, tabaco, heroína.

2.3. Mecanismos de la ototoxicidad y factores influyentes en el daño ototóxico.

Existe una gran variabilidad interindividual en la sintomatología y en la severidad de la misma cuando se produce ototoxicidad como RAM. Esto se puede deber a factores genéticos, farmacocinéticos, metabólicos y a la comorbilidad que pueda presentar cada individuo^{18, 23-28}.

A nivel bioquímico, los fármacos ototóxicos provocan diferentes efectos²³⁻³⁷:

- Inhibición de síntesis proteica a nivel ribosomal.
- Inhibición de ATPasa Na/K dependiente.
- Bloqueo de canales de Ca, K, Na y ATP de la membrana celular.
- Alteración de la microcirculación coclear, por inhibición de la síntesis de prostaglandinas, especialmente los salicilatos.
- Alteración de la función lisosomal y mitocondrial, en el caso del cisplatino.

A nivel histopatológico, se ha encontrado que, debido a la acción de las sustancias ototóxicas, se produce una muerte apoptótica de las células ciliadas y de las neuronas ganglionares del ganglio espiral.²⁹⁻³⁵

Estos mecanismos, han sido estudiados principalmente en aminoglicósidos, quimioterápicos como el cisplatino, y en los antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Estas sustancias ototóxicas incrementarían la generación de radicales oxidativos, siendo este hecho, el factor iniciador de la cascada apoptótica. Estos radicales oxidativos activarían enzimas como la *c-jun-N-terminal kinase* (JNK), serintreonin

kinasas como la *Mitogen-activated protein Kinases* (MAPK) y provocarían la expresión y activación de receptores apoptóticos de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF). Este proceso seguiría con la activación de caspasas, como la caspasa 3 y 9, que acabarían provocando la apoptosis celular²⁹⁻³⁵.

En el caso de los AINES, estudios han demostrado que interfieren en la función de las células ciliadas, generando una hipofunción de éstas, y actuando también a nivel de las neuronas auditivas en la cóclea, interfiriendo en la función de la ciclooxygenasa provocando trastornos en la excitabilidad de las mismas pudiendo ser la causa de los acúfenos^{36,37}.

Otros estudios han analizado la respuesta inflamatoria que se genera en los fenómenos ototóxicos, encontrando gran expresión de interleucinas, quemoleucinas y un infiltrado por monocitos y macrófagos en las zonas donde se produce la pérdida de células ciliadas y/o neuronas ganglionares en las estructuras del oído interno³⁸⁻⁴¹.

La susceptibilidad individual y la vulnerabilidad orgánica son temas a debatir por su relevancia y a menudo se relacionada con las características genéticas. Varios estudios revelan como ciertas mutaciones cromosómicas mitocondriales pueden representar uno de los factores genéticos de hipersensibilidad, vulnerabilidad y predisposición hacia los aminoglucósidos. La predisposición genética puede ser sospechada por sordera severa que se presenta justo después de unas cuantas inyecciones de aminoglucósidos⁴²⁻⁵⁴.

Se descubrió una forma familiar hereditaria no sindrómica asociada con la mutación A1555G (sustitución de una guanina por una adenina) localizada en el RNA mitocondrial 12S. El RNA ribosómico bacteriano es el objetivo de los aminoglucósidos y la mutación humana A1555G, condiciona que este RNA mitocondrial sea similar al bacteriano. Por esto, se une anormalmente el aminoglucósido al RNA y provoca sordera, incluso a dosis bajas del fármaco. Algunos autores reportan que el 17% de los sujetos encuestados por efectos ototóxicos por aminoglucósidos tienen dicha mutación⁵²⁻⁵⁹.

Un estudio en la frecuencia de mutaciones mitocondriales sobre una población seleccionada japonesa, con acúfenos por tratamientos con estreptomycin, mostró que una rara mutación, C1556T, podría aparecer junto con la A1555G como un factor de riesgo de pérdida auditiva, y específicamente como un factor generador de acúfenos. Hay que señalar que, de acuerdo con la literatura publicada, la mutación A1555G no crea ninguna vulnerabilidad del aparato vestibular a pesar de que la mutación

cromosómica esta presente en todas las mitocondrias de cada tejido. La C1494T es otra mutación del RNA ribosomal 12s que puede causar, aunque en menor grado, susceptibilidad a los aminoglucósidos⁵⁸⁻⁶⁰.

Igualmente se ha constatado que el cisplatino causa ototoxicidad variando significativamente de un sujeto a otro y que esto está parcialmente relacionado con las diferencias genéticas entre los sujetos²⁸.

Identificar genéticamente las variaciones y predecir la severidad de los efectos ototóxicos podría ser un paso importante hacia un mejor uso del tratamiento con cisplatino⁶⁰⁻⁶¹.

Hay una notable diferencia en la sensibilidad ototóxica entre diferentes especies animales. La información y datos obtenidos de investigación en animales debe tomarse con cautela cuando se traslada la investigación desde el modelo animal al humano⁴². Así, por ejemplo, las cobayas y los humanos muestran la misma dosificación ototóxica al cisplatino, mientras que las cobayas muestran más tolerancia a la gentamicina que los humanos⁴².

Es importante conocer factores que pueden favorecer la acción ototóxica de los fármacos. La mayoría de los fármacos ototóxicos se eliminan a través de los riñones. Cuando existe una alteración de la función renal se puede producir una mayor ototoxicidad. Siempre que la función renal este alterada, la dosis de los fármacos ototóxicos, eliminados a través de los riñones, tienen que ser corregidas de manera que los niveles hemáticos se mantengan dentro de los límites terapéuticos.

Los niveles en suero del fármaco (el más alto y el más bajo) deberían ser controlados para mantener unos niveles terapéuticos adecuados, dentro del rango terapéutico y de seguridad.

Otros factores importantes que pueden condicionar la ototoxicidad de un fármaco, son el uso concomitante con otro grupo terapéutico ototóxico, como por ejemplo, usar antibióticos aminoglucósidos en pacientes en tratamiento con diuréticos de asa. El uso previo, por efecto acumulativo de sustancias ototóxicas, o la presencia de hipoacusia neurosensorial previa por factores ambientales o por trauma acústicos puede favorecer la ototoxicidad de un fármaco^{28-30,33,40}.

Igualmente, los fármacos ototóxicos no deberían ser prescritos como medicaciones tópicas en el caso de una perforación timpánica, ya que a través de la perforación timpánica podrían llegar las sustancias ototóxicas a los fluidos del oído interno por la ventana oval. No obstante, esto es discutido en la comunidad médica,

siendo común encontrar gotas óticas que contienen antibióticos u otros fármacos ototóxicos indicados en otitis crónicas aun cuando está presente una perforación timpánica⁴³⁻⁶⁰.

Los antibióticos ototóxicos no deberían usarse en mujeres embarazadas, en personas con discapacidad auditiva o personas de edad avanzada si hay disponibles alternativas no tóxicas.

2.4. Monitorización de la ototoxicidad.

Cuando se va a realizar un tratamiento con fármacos con conocido potencial ototóxico como los aminoglucósidos o quimioterápicos como el cisplatino, se debería realizar una monitorización de la función auditiva con el fin de detectar precozmente efectos ototóxicos.

Inicialmente, sería deseable realizar una evaluación sobre la existencia de una discapacidad auditiva previa a la toma de fármacos ototóxicos y debería ser monitorizada posteriormente a través de exámenes audiométricos durante la terapia⁶².

Es importante tener en cuenta que las altas frecuencias se afectan primero, y que la pérdida auditiva puede avanzar hacia las frecuencias bajas si se incrementa el tiempo o dosis del tratamiento con la sustancia ototóxica. Así pues, el análisis de alta frecuencia suministraría resultados aun más precisos y fiables ^{46,47,62,63}.

Algunos test realizados para la monitorización de la función auditiva pueden diagnosticar daño “preclínico” previo a la pérdida auditiva que se puede detectar en una audiometría convencional. Los test de otoemisiones acústicas transitorias evocadas (TOAE) y los productos de distorsión (DPOAE), ambos son otoemisiones acústicas provocadas, se consideran hoy día el Gold-estándar en el examen del control de la ototoxicidad. Permiten la evaluación de la función de la cóclea a altas frecuencias en tan solo unos minutos. Los estudios clínicos confirman la estricta relación entre los resultados de los test de otoemisiones y ototoxicidad⁶⁴⁻⁶⁹.

Las otoemisiones acústicas permiten la detección de los niveles de ototoxicidad desde el principio del tratamiento, incluso a veces antes de que sea detectado un déficit audiométrico⁶⁹⁻⁷².

De acuerdo con la *Asociación Americana de Audición, Habla y Lenguaje*, un examen con audiometría tonal debería realizarse a las 24 horas siguientes al comienzo de la terapia y cada 2 o 3 días por el resto de la terapia⁶². La razón de esta

monitorización es obtener una descripción fisiopatológica de los daños derivados de los agentes ototóxicos, mostrando los aspectos clínicos de los daños a la cóclea y a los receptores vestibulares, y haciendo el seguimiento de los cambios en el tiempo⁴⁹.

La disfunción coclear puede abarcar desde un aumento ligero del umbral auditivo, sólo detectable a través de la audiometría, hasta una sordera completa. La pérdida auditiva puede ocurrir junto con acúfeno temporal o permanente. El daño coclear clínico aparece tan pronto como el daño vestibular, el cual puede ser severo antes del comienzo del vértigo. El alcance real de la lesión vestibular es difícil de evaluar, ya que puede no detectarse especialmente si el daño se descubre lento y progresivo (en muchos casos bilateral)⁴⁸. La detección temprana de la toxicidad permite el ajuste de la dosis, la suspensión de la terapia y el cambio de medicación. En muchos casos los daños evolucionan con el tiempo: en un grupo de pacientes pediátricos, el daño era de un 11% al comienzo del tratamiento y aumentó al 44% dos años después⁵⁰.

Como se ha descrito previamente, la audiometría convencional y la audiometría de altas frecuencias son el estándar para monitorizar la ototoxicidad, sin embargo, en el caso de medicamentos con un riesgo bajo o con un periodo de latencia elevado, encuestas con ítems pueden ser útiles tanto para los acúfenos como para la inestabilidad, ya que son sensibles, fáciles de usar y ayudan a detectar pacientes que puedan necesitar seguimientos prolongados⁶²⁻⁶⁸.

Vamos a describir brevemente algunas de las encuestas más usadas y validas a nivel internacional: (Anexo 1)

a. Hearing Handicap Inventory.

Es una de las encuestas más difundidas para detectar una pérdida auditiva, habiendo sido traducida a múltiples idiomas. Consta de 10 ítems que debe responder el paciente. Es muy sencilla de realizar tanto para el profesional como para el paciente y, dada su difusión internacional, se emplea cada vez más en estudios de investigación a nivel internacional^{73,74}.

b. Dizziness Handicap Inventory.

Es la escala más usada y validada para monitorizar la toxicidad vestibular. Esta escala es más rápida e igual de fiable que realizar las maniobras de Romberg o la electronistagmografía, incluso autores recomiendan esta encuesta por encima de las pruebas anteriores para evitar factores confusores que artefactan los estudios

de nistagmografía, como el estrés o el nerviosismo del paciente y la patología osteoarticular que puede alterar el estudio vestibular^{62,75}.

c. Tinnitus Handicap Inventory.

Escala similar a las previas de fácil aplicación y entendimiento por el paciente para monitorizar la ototoxicidad, usada igualmente de manera amplia a nivel internacional^{76,77}.

d. Tinnitus Functional Index.

Escala similar a la previa, de desarrollo posterior, algo más compleja para completarla por el paciente y que no se ha usado en estudios de ototoxicidad u otoprotección^{78,79}.

2.4.1. Determinación de cambios significativos por ototoxicidad.

Existen unos criterios descritos por la *American Academy of Audiology Position statement and Clinical Practice Guidelines*⁸⁰ y por la *American Speech Language Hearing Association*⁸¹ para la detección temprana de la ototoxicidad. El objetivo de estas guías y recomendaciones es detectar cambios por la ototoxicidad antes de que se produzca una pérdida funcional que interfiera con la capacidad comunicativa del paciente.

Para considerar un efecto ototóxico significativo debe cumplir uno de estos tres criterios en una audiometría⁸²⁻⁸⁴: (Anexo 2)

- ≥ 20 dB de aumento del umbral en alguna frecuencia.
- ≥ 10 dB de aumento del umbral en dos frecuencias adyacentes.
- Pérdida de respuesta en tres frecuencias consecutivas que inicialmente se habían obtenido.

Estas diferencias se deben confirmar repitiendo la audiometría a las 24h, y hacen referencia siempre a la situación previa de comenzar un tratamiento, por ejemplo. Estos criterios son muy sensibles a la hora de detectar una toxicidad temprana, aunque existe el inconveniente de que es necesario tener un estudio inicial para poder observar los cambios producidos^{47,75,85}.

Para clasificar el grado de ototoxicidad o grado de reacción adversa, el criterio más usado es del *National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse*

Events Ototoxicity Grades. Esta clasificación es la más usada en ensayos clínicos a la hora de reportar la severidad de un efecto ototóxico^{18,72}. (Anexo 2).

Existen otras escalas como la escala de Brock^{86,87}, desarrollada para clasificar la ototoxicidad de la población pediátrica que recibe quimioterapia de fármacos basados en platino. La escala desarrollada por Chang^{88,89} se usa también para valorar afectación por quimioterápicos, pero está menos difundida. Existen otras escalas, pero cuentan con menor difusión internacional como la TUNE⁹⁰. Se incluyen estas escalas en el Anexo 2 para su consulta.

2.5. Sustancias otoprotectoras.

Dado que existen fármacos que no se pueden reemplazar por otros y tienen un conocido potencial ototóxico, se han investigado fármacos otoprotectores que disminuyan o anulen los efectos ototóxicos. Estudios *in vitro* o en animales han demostrado la eficacia de varias sustancias a nivel experimental⁹¹⁻⁹⁴.

A nivel clínico se ha experimentado con la administración intravenosa del tiosulfato de sodio o de amifostina, en concreto para disminuir la acción ototóxica del cisplatino. Se comprobó que sí tenían acción otoprotectora pero que también parecía que reducían la acción del cisplatino a nivel tumoral⁹²⁻⁹⁸. La inyección de la N-acetilcisteína o de dexametasona intratimpánica mostro efecto otoprotector⁹⁸⁻¹⁰⁰ en algunos trabajos clínicos.

En los últimos años, se está investigando en la medicina regenerativa, con el ensayo de terapia génica coclear con adenovirus que liberarían factores neurotróficos neurales, y también se han hecho ensayos con células madre para regeneran las células del oído interno dañadas¹⁰¹⁻¹⁰². No obstante, estas terapias a fecha actual son sólo experimentales. Cuando se ha producido un daño ototóxico se pueden realizar tratamientos para intentar corregirlo. A nivel auditivo existen diferentes prótesis, pudiéndose plantear la colocación de implantes cocleares o en el troncoencéfalo para recuperar audición. A nivel vestibular, la rehabilitación consigue mejorías funcionales significativas¹⁸ con programas específicos^{1,18}.

3. Reacciones Adversas Medicamentosas.

Se define reacción adversa medicamentosa (RAM) como “cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada” (Real Decreto 577/2013, de 26 de julio). Este término incluye también todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la sobredosis, abuso y uso incorrecto de medicamentos, así como por el uso tanto en condiciones autorizadas como fuera de ellas y las causadas por errores de medicación con daño.

La mayoría de las RAM se relacionan con nuevos fármacos lanzados al mercado¹⁰³, tienen diferentes formas, son heterogéneas y a menudo inesperadas e impredecibles¹⁰⁴. Los principales efectos observados^{103,105} se relacionan con el aparato gastrointestinal (31-35%), sistema nervioso central (15-20%), y la piel (10-11%). Los fármacos que más comúnmente^{103,105} causan RAM son los cardiovasculares.

Evaluarlas no es fácil porque la comparación entre los estudios publicados, no es siempre posible debido a las diferencias en exposición de los fármacos específicos sobre diferentes poblaciones o las diferencias en los métodos de detección de las RAM. Algunos estudios sólo cuentan las reacciones adversas, mientras que otros también cuentan la sobredosis; otros estudios consideran sólo las condiciones clínicas manifiestas, otros consideran las alteraciones en los parámetros de laboratorio¹⁰⁶⁻¹²⁰. Las RAM no sólo afectan a la salud de las personas, también tienen un gran impacto económico. Trabajos publicados que analizan este aspecto, tratan de cuantificar los costes y la investigación está basada en factores como el aumento en la incidencia en los exámenes médicos, el número de hospitalizaciones, el número de terapias adicionales necesarias y el tiempo en los periodos de hospitalización^{109,115,121,122}.

3.1. Terminología.

En la literatura científica a veces se usan diferentes términos con significado diferente, confundiéndose a veces los conceptos por lo que es importante definir bien estos términos:

a. Efecto colateral. Efecto que forma parte de la misma acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en el curso de la aplicación.

b. Efecto secundario. Efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental, pero que no forma parte inherente de ella.

c. Reacción alérgica. Es una reacción de naturaleza inmunológica, debida a que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Se exige un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida, sensibilidad cruzada, y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo.

d. Reacción idiosincrásica. Es una reacción particular provocada por la singular dotación enzimática de un individuo. Si el enzima es responsable de la metabolización del fármaco, la reacción consistirá en una exageración o disminución del efecto terapéutico o tóxico. Pero si el enzima está relacionado con otro aspecto de la biología, su afectación inducirá un efecto nuevo, independiente de la acción terapéutica normal.

e. Reacción adversa grave. Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores y todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

f. Reacción adversa inesperada. Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica del medicamento.

g. Alerta o señal. Información en farmacovigilancia procedente de una o varias fuentes que sugiere una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento o agrupación de acontecimientos adversos, que se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación.

3.2. Mecanismos de producción de las RAM.

En la patogenia de una reacción adversa se pueden distinguir varios mecanismos⁴:

1. Relacionadas con la dosis.
2. No relacionadas con la dosis.
3. RAM por administración prolongada.

4. Reacciones adversas como fenómenos diferidos.
5. Reacciones tóxicas directas.

3.2.1. Reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Son consecuencia inseparable de la acción del fármaco, aparecen incluso con dosis estrictamente terapéuticas y aumentan con la dosis. Son, en general, predecibles y evitables y entre las causas que la originan, se encuentran las modificaciones farmacocinéticas y las farmacodinámicas. Generalmente se debe a un exceso de dosis, o a un exceso de concentración por modificaciones farmacocinéticas no previstas.

Existen factores fisiológicos que pueden modificar la concentración de un fármaco en los sitios activos, y procesos patológicos que pueden alterar los mecanismos de absorción, distribución y eliminación, provocando incrementos excesivos de las concentraciones del fármaco en los líquidos orgánicos. Determinadas condiciones o patologías de un paciente son especialmente determinantes para que se produzcan alteraciones en las concentraciones de un fármaco:

a. Enfermedad hepática.

En general, suele ser preciso un alto índice de lesión parenquimatosa. En la mayoría de los casos disminuye la capacidad de extracción y metabolización de los fármacos, por lo que las reacciones adversas aparecerán en aquellos que tengan un índice elevado de extracción. Aparte de la lesión parenquimatosa por sí misma, pueden influir los shunts portosistémicos, la reducción del flujo hepático y la reducción de las proteínas plasmáticas.

b. Enfermedad renal.

Se debe a un fallo en los mecanismos de secreción, de filtración, o de ambos, pero además puede existir una alteración en la capacidad de unión a proteínas.

c. Enfermedad cardíaca.

La insuficiencia cardíaca congestiva puede modificar la absorción gastrointestinal a causa del edema de la mucosa o del menor flujo esplácnico, la circulación hepática, la perfusión renal y el volumen de distribución.

d. Variaciones farmacogenéticas que supongan cambios cuantitativos en los procesos farmacocinéticos.

La farmacodinamia se puede ver alterada por los estados fisiológico y patológicos de una persona, pudiendo incrementar las respuestas a los fármacos, tanto a

nivel de la unidad celular como a nivel de órganos y sistemas, dando origen a reacciones adversas. En algunos casos pueden deberse a modificaciones en el número de receptores, pero en otros intervienen mecanismos muy variados y no siempre bien conocidos. Los ancianos, por ejemplo, muestran una mayor sensibilidad a la acción nerviosa de los depresores centrales o de los anticolinérgicos, por mecanismos independientes de los procesos farmacocinéticos. La alteración de una determinada función puede significar un estado de hipersensibilidad a fármacos que actúen sobre dicha función. Así, en enfermedades que cursen con reducción de los factores de coagulación o con determinada patología vascular (úlceras, varices), habrá mayor riesgo de que los fármacos anticoagulantes produzcan hemorragias y las modificaciones electrolíticas propias de ciertas enfermedades pueden incrementar profundamente la toxicidad de los compuestos digitálicos y antiarrítmicos.

3.2.2. Reacciones adversas no relacionadas con la dosis.

Se dividen en dos subtipos, las que aparecen por mecanismos inmunológicos y las que surgen por mecanismos farmacogenéticos.

a. Mecanismos inmunológicos.

Se refiere a las reacciones de hipersensibilidad que ocasionan la alergia medicamentosa. Se considera que no guardan relación con los efectos farmacológicos habituales de ese fármaco, y suele existir un periodo de latencia entre la primera vez que el enfermo se expone al fármaco y la aparición de la reacción. Dado que se deben a la producción de una reacción inmunológica no guarda relación con la dosis, incluso dosis pequeñas pueden desencadenar reacciones graves. La reacción, toma la sintomatología característica de una reacción inmunológica: fiebre, erupciones cutáneas de tipo muy diverso (eritema tóxico, urticaria, eritema multiforme que puede llegar al síndrome de Steven-Johnson, eritema nodoso, vasculitis cutánea, púrpura, dermatitis exfoliativa y eritrodermia, fotosensibilidad, necrólisis epidérmica, o síndrome de Lyell), alteraciones sanguíneas (trombocitopenia, neutropenia o agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica), angioedema, shock anafiláctico, alteraciones respiratorias (rinitis, broncoespasmo o reacción asmática, neumonitis, eosinofilia, alveolitis fibrosante), síndrome lúpico o enfermedad del suero. La reacción desaparece al suspender la medicación si bien en casos moderados o graves se debe instaurar tratamiento, habitualmente con corticoides, para tratar la reacción adversa.

Existen factores que hacen más frecuente la aparición de este tipo de RAM. Las macromoléculas del tipo de los péptidos, proteínas y dextranos son las que originan con frecuencia reacciones alérgicas, aunque otros casos se deben a moléculas pequeñas, ya sea el propio fármaco o algún metabolito, que adquieren carácter antigénico al combinarse con proteínas y formar haptenos. La alergia se puede desarrollar a un solo fármaco, si bien suele ser habitual alergia a grupos terapéuticos de fármacos con estructura molecular parecida, alergia cruzada.

En este tipo de reacciones, la susceptibilidad individual, presumiblemente por factores genéticos, puede jugar un papel fundamental, así pues, pacientes con historia de enfermedad atópica (asma, fiebre del heno, dermatitis), angioedema hereditario, o con historia previa de alergia medicamentosa, son más propensos a desarrollar reacciones alérgicas de este tipo, incluso a diferentes tipos de fármacos.

Clásicamente se diferencian cuatro tipos:

- Reacciones tipo I, de carácter anafiláctico o de hipersensibilidad inmediata. El fármaco reacciona con anticuerpos IgE fijados a células, generalmente mastocitos o leucocitos basófilos. Se produce una liberación de mediadores endógenos como histamina, cinasas, derivados eicosanoides como prostaglandinas, leucotrienos. Clínicamente se manifiestan en forma de urticaria, rinitis, broncoespasmo, angioedema o shock anafiláctico.

- Reacciones tipo II, de carácter citotóxico. Los anticuerpos circulantes (IgG, IgM, IgA) interactúan con el hapteno farmacológico que se encuentran unido a la membrana de una célula, que generalmente es un hematíe, una plaqueta o un leucocito; a ello se suma el complemento que es activado y genera la lisis celular, produciéndose hemólisis, trombopenia o agranulocitosis.

- Reacciones tipo III o por complejos inmunes. El anticuerpo IgG se combina con el hapteno farmacológico en la propia circulación; el complejo se adhiere y se deposita en las paredes vasculares. Al activarse el complemento, se induce una lesión del endotelio capilar. La manifestación más característica es la enfermedad del suero (fiebre, urticaria, artritis, adenopatía, erupción maculo-papular), glomerulonefritis y poliartritis.

- Reacciones tipo IV o de hipersensibilidad diferida. El hapteno farmacológico sensibiliza a linfocitos que se infiltran en los tejidos. Cuando el linfocito entra en

contacto con el antígeno, desencadena una reacción inflamatoria tisular. A este tipo pertenecen las dermatitis por contacto.

b. Mecanismos farmacogenéticos.

Existen reacciones adversas denominadas idiosincráticas, en las que los factores genéticos son determinantes en su aparición por la alteración en la producción de enzimas o sustancias. La influencia farmacogenética puede ser cuantitativa, cuando el efecto es mayor o menor del esperado, o de tipo cualitativa, si el efecto es distinto del esperado. Los factores genéticos pueden producir alteraciones a nivel farmacocinético o en la farmacodinamia.

Las Modificaciones farmacocinéticas, en su mayor parte se deben alteraciones en la capacidad de metabolización por una mutación genética. En la mayoría de los fármacos, la variabilidad con la que se metabolizan en una determinada población sigue una distribución normal, unimodal. Existen, sin embargo, casos de fármacos en los que la distribución de la metabolización es bi o trimodal, lo que indica que existen grupos de personas que metabolizan a velocidades netamente diferentes. Esta diferencia tan marcada se debe a la presencia o ausencia de un determinado enzima, o a la presencia de formas enzimáticas distintas. Las variantes más conocidas son las siguientes:

a) Acetilación por parte del enzima N-acetil transferasa. Este enzima tiene la función de acetilar las aminas aromáticas y heterocíclicas con la finalidad de detoxificar sustancias potencialmente cancerígenas. Su distribución es bimodal. La mayor o menor cantidad de enzima en un individuo da lugar a los acetiladores rápidos o lentos; la acetilación rápida se hereda como carácter autosómico dominante, mientras que la lenta es recesivo. La relación entre acetiladores rápidos y lentos es de 40 a 60 en Europa, 85 a 15 en Japón y 100 a 0 en esquimales. Es más fácil que el acetilador lento presente mayor toxicidad por mayor acumulación de fármaco, o por inducir algún efecto tóxico específico. Esto sucede con la isoniácida, hidralacina y procainamida, que en los acetiladores lentos provocan un mayor índice de reacciones tipo lupus, o en la neuropatía propia de la isoniácida. Por otro lado, si la toxicidad viene condicionada por el metabolito, la mayor toxicidad se verá en los acetiladores rápidos como puede ser el caso de la toxicidad hepática de la isoniácida.

b) Hidrólisis de la succinilcolina producida por la pseudocolinesterasa. Esta hidrólisis es generalmente tan rápida que la acción paralizante de la succinilcolina sólo dura 3-4 minutos. Hay personas, sin embargo, cuya pseudocolinesterasa tiene muy baja

afinidad por el fármaco, por lo que el fármaco no es hidrolizado y provoca una parálisis muscular que se prolonga varias horas.

c) Hidroxilación de los fármacos tales como la difenilhidantoína, debrisoquina y fenformina. La alteración consiste en que el enzima posee menor actividad hidroxilante, aumentando la toxicidad.

En otros casos se altera la farmacodinamia, produciéndose respuestas tóxicas a fármacos diferentes de las esperadas. El enzima alterado no tiene que ver con el metabolito del fármaco administrado sino con algún aspecto de la biología celular que se ve alterado por dichos fármacos como por ejemplo:

a) Fenómenos relacionados con la biología del hematíe. Se conocen bien las reacciones tóxicas producidas por ciertos fármacos en enfermos cuyos hematíes muestran déficits en alguno de estos tres enzimas: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), glutatión reductasa y metahemoglobin reductasa.

b) Resistencias a efectos farmacológicos. Existe una forma de resistencia a los anticoagulantes orales del tipo cumarina por la que se necesitan dosis hasta 20 veces superiores de la dosis habitual. El mecanismo de esta resistencia es desconocido y muy raro, transmitiéndose de forma autosómica dominante.

c) Porfirias. En algunos pacientes, determinados fármacos inductores enzimáticos entre los que destacan los barbitúricos, pirazolonas, sulfamidas, algunos antiepilépticos y la cloroquina, pueden desencadenar ataques de porfiria aguda.

3.2.3. Reacciones adversas por fármacos administrados de forma prolongada.

Aparecen como consecuencia de una interacción permanente, abundante y mantenida de un fármaco con los órganos diana. En ocasiones se deben a fenómenos adaptativos celulares. Así, algunos ejemplos serían: los efectos adversos conocidos con el nombre de farmacodependencia, la discinesia tardía tras la administración prolongada de neurolépticos, las discinesias y otras alteraciones motoras inducidas por la levodopa, los que ocurren en los diversos cuadros de abstinencia al suspender bruscamente ciertos psicofármacos (opiáceos, alcohol, etc.), la hipertensión al suspender la administración de ciertos antihipertensivos (clonidina), o el espasmo coronario al suspender el contacto prolongado con nitratos.

Existe un conjunto de reacciones adversas que sólo se observan si la administración es prolongada como por ejemplo la nefrotoxicidad crónica por analgésicos-antitérmicos, la retinopatía pigmentaria por cloroquina o los depósitos corneales por amiodarona.

3.2.4. Reacciones adversas como fenómenos diferidos.

Aparecen de forma diferida, días, meses e incluso años después del tratamiento. Se trata de interacciones con elementos celulares que originan modificaciones de evolución más o menos lentas. Es el caso de la carcinogénesis y teratogénesis.

Existen tóxicos a nivel industrial con potencial cancerígeno bien conocido como el asbesto. No obstante a nivel farmacológico, es uno de los efectos mas difíciles de conocer ya que suele ser necesario una exposición prolongada durante años, y por tanto en los ensayos clínicos es difícil identificar este efecto. Los estudios epidemiológicos y la farmacovigilancia tienen en este aspecto un papel fundamental.

Existen dos grupos de fármacos a los que se responsabiliza de producir algunos tipos de cáncer:

a. Hormonas, especialmente los estrógenos. Los estrógenos y el tratamiento con terapia hormonal sustitutiva provocan un aumento de la incidencia cáncer de mama con un nivel de evidencia Ia.

b. Fármacos antineoplásicos como los agentes alquilantes, o inmunosupresores como la azatioprina.

La teratogénesis, o el desarrollo de malformaciones anatómicas en la fase embrionaria o fetal, representa igualmente un efecto adverso de gran gravedad y repercusión, e igualmente puede ser difícil de detectar debido a la falta de inclusión de mujeres embarazadas en estudios, y a falta de correlación entre los hallazgos en modelos animales con la biología del desarrollo en los humanos. A partir del desastre de la talidomida ocurrido en 1961, que causo en todo el mundo y especialmente en Alemania, miles de niños con malformaciones congénitas, se ha cobrado plena conciencia de la potencialidad de los fármacos para alterar el desarrollo del embrión y del feto. Ahora es obligatorio estudiar la actividad teratogénica de todo nuevo fármaco en animales durante la fase preclínica. Sin embargo, hay que tener en cuenta las limitaciones de estos estudios previamente referidas. Los ensayos en animales son sólo indicativos en tanto, que no se puede extrapolar su índice de teratogenicidad a los

humanos. Al igual que se ha referido previamente, la farmacovigilancia y los estudios epidemiológicos post comercialización son cruciales para identificar una teratogenicidad de algún fármaco no detectada en las fases previas. Hay que tener en cuenta también, que la acción de los fármacos, sobre los órganos en desarrollo, puede provocar alteraciones no visibles sino funcionales, detectables en los primeros días de vida o un tiempo variable después del nacimiento.

Algunos de los fármacos con un alto riesgo de teratogénesis durante las fases iniciales del embarazo son: antineoplásicos, hormonas sexuales, talidomida, tetraciclinas, warfarina, barbitúricos, fenitoína, litio, cloranfenicol, nitrofurantoína, sulfamidas, etc.

3.2.5. Reacciones tóxicas directas.

Ocasionalmente surgen RAM que se caracterizan por la acción tóxica lesiva sobre un órgano o un grupo de células dentro de un determinado órgano. Esta acción tóxica puede ser de gravedad variable, de carácter reversible o irreversible, o incluso letal. Las reacciones de tipo tóxico suelen aparecer con dosis supraterapéuticas, aunque en ocasiones, y por mecanismos no siempre identificables, aparecen después de dosis terapéuticas. Además, si el índice terapéutico de un fármaco es pequeño la probabilidad de que surja dicha acción tóxica es elevada. Los órganos que con más frecuencia son lesionados, son aquellos donde el fármaco o sus metabolitos alcanzan mayores concentraciones, especialmente el hígado en donde existe una intensa dinámica metabólica, el riñón y el pulmón. A veces hay un particular tropismo por algún órgano que origina una toxicidad peculiar como por ejemplo la neurotoxicidad de los aminoglucósidos a nivel de VIII par o cardiotoxicidad de la adriamicina.

La forma y el grado de toxicidad producida por un producto químico, farmacológico o no, viene determinado por varios factores: tipo de especie o producto iniciador de la reacción, su concentración y persistencia a nivel del receptor diana; papel del receptor en la función de la célula y tejido, y grado de irreversibilidad de su modificación; naturaleza y cantidad de productos tóxicos liberados de la célula o tejido lesionados; eficacia de los mecanismos celulares de defensa para eliminar los productos tóxicos y para compensar y reparar la lesión celular.

3.3. Clasificación de las reacciones adversas.

La clasificación más usada actualmente es la de Rawlins y Thompson que se basa en los tipos de efectos que presentan los pacientes. Ésta se originó a partir de la clasificación propuesta en 1991 por estos autores¹²³, en la cual las subdividían en dos grandes grupos: las tipo A o Augmented, que corresponden a efectos farmacológicos normales pero aumentados, y las tipo B o Bizarre, que corresponden a efectos farmacológicos totalmente anormales e inesperados si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento.

Posteriormente, se propuso incluir otros tipos de efectos a esta clasificación, ya que, si bien la mayoría encaja en este esquema, algunos pueden ajustarse a más de una categoría, mientras que otros pueden ser difíciles de clasificar.

a. RAM tipo A (Augmented): son aquéllas que guardan relación con el mecanismo de acción del fármaco y se deben a la propia actividad farmacológica de la molécula. La etiopatogenia es conocida ya que es de esperar su presencia en cada individuo tratado, al administrar una dosis suficiente para que se manifiesten los efectos farmacológicos del medicamento. Suelen ser dependientes de la dosis. A pesar de que su incidencia y morbilidad es alta, rara vez causan una amenaza para la vida del paciente. Son normalmente detectadas antes de su salida al mercado y pueden ser replicadas en el laboratorio. Sin embargo, su identificación puede ser más compleja en ciertas condiciones como cuando solo una minoría de sujetos muestran una reacción, no hay una relación directa con la dosis, la reacción es común o no importante, es difícil obtener en animales, o cuando coinciden con otras causas. Son ejemplos de este tipo: la hemorragia debida a anticoagulantes y la bradicardia debida a antagonistas receptores b-adrenérgicos.

b. RAM tipo B (Bizarre): son un tipo de efecto extraño, farmacológicamente imprevisible e independiente de la dosis. El mecanismo implicado suele ser de hipersensibilidad (reacción inmunológica) o idiosincrasia del paciente. La morbilidad y mortalidad de estas reacciones suele ser alta. Tienden a afectar ciertos órganos como el hígado, sistema hematopoyético y piel. El marco de tiempo entre el consumo del fármaco y la aparición de los síntomas y la frecuencia retrospectiva baja de los síntomas, conducen a considerar que el medicamento es responsable de la reacción. Excepto por condiciones de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia), estas reacciones tienen lugar normalmente después de 5 días desde el comienzo del tratamiento (tiempo

en el cual las células se vuelven hipersensibles al fármaco) y no hay límite superior a pesar de que la mayoría de las reacciones se llevan a cabo dentro de las primeras 12 semanas.

Existen factores predisponentes, que puede ser desconocidos de causa inmunológica, o por una mutación genética que condiciona una alteración enzimática o metabólica, que produce una vía metabólica anormal o acumulo excesivo de metabolitos tóxicos. Ejemplos de estas reacciones serían la anafilaxia debida a la penicilina y la supresión de la médula ósea producida por cloranfenicol.

c. RAM tipo C (Chronic): son efectos que sólo se presentan durante tratamientos largos y no están relacionados con dosis aisladas. Aparecen tras la administración prolongada o continua de un fármaco, son conocidas y previsibles. Se deben a la aparición de fenómenos adaptativos celulares (farmacodependencia, discinesia tardía o síndrome de Cushing iatrogénico con prednisona).

d. RAM tipo D (Delayed): corresponden a efectos diferidos que aparecen un tiempo después de la administración del fármaco en los propios pacientes e incluso en sus hijos. Son poco frecuentes. Las más importantes son la teratogénesis y la carcinogénesis, y pueden aparecer por mecanismos genotóxicos e inmunotóxicos.

e. RAM tipo E (End of treatment): corresponden a aquellas reacciones que surgen ante la retirada brusca de un medicamento. Son consecuencia de los denominados efectos de supresión y de rebote tras la interrupción de la toma prolongada de un fármaco. Son un ejemplo de este tipo, la insuficiencia renal después de interrumpir los glucocorticoides y las convulsiones por supresión cuando se interrumpen anticonvulsivantes como el fenobarbital o la difenilhidantoína.

f. RAM tipo F (Failure): son aquéllas en las que los efectos son causados por agentes ajenos al principio activo del medicamento como excipientes, impurezas o contaminantes, considerándose una RAM por un fallo inesperado de la terapia.

3.4. Relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos o imputabilidad.

Es el análisis, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. Se trata de un análisis individual para una notificación dada, que no pretende estudiar el potencial de riesgo del medicamento de forma global o la importancia del riesgo inducido por el

medicamento en la población. Los métodos de imputabilidad sirven para armonizar y estandarizar el proceso de imputación y para permitir la reproductibilidad de un evaluador a otro.

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), analiza la relación causa-efecto de las RAM notificadas mediante el algoritmo de Karch y Lasagna modificado¹²⁴, para cuantificar numéricamente la imputabilidad. Se tienen en cuenta diferentes aspectos o categorías, que cuentan a su vez con varios ítems descriptivos, teniendo un valor numérico cada ítem. A continuación, se describen las categorías con los diferentes ítems, y se detallan entre paréntesis el resultado numérico de cada uno:

A. Secuencia Temporal. Se valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción:

1. Ingesta del fármaco antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal fuera compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa. (+2)

2. Ingesta del fármaco anterior a la aparición del acontecimiento, pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. (+1)

3. No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal. (0)

4. Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o proceso fisiopatológico. (-1)

5. La reacción aparece como consecuencia de la retirada del fármaco (síndrome de abstinencia, etc.). En estos casos los ítems del algoritmo de causalidad “retirada” y “reexposición” se valorarán invirtiendo el sentido de la frase: la retirada se entiende como reexposición del fármaco y la reexposición como retirada tras la readministración. (+2)

B. Conocimiento previo.

1. Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco. A título orientativo, se considera conocida una reacción que sea reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: guías

farmacotepareútics como Martindale, la guía Meyler's Side Effects of Drugs, la publicación Side Effects of Drugs Annual, el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Farmacéuticos, Vademecum Internacional, ficha técnica, prospecto, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar. (+2)

2. Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del fármaco. (+1)

3. Relación fármaco-reacción no conocida. (0)

4. Existe suficiente información farmacológica en contra de la reacción fármaco-reacción. (-1)

C. Efecto de la retirada del fármaco sospechoso.

1. El acontecimiento mejora con la retirada o reducción de la dosis del medicamento, independientemente del tratamiento recibido y/o ha habido una administración única. (+2)

2. La reacción no mejora con la retirada del fármaco excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles. (-2)

3. El fármaco sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora. (+1)

4. No se retira la medicación y, sin embargo, la reacción mejora. (-2)

5. En la tarjeta amarilla no hay información respecto a la retirada del fármaco o de los efectos de la retirada. (0)

6. El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los fármacos durante la gestación. (0)

7. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia. (+1)

8. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma. (+1)

D. Efecto de reexposición al fármaco sospechoso.

1. Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparece de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso. (+3)

2. Negativa, cuando no reaparece el efecto indeseable. (-1)

3. No hay reexposición o la notificación no contiene información al respecto. (0)

4. El efecto indeseable presenta unas características irreversibles. En este apartado se incluirían los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes. (0)

5. Existe una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contiene el mismo principio activo que el fármaco considerado. (+1)

6. Existe una reacción previa similar con otro fármaco que tiene el mismo mecanismo de acción, o bien sea razonable una reactividad cruzada. (+1)

E. Valoración de las causas alternativas.

1. La explicación alternativa, sea una enfermedad de base u otra medicación tomada simultáneamente, es más verosímil que la relación causal con el fármaco evaluado. (-3)

2. La posible relación causal de la reacción con la enfermedad o con la medicación tomada simultáneamente, presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y fármaco. (-1)

3. No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pudiera sospechar. (0)

4. Con los datos disponibles no se encuentra una explicación alternativa. (+1)

F. Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad; por ejemplo, situación de insuficiencia renal y sobredosis relativa a un fármaco con eliminación renal.

1. Si (+1)

2. No (0)

G. Exploraciones complementarias, como niveles de medicamento en un fluido biológico, biopsia, exploraciones radiológicas positivas, pruebas cutáneas específicas positivas.

1. Si (+1)

2. No (0)

Las **categorías de probabilidad** son las siguientes según la puntuación obtenida al aplicar el algoritmo:

- Improbable: ≤ 0

- Condicional: 1-3.
- Posible: 4-5.
- Probable: 6-7.
- Definida: ≥ 8 .

4. Farmacovigilancia.

La farmacovigilancia consiste en la detección, evaluación y control de las reacciones adversas resultantes de la utilización de los medicamentos después de su comercialización. Algunos autores amplían el concepto e incluyen como objeto de la farmacovigilancia el estudio de cualquier nuevo efecto aparecido tras la administración de un medicamento, tanto si se trata de una RAM, como si es una nueva acción terapéutica. Tognoni y Laporte¹²⁵ consideran que la farmacovigilancia es el conjunto de actividades que tiene por objeto la identificación de los efectos del uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos o con características fisiológicas o patológicas comunes, con la intención última de actualizar la relación beneficio/riesgo de los medicamentos.

Los objetivos de la farmacovigilancia son:

- a. Detección precoz de las RAM, especialmente las más graves.
- b. Describir nuevas RAM, evaluando su significación clínica.
- c. Establecer la incidencia real de las RAM de un medicamento.
- d. Facilitar el cálculo del índice riesgo/beneficio para cada medicamento.
- e. Adoptar medidas encaminadas al tratamiento eficaz y a la posible prevención de las RAM.
- f. Desarrollar programas de formación e información en materia de RAM dirigidos a todo el personal sanitario.

4.1. Estructura y organización de la farmacovigilancia.

El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H) es una estructura descentralizada, coordinada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que integra las actividades que las diferentes administraciones sanitarias realizan de manera permanente y continuada para recoger, elaborar y, en su caso, procesar la información sobre sospechas de RAM con la finalidad de identificar riesgos previamente no conocidos o cambios de riesgos ya conocidos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para confirmar y/o cuantificar dichos riesgos.

En la década de los 80, es cuando se empieza a desarrollar la estructura de la farmacovigilancia en España, con la creación de diversos centros autonómicos, creándose a finales de los 80 y principios de los 90 la estructura del SEFV-H.

Está integrado por los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las Comunidades Autónomas y las unidades o Centros Autonómicos de Farmacovigilancia a ellas adscritos, la AEMPS, los profesionales sanitarios y los ciudadanos¹²⁶.

Los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia son las unidades responsables de ejecutar el programa de notificación espontánea, así como cualquier otra tarea de farmacovigilancia recomendada por la Comunidad Autónoma correspondiente, sin perjuicio de la denominación que reciba en cada una de ellas.

Actualmente el SEFV-H está integrado por los 17 centros autonómicos de farmacovigilancia y por la AEMPS que actúa como coordinador del SEFV-H a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. En las dos Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla se ha diseñado un procedimiento de colaboración entre sus unidades de Farmacia y la AEMPS. Uno de los primeros cometidos, fue crear una base de datos común para almacenar y poder analizar las RAM, se creó en los años 80 y se llamo FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas), coordinada actualmente por el SEFV-H en el marco del Centro Nacional de Farmacobiología del Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC).

Existe un Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia, que constituye el órgano de debate y discusión del SEFV-H, integrado por el Subdirector General de la AEMPS, los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, las Comunidades Autónomas y la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS, que ejerce las tareas de Secretaría. En su seno tiene lugar la discusión científica de las señales generadas por el SEFV-H y se armonizan los procedimientos necesarios para garantizar la homogeneidad en el tratamiento y evaluación de los datos recogidos en las notificaciones de sospecha de reacciones adversas.

Por otro lado la, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) es el organismo con la responsabilidad reguladora de medicamentos en España. Es un organismo autónomo que se integra y forma parte del Sistema Nacional de Salud, adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo (actualmente Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad), con personalidad jurídica diferenciada y plena

capacidad de obrar, y actuando bajo las directrices del Ministerio correspondiente en lo relacionado al medicamento veterinario.

A nivel internacional tendríamos organismos reguladores como la Organización Mundial de la Salud (OMS/*WHO*), y la Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento (AEM/*EMA*). Esta última, es un organismo creado para coordinar los recursos científicos de los Estados Miembros dedicados a evaluar y controlar las especialidades farmacéuticas que se autorizan a través del procedimiento centralizado. También coordina el procedimiento de arbitraje cuando el reconocimiento mutuo de las autorizaciones nacionales entre los Estados Miembros no resulta posible.

4.2. Funcionamiento del sistema español de farmacovigilancia.

Los Centros Autonómicos, evalúan y codifican la información procedente de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas (tarjeta amarilla), realizadas por los profesionales sanitarios de su ámbito geográfico.

Una vez que se ha evaluado y codificado dicha información, se introducen los datos en la base de datos común del SEFV-H, FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas). Cada centro de farmacovigilancia dispone de conexión electrónica a FEDRA, para enviar los casos notificados que han recibido.

Las notificaciones se pueden realizar por profesionales sanitarios directamente con el formulario conocido como “tarjeta amarilla” y por los laboratorios farmacéuticos titulares de los medicamentos. También se puede realizar una notificación de una sospecha de RAM a través del portal www.notificaRAM.es, accesible para profesionales sanitarios y ciudadanos.

Los casos notificados en España, se envían electrónicamente a la base de datos de la *European Medicines Agency* (EMA), EudraVigilance, y a la base de datos internacional Vigibase, del *Uppsala Monitoring Centre (UMC) – World Health Organization (WHO)*.

El análisis de la información contenida en FEDRA lo realizan los técnicos del SEFV-H con el fin de identificar de forma precoz posibles problemas de seguridad derivados del uso de los medicamentos comercializados en España (lo que se denomina generación de señales de alerta). Dichas señales son discutidas y validadas en el Comité Técnico.

En ocasiones la información es suficiente para tomar medidas reguladoras, como pueden ser: la incorporación en la ficha técnica de la especialidad farmacéutica de una contraindicación o advertencia o una información sobre nuevas reacciones adversas; modificar las condiciones de utilización del medicamento o limitar las indicaciones terapéuticas; añadir en el prospecto nuevas precauciones para el paciente y/o distribuir información o recomendaciones a los profesionales sanitarios mediante cartas o boletines.

En caso de una señal de alerta grave, se puede incluso interrumpir la comercialización de un fármaco hasta clarificar de forma definitiva la alerta.

4.3. Notificación e identificación de las RAM.

4.3.1. Métodos descriptivos de notificación en farmacovigilancia.

El sistema de notificación espontánea es un método de farmacovigilancia, basado en la comunicación, recogida y evaluación de notificaciones realizadas por un profesional sanitario, de sospechas de RAM, dependencia a fármacos, abuso y mal uso de medicamentos. Frecuentemente se utiliza el sinónimo de “sistema de notificación voluntaria”. Esto no es exacto en España, ya que la Ley 14/1986 General de Sanidad, la Ley 25/1990 del Medicamento y la ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, establecen la obligación de notificar las RAM por parte de los profesionales sanitarios, sumándose a la obligación que tienen los laboratorios farmacéuticos.

De acuerdo con Vallvé¹²⁷, puede decirse que existen dos tipos de notificación espontánea: la comunicación sistematizada y la no sistematizada.

a. Comunicación sistematizada.

Se puede considerar que la comunicación sistematizada de las RAM comenzó con la introducción en el año 1964 en Gran Bretaña, del programa de la “tarjeta amarilla”.

En el SEFV-H, se adoptó este tipo de comunicación adaptándola a los requerimientos necesarios. Esta notificación de una RAM se realizan mediante los formularios de recogida de reacción adversa (la tarjeta amarilla o el formulario de la industria farmacéutica) pudiéndose enviar por correo postal, por fax, por teléfono o por

internet, a través del portal www.notificaRAM.es, manteniendo la confidencialidad en todos los casos.

La tarjeta amarilla es el formulario más utilizado actualmente para la notificación de sospechas de reacciones adversas. Son distribuidas por los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las Comunidades Autónomas a los profesionales sanitarios.

Este sistema de notificación viene establecido por el Ministerio de Sanidad y Consumo (actualmente Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social), a través del Sistema Español de Farmacovigilancia, formando parte del programa internacional de la OMS.

Cada notificación contiene la siguiente información como sigue:

1. Datos generales de la notificación: número de notificación, fecha de notificación, fecha de carga y tipo de notificación (espontánea, procedente de estudios), Comunidad Autónoma, gravedad de la misma, información adicional y consulta al centro autonómico de farmacovigilancia.

2. Información sobre el paciente: sexo, edad, grupo de edad, peso, altura, antecedentes médicos y antecedentes farmacológicos relevantes.

3. Información de la fuente primaria: origen (intrahospitalario, extrahospitalario), profesión (médico, farmacéutico, odontólogo, ciudadano), formato de notificación (caso comunicado por tarjeta amarilla, caso comunicado por la industria farmacéutica, revisión bibliográfica realizada por el centro autonómico de farmacovigilancia, caso individual publicado en una revista y enviado por la industria farmacéutica), provincia y comunidad autónoma, referencias bibliográficas y tipo de estudio.

4. Información sobre fármaco/s: código nacional, nombre de la especialidad, principio activo, si es sospechoso o no, clasificación internacional Anatomical, Therapeutic, Chemical (ATC), fecha de inicio y fecha fin de su uso, latencia, indicación terapéutica, dosis intervalo, frecuencia, vía administración, conocimiento previo, secuencia temporal, efecto de su retirada y reexposición, existencia o no de causa alternativa y algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna.

Es importante remarcar algunos conceptos relacionados con el carácter sospechoso de un fármaco en relación a una RAM. Se define como sospechoso aquel fármaco administrado antes de la aparición de la RAM, siempre que la secuencia cronológica (medicamento-RAM) no sea incompatible con la farmacodinamia y la

farmacocinética del medicamento y con la fisiopatología del cuadro clínico, según las evidencias clínicas actuales. Por otra parte, un fármaco es sospechoso por interacción cuando dos o más fármacos (entre los que se incluye) explican la RAM por interacción farmacológica. Por último, un fármaco se considera concomitante o no sospechoso cuando no es sospechoso de producir la RAM, aunque se haya tomado durante el último mes anterior al inicio de la RAM.

5. Información de la/s RAM: término preferente o *preferred term* (PT), términos de nivel alto (HLT), órgano afectado, fecha de inicio, fecha fin, duración, gravedad, desenlace y tratamiento de la RAM. Se explican después estos términos.

6. Observaciones: narración del caso (sección en la que el notificador da más detalles acerca del suceso) y comentarios del SEFV-H.

Se considera que es el método más eficiente para la identificación de riesgos de los medicamentos previamente no conocidos.

b. Comunicación no sistematizada.

Sería un tipo de notificación donde se reporta una RAM, sin un esquema estructurado. En general la mayoría de las revistas biomédicas han incluido, e incluyen, en alguno de sus apartados, en forma de cartas al director, notas clínicas u otras, la descripción de efectos indeseables asociados a los medicamentos. Este tipo de notificación es compatible con la sistematizada, muchas revistas incluso exigen para su publicación que previamente se comunique a los Centros de Farmacovigilancia, la RAM detectada. Los centros de Farmacovigilancia en España, revisan periódicamente los casos comunicados por profesionales en las revistas y extraen de ellas los que no les han sido comunicados, cuando contienen la información mínima para hacerlo. Por otro lado, estas notificaciones pueden ayudar también a la difusión entre los profesionales de una RAM, pudiendo favorecer a su vez que afloren un mayor número de notificaciones de la misma al identificar los profesionales casos similares.

La finalidad de estos sistemas de notificación es facilitar al profesional la notificación mediante un formulario sencillo, que contenga todos los aspectos informativos relevantes, constituir un método fácil y ágil para recoger y validar dicha información y por último, permitir registrar la información en una base de datos común que posibilite la generación de “señales”

Las ventajas y limitaciones de la notificación espontánea se muestran en la siguiente tabla 1:

VENTAJAS	LIMITACIONES
Método sencillo	Infranotificación. Baja sensibilidad
Abarca a toda la población.	No permite cuantificar incidencias.
Rapidez en la detección.	La tasa de notificación no es constante.
Abarca a todos los medicamentos desde su comercialización.	Difícil detección de reacciones adversas de aparición retardada.
No interfiere en los hábitos de prescripción.	Sesgo de selección. Medicamentos nuevos.
Permite detectar reacciones poco frecuentes.	

Tabla 1. Ventajas y limitaciones de la notificación espontánea.

Los principales valores de este método son por una parte su sencillez y por otra su carácter universal, ya que potencialmente abarca a toda la población, a todas las reacciones adversas y a todos los medicamentos desde el comienzo mismo de la comercialización. Su principal desventaja es la infranotificación; así, por ejemplo, en el Reino Unido, el número de médicos que notifican no supera el 10% y en algún estudio se ha visto que sólo el 4% de los casos de ingreso hospitalario asociado a una RAM fue espontáneamente comunicado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente¹²⁸. Esta circunstancia hace que, por definición, el número de casos registrados de una asociación medicamento-reacción represente sólo una pequeña parte de lo que existe en la realidad.

El sistema da prioridad a la notificación de sospechas de RAM graves y a las que involucran a medicamentos nuevos (primeros cinco años desde su autorización), sin que por ello rechace las que no cumplen estas condiciones. Por otra parte, es importante señalar que al profesional sanitario únicamente se le pide la sospecha de que el medicamento ha podido participar en la aparición de cualquier cuadro clínico ya que el centro de Farmacovigilancia correspondiente se encargará de evaluar el grado de relación causal, de acuerdo con el algoritmo oficial del SEFV-H. Es importante

subrayar que, a pesar de todas las limitaciones de las que adolece el sistema de la “tarjeta amarilla”, su contribución en España ha sido fundamental (y prácticamente única) en todos los riesgos identificados por el SEFV-H, que han dado lugar a la retirada de un medicamento. Algunos ejemplos al respecto serían la asociación de la cerivastatina con rabdomiolisis, la de la ebrotidina con hepatotoxicidad, o bien recientemente la asociación del rofecoxib con infarto agudo de miocardio¹²⁹. La identificación del riesgo y la decisión de retirada se tomó en la mayoría de los casos, sobre la base de la notificación espontánea, mediante tarjeta amarilla, sin que otros métodos de Farmacovigilancia con mayor fuerza de asociación en términos epidemiológicos contribuyeran a la generación de la alerta o a la decisión¹³⁰.

4.3.2. La codificación de las RAM, terminología MedDRA®.

4.3.2.1. El Diccionario médico normalizado o “*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA®*” .

Para codificar las RAM el SEFV-H emplea el MedDRA®: diccionario médico normalizado o en inglés “*Medical Dictionary for Regulatory Activities*”, rico en vocablos altamente específicos, con la finalidad de facilitar el intercambio de información relativa a productos médicos de uso humano en un ámbito internacional.

Ha sido elaborado en las “versiones patrón” inglés y japonés, a partir de las cuales MedDRA® se ha traducido a diversas lenguas, entre ellas el español.

Cada término de MedDRA® tiene asociado un código numérico de 8 dígitos que es el mismo en todas las traducciones de un concepto médico a las diferentes lenguas, permitiendo una interacción precisa de un amplio número de usuarios en sus respectivas lenguas nativas en el ámbito internacional.

MedDRA presenta una estructura jerárquica, gracias a la cual se consigue una recuperación flexible de los datos, lo que facilita opciones para recuperar datos de grupos específicos o generales según el nivel de especificidad necesario.

Así existen:

-Términos **SOC** (System Organ Class) u **órgano**: es el nivel más alto de la jerarquía que ofrece el concepto más amplio para la recuperación de datos.

-Términos **HLT** (Términos del nivel alto): son descriptores supraordenados de uno o más términos PT enlazados con el mismo y relacionados según anatomía, patología,

fisiología, etiología o función. Facilitan la recuperación y presentación de los datos porque permiten la agrupación de términos por importancia clínica.

- Términos **PT** (término preferente): son descriptores bien diferenciados (un solo concepto médico), inequívocos y tan específicos y descriptivos como sea posible, cuya relación con el área de interés puede darse a través de un síntoma, signo, enfermedad, diagnóstico, exploración complementaria, procedimiento médico o quirúrgico, etc.

Los términos PT están subordinados a los términos HLT y un PT debe tener por lo menos un enlace con un LLT.

-Términos **LLT** (Término del nivel más bajo): proporcionan la especificidad máxima. Cada término LLT está enlazado con un solo término PT.

4.3.2.2. SMQ (Consultas normalizadas MedDRA®).

Dentro MedDRA® se encuentran las SMQ: son grupos de términos MedDRA®, usualmente en el nivel del Término preferente (PT), que se relacionan con una enfermedad definida o un área de interés, destinadas a ayudar en la identificación y recuperación de notificaciones de casos individuales potencialmente relacionados con determinados eventos. Son elaboradas por un Grupo de expertos del CIOMS (Consejo para organizaciones internacionales de las ciencias médicas), compuesto por investigadores científicos de varios organismos de registro sanitario, industrias farmacéuticas internacionales, la Organización de mantenimiento japonesa (JMO), la Organización mundial de la salud y otras instituciones desde el año 2003.

Estas SMQ pueden ser sensibles con las que se identifican todos los términos posibles (incluye tanto los términos “específicos” como los términos adicionales) o específicas con las que se identifican los términos que tienen la mayor posibilidad de representar el trastorno de interés.

4.4. La infranotificación.

Como ya hemos comentado al inicio de esta introducción, cuando un medicamento es comercializado, sólo se conoce una pequeña parte de su actividad biológica, terapéutica y toxicidad. Generalmente, los efectos secundarios de un nuevo medicamento son detectados casi siempre tras su comercialización.

En muchas ocasiones, algunos efectos secundarios tienen baja o muy baja incidencia o bien son inesperados con respecto a su mecanismo de actuación, por lo que

son difícilmente detectables durante las fases clínicas de investigación precomercialización. La detección de este tipo de reacciones adversas sólo es posible tras su puesta en circulación y tras la exposición del medicamento a un número elevado de pacientes.

El principal método de detectar reacciones adversas raras o inesperadas es el uso del sistema espontáneo de notificación: la tarjeta amarilla. Sin embargo, existe una importante limitación a este sistema, la infranotificación.

Los datos de infranotificación varían en cuanto a porcentajes según los métodos empleados para estudiarlos, medio del estudio (hospital o Asistencia Primaria) o medicamentos implicados, pero aproximadamente rondan unos porcentajes en torno al 94%, según la revisión que realizó Hazell¹³¹ en el 2006 y que además no encontró grandes diferencias entre Asistencia Primaria y Hospitalaria (95% y 96% respectivamente).

Los motivos identificados por Inman¹³², en los años 70-80, como causa de esta importante infranotificación y que todavía continúan vigentes en la actualidad y que él describe como “los siete pecados capitales del potencial notificador”, son los siguientes:

- Complacencia. Falsa creencia de que únicamente se comercializan medicamentos seguros y de que las reacciones adversas realmente importantes ya están bien documentadas cuando el medicamento sale al mercado.
- Inseguridad/falta de confianza. Falsa creencia de que sólo debería notificar una reacción adversa si se está seguro de que está relacionada con el consumo de un determinado medicamento.
- Indiferencia. Falsa creencia de que un caso de un médico individual no puede aportar mucho al conocimiento sobre un medicamento.
- Ignorancia. Desconocimiento de la existencia del sistema o del procedimiento de notificación, así como de la manera en que es utilizada la información declarada en las tarjetas amarillas.
- Miedos legales. Miedo a las consecuencias legales de admitir por escrito que una prescripción suya haya producido un daño al paciente.
- Intereses. Ambición de recoger y publicar casos y series de casos, pensando que notificarlos puede afectar a la publicación.
- Pereza/letargia. Una mezcla de falta de tiempo, falta de interés y falta de tarjetas amarillas. Consideración de que el proceso es demasiado complicado.

Los resultados obtenidos por distintos estudios¹³³⁻¹⁴² posteriores en cuanto al por qué de la infranotificación arrojan las mismas conclusiones que las que Inman publicó hace ya más de 30 años, por lo tanto, hoy siguen todavía vigentes sus “7 pecados”.

Según autores, la infranotificación se produce tanto a nivel de la atención primaria como en la hospitalaria. La mayor parte de las prescripciones de fármacos se producen desde la Atención Primaria (alrededor del 80-90%) y hasta el 2,5% de las consultas pueden estar motivadas por una RAM^{144,145}. A pesar de que alrededor de un 75% de las notificaciones de RAM a los sistemas de farmacovigilancia proviene de la Atención Primaria¹⁴⁵, esta proporción tendría que ser superior, dado que la mayor parte de las prescripciones tienen su origen en la Atención Primaria¹⁴⁴.

Esta infranotificación se produce tanto a nivel cuantitativo, ya que se comunican pocas RAM en relación a la proporción esperada, como a nivel cualitativo, aunque en este caso hay que señalar que, aunque los médicos de Atención Primaria declaran que tienden a comunicar RAM más graves¹⁴⁶, en la práctica real este fenómeno no se produce y la proporción notificada de estas RAM es baja. No obstante no es un fenómeno de nuestro país, sino que en la mayoría de los países desarrollados la tasa de notificación es en general baja, aunque hay muchas variaciones entre países y entre regiones o Comunidades Autónomas^{144,146}.

Al analizar las posibles causas que generan la infranotificación de las RAM a los sistemas de farmacovigilancia, cabe destacar las siguientes:

- Falta de tiempo en las consultas. Es por todos conocida la elevada presión asistencial, hecho que origina que en la mayoría de los casos no se disponga de más de 6 o 8 minutos por paciente. Es una razón considerada por los médicos¹⁴⁶ con una cierta frecuencia (24,6%), si bien existen médicos de un mismo centro que comunican más RAM que otros.

- Falta de tarjetas amarillas. La falta de disponibilidad en la consulta es aducida como un motivo para no notificar en un 17,4% de los médicos¹⁴⁶. Aunque actualmente es hecho de poder realizar una notificación directamente en el portal web debería haber solventado este problema.

- Complejidad de la información requerida o dificultad en la notificación. La complejidad de la información que se solicita en las tarjetas amarillas se cita como motivo en un 29,2% de los médicos encuestados⁵⁸. Por otro lado, parece que si los

sistemas de recogida de las notificaciones están automatizados aumenta la notificación de las RAM¹⁴⁷.

- Falta de conocimiento de los sistemas de Farmacovigilancia, si bien en una encuesta¹⁴⁶ el 81,1% de los médicos conocían el programa de notificación de la tarjeta amarilla y la gran mayoría (95,2%) pensaban que la confidencialidad estaba garantizada.

- Falta de conocimientos sobre las prioridades en la notificación. Aunque los médicos conocen la existencia de los sistemas de Farmacovigilancia para notificar las RAM, no tienen demasiado claro que es lo que se tiene que priorizar¹⁴⁶ y la proporción de médicos que conocen la mayor parte de los criterios prioritarios de las RAM que se tienen que comunicar era baja. En el mismo estudio¹⁴⁶, el 39% de los médicos no sabían si el tipo de RAM que comunicaban era el que se tenía que comunicar de acuerdo a esta política de prioridades de los sistemas de Farmacovigilancia.

- Falta de coordinación entre niveles asistenciales. Parece que las RAM graves que se diagnostican en los hospitales o sus servicios de Urgencias son infracomunicadas por los médicos de Atención Primaria¹⁴⁵, que desconocen que los sistemas de Farmacovigilancia disponen de mecanismos para detectar las duplicidades. En otro estudio, parece que el origen de estas infranotificaciones se sitúa a nivel hospitalario¹⁴⁸.

Una parte importante de este problema radica en que, con una cierta frecuencia, las RAM no se notifican en el informe de alta hospitalaria o no se detallan con claridad diversas características de las RAM (fármaco sospechado, gravedad, tratamiento recibido, etc.), exponiendo de manera innecesaria a los pacientes a posibles RAM por el mismo fármaco¹⁴⁹.

- Falta de comunicación por parte del paciente. Hasta un 37% de los pacientes en Atención Primaria que han sufrido una RAM no lo comunican a sus médicos de Atención Primaria¹⁵⁰. Por otro lado, muchas veces los pacientes no comunican a su médico que han tenido una RAM en el hospital, sea durante el ingreso o cuando acuden a los servicios de Urgencias¹⁴⁹.

- Formación en Farmacología Clínica. Algunos autores señalan que los médicos declaran que notifican las RAM más graves¹⁴⁶, aunque no está claro que esto sea así en la realidad. Es posible que esto indique una cierta falta de conocimientos del médico de Atención Primaria en farmacología y, sobre todo, de las RAM que se tienen que priorizar a la hora de notificar¹⁴⁶⁻¹⁵⁰.

- Actitud del médico. A pesar del grado de conocimiento de los sistemas de Farmacovigilancia, sólo un 50,4% de los médicos declaran que han comunicado una RAM alguna vez a lo largo de su ejercicio profesional y sólo un 27% declaran que lo han hecho a un centro de Farmacovigilancia¹⁴⁶. Estas cifras contrastan con las de otros países como el Reino Unido, en que el 86% de los médicos han comunicado una RAM en alguna ocasión. Este hecho, unido al ya comentado de que médicos con similar formación y características asistenciales, comunican muchas más RAM que otros, parece indicar que la actitud del médico es un factor primordial para explicar las notificaciones.

Sabiendo cuáles son las causas de la infranotificación, podemos realizar actuaciones sobre ellas¹³⁹⁻¹⁴¹. Algunas de las posibles soluciones podrían ser aumentar la difusión de tarjetas amarillas junto con los talonarios de recetas, revistas y otros materiales que recibe el médico; aumentar la fluidez en el intercambio de información y comunicación entre los distintos niveles asistenciales; aumentar la formación y concienciación del médico tanto en la etapa universitaria como en la laboral o implementar medidas de estímulo como incluir la notificación de las RAM dentro de los marcadores de calidad asistencial.

Otras medidas ya se han puesto en práctica, como por ejemplo el facilitar la notificación vía on-line y permitir la notificación por otros profesionales sanitarios no médicos, como enfermeros/as, y farmacéuticos, e incluso por los propios pacientes.

También se han puestos en marcha mecanismos de difusión desde los sistemas de farmacovigilancia, con la creación de boletines periódicos de información, emitidos por cada centro regional, que recogen todas las novedades y alertas del Ministerio de Sanidad.

4.5. Farmacovigilancia y ototoxicidad.

Como se ha detallado previamente, el número de fármacos que se dispensan cada vez es mayor, y por tanto el número de RAM cada vez aumenta más³⁻⁶.

Si bien la mayoría de las RAM afectan a nivel gastrointestinal o a nivel del SNC¹⁰³⁻¹⁰⁵, en las últimas décadas, se ha visto un aumento en la incidencia de efectos adversos ototóxicos sobre el oído interno por medicamentos¹⁴⁷. Esto puede deberse en parte a que, en los últimos años, se han introducido en el arsenal terapéutico nuevos medicamentos que potencialmente podrían resultar ototóxicos y que deberían añadirse

al conocimiento general de los ya clásicamente conocidos, como los aminoglucósidos, algunos antineoplásicos, los AINES o los diuréticos de asa.

A pesar de los estudios preclínicos y clínicos que se realizan con los fármacos previos a su comercialización, pueden existir limitaciones a la hora de conocer el potencial ototóxico del compuesto. La labor de la farmacovigilancia es, por tanto, fundamental. En la revisión bibliográfica realizada previa al planteamiento de esta tesis doctoral, existen trabajos basados en la revisión de efectos adversos sobre el oído interno de fármacos con conocido potencial ototóxico, como fármacos antineoplásicos, aminoglucósidos, salicilatos y diuréticos de asa principalmente^{30,31,36,37,50,69}.

Tras un análisis bibliográfico exhaustivo sobre estudios de ototoxicidad en España, no se ha encontrado ningún trabajo de revisión de bases de datos de RAM a nivel nacional. A nivel internacional, Barbieri et al¹⁵¹, realizan una revisión sobre notificaciones de ototoxicidad en la base de datos de la Agencia Italiana del Medicamento desde 2001 hasta 2017, encontrando 652 notificaciones que incluyen al menos una RAM ototóxica, sobre 381.548 notificaciones totales. Jourde et al¹⁵² realiza una revisión sobre ototoxicidad por antipalúdicos en la base de datos francesa de farmacovigilancia, encontrando 61 efectos adversos ototóxicos de un total de 2339 RAM notificadas. Por último, Sagwa et al¹⁵³ realiza una revisión sobre notificaciones de RAM como ototoxicidad causadas por aminoglicósidos y capreomicina para el tratamiento de la tuberculosis, en la base de internacional de RAM de la OMS *Vigibase* del Uppsala Monitoring Centre.

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.

1. Justificación.

Como se ha detallado previamente, no existen estudios de farmacovigilancia realizados en España sobre la ototoxicidad.

Consideramos que es fundamental conocer en nuestro medio, la comunicación de RAM ototóxicas que acontecen, características epidemiológicas de estas notificaciones y qué fármacos o grupos terapéuticos son los comunicados de forma más frecuente.

2. Hipótesis.

Creemos que existen fármacos que pueden generar efectos adversos ototóxicos y que no son bien conocidos por los profesionales sanitarios. Estas reacciones adversas, y por tanto los fármacos causantes, creemos que pueden ser identificados por el sistema de farmacovigilancia, en concreto por el SEFV-H.

El análisis de las notificaciones puede permitir identificar nuevos fármacos causantes de RAM ototóxicas y conocer variables epidemiológicas y variables o factores que tengan influencia en el pronóstico y desenlace final de la RAM ototóxica.

III. OBJETIVOS.

III. OBJETIVOS.

1. Objetivo principal.

A partir de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (FEDRA® 2.0), determinar la asociación entre fármacos o grupos terapéuticos y la aparición de acúfenos, vértigos e hipoacusia.

2. Objetivos secundarios.

Para cada una de las tres RAM a estudio (acúfenos, vértigos e hipoacusia):

1. Estudiar las características de los pacientes que sufren dichas RAM: sexo, grupos de edad y edad media.
2. Analizar el perfil de las notificaciones de reacciones adversas.
3. Determinar la existencia o no de conocimiento bibliográfico previo.
4. Evaluar la gravedad de dichas reacciones adversas.
5. Estudiar el tratamiento y el desenlace que han tenido las mismas.
6. Determinar y analizar los grupos terapéuticos y principios activos mas frecuentemente implicados en la génesis de estas reacciones adversas.
7. Comparar el perfil de las notificaciones de las tres reacciones adversas a estudio acufenos, vértigo e hipoacusia.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, de las notificaciones espontáneas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) que generaron algún síntoma de ototoxicidad, englobando la hipoacusia, el vértigo y el acúfeno registradas en la base de datos FEDRA® 2.0 del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H).

La población diana de nuestro estudio ha sido toda la población española en la que haya sido notificada una RAM que contenga dichos términos seleccionados, registradas en la base de datos FEDRA® 2.0 del SEFV-H en los 33 años transcurridos desde su origen (1984) hasta 22 de noviembre de 2017, fecha en la que se cerró esta versión de FEDRA.

Las reacciones adversas son notificadas al centro regional del SEFV-H, mediante tarjeta amarilla. Todas las tarjetas amarillas son dadas de alta por el técnico responsable de dicha unidad regional y, posteriormente, se codifican en los formularios previstos por el SEFV-H para integrarse en la base de datos denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas).

Las manifestaciones clínicas de las RAM se codifican y se agrupan por órganos y sistemas utilizando la terminología MedDRA (del inglés Medical Dictionary for Regulatory Activities).

La terminología **MedDRA** es la terminología médica internacional desarrollada bajo los auspicios de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano. Anteriormente se usaban los diccionarios WHO-ART para codificar las RAM y el diccionario ICD-9-CM para codificar las indicaciones terapéuticas de los medicamentos asociados a la RAM.

La terminología MedDRA fue desarrollada como una terminología médicamente validada para utilizarse durante todo el proceso reglamentario de la declaración de una RAM. Las relaciones entre los términos en la terminología pueden clasificarse en las siguientes dos categorías:

a. Equivalencia. La relación de equivalencia agrupa términos sinónimos, o términos equivalentes, bajo los términos preferentes o PT (del inglés Preferred Terms).

b. Jerarquía. La jerarquía provee de grados o niveles de supraordenación y subordinación. El término supraordenado es un término agrupado, en sentido amplio, aplicable a cada descriptor subordinado enlazado con el mismo. Por lo tanto, los niveles jerárquicos representan enlaces verticales en la terminología.

- **Niveles de jerarquía.**

a. *Término LLT (Low Level Term).* Constituyen el nivel más bajo de la terminología. Cada término LLT está enlazado con un sólo término PT.

b. *Término PT (Preferred Term).* Es un descriptor bien diferenciado (un sólo concepto médico) para un síntoma, signo, enfermedad, diagnóstico, recomendación terapéutica, exploración complementaria, procedimiento médico o quirúrgico, y características de antecedentes médicos, sociales o familiares.

c. *Término HLT (High Level Term).* Descriptor supraordenado para los términos PT enlazados con el mismo. Es una categoría inclusiva que enlaza los términos PT con los que se relaciona según anatomía, patología, fisiología, etiología o función.

d. *Término HLTG (High Level Group Term).* Descriptor supraordenado de uno o más términos HLT relacionados según anatomía, patología, fisiología, etiología o función.

e. *Grupos SOC (System Organ Class).* Es el nivel más alto de la jerarquía que ofrece el concepto más amplio para la recuperación de datos. Los grupos SOC comprenden grupos por etiología, lugar de manifestación y propósito.

Los medicamentos implicados se ordenan según el sistema de clasificación **ATC** (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system)¹⁵⁴ de sustancias farmacéuticas para uso humano. La clasificación ATC es un sistema internacional de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos en cinco niveles con arreglo al sistema u órgano efector y al efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química de un fármaco. A cada producto o medicamento le corresponde un código ATC, y éste se especifica en la ficha técnica, que resume sus características.

La relación de causalidad entre el medicamento sospechoso y el acontecimiento adverso se establece aplicando el algoritmo de Karch-Lasagna modificado del SEFV-H, descrito en la introducción¹²⁴.

Nuestro estudio consta de una primera fase inicial exploratoria (cualitativa) y una segunda fase cuantitativa.

En esa primera fase exploratoria (cualitativa), se seleccionaron los criterios de inclusión de las notificaciones de RAM correspondientes a ototoxicidad, englobando la hipoacusia, el vértigo y el acúfeno, mediante la determinación y búsqueda del conjunto de términos de MedDRA® que mejor la definían.

Posteriormente, se llevó a cabo la búsqueda y selección, de todas las notificaciones de sospechas de RAM que contenían dichos términos seleccionados, registradas en la base de datos FEDRA® 2.0 del SEFV-H, resultando los siguientes PT: Neuronitis vestibular, laberintitis, síndrome vestibular agudo, vértigo, trastorno vestibular, nistagmus, vértigo posicional, ataxia vestibular, prueba de Romberg positiva, acúfenos, sordera de transmisión, sordera transitoria, sordera neurosensorial, sordera, hipoacusia, hipoacusia neurosensorial, sordera unilateral, sordera congénita, pérdida súbita del oído, sordera bilateral.

Como resultado de dichos datos, nos encontramos con tres bases de datos agrupadas en vértigos, hipoacusia y acúfenos. En cada una de ellas aparecían las variables del estudio:

1- Relativas al paciente:

- *Edad.*

- *Grupo de edad:* Recién nacido (hasta 27 días), lactante (desde 28 días hasta 2 meses), niño (2 años hasta 11 años), adolescente (12 años hasta 17 años), adulto (18 años hasta 65 años) y mayor de 65 años. Para poder realizar el estudio estadístico con el programa SPSS hemos tenido que fusionar los 4 primeros grupos en uno nuevo llamado pediátrico, dada la escasa notificaciones disponibles en estos grupos. No obstante, se analizaron individualmente las circunstancias y datos de dichas notificaciones por si podían arrojar información cualitativa sobre la toxicidad específica de los medicamentos en estos subgrupos de edades pediátricas.

- *Sexo.*

2- Relativas a la notificación:

- *Origen del notificador:* usuario, profesional sanitario médico, farmacéutico o profesional de enfermería.

- *Formato de notificación:* tarjeta amarilla, industria farmacéutica (se transmiten electrónicamente a una base de datos denominada Pre-FEDRA, y posteriormente los técnicos de SEVF-H mediante el proceso de validación incorporarán la información en FEDRA® 2.0) o una revisión bibliográfica llevada a cabo por los CAFV.

- *Medio que notifica:* extrahospitalario o intrahospitalario.

- *Origen en referencias bibliográficas.*

3- Relativas a las reacciones adversas:

- *Gravedad:*

La gravedad de las RAM se clasificó según los criterios de gravedad internacionales de la OMS y EMA)¹⁵⁵. Se distinguen sólo dos categorías de reacciones adversas, la “Grave” y la “No grave”:

a. La definición de “Grave” en la U.E. figura en el Real Decreto 2000/1995, pero se ha ampliado últimamente con la siguiente descripción:

- que cause la muerte del paciente,
- ponga en peligro la vida,
- produzca una discapacidad/incapacidad persistente o significativa,
- precise de ingreso hospitalario o lo prolongue,

tenga consecuencias clínicas adversas graves asociadas al uso distinto a lo estipulado en la ficha técnica/Summary of Product Characteristics (SPC), como por ejemplo usar un medicamento a dosis más altas,

- ocasione anomalías o defectos congénitos,
- enfermedad o síndrome medicamento significativos.

b. La RAM “no grave” sería aquélla que produce signos y síntomas fácilmente tolerados, generalmente de corta duración y que no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente.

- Si eran *medicamente significativas*: en relación a la importancia clínica.
- Si *precisan ingreso hospitalario*.
- Si *prolongaron hospitalización*.
- Suponen una *discapacidad o incapacidad persistente o significativa*.
- Si pusieron en *peligro la vida del paciente*.
- *Desenlace:*

- Mortal: cuando la muerte está posiblemente relacionada con la RAM.
- Recuperado con secuelas.
- Recuperado sin secuelas.

- No recuperado: en caso de anomalías congénitas irreversibles.
- En recuperación.
- Desconocido.

A efectos de comparación estadística y dado el número de casos de cada subgrupo, hemos procedido a agrupar no recuperado, recuperado con secuelas y mortal en un nuevo grupo llamado no recuperado, aunque se han analizado también de forma individualizada para estudiar si aportaban información relevante a nuestro estudio.

- *Tratamiento necesario:*
 - desconocido.
 - higiénico- dietético.
 - farmacológico.
 - quirúrgico.
 - terapia física.
 - sin tratamiento.

4- *Relativas a fármaco/s:*

- *Sospecha:*
 - Sospechoso: el medicamento fue administrado antes de la aparición de la RAM, siempre que la secuencia cronológica (medicamento-RAM) no sea incompatible con la farmacodinamia y la farmacocinética del medicamento y con la fisiopatología del cuadro clínico, según las evidencias clínicas actuales.
 - No sospechoso o concomitante: No sospechoso de producir la RAM pero que se haya tomado durante el último mes anterior al inicio de la RAM.
 - Sospechoso por interacción: dos o más fármacos explican la RAM por interacción farmacológica.

- *Evaluación de la causalidad: Algoritmo de Karch-Lasagna modificado del SEFV-H:*

a. Secuencia temporal: Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción.

1. *Compatible:* administración del fármaco antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.

2. *Compatible pero no coherente*: administración del fármaco anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico.
3. *No hay información*: no hay suficiente información para discernir la secuencia temporal.
4. *Incompatible*: según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico.
5. *RAM aparecida por retirada del fármaco*: la reacción adversa aparece como consecuencia de la retirada del fármaco. En estos casos, los ítems del algoritmo de causalidad “Retirada” y “Reexposición” se valorarán invirtiendo el sentido de la frase: la retirada se entenderá como reexposición y la reexposición como retirada tras la readministración.

b. Conocimiento previo:

1. *RAM bien conocida*: relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco. A título orientativo, se considera conocida una reacción que fuese reseñada como tal, en una de las siguientes fuentes: guías farmacotepareútics como *Martindale*, la guía *Meyler's Side Effects of Drugs*, la publicación *Side Effects of Drugs Annual*, el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Farmacéuticos, *Vademecum Internacional*, ficha técnica, prospecto, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar.
2. *RAM conocida en referencias ocasionales*: Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del fármaco.
3. *RAM desconocida*: Relación fármaco-reacción no conocida.
4. *Existe información en contra de la relación*: Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación fármaco-reacción.

c. Efecto de la retirada:

1. *RAM mejora*: el acontecimiento mejora con la retirada o reducción de la dosis del medicamento, independientemente del tratamiento y/o ha habido administración única.

2. *RAM no mejora*: la reacción no mejora con la retirada del fármaco excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles.
3. *No se retira el fármaco y la RAM no mejora*: el fármaco sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora.
4. *No se retira el fármaco y la RAM mejora*: no se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora.
5. *No hay información*: en la notificación no hay información respecto a la retirada del fármaco o de los efectos de la retirada.
6. *RAM mortal o irreversible*: el paciente fallece independientemente de la causa o bien la reacción adversa es irreversible. En este apartado se incluirán las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los fármacos durante la gestación o el periodo de lactancia.
7. *No se retira el fármaco, RAM mejora por tolerancia*: a pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia.
8. *No se retira el fármaco, RAM mejora por su tratamiento*: a pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma.

d. Efecto de la re-exposición:

1. *Positiva*: aparece la RAM: la reacción aparece de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso.
2. *Negativa*: no aparece la RAM: cuando no reaparece la reacción adversa.
3. *No hay reexposición o información suficiente*: no ha habido reexposición o la notificación no contiene información al respecto.
4. *RAM mortal o irreversible*: la reacción adversa presenta unas características irreversibles. En este apartado se incluirán los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes.
5. *Reacción previa similar con otra especialidad farmacéutica*: existió una reacción previa similar con otra especialidad distinta pero que contienen el mismo principio activo que el fármaco considerado.
6. *Reacción previa similar con otro fármaco*: existió una reacción previa similar con otro fármaco que tenga el mismo mecanismo de acción (en RAM supuestamente ligadas al mecanismo de acción), o bien sea razonable una reactividad cruzada.

e. Causas alternativas:

1. *Explicación alternativa más verosímil:* la explicación alternativa, sea una enfermedad de base u otra medicación tomada simultáneamente, es más verosímil que la relación causal con el fármaco evaluado.
2. *Explicación alternativa igual o menos verosímil:* la posible relación causal de la reacción con la enfermedad o con la medicación tomada simultáneamente, presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y fármaco.
3. *No hay información para establecerla:* no hay información suficiente para poder evaluar la relación causal entre reacción y fármaco.
4. *Hay información suficiente para descartarla:* con los datos disponibles no se encuentra una explicación alternativa.

f. Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad; por ejemplo, situación de insuficiencia renal y sobredosis relativa a un fármaco con eliminación renal.

- Solo hay dos categorías si o no.

g. Exploraciones complementarias que apoyen la relación de causalidad; como niveles de medicamento en un fluido biológico, biopsia, exploraciones radiológicas positivas, pruebas cutáneas específicas positivas.

- Solo hay dos categorías si o no.

- Esquema del algoritmo de causalidad del SEFV-H:

Campo	Categoría	Puntuación
A. Secuencia temporal		
	1 Compatible	+2
	2 Compatible pero no coherente	+1
	3 No hay información	0
	4 Incompatible	-1
	5 RAM aparecida por retirada del fármaco	-2
B. Conocimiento previo		
	1 RAM bien conocida	+2
	2 RAM conocida en referencias ocasionales	+1
	3 RAM desconocida	0
	4 Existe información en contra de la relación	-1
C. Efecto de la retirada del fármaco		
	1 La RAM mejora	+2
	2 La RAM no mejora	-2
	3 No se retira el fármaco y la RAM no mejora	+1
	4 No se retira el fármaco y la RAM mejora	-2
	5 No hay información	0
	6 RAM mortal o irreversible	0
	7 No se retira fármaco, RAM mejora por tolerancia	+1
	8 No se retira fármaco, RAM mejora por tratamiento	+1
D. Reparación de la RAM tras Reexposición al fármaco		
	1- Positiva: aparece la RAM	+3
	2 Negativa: no aparece la RAM	-1

	3 No hay reexposición o no hay información	0
	4 RAM mortal o irreversible	0
	5 y 6 Reacción previa similar con otra especialidad/otro fármaco	+1
E. Existencia de causas alternativas		
	1 Explicación alternativa más verosímil	-3
	2 Explicación alternativa igual o menos verosímil	-1
	3 No hay información para establecerla	0
	4 Hay información para descartarla	+1
F. Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad		
	si	+1
	no	0
G. Exploraciones Complementarias que apoyen la causalidad		
	si	+1
	no	0

Las categorías de probabilidad de causalidad son las siguientes según la puntuación obtenida al aplicar el algoritmo:

- Improbable: <1.
- Condicional: 1-3.
- Posible: 4-5.
- Probable: 6-7.
- Definida: ≥ 8 .

- Se ha evaluado también la imputabilidad de los grupos terapéuticos agrupando las categorías con el sistema AB0 de la EMA, que define tres categorías^{156,157}:

- *Probable (Categoría A)*: notificaciones que incluyen buenas razones y suficiente documentación para asumir una relación causal, en el sentido de plausible, concebible, probable, pero no necesariamente altamente probable. Comprende las categorías del algoritmo del SEFV-H “Definida” y “Probable”.

- *Posible (Categoría B)*: notificación que contienen suficiente información para aceptar la posibilidad de una relación causal, en el sentido de no imposible y no improbable, aunque la conexión es incierta o dudosa, por ejemplo, porque faltan datos o la evidencia es insuficiente. Sería la categoría “posible” del algoritmo del SEFV-H.

- *Condicional o dudosa (Categoría 0)*: notificaciones donde la causalidad no se puede valorar por una y otra razón, por ejemplo, por una evidencia insuficiente, por datos conflictivos o por una pobre documentación. Las categorías “improbable” y “condicional” del SEFV-H se incluirían aquí.

- Frecuencia de cada grupo terapéutico notificado según la clasificación ATC.
- Frecuencia de cada grupo terapéutico notificado según la clasificación ATC, con categoría causal definida, probable, o posible (categoría A y B de la EMA).
- Principios activos con mayor número de notificaciones como causantes de la RAM.
- Fármacos con potencial de producir la RAM con categoría causal e el algoritmo del SEFV-H definida, probable, o posible (categoría A y B de la EMA) sin asociación conocida previa.

Posteriormente se ha realizado la estadística analítica con el programa SPSS v.20 (IBM), y como nivel de significación se ha tomado un valor de $p < 0,05$.

Se ha analizado la relación entre las siguientes variables:

- Influencia según los grupos de edad y sexo. Se ha analizado utilizando prueba de Chi-Cuadrado de Pearson.
- Influencia de la edad y sexo en la aparición de eventos (acúfeno, vértigo o hipoacusia). Se ha analizado utilizando la prueba de t-Student.
- Se ha utilizado la prueba de Anova para relacionar la influencia de la edad en el desenlace de los eventos.
- Influencia de los grupos de edad en el desenlace del acúfeno. Utilizándose para ello la prueba de Chi-Cuadrado.

- Análisis de los grupos de edad y la gravedad, con Chi-Cuadrado.
- Influencia del sexo en la gravedad de los eventos, también con la prueba de Chi-Cuadrado.

V. RESULTADOS.

V. RESULTADOS.

Se registraron un total de 3397 notificaciones de pacientes con una RAM manifestada con clínica de ototoxicidad. De estas, 662 (19,84%) notificaciones incluían acúfenos, 2236 (67%) presentaron vértigo, y 439 (13,16%) hipoacusia.

A continuación, vamos a detallar los resultados para cada una de los síntomas ototóxicos.

1. Resultados sobre las notificaciones de RAM con sintomatología de vértigo.

Se registraron un total de 2236 notificaciones de pacientes con RAM ototóxica con clínica de vértigo. Algunas notificaciones no están completas en todos los ítems, especificando por tanto las cifras totales disponibles en los diferentes apartados.

1.1. Estadística descriptiva.

1.1.1. Variables relativas al paciente.

- **Sexo:** Este dato estaba especificado en 2214 notificaciones. De estos, 1592 eran mujeres (71,9 %) y 622 hombres (28,1 %).
- **Grupos de Edad:** De los 2181 pacientes que tenemos datos de la edad, el mayor porcentaje correspondía a adultos con un 63,2 %, seguido por los mayores de 65 años con un 31,9 %. El resto de grupos representan porcentajes muy bajos. Se detallan en la Figura 1.
- **Edad:** la edad media fue de 53,8 años (desviación típica 18,9) con un mínimo de 28 días y un máximo de 97 años. La mediana fue de 56 años.

DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD DE LOS PACIENTES CON VÉRTIGO

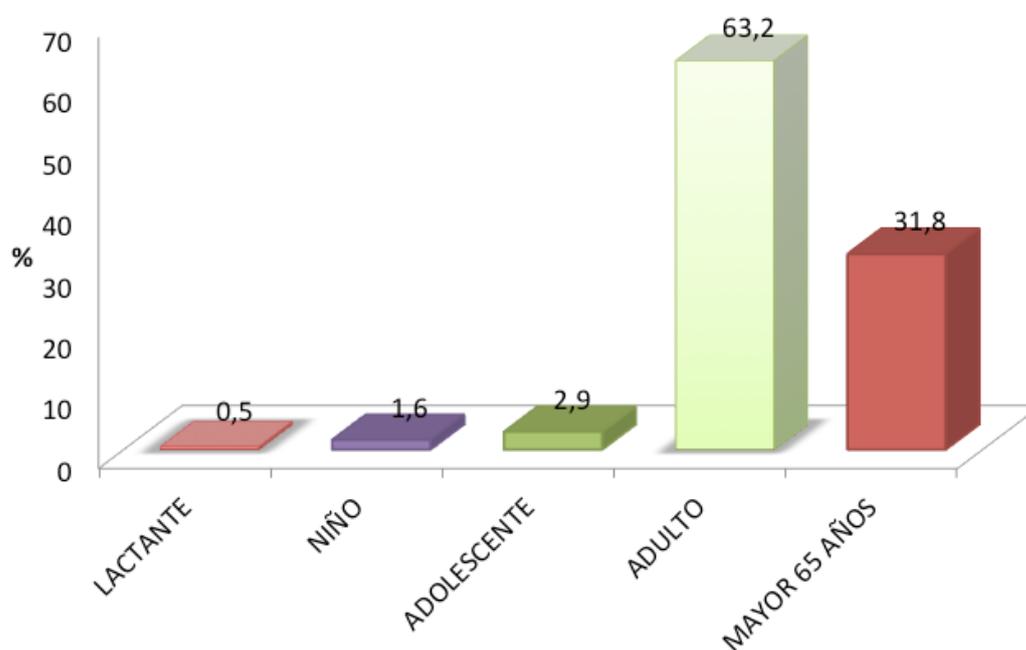


Figura 1. Distribución por grupos de edad de los pacientes con vértigo.

1.1.2. Relativas a la notificación.

Se detallan los datos de 2236 notificaciones.

- **Origen del notificador:** El personal médico fue el notificador más frecuente, con el 75,4 % (1686 notificaciones), seguido del farmacéutico 17,08% (382), usuario el 2,9 % (65), otro profesional sanitario 1,78% (40), abogado 0,09% (2) y desconocido 2,68 (60).
- **Formato de notificación:** el formato de notificación de RAM que más se utilizó fue la tarjeta amarilla con un total de 2040 notificaciones (91,2%). La industria farmacéutica notificó 188 (8,4 %), y por revisión bibliográfica 8 (0,4%).
- **Medio que notifica:** el medio extrahospitalario fue el que más notificó la RAM con 1816 (81,2 %), el intrahospitalario 284 (12,7 %). Es desconocido el medio en 136 (6,1 %).
- **Origen en referencias bibliográficas:** Del total de 2236, había referencias en la bibliografía en 46 (2 %) y no había en 2190 (98%).

1.1.3. Relativas a las reacciones adversas.

- **Gravedad:** Existen datos de 2235 notificaciones. De estas, 349 de las reacciones adversas fueron considerados como vértigos graves (15,6%) y 1886 fueron consideradas como no graves (84,4 %).

De estas 349 RAM graves:

- **Medicamento significativas:** 200 fueron medicamento significativas (57,3 %), y 149 (42,7 %) no lo fueron.
 - **Precisan ingreso hospitalario:** 124 (35,5 %) precisaron ingreso hospitalario y 225 (64,5 %) no lo precisó.
 - **Prolongan hospitalización:** 12 de ellas prolongaron la hospitalización (3,4 %) y en 337 (96,6 %) no se produjo.
 - **Suponen una discapacidad o incapacidad persistente o significativa:** Supusieron una discapacidad o incapacidad persistente o significativa 23 (6,6 %), mientras que 326 (93,4 %) no lo supuso.
 - **Ponen en peligro la vida del paciente:** Pusieron en peligro la vida 28 (8 %), mientras que en 321 (92 %) el vértigo no supuso un peligro para la vida del paciente.
 - **Mortalidad:** no supuso exitus del paciente en ningún caso.
- **Desenlace:** De las 2235 notificaciones, se recuperaron sin secuelas 1795 (80,3%), 142 (6,4 %) no se recuperaron y en recuperación se encontraban 55 (2,5%).

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DESCONOCIDO	243	10,9
EN RECUPERACION	55	2,5
NO RECUPERADO	142	6,4
RECUPERADO	1795	80,3
TOTAL	2235	100

Tabla 2. Desenlace del vértigo.

- **Tratamiento necesario:** Los tratamientos precisados para los vértigos registrados fueron en su mayoría farmacológicos (157) o higiénico-dietéticos (88). En 3 pacientes

se realizó tratamiento quirúrgico, y 1 terapia física. No hubo tratamiento necesario en 9 y el tratamiento fue desconocido en 1976, que es un porcentaje altísimo (88,4%).

	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
DESCONOCIDO	1976	88,4
HIGIENICO-DIETETICO	88	3,9
FARMACOLOGICO	157	7
QUIRURGICO	3	0,1
TRANSFUSION	1	0,1
TERAPIA FISICA	1	0,1
SIN TRATAMIENTO	9	0,4
TOTAL	2235	100

Tabla 3. Tratamiento de la RAM.

1.1.4. Relativas a fármacos.

- **Sospecha:** Se notificaron un total de 3091 fármacos como posibles causantes de la RAM, de los cuales 2979 (96,4 %) fueron sospechosos y 112 (3,6 %) generaron el vértigo por una interacción medicamentosa.

- **Evaluación de la causalidad con el Algoritmo del SEFV-H o algoritmo de Karch-Lasagna modificado.**

A continuación, se detalla la evaluación de los diferentes apartados del algoritmo del SEFV-H. Solo se han incluido los fármacos evaluados en todas las categorías del algoritmo, teniendo un total de 3005 fármacos evaluados.

A. Secuencia temporal:

De los 3005 registrados, en 2959 (98,5 %) la ingesta del fármaco previa a la aparición del vértigo era compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.

En 20 (0,7 %), la ingesta del fármaco era anterior a la aparición del vértigo, pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. En

1 era incompatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa. No había información en 13 (0,4 %), y en 12 (0,4 %) el vértigo ocurre con la retirada del fármaco.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
COMPATIBLE	2959	98,5
COMPATIBLE, NO COHERENTE	20	0,7
NO HAY INFORMACION	13	0,4
INCOMPATIBLE	1	0,0
POR RETIRADA	12	0,4
TOTAL	3005	100

Tabla 4. Secuencia temporal.

B. Conocimiento previo:

De los 3005 fármacos registrados, la relación causal era conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso en 2334 (77,7 %).

La relación fármaco-reacción no era conocida en 451 (15%) y la relación fármaco-reacción era conocida ocasional en 220 (7,3 %).

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
BIEN CONOCIDA	2334	77,7
CONOCIDA OCASIONAL	220	7,3
DESCONOCIDA	451	15
TOTAL	3005	100

Tabla 5. Conocimiento previo.

C. Efecto de la retirada:

De los 3005, el vértigo mejoró con la retirada del fármaco en 2307 (76,8 %).

El vértigo no mejoró con la retirada del fármaco: 66 (2,2 %).

El fármaco sospechoso no había sido retirado y la reacción tampoco mejoró: 39 (1,3 %).

No se había retirado la medicación y sin embargo la reacción mejoró: 56 (1,9%). En la tarjeta amarilla no había información al respecto: 512 (17 %).

El desenlace de la reacción fue mortal o bien el efecto indeseable aparecido era irreversible: 12 (0,4 %).

A pesar de no retirar la medicación, el vértigo mejoró debido a la aparición de tolerancia: 3 (0,1%).

A pesar de no retirar la medicación, el vértigo mejoró debido al tratamiento de este: 10 (0,3 %). Tabla 6.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
MEJORA	2307	76,8
NO MEJORA	66	2,2
NO RETIRADA NO MEJORÍA	39	1,3
NO RETIRADA SI MEJORÍA	56	1,9
NO INFORMACIÓN	512	17,0
MORTAL/IRREVERSIBLE	12	0,4
NO RETIRADA, MEJORA POR TOLERANCIA	3	0,1
NO RETIRADA MEJORA POR TRATAMIENTO	10	0,3
TOTAL	3005	100

Tabla 6. Efecto de la retirada del fármaco.

D. Efecto de la reexposición:

De las 3005 notificaciones, la reexposición fue positiva, es decir, el vértigo apareció de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso: 167 (5,6%).

Fue negativa, es decir, no aparece el vértigo tras la administración del medicamento sospechoso: 16 (0,5%).

No ha habido reexposición o la notificación no contiene información al respecto: 2811 (93,5 %). El vértigo fue irreversible o causó secuelas permanentes: 7 (0,2%).

Existió una reacción previa similar con otra especialidad distinta pero que contienen el mismo principio activo que el fármaco considerado en una notificación.

Existió una reacción previa similar con otro fármaco que tenía el mismo mecanismo de acción, o bien sea razonable una reactividad cruzada en 3 (0,1 %).

	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
POSITIVA	167	5,6
NEGATIVA	16	0,5
NO REEXPOSICIÓN/INFORMACIÓN INSUFICIENTE	2811	93,5
MORTAL / IRREVERSIBLE / SECUELAS / MALFORMACIONES	7	0,2
PREVIA CON OTRA ESPECIALIDAD	1	0,0
PREVIA CON OTRO FARMACO	3	0,1
TOTAL	3005	100

Tabla 7. Efecto de la reexposición.

E. Causas alternativas:

De los 3005, la explicación alternativa, sea una enfermedad de base u otra medicación tomada simultáneamente, era más verosímil que la relación causal con el fármaco evaluado: 36 (1,2 %).

La posible relación causal de la reacción con la enfermedad o con la medicación tomada simultáneamente, presentó una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre vértigo y fármaco: 342 (11,4 %).

No había información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pudiera sospechar: 631 (21 %).

Con los datos disponibles no se encontró una explicación alternativa en 1996 (66,4 %).

	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
ALTERNATIVA MAS VEROSIMIL	36	1,2
IGUAL O MENOS VEROSIMIL	342	11,4
NO HAY INFORMACIÓN	631	21,0
INFORMACIÓN PARA DESCARTAR	1996	66,4
TOTAL	3005	100

Tabla 8. Causas alternativas.

Los apartados “Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad” y “Exploraciones complementarias que apoyan la causalidad” fueron negativos en las notificaciones.

- Resultado de la evaluación de la causalidad según el Algoritmo de Karch-Lasagna Modificado.

Existe un total de 3078 fármacos clasificados en categorías de causalidad. 17 fármacos notificados no estaban evaluados en categoría causal.

De los 3078 fármacos, la asociación causal entre el medicamento sospechoso y la aparición de una RAM fue

- No relacionada o improbable en 88 (2,9%);
- Condicional en 361 casos (11,7%);
- Posible en 761 (24,7%);
- Probable en 1699 (55,2);
- Definida en 169 (5,5%).

Agrupándolos en las categorías de causalidad del algoritmo AB0 de la EMA, sería así la distribución:

- Categoría 0: 449 (14,6%).
- Categoría B: 761 (24,7%).
- Categoría A: 1868 (60,7%).

RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD SEGÚN EL ALGORITMO DE KARCH-LASAGNA MODIFICADO

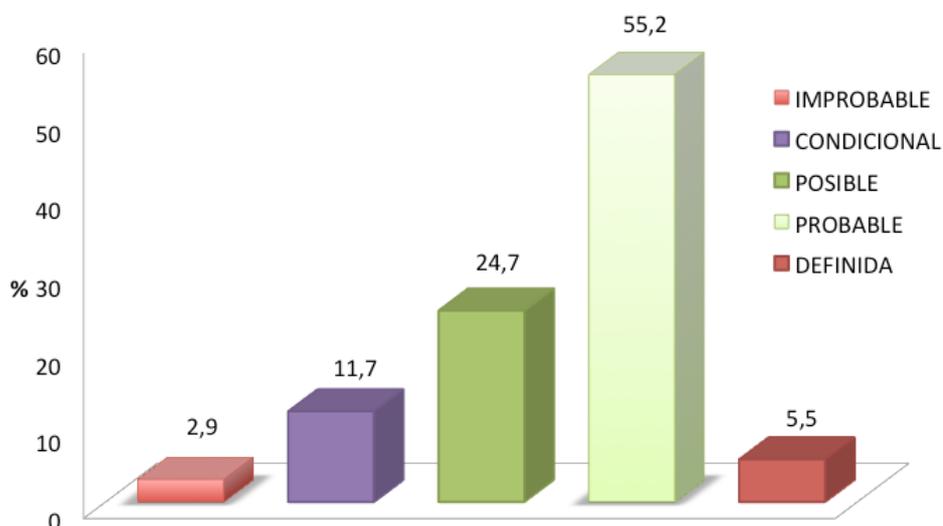


Figura 2. Resultado de la evaluación de la causalidad según el algoritmo de Karch-Lasagna modificado.

- Frecuencia de cada grupo terapéutico notificado según la clasificación ATC.

A continuación, se describe la distribución de los 3091 fármacos notificados, según la clasificación ATC.

Los fármacos pertenecientes al grupo terapéutico N (sistema nervioso) fueron los que registraron un mayor número de notificaciones (24%), seguidos por los pertenecientes al grupo terapéutico J (terapia antiinfecciosa, uso sistémico) con el 21,8%. El tercer grupo más frecuente fue el M (aparato locomotor) con un 13,8%.

En la tabla 9 aparecen los grupos terapéuticos notificados con su frecuencia de aparición y el porcentaje.

GRUPO TERAPEUTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
A-Aparato digestivo y metabolismo	257	8,3
B- Sangre y órganos hematopoyéticos	53	1,7
C- Aparato Cardiovascular	373	12,1
D-Terapia dermatológica	12	0,4
G- Terapia Genitourinaria	89	2,9
H-Hormonas	39	1,3
J- Terapia Antiinfecciosa. Uso sistémico.	673	21,8
L- Terapia Antineoplásica y agentes inmunomoduladores	87	2,8
M-Aparato locomotor	427	13,8
N- Sistema nervioso	741	24,0
P- Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	63	2,0
R- Aparato respiratorio	218	7,1
S- Organos de los sentidos	34	1,1
V- Varios	24	0,8
X- Alimentos y dietéticos	1	0,0
TOTAL	3091	100

Tabla 9. Grupos terapéuticos notificados.

- Frecuencia de cada grupo terapéutico notificado según la clasificación ATC valorando las categorías de causalidad definida, probable y posible.

Si seleccionamos aquellos fármacos con una causalidad definida, probable y posible según el algoritmo del SEFV-H, la distribución por grupos farmacológicos es la siguiente:

GRUPO TERAPEUTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
A-Aparato digestivo y metabolismo	205	7,8
B- Sangre y órganos hematopoyéticos	43	1,6
C- Aparato Cardiovascular	340	12,9
D-Terapia dermatológica	11	0,4
G- Terapia Genitourinaria	75	2,9
H-Hormonas	33	1,3
J- Terapia Antiinfecciosa. Uso sistémico.	523	19,9
L- Terapia Antineoplásica y agentes inmunomoduladores	57	2,2
M-Aparato locomotor	394	15
N- Sistema nervioso	654	24,9
P- Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	59	2,2
R- Aparato respiratorio	191	7,3
S- Organos de los sentidos	24	0,9
V- Varios	20	0,8
TOTAL	2629	100

Tabla 10. Fármacos imputables para la RAM vértigos.

En la tabla 10 podemos observar, que el grupo de fármacos con más frecuencia imputados en la reacción adversa de vértigo, son los pertenecientes al grupo N, sistema nervioso, de la clasificación ATC, con un 24,9 %, seguidos de los pertenecientes al grupo J, Terapia Antiinfecciosa, uso sistémico, con un 19,9% y M, aparato locomotor con el 15%.

Como se puede apreciar, las categorías más frecuentes siguen siendo las mismas limitando la selección a las categorías de causalidad de Definida, Probable y Posible.

- Principios activos notificados.

Los principios activos notificados como causantes de la RAM más frecuentes han sido los siguientes:

PRINCIPIOS ACTIVOS	FRECUENCIA
Tramadol	86
Tramadol con paracetamol	44
Indometacina	48
Amoxicilina / acido clavulanico	45
Diclofenaco	42
Moxifloxacino	40
Ciprofloxacino	38
Papilomavirus (6,11,16,18)	36
Carbamazepina	35
Pregabalina	35
Minociclina hidrocloreuro	31
Proguanil	30
Tetrazepam	26
Paracetamol (combinaciones)	25
Omeprazol	24
Aceclofenaco	23
Multivitamínicos con otros minerales	22
Vitamina B1 en combinación con vitamina B6 y/o vitamina B12	22
Meloxicam	21
Enalapril	20
Azitromicina	18
Dexketoprofeno trometamol	18
Nifedipino	17
Gabapentina	17
Piroxicam	17
Gemfibrocilo	16

Vacuna Meningococo B	16
Ibuprofeno	16
Naproxeno	16
Penicilinas asociadas a mucolítico y/o expectorante	16
Etoricoxib	15
Paroxetina	15
Bupropion	15

Tabla 11. Principios activos más frecuentemente imputados para el vértigo.

- Fármacos con causalidad definida, probable y posible, sin asociación conocida con vértigos.

Se registraron un total de 264 fármacos sin asociación conocida con el vértigo. Se exponen en la siguiente tabla los principios con mayor frecuencia.

PRINCIPIOS ACTIVOS	FRECUENCIA
Multivitaminicos combinaciones (Rochevit)	21
Vitamina B1 en combinación con vitamina B6 y/o vitamina B12 (Hidroxil)	15
Vacuna Meningococo B (Bexero)	12
Papilomavirus (6, 11,16,18) (Gardasil)	12
Amoxicilina – Acido clavulanico	10
Virus gripe fraccionado	6
Combinaciones de derivados imidazólicos (Blastoestimulina)	5
Multienzimas asociados a otras sustancias (pancreatina / Dimeticona)	4
Meloxicam	4
Combinaciones con corticoides y vitaminas (Inzitan)	4
Imipenem y Cilastina (Tienam)	4
Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por	3

ácidos (Lansoprazol, Pantoprazol)	
Omeprazol	3
Cefuroxima	3
Influenza, antígeno purificado (virus gripe A, B)	3
Tramadol	3
Paracetamol	3
Extractos alérgicos	3

Tabla 12. Fármacos imputables para el vértigo y desconocidos.

2. Estadística analítica.

- Influencia según los grupos de edad y sexo:

Se observa que los vértigos, en las notificaciones registradas, son más frecuentes en mujeres conforme aumenta la edad. En la mayoría de los grupos de edad, son más frecuentes en mujeres, siendo estadísticamente significativo (χ^2 de 15,03 y $p=0,005$), y siendo el grupo mujeres adultas el más frecuente.

EDAD GRUPO	SEXO				TOTAL	
	FEMENINO		MASCULINO			
LACTANTE	6	60%	4	40%	10	
NIÑO	17	48,6%	18	51,4%	35	100%
ADOLESCENTE	42	66,7%	21	33,3%	63	100%
ADULTO	1013	74%	356	26%	1369	100%
> 65 AÑOS	484	70,1%	206	29,9%	690	100%
TOTAL	1562	72,1%	605	27,9%	2167	100%

Tabla 13. Influencia de los grupos de edad y sexo.

Hemos agrupado tal y como explicamos, en grupos de edad pediátrico, adulto y >65 años (tabla 27), y hemos obtenido una mayor potencia estadística (χ^2 de 11,373 y $p=0,003$), que son más frecuentes los vértigos en mujeres que en hombres en todos los grupos de edad, siendo el grupo adulto el más frecuente.

EDAD GRUPO	SEXO				TOTAL	
	FEMENINO		MASCULINO			
PEDIATRICO	65	60,2%	43	39,8%	108	100%
ADULTO	1013	74%	356	26%	1369	100%
> 65 AÑOS	484	70,1%	206	29,9%	690	100%
TOTAL	1562	72,1%	605	27,9%	2167	100%

Tabla 14. Influencia de los grupos de edad y sexo.

- Influencia de la edad en la aparición de vértigos según el sexo.

Analizando si influye la edad en la aparición de vértigos como RAM según el sexo, no se ha encontrado que exista diferencia estadísticamente significativa, con una $p = 0,624$ y $t = -0,490$.

	SEXO	N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
EDAD NUM.	FEMENINO	1548	53	19,07
	MASCULINO	602	53,5	20,41

Tabla 15. Influencia edad/sexo en la aparición del vértigo

-Influencia de la edad en el desenlace de los vértigos.

Se ha analizado si la recuperación o secuelas eran mayores según la edad, mediante la prueba de ANOVA, encontrándose que no existía diferencia estadísticamente significativa, con una $p > 0,05$ y $F=2,201$. Tabla 16.

DESENLACE / EDAD	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	N
RECUPERADO	53,25	19,25	1746
EN RECUPERACIÓN	57,22	18,89	53
NO RECUPERADO	50,8	20,16	135
TOTAL	53,19	19,32	1934

Tabla 16. Influencia edad en desenlace vértigo.

- Influencia de los grupos de edad en el desenlace de los vértigos:

Para analizar si los grupos de edad influyen en el desenlace de la RAM, se ha realizado la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson obteniéndose un valor de 0,75 y $p > 0,05$, por tanto, no existe diferencia significativa entre un grupo de edad y el desenlace.

		DESENLACE			TOTAL
		RECUPERADO	EN RECUPERACIÓN	NO RECUPERADO	
EDAD	PEDIATRICO	79 89,8%	2 2,3%	7 8%	88 100%
	ADULTO	1120 90,2%	33 2,7%	89 7,2%	1242 100%
	> 65 AÑOS	557 90,4%	19 3,1%	40 6,5%	616 100%
TOTAL		557 90,4%	19 3,1%	136 7%	1946 100%

Tabla 17. Influencia de los grupos de edad en el desenlace de los vértigos.

- Análisis de la influencia de los grupos de edad en la gravedad de los vértigos:

Se observa que cuando aparece un vértigo es más grave en un niño que en un adulto y es estadísticamente significativo ya que se obtiene una Chi - Cuadrado de 23,042 y $p < 0,001$.

		GRAVEDAD ACÚFENO		TOTAL
		NO	SI	
GRUPO DE EDAD	PEDIATRICO	75 69,4%	33 30,6%	108 100%
	ADULTO	1165 84,5%	214 15,5%	1379 100%
	> 65 AÑOS	606 87,3%	88 12,7%	694 100%
TOTAL		1846 84,6%	335 15,4%	2181 100%

Tabla 18. Influencia de los grupos de edad en la gravedad de los vértigos.

- Influencia del sexo en la gravedad de los vértigos.

El porcentaje de vértigos graves es mayor en hombres que en mujeres, pero no existe una diferencia estadísticamente significativa ($\chi^2 = 2,65$ y $p = 0,104$).

		GRAVEDAD ACÚFENO		TOTAL
		NO	SÍ	
SEXO	FEMENINO	1355 85,1%	237 14,9%	1592 100%
	MASCULINO	512 82,3%	110 17,7%	622 100%
TOTAL		1867 84,3%	347 15,7%	2214 100%

Tabla 19. Influencia del sexo en la gravedad de los vértigos.

2. Resultados sobre las notificaciones de RAM con sintomatología de hipoacusia.

Se registraron datos de 439 notificaciones, aunque algunos ítems no están completos en todas las notificaciones.

2.1. Estadística descriptiva.

2.1.1 Variables relativas al paciente.

- **Sexo:** Del total de 425 pacientes registrados en la distribución por sexos, sufrieron como reacción adversa hipoacusia, 252 mujeres (59,3 %) y 173 hombres (40,7 %).
- **Grupos de Edad:** De los 407 pacientes que tenemos registro según el factor edad, el mayor porcentaje correspondía a adultos con un 57,5 %, seguido por los mayores de 65 años con un 32,2 %. El resto de grupos se encontraban en rangos mucho más alejados.
- **Edad:** la edad media fue de 52,1 años (desviación típica 21,4) con un mínimo de 3 meses y un máximo de 96 años. La mediana fue de 55 años.

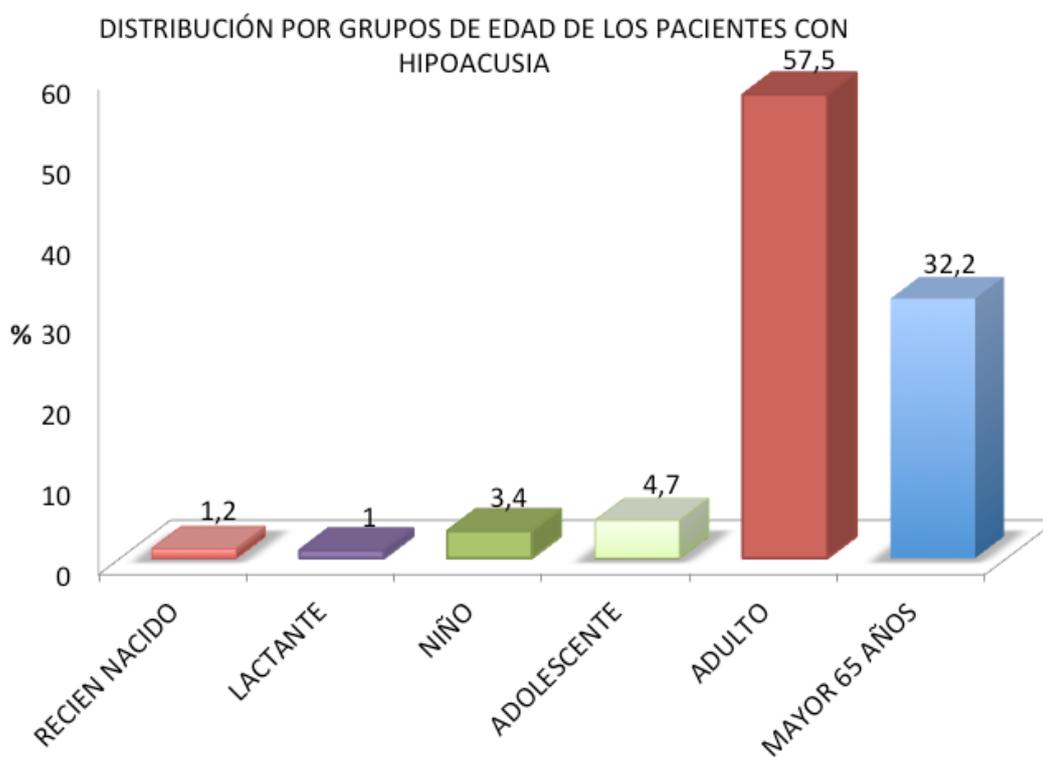


Figura 3. Distribución por grupos de edad de los pacientes con hipoacusia.

2.1.2 Variables Relativas a la notificación.

- **Origen del notificador:** el médico fue el profesional que notificó el 58,7 % (258), seguido del farmacéutico con el 19,6% (86), el usuario el 10,8 % (47), otro profesional sanitario 6,4% (28), abogado 1,1% (5) y desconocido 3,4% (15).
- **Formato de notificación:** el formato de notificación de RAM que más se utilizó fue la tarjeta amarilla con un 64 % (281). La industria farmacéutica notificó el 35,8 % (157) y revisión bibliográfica el 0,2 % (1).
- **Medio que notifica:** el medio extrahospitalario y el intrahospitalario presentan porcentajes de notificaciones muy similares con el 38% (167) y el 37% (162) respectivamente. Fue desconocido en el 25% (110).
- **Origen en referencias bibliográficas:** había referencias a la bibliografía en 19 (4,3%) y no había en 420 (95,7 %).

2.1.3 Relativas a las reacciones adversas.

- **Gravedad:** Existe detalle en este apartado de 438 notificaciones. 254 de las reacciones adversas fueron considerados como hipoacusias graves (58%) y 184 fueron consideradas como no graves (42 %).
 - **Medicamento significativas:** 173 eran medicamento significativas (68,1%), y 81 (31,9 %) no lo eran.
 - **Precisan ingreso hospitalario:** 40 (15,7 %) precisaron ingreso hospitalario y 214 (84,3 %) no.
 - **Prolongan hospitalización:** Se prolongaron la hospitalización en 12 (4,7 %) y en 242 (95,3 %) no.
 - **Suponen una discapacidad o incapacidad persistente o significativa:** De las 254 registradas, supusieron una discapacidad o incapacidad persistente o significativa 41 (16,1 %), mientras que 213 (83,9 %) no lo supuso.
 - **Ponen en peligro la vida del paciente:** De las 254 registradas, pusieron en peligro la vida 17 (6,7 %), mientras que en 237 (93,3 %) la hipoacusia no supuso un peligro para la vida del paciente.
 - **Mortalidad:** ninguna produjo mortalidad.
- **Desenlace:** De las 438 notificaciones, se recuperaron sin secuelas 159 (36,3 %), 154 (35,2 %) no se recuperaron y en recuperación se encontraban 27 (6,2 %).

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DESCONOCIDO	98	22,4
EN RECUPERACION	27	6,2
NO RECUPERADO	154	35,2
RECUPERADO	159	36,3
TOTAL	438	100

Tabla 20. Desenlace de la hipoacusia.

- **Tratamiento necesario:** En este apartado se disponen datos de 324 notificaciones. En su mayoría el tratamiento fue farmacológicos (47) o higiénico-dietéticos (9). En 3 pacientes se realizó tratamiento quirúrgico y terapia física en 3. En 257 fue desconocido, siendo un porcentaje muy alto.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
DESCONOCIDO	257	79,3
HIGIENICO-DIETETICO	9	2,8
FARMACOLOGICO	47	14,5
QUIRURGICO	3	0,9
TRANSFUSION	1	0,3
TERAPIA FISICA	3	0,9
SIN TRATAMIENTO	4	1,2
TOTAL	324	100

Tabla 21. Tratamiento de la RAM.

2.1.4 Relativas a fármacos.

- **Sospecha:** se notificaron un total de 866 fármacos. De estos, 841 (97,1 %) fueron sospechosos y 25 (2,9 %) generaron hipoacusia por una interacción medicamentosa.

- Evaluación de la causalidad con el Algoritmo del SEFV-H o algoritmo de Karch-Lasagna modificado.

Se obtuvieron datos de la evaluación de causalidad de un total de 777 fármacos notificados. A continuación, detallamos los diferentes apartados:

A. Secuencia temporal.

De los 777 fármacos registrados, en 750 (96,5 %) la ingesta del fármaco previa a la aparición de la hipoacusia era compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.

En 15 (1,9 %), la ingesta del fármaco era anterior a la aparición de la hipoacusia pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico.

No había información en 9 (1,2 %), en 1 (0,1 %) la hipoacusia ocurre con la retirada del fármaco, y en 2 (0,3%) era incompatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
COMPATIBLE	750	96,5
COMPATIBLE NO COHERENTE	15	1,9
NO HAY INFORMACION	9	1,2
INCOMPATIBLE	2	0,3
POR RETIRADA	1	0,1
TOTAL	777	100

Tabla 22. Secuencia temporal.

B. Conocimiento previo:

La relación causal era conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso en 370 (47,6 %).

La relación fármaco-reacción no era conocida en 306 (39,4 %); era conocida ocasional en 100 (12,9 %). En 1 paciente (0,1%) habría información en contra de que la hipoacusia se haya producido por este fármaco.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
BIEN CONOCIDA	370	47,6
CONOCIDA OCASIONAL	100	12,9
DESCONOCIDA	306	39,4
INFORMACIÓN EN CONTRA	1	0,1
TOTAL	777	100

Tabla 23. Conocimiento previo.

C. Efecto de la retirada.

De las 777, la hipoacusia mejoró con la retirada del fármaco en 310 (39,9 %).

La hipoacusia no mejoró con la retirada del fármaco: 125 (16,1 %).

El fármaco sospechoso no había sido retirado y la reacción tampoco mejoró en 40 (5,1 %).

No se había retirado la medicación y sin embargo la reacción mejoró en 14 (1,8 %).

En la tarjeta amarilla no había información al respecto: 221 (28,4 %).

El desenlace de la reacción fue mortal o bien el efecto indeseable aparecido era irreversible: 66 (8,5 %).

A pesar de no retirar la medicación, la hipoacusia mejoró debido al tratamiento de este: 1 (0,1 %).

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MEJORA	310	39,9
NO MEJORA	125	16,1
NO RETIRADA NO MEJORÍA	40	5,1
NO RETIRADA SI MEJORÍA	14	1,8
NO INFORMACIÓN	221	28,4
MORTAL/IRREVERSIBLE	66	8,5
NO RETIRADA MEJORA POR TRATAMIENTO	1	0,1
TOTAL	777	100

Tabla 24. Efecto de la retirada del fármaco.

D. Efecto de la reexposición:

De los 777, la reexposición fue positiva, es decir, la hipoacusia apareció de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso en 18 (2,3 %).

Fue negativa, es decir, no aparece la hipoacusia tras la administración del medicamento sospechoso en 5 (0,6 %).

No ha habido reexposición o la notificación no contiene información al respecto: 706 (90,9%). La hipoacusia fue irreversible o causó secuelas permanentes: 48 (6,2 %).

Tabla 25.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
POSITIVA	18	2,3
NEGATIVA	5	0,6
NO REEXPOSICIÓN/INFORMACIÓN INSUFICIENTE	706	90,9
MORTAL/IRREVERSIBLE/SECUELAS/	48	6,2
TOTAL	777	100

Tabla 25. Efecto de la reexposición.

E. Causas alternativas.

De las 777, la explicación alternativa, sea una enfermedad de base u otra medicación tomada simultáneamente, era más verosímil que la relación causal con el fármaco evaluado: 81 (10,4 %).

La posible relación causal de la reacción con la enfermedad o con la medicación tomada simultáneamente, presentó una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre hipoacusia y fármaco: 158 (20,3 %).

No había información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pudiera sospechar: 245 (31,5 %).

Con los datos disponibles no se encontró una explicación alternativa: 293 (37,7%).

		FRECUENCIA	PORCENTAJE %
ALTERNATIVA MAS VEROSIMIL		81	10,4
IGUAL O MENOS VEROSIMIL		158	20,3
NO HAY INFORMACIÓN		245	31,5
INFORMACIÓN PARA DESCARTAR		293	37,7
TOTAL		777	100

Tabla 26. Causas alternativas.

Los apartados “Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad” y “Exploraciones complementarias que apoyan la causalidad” fueron negativos en las notificaciones.

- Resultado de la evaluación de la causalidad según el Algoritmo de Karch-Lasagna Modificado.

Los resultados obtenidos en la evaluación de la causalidad según el algoritmo de Karch-Lasagna estaban especificados en 832 fármacos notificados:

- No relacionada o Improbable: 178 (21,4%)
- Condicional: 251 (30,2%)
- Posible: 196 (23,6%)
- Probable: 183 (22 %)
- Definida: 24 (2,9 %)

Agrupándolos en las categorías de causalidad del algoritmo AB0 de la EMA, sería así la distribución:

- Categoría 0: 178 (21,4%)
- Categoría B: 196 (23,6%)
- Categoría A: 207(24,9%).

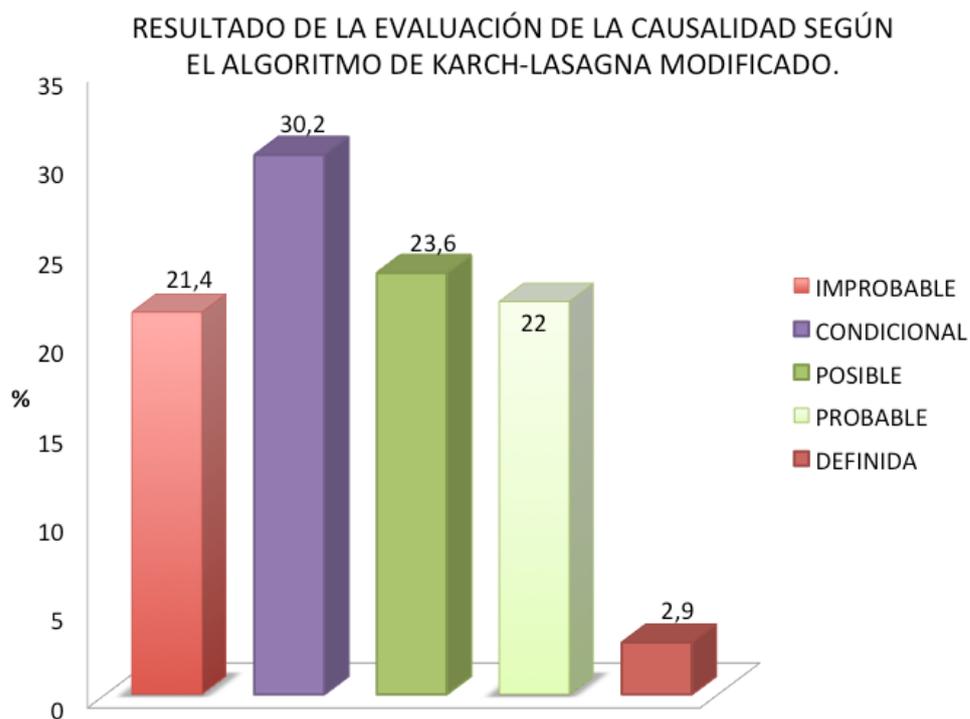


Figura 4. Resultado de la evaluación de la causalidad según el algoritmo de Karch-Lasagna modificado.

- Frecuencia de cada grupo terapéutico notificado según la clasificación ATC:

Los fármacos pertenecientes al grupo terapéutico J (terapia antiinfecciosa uso sistémico), fueron los que registraron un mayor número de notificaciones, seguidos por los pertenecientes al grupo terapéutico L (terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores). En la tabla 27 aparecen los grupos terapéuticos notificados con su frecuencia de aparición y el porcentaje.

GRUPO TERAPEUTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
A-Aparato digestivo y metabolismo	48	5,5
B- Sangre y órganos hematopoyéticos	17	2,0
C- Aparato Cardiovascular	60	6,9
D-Terapia dermatológica	12	1,4
G- Terapia Genitourinaria	31	3,6
H-Hormonas	10	1,2
J- Terapia Antiinfecciosa. Uso sistémico.	377	43,5
L- Terapia Antineoplásica y agentes inmunomoduladores	117	13,5
M-Aparato locomotor	40	4,6
N- Sistema nervioso	66	7,6
P- Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	28	3,2
R- Aparato respiratorio	18	2,1
S- Organos de los sentidos	32	3,7
V- Varios	10	1,2
TOTAL	866	100

Tabla 27. Grupos terapéuticos notificados.

- Frecuencia de cada grupo terapéutico notificado según la clasificación ATC valorando las categorías de causalidad definida, probable y posible.

Si seleccionamos aquellos fármacos con una causalidad definida, probable y posible según el algoritmo del SEFV-H, la distribución por grupos farmacológicos es la siguiente:

GRUPO TERAPEUTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
A-Aparato digestivo y metabolismo	27	6,7
B- Sangre y órganos hematopoyéticos	8	2
C- Aparato Cardiovascular	34	8,4
D-Terapia dermatológica	10	2,5
G- Terapia Genitourinaria	7	1,7
H-Hormonas	2	0,5
J- Terapia Antiinfecciosa. Uso sistémico.	169	41,9
L- Terapia Antineoplásica y agentes inmunomoduladores	51	12,7
M-Aparato locomotor	22	5,5
N- Sistema nervioso	35	8,7
P-Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	19	4,7
R- Aparato respiratorio	4	1
S- Organos de los sentidos	10	2,5
V- Varios	5	1,2
TOTAL	403	100

Tabla 28. Fármacos imputables para la hipoacusia

En la tabla 28 podemos observar, que el grupo de fármacos con más frecuencia imputados en la reacción adversa de hipoacusia, son los pertenecientes a la terapia antiinfecciosa (J de la clasificación ATC), con un 41,9 %, seguidos igualmente por el grupo L- Terapia Antineoplásica y agentes inmunomoduladores, con el 12,7%.

- Principios activos más frecuentes en las notificaciones.

Vamos a detallar ahora los principios activos más frecuentemente imputados para la hipoacusia en la tabla 29.

PRINCIPIOS ACTIVOS	FRECUENCIA
Eritromicina	51
Vitaminas complejo B	18
Furosemina	13
Acido acetilsalicílico	12
Amikacina	11
Quinina	11
Cisplatino	10
Gentamicina	9
Vancomicina	9
Virus gripe fraccionado	9
Otocerum	9
Virus vivo atenuado sarampión combinado con la vacuna contra la parotiditis y rubeola	7
Neumococo, antígenos conjugado constituido por polisacáridos purificados	7
Azitromicina	7
Adalimumab	6
Isotretinoína	5
Claritromicina	5
Ciprofloxacino	5
Pertusis, antígeno purificado combinación con toxoides	5

Tabla 29. Principios activos mas frecuentemente imputados para la hipoacusia.

- Fármacos con causalidad definida, probable y posible, sin asociación conocida con vértigos.

De los 70 fármacos resultantes, vamos a exponer los más frecuentes en la siguiente tabla 30:

PRINCIPIOS ACTIVOS	FRECUENCIA
Vitaminas del complejo B	18
Vacuna virus gripe fraccionado	9
Neumococo, antígenos conjugado constituido Por polisacáridos purificados	7
Bupropion	3
Cefuroxima	2
Ribavirina	2
Propacetamol hidrocloreuro (pro-eferalgan 1 gr)	2
Pantoprazol	1
Ondansetron	1
Dexlenfluramina	1
Ciproheptadina	1
Dronedarona	1
Verapamilo	1
Atorvastatina	1
Metilprednisolona	1
Cabergolina	1
Tamsulosina	1
Cefuroxima	1
Fosfomicina	1
Itraconazol	1
Doxorubicina	1
Leflunomida	1
Infliximab	1
Adalimumab	1
Tenoxicam	1
Propacetamol	1
Sumatriptan	1
Fenitoina	1
Carbamazepina	1
Vareniclina	1
Betahistina	1

Proguanil combinaciones	1
Mometasona	1
Ambroxol	1
Norfloxacino	1

Tabla 30. Fármacos imputables para la hipoacusia y desconocidos.

2. Estadística analítica.

- Influencia según los grupos de edad y sexo.

Se observa, en las notificaciones analizadas, una tendencia que conforme aumenta la edad, existe más riesgo de presentar hipoacusia por fármacos en mujeres, pero no es estadísticamente significativa, con una χ^2 de 0,39 y $p = 0,99$.

EDAD GRUPO	SEXO				TOTAL	
	FEMENINO		MASCULINO			
RECIEN NACIDO	1	50%	1	50%	2	100%
LACTANTE	1	50%	1	50%	2	100%
NIÑO	9	64,3%	5	35,7%	14	100%
ADOLESCENTE	12	63,2%	7	36,8%	19	100%
ADULTO	137	59,3%	94	40,7%	231	100%
> 65 AÑOS	77	59,2%	53	40,8%	130	100%
TOTAL	237	59,5%	161	40,5%	398	100%

Tabla 31. Influencia de los grupos de edad y sexo.

Al realizar el análisis según los grupos de edad, pediátrico, adulto y >65 años (tabla 32), se aprecia que la hipoacusia por fármacos es más frecuente en mujeres que

en hombres en todos los grupos de edad, destacando en el grupo pediátrico, pero no es estadísticamente significativa la diferencia. χ^2 de 0,116 y $p = 0,944$.

		SEXO		TOTAL
		FEMENINO	MASCULINO	
EDAD	PEDIATRICO	23	14	37
		62,2%	37,8%	100%
	ADULTO	137	94	231
		59,3%	40,7%	100%
>65 AÑOS		77	53	130
		59,2%	40,8%	100%
TOTAL		237	161	398
		59,5%	40,5%	100%

Tabla 32. Influencia de los grupos de edad y sexo.

- Influencia de la edad en la aparición de hipoacusia según el sexo.

Se obtiene que las mujeres presentan la RAM con generación de hipoacusia a una edad ligeramente mayor que los hombres, no siendo estadísticamente significativa la diferencia con una $p = 4,43$ y $t = 0,767$. Tabla 33.

	SEXO	N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MEDIA DE ERROR ESTÁNDAR
EDAD NUM.	FEMENINO	231	52,9	21,7	1,4
	MASCULINO	159	51,2	20,9	1,7

Tabla 33. Influencia edad/sexo en la aparición de la hipoacusia.

- Influencia de la edad en el desenlace de la hipoacusia.

Se ha analizado si la recuperación o secuelas eran mayores según la edad, mediante la prueba de ANOVA, encontrándose que, los pacientes que se recuperan

tienen mayor edad, pero sin que la diferencia sea estadísticamente significativa, con una $p > 0,05$ y $F = 0,562$. Tabla 34.

EDAD			
DESENLACE	MEDIA	N	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
RECUPERADO	53,1	151	21,9
EN RECUPERACIÓN	49,1	25	21,7
NO RECUPERADO	51,1	135	21,1
TOTAL	51,9	311	21,5

Tabla 34. Influencia edad en desenlace hipoacusia.

- Influencia de los grupos de edad en el desenlace de la hipoacusia.

Se ha encontrado que la hipoacusia se recupera más frecuentemente en el grupo mayor de 65 años, mientras que en el grupo pediátrico lo más frecuente es que no se recuperen. No obstante, la diferencia no es significativa dado el valor de χ^2 de 6,96 y $p = 0,138$.

		DESENLACE			TOTAL
		RECUPERADO	EN RECUPERACIÓN	NO RECUPERADO	
EDAD	PEDIATRICO	11 33,3%	4 12,1%	18 54,5%	33 100%
	ADULTO	85 45,2%	15 8%	88 46,8%	188 100%
	> 65 AÑOS	56 57,1%	7 7,1%	35 35,7%	98 100%
TOTAL		152 47,6%	26 8,2%	141 44,2%	319 100%

Tabla 35. Influencia de los grupos de edad en el desenlace de la hipoacusia.

- Análisis de la influencia de los grupos de edad en la gravedad de la hipoacusia.

Se ha demostrado con una χ^2 de 16,99 y $p < 0,001$, que conforme aumenta la edad, la hipoacusia es menos graves, siendo significativamente más grave en el grupo pediátrico. Por tanto, si existe asociación entre el grupo de edad y la gravedad de la hipoacusia.

		GRAVEDAD HIPOACUSIA		TOTAL
		NO	SI	
GRUPO DE EDAD	PEDIATRICO	8 19%	34 81%	42 100%
	ADULTO	101 43,2%	133 56,8%	234 100%
	> 65 AÑOS	72 55%	59 45%	131 100%
TOTAL		181 44,5%	226 55,5%	407 100%

Tabla 36. Influencia de los grupos de edad en la gravedad de la hipoacusia.

- Influencia del sexo en la gravedad de la hipoacusia.

La hipoacusia es más grave en mujeres que en hombres, pero dado el valor de χ^2 de 0,247 y $p > 0,05$, no existe diferencia estadísticamente significativa, por lo que se demuestra la asociación entre sexo y gravedad de la hipoacusia.

		GRAVEDAD ACÚFENO		TOTAL
		NO	SÍ	
SEXO	FEMENINO	111 44%	141 56%	252 100%
	MASCULINO	72 41,6%	101 58,4%	173 100%
TOTAL		183 43,1%	242 56,9%	425 100%

Tabla 37. Influencia del sexo en la gravedad de la hipoacusia.

3. Resultados sobre las notificaciones de RAM con sintomatología de acúfenos.

Se registraron datos de 662 pacientes, aunque en las diferentes variables cuando faltan datos de algún paciente, estos se obvian por la estadística descriptiva.

3.1. Estadística descriptiva.

3.1.1 Variables relativas al paciente.

- **Sexo:** la distribución por sexos de las notificaciones registradas fue de 419 mujeres (64,2%) y 234 hombres (35,8%).
- **Grupos de Edad:** el mayor porcentaje correspondía a adultos con un 67,6 %, seguido por los mayores de 65 años con un 29,6 %. El resto de grupos se encontraban en rangos mucho mas alejados (Figura 5).
- **Edad:** la edad media fue de 55,8 años (desviación típica 17,5) con un mínimo de 5 años y un máximo de 98 años. La mediana fue de 58 años.

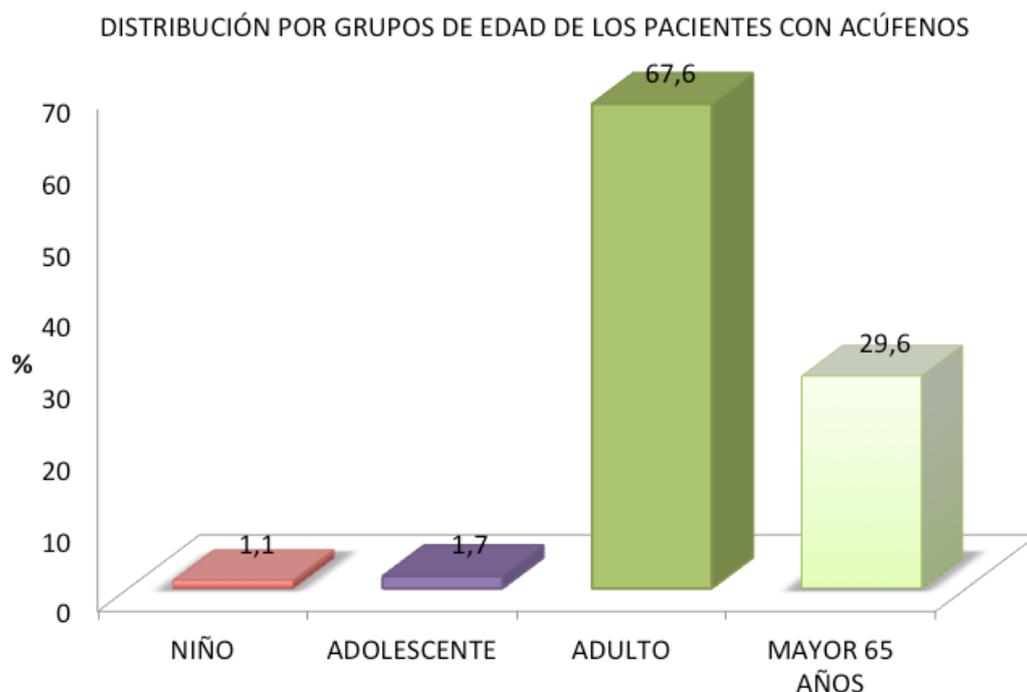


Figura 5. Distribución por grupos de edad de los pacientes con acúfenos.

3.1.2 Relativas a la notificación.

- **Origen del notificador:** el médico fue el profesional que notificó el 70,8% (468 notificaciones), seguido del farmacéutico 19% (125), el usuario el 5,4% (36) otro profesional sanitario 2,9% (19), abogado 0,4% (3) y desconocido 1,5% (10).
- **Formato de notificación:** el formato de notificación de RAM que más se utilizó fue la tarjeta amarilla con un total de 588 notificaciones (88,9 %) de un total de 662. La industria farmacéutica notificó el 11% (73), y por revisión bibliográfica el 0,15% (1).
- **Medio que notifica:** el medio extrahospitalario fue el que más notificó los acúfenos con un porcentaje del 77,2% (511), el intrahospitalario 12,8% (85) y desconocido 10% (66).
- **Origen en referencias bibliográficas:** en la mayoría de las notificaciones no existían referencias bibliografías, 651 (98,34%), existiendo solo estas en 11 casos (1,66%).

3.1.3 Relativas a las reacciones adversas.

- **Gravedad:** este dato constaba en 661 notificaciones. De estas, 119 de las reacciones adversas fueron consideradas como acúfenos graves (18 %) y 542 fueron consideradas como no graves (82 %).
 - **Medicamento significativas:** De los 119 se encontró que 95 eran medicamento significativas (79,8%), y 24 (20,2%) no lo eran.
 - **Precisan ingreso hospitalario:** De los 119 registrados, 15 (12,6%) precisaron ingreso hospitalario y 104 (87,4%) no lo precisó.
 - **Prolongan hospitalización:** De los 119 registrados, 2 de ellas prolongaron la hospitalización (1,7%) y en 117 (98,3%) no se produjo.
 - **Suponen una discapacidad o incapacidad persistente o significativa:** De los 119 registrados, 10 supusieron una discapacidad o incapacidad persistente o significativa (8,4%), mientras que 109 (91,6%) no lo supuso.
 - **Ponen en peligro la vida del paciente:** De los 119 registrados, 5 pusieron en peligro la vida (4,2%), mientras que en 114 (95,8%) el acufeno no supuso un peligro para la vida del paciente.
 - **Mortalidad:** Ninguna supuso mortalidad.

- **Desenlace:** De 661 notificaciones en que constaba el desenlace, se recuperaron sin secuelas 432 (65,4%), 84 (12,7%) no se recuperaron y en recuperación se encontraban 30 (4,5%).

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DESCONOCIDO	115	17,4
EN RECUPERACION	30	4,5
NO RECUPERADO	84	12,7
RECUPERADO	432	65,4
TOTAL	661	100

Tabla 38. Desenlace de los acúfenos.

- **Tratamiento necesario:** Los tratamientos precisados para los 661 acúfenos registrados fueron en su mayoría farmacológicos (34) o higiénico-dietéticos (18). En 1 paciente se realizó tratamiento quirúrgico, 2 terapia física. Sin tratamiento 3 y 603 desconocido.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DESCONOCIDO	603	91,2
HIGIENICO-DIETETICO	18	2,7
FARMACOLOGICO	34	5,1
QUIRURGICO	1	0,2
TERAPIA FISICA	2	0,3
SIN TRATAMIENTO	3	0,5
TOTAL	661	100

Tabla 39. Tratamiento de la RAM.

3.1.4 Relativas a fármacos.

- **Sospecha:** se notificaron un total de 899 fármacos como posibles causantes de la RAM, 868 (96,6%) fueron sospechosos y 31 (3,4%) sospechosos por interacción.

- **Evaluación de la causalidad con el Algoritmo del SEFV-H o algoritmo de Karch-Lasagna modificado.**

Se obtuvieron datos de la evaluación de causalidad de un total de 871 fármacos notificados.

A. Secuencia temporal:

De los 871 registrados, en 852 (97,8%) la ingesta del fármaco previa a la aparición del acufeno era compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.

En 11 (1,3%), la ingesta del fármaco era anterior a la aparición del acúfeno, pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. No había información en 5 (0,6%), y en 3 (0,3%) el acufeno ocurre con la retirada del fármaco. Tabla 40.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
COMPATIBLE	852	97,8
COMPATIBLE NO COHERENTE	11	1,3
NO HAY INFORMACION POR RETIRADA	5	0,6
	3	0,3
TOTAL	871	100

Tabla 40. Secuencia temporal.

B. Conocimiento previo.

De los 871 registrados, la relación causal era conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso en 617 (70,8%).

La relación fármaco-reacción no era conocida en 168 (19,3%) y la relación fármaco-reacción era conocida ocasional en 86 (9,9 %). Tabla 41.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
BIEN CONOCIDA	617	70,8
CONOCIDA OCASIONAL	86	9,9
DESCONOCIDA	168	19,3
TOTAL	871	100

Tabla 41. Conocimiento previo.

C. Efecto de la retirada.

El acúfeno mejoró con la retirada del fármaco en 574 (65,9%).

El acúfeno no mejoró con la retirada del fármaco: 24 (2,8%).

El fármaco sospechoso no había sido retirado y la reacción tampoco mejoró: 42(4,8%).

No se había retirado la medicación y sin embargo la reacción mejoró: 10 (1,1%).

En la tarjeta amarilla no había información al respecto: 211 (24,2%).

El desenlace de la reacción fue mortal o bien el efecto indeseable aparecido era irreversible: 7 (0,8 %).

A pesar de no retirar la medicación, el acúfeno mejoró debido al tratamiento de este: 3 (0,3%). Tabla 42.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MEJORA	574	65,9
NO MEJORA	24	2,8
NO RETIRADA NO MEJORÍA	42	4,8
NO RETIRADA SI MEJORÍA	10	1,1
NO INFORMACIÓN	211	24,2
MORTAL/IRREVERSIBLE	7	0,8
NO RETIRADA MEJORA POR TRATAMIENTO	3	0,3
TOTAL	871	100

Tabla 42. Efecto de la retirada del fármaco.

D. Efecto de la reexposición:

De los 871 la reexposición fue positiva, es decir, el acufeno apareció de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso: 28(3,2%).

Fue negativa, es decir, no aparece el acufeno tras la administración del medicamento sospechoso: 2(0,2%).

No ha habido reexposición o la notificación no contiene información al respecto: 835 (95,9%). El acufeno fue irreversible o causó secuelas permanentes: 3(0,3%).

Existió una reacción previa similar con otro fármaco que tenía el mismo mecanismo de acción, o bien sea razonable una reactividad cruzada: 3 (0,3%). Tabla 43.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
POSITIVA	28	3,2
NEGATIVA	2	0,2
NO REEXPOSICIÓN/INFORMACIÓN INSUFICIENTE	835	95,9
MORTAL/IRREVERSIBLE/SECUELAS/MALFORMACIONES	3	0,3
PREVIA CON OTRO FARMACO	3	0,3
TOTAL	871	100

Tabla 43. Efecto de la reexposición.

E. Causas alternativas.

De los 871, la explicación alternativa, sea una enfermedad de base u otra medicación tomada simultáneamente, era más verosímil que la relación causal con el fármaco evaluado: 13 (1,5%).

La posible relación causal de la reacción con la enfermedad o con la medicación tomada simultáneamente, presentó una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre acúfenos y fármaco: 113 (13,0%).

No había información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pudiera sospechar: 260 (29,9%).

Con los datos disponibles no se encontró una explicación alternativa: 485 (55,7%). Tabla 44.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ALTERNATIVA MAS VEROSIMIL	13	1,5
IGUAL O MENOS VEROSIMIL	113	13,0
NO HAY INFORMACIÓN	260	29,9
INFORMACIÓN PARA DESCARTAR	485	55,7
TOTAL	871	100

Tabla 44. Causas alternativas.

- Resultado de la evaluación de la causalidad según el Algoritmo de Karch-Lasagna Modificado.

De los 871 fármacos, la asociación causal entre el medicamento sospechoso y la aparición de una RAM fue

- No relacionada o improbable en 28 casos (3,2%);
- condicional en 121 (13,9%);
- posible en 291 (33,4%);
- probable en 406 (46,6%);
- definida en 25 (2,9%).

Agrupándolos en las categorías de causalidad del algoritmo AB0 de la EMA, sería así la distribución:

- Categoría 0: 149 (17,1%).
- Categoría B: 291 (33,4%).
- Categoría A: 431 (49,5%).

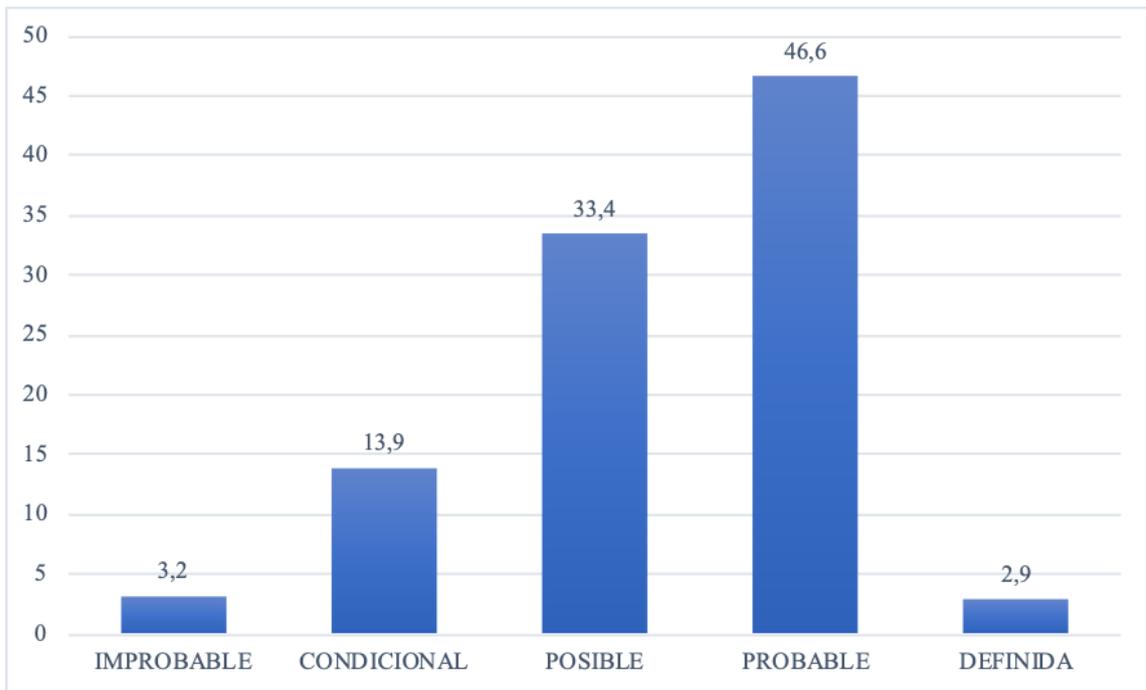


Figura 6. Resultado de la evaluación de la causalidad según el algoritmo de Karch-Lasagna modificado.

- Frecuencia de cada grupo terapéutico notificado según la clasificación ATC:

Los fármacos pertenecientes al grupo terapéutico N (sistema nervioso) fueron los que registraron un mayor número de notificaciones, seguidos por los pertenecientes al grupo terapéutico C (aparato cardiovascular) y el grupo J (terapia antiinfecciosa uso sistémico).

En la tabla 45 aparecen los grupos terapéuticos notificados con su frecuencia de aparición y el porcentaje.

GRUPO TERAPEUTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
A-Aparato digestivo y metabolismo	35	3,9
B- Sangre y órganos hematopoyéticos	27	3,0
C- Aparato Cardiovascular	203	22,6
D-Terapia dermatológica	7	0,8

G- Terapia Genitourinaria	21	2,3
H-Hormonas	7	0,8
J- Terapia Antiinfecciosa. Uso sistémico.	148	16,5
L- Terapia Antineoplásica y agentes inmunomoduladores	43	4,8
M-Aparato locomotor	135	15,0
N- Sistema nervioso	211	23,5
P- Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	13	1,4
R- Aparato respiratorio	27	3,0
S- Organos de los sentidos	18	2,0
V- Varios	4	0,4
TOTAL	899	100

Tabla 45. Grupos terapéuticos notificados.

- Frecuencia de cada grupo terapéutico notificado según la clasificación ATC valorando las categorías de causalidad definida, probable y posible.

Si seleccionamos aquellos fármacos con categoría de causalidad en el algoritmo del SEVF-H como definida, probables y posibles, aparecen los siguientes grupos farmacológicos recogidos en la tabla 46:

GRUPO TERAPEUTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
A-Aparato digestivo y metabolismo	26	3,6
B- Sangre y órganos hematopoyéticos	21	2,9
C- Aparato Cardiovascular	176	24,4
D-Terapia dermatológica	5	0,7
G- Terapia Genitourinaria	13	1,8
H-Hormonas	4	0,6

J- Terapia Antiinfecciosa. Uso sistémico.	117	16,2
L- Terapia Antineoplásica y agentes inmunomoduladores	22	3
M-Aparato locomotor	116	16,1
N- Sistema nervioso	178	24,7
P- Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	11	1,5
R- Aparato respiratorio	15	2,1
S- Organos de los sentidos	14	1,9
V- Varios	4	0,6
TOTAL	722	100

Tabla 46. Fármacos imputables para la RAM acúfenos.

En la tabla podemos observar, que el grupo de fármacos con más frecuencia imputados en la reacción adversa de acúfenos, son los pertenecientes al sistema nervioso (N de la clasificación ATC), con un 24,7 %, seguidos por los fármacos para el aparato cardiovascular con un 24,4 %.

- Principios activos notificados con más frecuencia.

Vamos a exponer ahora los principios activos más frecuentes imputados para los acúfenos en la tabla 47.

PRINCIPIOS ACTIVOS	FRECUENCIA
Acido acetilsalicílico	21
Diclofenaco	16
Bupropion	16
Enalapril	14
Tramadol + paracetamol	14
Hidroclorotiazida	12
Atorvastatina	12
Rofecoxib	11

Naproxeno	10
Indometacina	10
Ibuprofeno	9
Corticoides y vitaminas combinaciones (Inzitan)	9
Tramadol	9
Paroxetina	9
Duloxetina	9
Quinina	9
Vitaminas complejo B	8
Amilodipino	8
Eritromicina	8
Amoxicilina y acido clavulánico	8
Ciprofloxacino	8
Meloxicam	8
Doxazosina	7
Fluoxetina	7
Venlafaxina	7
Lisinopril y diuréticos	6
Penicilina procaina	6
Bencilpenicilina	6
Etoricoxib	6
Dexametasona y antiinfecciosos	6

Tabla 47. Principios activos más frecuentemente imputados para los acúfenos.

- Fármacos con causalidad definida, probable y posible, sin asociación conocida con acúfenos.

Los fármacos notificados sin asociación previa son los siguientes:

PRINCIPIOS ACTIVOS	FRECUENCIA
Vitaminas del complejo B	8
Enalapril	3
Virus gripe fraccionado	3
Rofecoxib	3
Paracetamol combinaciones (codeína)	3
Hidroclorotiazida	2
Vincamina combinaciones	2
Diosmina combinaciones	2
Irbesartan	2
Benzilpenicilina	2
Amoxicilina + ácido clavulánico	2
Lorazepam	2
Omeprazol	1
Orlistat	1
Glibenclamida	1
Glipizida	1
Rosiglitazona	1
Acenocumarol	1
Bemiparina	1
Clopidogrel	1
Trimetazidina	1
Propranolol	1
Atenolol	1
Nimodipino	1
Verapamilo Hidrocloruro	1
Diltiazem	1
Benazepril	1
Perindopril	1
Telmisartan	1
Simvastatina	1
Lovastatina	1
Pravastatina	1

Atorvastatina	1
Gemfibrozilo	1
Preparados antiverrugas y callicidas	1
Raloxifeno	1
Carbimazol	1
Doxiciclina	1
Cefuroxima	1
Eritromicina	1
Voriconazol	1
Aciclovir	1
Exemestano	1
Pegfilgrastim	1
Naproxeno	1
Glucosamina	1
Condroitin sulfato	1
Bendazaco	1
Alopurinol	1
Ranelato estroncio	1
Lidocaína	1
Acido acetilsalicílico	1
Paracetamol	1
Tioridazina	1
Veraliprida	1
Lormetazepam	1
Zoplicona	1
Zolpidem	1
Fluoxetina	1
Sertralina	1
Bupropion	1
Duloxetina	1
Agomelatina	1
Vortioxetina	1
Betahistina	1
Ranibizumab	1

Tabla 48. Fármacos imputables para los acufenos y desconocidos.

3.2. Estadística analítica.

- Influencia según los grupos de edad y sexo:

Se observa con una χ^2 de 3,73 y $p > 0,05$ que no existen diferencias al asociar grupos de edad y sexo en la incidencia de las notificaciones de acúfenos.

EDAD GRUPO	SEXO				TOTAL	
	FEMENINO		MASCULINO			
NIÑO	3	42,9%	4	57,1%	7	100%
ADOLESCENTE	6	54,5%	5	45,5%	11	100%
ADULTO	272	63,3%	158	36,7%	430	100%
> 65 AÑOS	128	68,8%	58	31,2%	186	100%
TOTAL	409	64,5%	225	35,5%	634	100%

Tabla 49. Influencia de los grupos de edad y sexo.

- Influencia de la edad en la aparición de acúfenos según el sexo.

Se ha obtenido que la edad en las mujeres para las que se notificó acúfenos es mayor siendo la diferencia estadísticamente significativa, con una $p < 0,01$ y $t = 2,72$.

	SEXO	N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
EDAD NUM.	FEMENINO	400	57,1350	17,07603
	MASCULINO	219	53,1461	18,09599

Tabla 50. Influencia edad/sexo en la aparición del acufeno.

- Influencia de la edad en el desenlace de los acúfenos.

se ha intentado buscar si la recuperación o secuelas eran mayores según la edad, mediante la prueba de ANOVA, encontrándose que no hay diferencias estadísticamente significativas, con una $p > 0,05$ y $F=2,458$.

DESENLACE / EDAD	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	N
RECUPERADO	56	18,2	415
EN RECUPERACIÓN	50,3	17,5	24
NO RECUPERADO	52,3	15,2	78
TOTAL	55,2	17,8	517

Tabla 51. Influencia edad en desenlace acúfenos.

- Influencia de los grupos de edad en el desenlace de los acúfenos.

Al analizar la relación entre grupos de edad y desenlace, mediante la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson, se ha obteniendo un valor de 18,517 y $p=0,001$, por tanto, sí que existe relación entre el grupo de edad y el desenlace o recuperación. Se observa que el porcentaje de recuperación es mayor en el grupo de mayores de 65 años.

		DESENLACE			TOTAL
		RECUPERADO	EN RECUPERACIÓN	NO RECUPERADO	
EDAD	PEDIATRICO	13 76,5%	3 17,6%	1 5,9%	17 100%
	ADULTO	267 75,6%	20 5,7%	66 18,7%	353 100%
	> 65 AÑOS	139 89,1%	4 2,6%	13 8,3%	156 100%
TOTAL		419 79,7%	27 5,1%	80 15,2%	526 100%

Tabla 52. Influencia de los grupos de edad en el desenlace de los acúfenos.

- Análisis de la influencia de los grupos de edad en la gravedad de los acúfenos.

Se observa que conforme aumenta la edad, disminuye la gravedad de los acúfenos, pero no es estadísticamente significativa esta diferencia, ya que se obtiene una Chi- Cuadrado de 3,49 $p= 0,174$.

		GRAVEDAD ACÚFENO		TOTAL
		NO	SI	
GRUPO DE EDAD	PEDIATRICO	15 83,3%	3 16,7%	18 100%
	ADULTO	392 91%	39 9%	431 100%
	> 65 AÑOS	178 94,2%	11 5,8%	189 100%
TOTAL		585 91,7%	53 8,3%	638 100%

Tabla 53. Influencia de los grupos de edad en la gravedad de los acúfenos.

- Influencia del sexo en la gravedad de los acúfenos.

Al analizar la relación entre el sexo y la gravedad, se observa que los acúfenos son más graves en el sexo masculino, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, obteniéndose un resultado en el test de Chi –Cuadrado de 6,78 y $p< 0,01$.

		GRAVEDAD ACÚFENO		TOTAL
		NO	SÍ	
SEXO	FEMENINO	392 93,6%	27 6,4%	419 100%
	MASCULINO	205 87,6%	29 12,4%	234 100%
TOTAL		597 91,4%	56 8,6%	653 100%

Tabla 54. Influencia del sexo en la gravedad de los acúfenos.

4. Resultados globales.

A continuación, adjuntamos en tablas anexas algunos resultados, uniendo las notificaciones de las tres RAM, para poder hacer mejor una valoración global de los resultados.

GRUPO TERAPEUTICO	N (V)	%	N (H)	%	N (A)	%	TOTAL	%
A-Aparato digestivo y metabolismo	257	8,3	48	5,5	35	3,9	340	7%
B- Sangre y órganos hematopoyéticos	53	1,7	17	2	27	3	97	2%
C- Aparato Cardiovascular	373	12,1	60	6,9	203	22,6	636	13,10%
D-Terapia dermatológica	12	0,4	12	1,4	7	0,8	31	0,60%
G- Terapia Genitourinaria	89	2,9	31	3,6	21	2,3	141	2,90%
H-Hormonas	39	1,3	10	1,2	7	0,8	56	1,15%
J- Terapia Antiinfecciosa. Uso sistémico.	673	21,8	377	43,5	148	16,5	1198	24,68%
L- Terapia Antineoplásica y agentes inmunomoduladores	87	2,8	117	13,5	43	4,8	247	5,10%
M-Aparato locomotor	427	13,8	40	4,6	135	15	602	12,40%
N- Sistema nervioso	741	24	66	7,6	211	23,5	1018	20,90%
P- Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	63	2	28	3,2	13	1,4	104	2,14%
R- Aparato respiratorio	218	7,1	18	2,1	27	3	263	5,41%
S- Organos de los sentidos	34	1,1	32	3,7	18	2	84	1,73%
V- Varios	24	0,8	10	1,2	4	0,4	38	0,78%
X- Alimentos y dietéticos	1	0	0	0	0	0	1	0,02%
TOTAL	3091	100	866	100	899	100	4856	100%

Tabla 55. Notificaciones por grupos terapéuticos, sumando todas las notificaciones.

V: Vértigos; H: Hipoacusia; A: Acúfenos.

Sumando todas las notificaciones, se observa que el grupo J, terapia antiinfecciosa es el grupo terapéutico más frecuente con un 24,68%, seguido del grupo sistema nervioso con un 20,90%. En tercer lugar, figura el grupo C, aparato cardiovascular.

Hemos ahora, unido la ototoxicidad coclear (Hipoacusia y acúfenos) para compararla con la ototoxicidad vestibular:

GRUPO TERAPEUTICO	V	%	H + A	TOTAL	%	
A-Aparato digestivo y metabolismo	257	8,3	83	4,7	340	7%
B- Sangre y órganos hematopoyéticos	53	1,7	44	2,5	97	2%
C- Aparato Cardiovascular	373	12,1	263	14,9	636	13,10%
D-Terapia dermatológica	12	0,4	19	1,07	31	0,60%
G- Terapia Genitourinaria	89	2,9	52	2,95	141	2,90%
H-Hormonas	39	1,3	17	0,97	56	1,15%
J- Terapia Antiinfecciosa. Uso sistémico.	673	21,8	525	29,75	1198	24,68%
L- Terapia Antineoplásica y agentes inmunomoduladores	87	2,8	160	9,06	247	5,10%
M-Aparato locomotor	427	13,7	175	9,91	602	12,40%
N- Sistema nervioso	741	24	277	15,7	1018	20,90%
P- Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	63	2	41	2,32	104	2,14%
R- Aparato respiratorio	218	7,1	45	2,55	263	5,41%
S- Organos de los sentidos	34	1,1	50	2,83	84	1,73%
V- Varios	24	0,8	14	0,79	38	0,78%
X- Alimentos y dietéticos	1	0,03	0	0	1,03	0,02%
TOTAL	3091	100	1765	100	4856	100%

Tabla 56. Notificaciones por grupos terapéuticos, comparando toxicidad vestibular (V) y toxicidad coclear (Hipoacusia + Acúfenos).

Del total de 4856 fármacos notificados, 3091 (63,65%), se corresponden con toxicidad vestibular, siendo el grupo terapéutico más frecuente el N, sistema nervioso, con el 24%, seguido del J, terapia antiinfecciosa con el 21,8%. 1765 fármacos (36,35%) fueron notificados como causantes de toxicidad coclear, siendo el grupo más frecuente el J, terapia antiinfecciosa con el 29,75%, seguido del grupo N, sistema nervioso con el 15,7%. Vemos que los grupos más notificados son los mismos pero con el orden de frecuencia inverso.

GRUPO TERAPEUTICO	V	H	A	TOTAL	%
A-Aparato digestivo y metabolismo	205	27	26	258	6,88%
B- Sangre y órganos hematopoyéticos	43	8	21	72	1,92%
C- Aparato Cardiovascular	340	34	176	550	14,65%
D-Terapia dermatológica	11	10	5	26	0,70%
G- Terapia Genitourinaria	75	7	13	95	2,53%
H-Hormonas	33	2	4	39	1,03%
J- Terapia Antiinfecciosa. Uso sistémico.	523	169	117	809	21,55%
L- Terapia Antineoplásica y agentes inmunomoduladores	57	51	22	130	3,46%
M-Aparato locomotor	394	22	116	532	14,17%
N- Sistema nervioso	654	35	178	867	23,10%
P- Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	59	19	11	89	2,37%
R- Aparato respiratorio	191	4	15	210	5,59%
S- Organos de los sentidos	24	10	14	48	1,28%
V- Varios	20	5	4	29	0,77%
TOTAL	2629	403	722	3754	100%

Tabla 57. Notificaciones por grupos terapéuticos, sumando las notificaciones para RAM de categoría causal definida, probable y posible .

V: Vértigos; H: Hipoacusia; A: Acúfenos.

En la tabla 57, se recoge la suma de las notificaciones de cada grupo terapéutico, con categoría causal en el algoritmo del SEFV-H definida, probable o posible. Se aprecia que el grupo mas frecuente es el N, sistema Nervioso con el 23,1%, seguido del J, terapia antiinfecciosa con el 21,55% y en tercer lugar el grupo C, Aparato cardiovascular, con el 14,65%.

Los 3 grupos terapéuticos más frecuentes vemos que son los mismos que en el apartado anterior, aunque cambia el orden el 1º y 2º.

En esta tabla 58, hemos agrupado los principios activos más notificados. Se aprecia que el tramadol es el más notificado, seguido de la indometacina y la eritromicina.

PRINCIPIO ACTIVO	V	H	A	TOTAL
TRAMADOL	86	1	9	96
INDOMETACINA	48	2	10	60
ERITROMICINA	0	51	8	59
DICLOFENACO	42	1	16	59
TRAMADOL COMBINACIONES	44	0	14	58
AMOXICILINA / AC CLAVULANICO	45	2	8	55
CIPROFLOXACINO	38	5	8	51
VITAMINAS COMPLEJO B	22	18	8	48
MOXIFLOXACINO	40	1	4	45
ACIDO ACETILSALICILICO	11	12	21	44
VACUNA VIRUS PAPILOMA H	36	3	3	42
CARBAMACEPINA	35	2	2	39

Tabla 58. Resumen de los principios activos más notificados.

V: Vértigos; H: Hipoacusia; A: Acúfenos.

- Resumen de los apartados de Gravedad de las RAM.

Detallando por sintomatología, los criterios de gravedad, se aprecia que en las tres, lo más frecuente es que fueran definidas como medicamento significativas, seguido de precisar ingreso hospitalario. En el caso de la hipoacusia en el apartado de suponer discapacidad persistente o significativa sería el segundo más numeroso, resultando este hecho relevante sin duda alguna, por la repercusión funcional que ocasiona en el paciente esta RAM.

GRAVEDAD	V	H	A	TOTAL
1. MEDICAMENTO SIGNIFICATIVA.	200	173	95	468
2. PRECISA INGRESO HOSPITALARIO.	124	40	15	179
3. PROLONGA HOSPITALIZACION.	12	12	2	26
4. SUPONE DISCAPACIDAD PERSISTENTE O SIGNIFICATIVA.	23	41	10	74
5. PONE EN PELIGRO LA VIDA DEL PACIENTE.	28	17	5	50
6. MORTALIDAD.	0	0	0	0

Tabla 59. Número de notificaciones de los diferentes criterios de gravedad de las RAM. V: Vértigos; H: Hipoacusia; A: Acúfenos.

VI. DISCUSIÓN.

VI. Discusión.

En este trabajo de investigación se han analizado los resultados obtenidos en la revisión de la base de datos FEDRA® 2.0 del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H) en los 33 años transcurridos desde su origen (1984) hasta 22 de noviembre de 2017 respecto a las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos manifestadas como ototoxicidad, incluyendo la hipoacusia, el vértigo y el acúfeno. Se han registrado un total de **3337 notificaciones** de RAM con clínica de ototoxicidad, siendo el 67% con clínica de vértigos, el 19,84% con clínica de acúfenos y el 13,16% con clínica de hipoacusia.

Se han realizado búsquedas bibliográficas en diferentes bases de datos sobre revisiones similares en FEDRA o en otras bases de farmacovigilancia acerca de la ototoxicidad como RAM ya sea hipoacusia, vértigo o acúfenos. La mayoría de los trabajos publicados encontrados, en bases bibliográficas como Pubmed, IME o Embase, son series clínicas hospitalarias que analizan los efectos secundarios de un fármaco o grupos de fármacos, principalmente quimioterápicos como el cisplatino, y aminoglicósidos, fármacos bien conocidos por su potencial ototóxico.

Tras una revisión bibliográfica exhaustiva sobre estudios de ototoxicidad en España, no se ha encontrado ningún trabajo de revisión de bases de datos de RAM a nivel nacional sobre la ototoxicidad causada por el conjunto de los fármacos prescritos a la población general.

A nivel internacional, sólo hemos encontrado una revisión similar a la realizada en este trabajo, **Barbieri et al**¹⁵¹. En ella, realizan una revisión sobre notificaciones de ototoxicidad en la base de datos de la Agencia Italiana del Medicamento desde 2001 hasta 2017, encontrando 652 notificaciones que incluyen al menos una RAM ototóxica, sobre 381.548 notificaciones totales. Otras revisiones son sobre un grupo terapéutico, como se detalla a continuación. **Jourde et al**¹⁵² realizan una revisión sobre ototoxicidad en la base de datos francesa de farmacovigilancia, pero sólo sobre RAM causadas por antipalúdicos, encontrando 61 efectos adversos ototóxicos de un total de 2339 RAM notificadas. Por último, **Sagwa et al**¹⁵³ realizan una revisión sobre notificaciones de RAM, como ototoxicidad causadas por aminoglicósidos y capreomicina para el

tratamiento de la tuberculosis, en la base de datos internacional de RAM de la OMS *Vigibase* del Uppsala Monitoring Centre.

Uno de los aspectos más relevantes de este trabajo es que se ha realizado una revisión de una base de datos de farmacovigilancia nacional, analizando un periodo de 33 años con miles de registros de RAM, con el fin de identificar los grupos farmacológicos y principios activos causantes de ototoxicidad, intentando identificar grupos que puedan ser diferentes de los más conocidos como son los dos grupos terapéuticos referidos antes, quimioterápicos y aminoglicósidos.

Una vez completada la revisión y filtrados los datos, se han obtenido datos de 2236 notificaciones relativas a pacientes con cuadro de vértigo (V) como RAM, 439 notificaciones respecto a la aparición de hipoacusia (H), y 662 notificaciones respecto a la aparición de acúfenos (A). Comparando estos resultados con la revisión de Barbieri et al¹⁵¹, en nuestro caso encontramos 3337 notificaciones de RAM, en comparación con las 652 que recoge la revisión italiana. Hay que tener en cuenta la diferencia de años de revisión, 33 años y 16 años, respectivamente, aunque la población de Italia es unos 13 millones de personas mayor, por lo tanto, es difícil realizar comparaciones sobre las notificaciones. Barbieri¹⁵¹ detalla las RAM en función del *PT*, siendo las correspondientes a tinnitus, acúfeno, un 54,9%, un 32,7% hipoacusia, y vértigo posicional solamente 5,2%. En nuestra revisión, la clínica más frecuente de la notificación era sin embargo el vértigo, aunque esta sintomatología se puede describir con más de un *PT*, siendo por tanto mayores los casos.

En la revisión de Jourde¹⁵², sobre ototoxicidad en fármacos para la malaria, distinguen manifestaciones cocleares, acúfeno y/o hipoacusia; y vestibulares, vértigo; o ambas. El 49,1% presentaban manifestaciones vestibulares, el 41% manifestaciones cocleares y 8,2% ambas. En nuestra revisión, del total de 3337 notificaciones, 2236 (67%) eran referidas a toxicidad vestibular, y 1101 (33%) eran referidas a toxicidad coclear (439 hipoacusia y 662 acúfenos).

En la revisión de Sagwa¹⁵³, sobre ototoxicidad de los aminoglucósidos en el tratamiento de la tuberculosis de la base *Vigibase*, el 68,4 presentaron vértigo, el 15,7% acúfenos e hipoacusia el 12,3%. Estas dos últimas revisiones, al ser sobre unas terapias en concreto no permiten extrapolar datos a nivel global sobre la ototoxicidad en la población general.

Vamos a analizar los datos obtenidos en los diferentes apartados de los resultados. Al analizar los datos de las tres RAM notificados en cuanto al **sexo**, se observa que, en las tres, la afectación es mayor en mujeres que en hombres, siendo los porcentajes del 71,9% en vértigos, 59,3% en hipoacusia y 64% para los acúfenos.

En cuanto a la **edad**, las edades medias son similares en las tres reacciones (53,8 V; 52,1 H; 55,8 A) y el rango de edad más frecuente fue el de edad adulta en las tres reacciones.

También se ha obtenido, valorando la incidencia según los **grupos de edad y sexo** en las tres RAM, que la incidencia es mayor en mujeres, siendo significativa estadísticamente la diferencia por sexos, para los vértigos. Además, son más frecuentes en mujeres las tres reacciones en todos los rangos de edad. Respecto a la influencia de la edad en la aparición de la RAM según el sexo, la edad de presentación de las RAM es mayor en las mujeres que en hombres, aunque sólo es significativo estadísticamente en el caso de los acúfenos.

Respecto a la influencia de la **edad o grupos de edad en el desenlace** de las RAM, en las tres, la edad media del grupo recuperado vs el no recuperado era mayor, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Dividiendo a los individuos en grupos de edad (pediátrico, adulto y mayor de 65 años) se observa coincidencia en que el grupo de mayores de 65 años presenta un mayor porcentaje de recuperación, siendo únicamente la diferencia significativa en el caso de los acúfenos. Resulta llamativo que la recuperación en las tres RAM sea mayor en el grupo de más edad, ya que se podría pensar que la capacidad de recuperación de un daño tóxico sobre el oído interno es menor. Pudiera ser, sin embargo, que exista mayor sensibilidad en edades tempranas o que sea incluso un sesgo relativo a que puede ser más limitante o darse mayor trascendencia a una RAM ototóxica en edad pediátrica que en mayores de 65 años.

Valorando en nuestros resultados la influencia de los **grupos de edad en la gravedad** de la RAM, la gravedad es mayor para las tres RAM en el grupo pediátrico, siendo significativa esta diferencia para el caso de los vértigos y de la hipoacusia. Esta diferencia no se aprecia al analizar la influencia del sexo en la gravedad, ya que, aunque la gravedad de la RAM se da en mayor porcentaje en hombres en las tres RAM, no es significativa esta diferencia.

En el **trabajo de revisión italiano**¹⁵¹, se observa también un ligero porcentaje superior de mujeres, 51,7%, siendo la diferencia menor que en nuestra revisión. La

mediana de edad es de 60 años siendo el rango de edad más frecuente con el 55% el de edad adulta, datos concordantes con los obtenidos en nuestro trabajo.

Existen estudios epidemiológicos que mostraron una mayor prevalencia de acúfenos y pérdida de audición en hombres¹⁵⁸⁻¹⁶⁰, atribuyendo este hecho también a la mayor exposición a ruido ambiental por cuestiones profesionales¹⁶¹.

El grupo de edad adulta es el principal grupo que presenta ototoxicidad en la revisión italiana, sobre todo, por el uso de antineoplásicos y antibióticos¹⁵¹. Sin embargo, algunos trabajos refieren una mayor sensibilidad a la ototoxicidad en edades pediátricas y avanzadas^{151,153,162}. Algunos autores sí que establecen una gran influencia de la edad en la aparición de ototoxicidad para tratamientos concretos, como con el cisplatino, donde la toxicidad en edad pediátrica es mucho mayor, o en el caso del tratamiento con aminoglucósidos en niños prematuros¹⁵.

El **responsable** mayoritario de **notificaciones** ha sido en las tres reacciones el médico (75,4% V; 58% H; 70,8% A), seguido del farmacéutico. Resulta llamativo que el porcentaje de notificación por el médico es bastante inferior para la hipoacusia, siendo en este caso respecto a los otros, más frecuente la notificación por el propio paciente.

Analizando el **formato de notificación** encontramos que la tarjeta amarilla fue el más frecuente en las tres RAM (91% V; 64% H; 88.9 A), aunque en el caso de la hipoacusia este porcentaje es sustancialmente más bajo.

Respecto al **medio de notificación**, en el medio extrahospitalario fue en el que más frecuentemente se notificó el efecto adverso (81,2% V; 38% H; 77,2 A). Nuevamente, se aprecia una diferencia importante en el porcentaje del medio de notificación, al igual que en ítems previos para la RAM hipoacusia, de hecho, la notificación intrahospitalaria es casi igual que la extrahospitalaria (36,7%). Esta diferencia se puede deber a que la hipoacusia sea causada por agentes que se usen en el tratamiento de patología médica que precise ingreso hospitalario tal vez, o que sea el diagnóstico de la hipoacusia en medio hospitalario, ya que vértigo y acúfeno es un diagnóstico clínico, y sin embargo para el de hipoacusia puede ser necesario realizar una audiometría, si bien en las notificaciones de las RAM no consta esta prueba, con lo que el diagnóstico se haría en el medio hospitalario. No obstante, como hemos comentado previamente, en el caso de la hipoacusia, era menor el porcentaje de notificación por el médico que para la sintomatología de vértigo o acúfeno.

Analizando las variables relativas a la **reacción adversa**, un 15,6% de los vértigos se consideraron **graves**, en el caso de la hipoacusia fue el 58% y en el caso de los acúfenos solo un 8,5%. Vemos, por tanto, que el porcentaje de RAM con hipoacusia grave es mucho más elevado que para las otras dos formas de ototoxicidad. En total, si valoramos los datos globales de notificaciones con criterios de gravedad, tenemos un total de 722 notificaciones graves, de un total de 3334 notificaciones con datos de este apartado, que supone un porcentaje del 21,65%. Comparando con el único trabajo similar al nuestro, el de *Barbieri et al*¹⁵¹ nuestra cifra obtenida es ligeramente inferior, ya que comunican un 28,7% de efectos ototóxicos graves.

De los diferentes aspectos que condicionan la gravedad de la RAM, se observa que, en el caso de los vértigos, un 35,5% precisó *hospitalización*, siendo esto en un 15,7% para las hipoacusias y en un 12,6% para los acúfenos. Cuando aconteció la RAM en pacientes hospitalizados por otro hecho, casi en el 5% de los pacientes que presentaron hipoacusia se *prolongó el ingreso*, siendo ligeramente superior en este ítem que en el caso de los vértigos (3,4%) o acúfenos (1,7%). Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de estos efectos adversos en cuanto al coste económico, principalmente por la necesidad de ingresos hospitalarios que sucede sobre todo en el caso de los vértigos.

Especial relevancia tiene el hecho de si una RAM grave causa una *discapacidad persistente o significativa*. Este hecho ocurrió en un 16,1% en el caso de la hipoacusia, en un 8,4% en los acúfenos y en un 6,6% en los vértigos. Como se puede apreciar, la hipoacusia es la RAM que genera mayor porcentaje de discapacidad persistente o significativa. Sin duda alguna un 16% es un porcentaje alto, hecho que debe hacer valorar la implantación sistemática de unos protocolos de detección precoz del daño a nivel otológico en pacientes sometidos a tratamientos con fármacos con conocido potencial ototóxico.

En principio, este dato relativamente elevado de discapacidad persistente de la hipoacusia, está en consonancia con el hecho de que un 58% de las RAM notificadas con esta ototoxicidad fueran graves; si bien es verdad que, de las tres formas de ototoxicidad, ésta era la que menos notificaciones contaba, 439, por 2236 de vértigos y 662 de acúfenos.

Para comparar con el **trabajo italiano**¹⁵¹, dado que realizan un análisis global de la ototoxicidad sin especificar por tipo de ototoxicidad, hemos añadido la tabla 59, donde hemos unido la suma de todos los apartados de Gravedad de la RAM. Del total

de RAM *graves* de nuestra revisión, 722, se consideraron *médicamente significativas* 468, representando un porcentaje del 14,03% respecto del total de notificaciones (3334). En el trabajo de Barbieri¹⁵¹, los casos de ototoxicidad que se consideraron *médicamente significativas* fue de un 12,6%. Es un porcentaje bastante similar, que creemos que puede ser representativo en países de similar nivel socioeconómico y sanitario, y con pirámides poblacionales similares. Los casos que *precisaron ingreso hospitalario o prolongaron el ingreso* en nuestra revisión fueron de un 6,75% y en el trabajo italiano fueron el 9,1%. Difiere más la cifra de casos con *discapacidad permanente* ya que en nuestra revisión suponen un total del 2,21% por el 6,4% de la revisión italiana. Posiblemente, esta diferencia se pueda deber a contar en nuestra revisión con mayor cantidad de notificaciones para vértigos, donde la cifra de RAM graves era menor que para la hipoacusia.

Analizando el **desenlace** de la RAM, en el caso de la hipoacusia, de todos los casos sólo un 36,3% se *recuperaron sin secuelas*, seguido de los acúfenos que se recuperaron sin secuelas en un 65,4% y de los vértigos que se recuperaron en un 80,3% sin secuelas. Nuevamente es la hipoacusia la RAM más preocupante, dada su inferior tasa de recuperación. Por otro lado, los vértigos se recuperan en un 80%, esto puede ser debido a una mayor capacidad de compensación del daño del oído interno. En el trabajo italiano¹⁴⁷ la tasa de recuperación completa de los casos es de un 31,1%, siendo similar a nuestra tasa de recuperación obtenida para la hipoacusia, y muy inferior a las obtenidas en vértigos y acúfeno, aunque detallan un 25,6% de casos con desenlace desconocido, cifra importante y que puede artefactar la interpretación de estos últimos resultados.

Cuando se produce una RAM, puede ser necesario instaurar algún **tratamiento**, constituyendo este hecho un aumento del consumo de recursos y causando repercusión en el paciente.

Analizando los tratamientos que fueron necesarios para cada una de las RAM, hemos encontrado el problema de que en la mayoría de los casos es *desconocido* (79,3%H; 91,2%A; 88,4%V). De los tratamientos conocidos que hubo que realizar, destaca que se realizó tratamiento farmacológico en el 14,5% de los pacientes con hipoacusia, si bien no están detallado cuales fueron.

Este apartado es interesante ya que puede resultar útil a los profesionales saber que tratamientos se realizaron para minimizar o solucionar los efectos adversos producidos, sin embargo, se aprecia que en este apartado no existe concreción a la hora

de detallar este aspecto. A la vista de los resultados sería interesante buscar otras revisiones realizadas en FEDRA y ver si en otras notificaciones por otras RAM tampoco se detalla este apartado. Podría ser una línea de trabajo del SEFV-H dar a conocer los datos que no se notifican habitualmente e implementar programas para favorecer la notificación de RAM y que éstas sean lo más completas posibles.

Respecto a las **variables relativas a los fármacos**, en la mayoría de los casos, en las tres RAM con un porcentaje muy similar en torno al 96%, el fármaco registrado fue el *sospechoso* de la RAM, siendo muy raro que fuera por interacción.

Sin duda, un aspecto fundamental de la farmacovigilancia es la evaluación del papel que ha tenido un medicamento como causante del efecto adverso comunicado, es decir valorar la *imputabilidad* del fármaco¹²⁴. En las últimas décadas se ha hecho un esfuerzo muy importante para definir sistemas de causalidad estandarizados, algoritmos, para evaluar la posibilidad de que un fármaco sea la causa de la reacción adversa, disminuyendo así la variabilidad entre observadores.

El algoritmo de causalidad de Naranjo¹⁶³ fue uno de los primeros en usarse, y es ampliamente usado en países y revistas médicas anglosajonas. Establece la causalidad en cuatro categorías: definida, probable, posible y dudosa. En Francia y otros países de su influencia se usaba también el de Bégau¹⁶⁴, publicado al igual que el de Naranjo en los años 80. Previamente se había publicado el algoritmo de Karch-Lasagna¹⁶⁵. Este algoritmo fue modificado y adoptado por el SEFV-H para establecer la relación de causalidad entre un fármaco y una RAM, siendo actualmente usado principalmente en trabajos y revistas científicas de habla hispana¹²⁴.

Posteriormente la WHO, desarrolló un sistema para clasificar la causalidad del fármaco de la RAM en 6 categorías: cierta; probable; posible; improbable; inclasificada; inclasificable. También la EMA creó el sistema de clasificación ABO, usado en los países de la unión europea principalmente, categorizando la causalidad en tres categorías: A, probable, B, posible, O, no clasificada¹⁵⁴⁻¹⁵⁷. Por otro lado, dada la gran cantidad de RAM, otros autores han desarrollado también algoritmos específicos para reacciones específicas como el daño hepático o el daño hematológico¹⁶⁶⁻¹⁶⁸.

Los algoritmos presentan sus limitaciones, como por ejemplo, el poder de discriminación entre categorías próximas como posible y probable, y tampoco anulan por completo la variabilidad entre observadores^{124,157,166,169}, no obstante, contribuyen a disminuir esta variabilidad sin duda y permiten clasificar la probabilidad de la relación

causal, mejorando la base científica en la evaluación de la causalidad fármaco - RAM¹²⁴.

A la hora de valorar la causalidad del fármaco en la producción de la RAM, es importante valorar varios aspectos como la existencia de una *secuencia temporal coherente* entre la exposición al fármaco y la aparición del efecto adverso. De los datos recogidos en FEDRA, observamos que en un porcentaje altísimo se produce una secuencia temporal compatible entre la ingesta del fármaco y la aparición de la RAM (98,5% V; 97,8% A; 96,5% H), aportando este hecho gran fiabilidad a los resultados y conclusiones que se pueden obtener en nuestro análisis realizado.

Uno de los aspectos más importantes de la farmacovigilancia, es comunicar a los profesionales los hallazgos recogidos en lo que se refiere a qué fármacos están produciendo las RAM. A veces los profesionales médicos podemos pensar que ya se conocen las RAM que pueden generar los fármacos comercializados y que lo que se está prescribiendo no es el agente causal de la sintomatología que presenta el paciente, sin embargo, en muchas ocasiones se detectan por parte de los mecanismos de farmacovigilancia, RAM por fármacos no descritas previamente. Analizando los resultados sobre si la relación causal del fármaco con la RAM era conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso, encontramos que hasta en un 39%, en el caso de la hipoacusia, la relación no era conocida, siendo sensiblemente superior al porcentaje de los acúfenos del 19% y del vértigo del 15%.

Resulta un dato realmente interesante que casi en un 40% de las sustancias notificadas que causaron una RAM de hipoacusia no fuera conocida su posible relación causal, sin ser desdeñable no obstante, los otros porcentajes del 19 y 15%. A la vista de estos resultados, está claro que los profesionales sanitarios deben estar alerta sobre la aparición de RAM, y no tener la idea de que sólo los fármacos descritos clásicamente como generadores de RAM son los que pueden producirlas. Sin duda alguna, el papel de información y comunicación de los sistemas de farmacovigilancia con los profesionales resulta fundamental para actualizar los conocimientos sobre RAM generadas, especialmente si estos fármacos son de uso generalizado, dado el potencial de generar una RAM a un mayor número de personas, respecto a fármacos de uso hospitalario restringido, que en término general se aplican sobre menos población.

Uno de los aspectos más fundamentales es la detección precoz de una RAM para poder identificarla y solucionar el problema. Lo más sencillo y lógico parece retirar el fármaco que se considera causal, sustituyéndolo por otro indicado para el tratamiento, y valorar la evolución o iniciar tratamiento para disminuir la intensidad o duración de la RAM.

Conocer como es la evolución de estas RAM al *retirar la exposición* al fármaco causante es de utilidad, dado que permitirá realizar un control clínico sin tener que recurrir a nuevos tratamientos, los cuáles pueden no estar exentos de generar, a su vez, una nueva RAM. En el caso de los acúfenos, el 65,9% mejoraron con la retirada, siendo este porcentaje del 76,8% en el caso de los vértigos. Resulta llamativo que en el caso de la hipoacusia sólo mejoró en el 39,9%. El porcentaje de mejoría es sensiblemente inferior en la hipoacusia, sin que podamos asegurar por qué. Puede ser que se deba a que se haya producido un daño más severo a nivel del oído interno por los mecanismos lesionales de la ototoxicidad o que este daño sea más severo porque pueda ser más difícil una detección precoz de la hipoacusia. En el caso de los acúfenos y los vértigos el diagnóstico es clínico y el paciente probablemente lo percibe de forma más clara y temprana, mientras que en el caso de la hipoacusia puede ser que la percepción del paciente no sea lo suficientemente intensa, o que se achaque a otra causa y no se relacione de forma temprana con el fármaco. Otra opción, es que dado que para un diagnóstico certero de hipoacusia es necesario realizar una audiometría y el paciente debe ser valorado por un especialista habitualmente, puede esto conllevar una demora en el diagnóstico, agravándose el daño ototóxico en el oído interno, causando una RAM más severa.

Respecto a los resultados de la **evaluación de la causalidad según el algoritmo de SEFV-H**, el mayor porcentaje de fármacos en la categoría de definida, probable o posible era el de vértigo (85,4%), seguido de acúfenos (82,9%) e hipoacusia (48,5%). Resulta llamativa la diferencia de porcentaje de vértigo y acúfeno con hipoacusia, pudiendo deberse esto a la latencia de la aparición de la sintomatología de la RAM hipoacusia. Los cuadros vertiginosos se podrían desencadenar de forma más precoz con lo que se puede identificar de forma más clara el fármaco causante, al igual que en los acúfenos.

Uno de los aspectos más importantes de esta revisión de la base de datos FEDRA es analizar los **fármacos, principios activos o grupos terapéuticos que pueden causar una RAM ototóxica**. Como hemos comentado previamente a lo largo de este trabajo, existen muy pocos trabajos de revisión en bases de datos de farmacovigilancia sobre la ototoxicidad como RAM, encontrando tan solo uno similar al nuestro. Por esta razón tenemos dificultades a la hora de comparar los resultados que hemos obtenido con otros autores.

En nuestra revisión, en la **hipoacusia**, el grupo mayoritario causante según la clasificación ATC es el grupo J, terapia antiinfecciosa de uso sistémico, con el 43,5%; seguido del grupo L, terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores, con un 13,5%, siendo el resultado similar si se valora sólo los grupos según la causalidad en categoría definida, probable, o posible. En la revisión italiana, los dos grupos principales son, primero el L, con un total de 70 notificaciones y en segundo lugar el J con 36 notificaciones.

Esta discrepancia se podría deber a la diferencia de años que se revisan, dado que la revisión italiana es en el periodo 2001-2017, mucho más reciente que la revisión realizada en nuestro trabajo de 1984 - 2017. En los años 2000 el efecto ototóxico de los antibióticos y antimicrobianos era ya bien conocido y en muchos centros ya se habían implantado programas para detección de ototoxicidad. Muchas guías terapéuticas ya recomendaban evitar los fármacos ototóxicos más frecuentes, existiendo otras alternativas igualmente eficaces con menor ototoxicidad. Sin embargo, en el caso de los antineoplásicos, en algunas patologías no existen alternativas y dado que suele ser un tratamiento vital, a veces hay que asumir mayor riesgo de secuelas para controlar la neoplasia, habitualmente con riesgo vital. Por otro lado, y esto es extensible a las referencias que hacemos posteriormente en los resultados de los grupos terapéuticos de la revisión italiana, sólo detallan en las tablas suplementarias de su artículo los principios con al menos tres notificaciones. En algunos grupos terapéuticos con muchos principios activos en uso, como podría ser el J, esto puede provocar pérdida de información, imposible de cuantificar.

En el caso de los **vértigos**, el grupo causal principal en nuestra revisión es el del grupo N, sistema nervioso, con el 24%, seguido del grupo J, terapia antiinfecciosa de uso sistémico, con el 21,8%, siendo el resultado similar si se valora según la causalidad de categoría definida, probable, o posible. En la revisión italiana para esta RAM, sólo se

detallan los subgrupos más frecuentes, que son el N03A, antiepilépticos, N06A antidepresivos, J04A tuberculostáticos, y N02A opioides. En principio, los resultados parecen similares dado que el grupo N sería el más numeroso, aunque no tenemos la información completa para poder compararlos.

En el caso de los *acúfenos*, el grupo terapéutico causal en nuestro trabajo, en mayor porcentaje es el grupo N, sistema nervioso, con el 23,5%, seguido del C, Aparato Cardiovascular 22,6%, y del J, terapia antiinfecciosa de uso sistémico con el 16,5% siendo el resultado similar si se valora según la causalidad de categoría definida, probable, o posible. En la revisión *italiana*, en esta toxicidad, es el grupo terapéutico C, con 41 notificaciones, el más frecuente seguido del L y J ambos con 39 notificaciones y en cuarto lugar el N con 20 notificaciones. En este apartado se observa algo de diferencia en los grupos terapéuticos.

En la tabla 56 del apartado de resultados, al analizar los grupos más frecuentes notificados agrupados en toxicidad coclear (hipoacusia y acúfenos) y en toxicidad vestibular, se obtiene que para la toxicidad vestibular el grupo terapéutico más frecuente fue el N, sistema nervioso, (24%), seguido del J, terapia antiinfecciosa con el 21,8%. En el caso de la toxicidad coclear el grupo más frecuente fue el J, terapia antiinfecciosa (29,75%), seguido del grupo N, sistema nervioso (15,7%).

A nivel **global**, sumando las notificaciones de las tres RAM, de los fármacos que causaron ototoxicidad, el grupo más numeroso sería el grupo J, terapia antiinfecciosa (24,68%); seguido del grupo N, sistema nervioso (20,9%) y en tercer lugar el grupo C, aparato cardiovascular (13,10%). Si analizamos todas las notificaciones teniendo en cuenta los fármacos con *asociación causal definida, probable o posible*, los grupos más frecuentes son los mismos, pero cambia el orden de frecuencia, siendo el más frecuente el grupo N, con el 23,10%, seguido del grupo J con el 21,55%, y en tercer lugar el grupo C con el 13,10%.

En el trabajo de *Barbieri*¹⁵¹, el grupo terapéutico que registra más notificaciones es el L, terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores con 191 notificaciones que representan casi el 28%. En segundo lugar de frecuencia esta el grupo J, terapia antiinfecciosa con 132 notificaciones (19,32%); en tercer lugar el grupo N, sistema nervioso con 102 (14,94%), en cuarto lugar el grupo C, aparato cardiovascular, 99 notificaciones (14,5%) y en quinto lugar el grupo M, aparato locomotor, 37 notificaciones (5,41%) (Anexo 3).

Hay que tener en cuenta que en el trabajo comunican los resultados por subgrupos terapéuticos y sólo recogen los subgrupos con tres o más notificaciones. Se ha podido perder información por esta causa, aunque dado que recogen un número importante de notificaciones, no parece probable que se alterara el orden de los grupos terapéuticos más notificados. Nosotros, para poder comparar con su trabajo hemos sumado los subgrupos de cada grupo terapéutico notificado.

Comparando con nuestros resultados encontramos una diferencia importante y es que el grupo terapéutico L, que es el más frecuente en la revisión italiana, en nuestra revisión, tomando cifras globales, es el séptimo más frecuente. Los siguientes grupos por orden de frecuencia en el trabajo italiano serían los más frecuentes en nuestra revisión, es decir el grupo J que es el segundo, en nuestro trabajo es el primero; el grupo N que es el tercero, en nuestro trabajo es el segundo; y el C, que es el cuarto, en nuestro caso representa el tercero más frecuente.

A priori, no parece probable que Italia tenga una tasa oncológica mayor que España que justifique un mayor uso de antineoplásicos en más población y por tanto más proporción de notificaciones. Podría darse el caso de que exista una mayor notificación en proporción, respecto a otras RAM, de las unidades de seguimiento de pacientes oncológicos, o que se deba a protocolos existentes de prevención de la ototoxicidad y por tanto que se estén detectando más RAM en este grupo terapéutico por una mayor monitorización de este perfil de pacientes, aunque tras una búsqueda de artículos que confirmen esta hipótesis no lo hemos podido confirmar.

Analizando los **principios activos** más frecuentemente **imputados** para las tres RAM, encontramos que en el caso de los *vértigos*, es el tramadol sólo o combinado con paracetamol, el más frecuente, seguido de AINES (indometacina, diclofenaco) y de los siguientes antibióticos: amoxicilina /Ac Clavulánico y de las quinolonas, moxifloxacino y ciprofloxacino.

En el caso de la *hipoacusia*, la eritromicina es con diferencia el principio activo más frecuente, mucho más frecuente que la gentamicina o vancomicina (ver tabla 54). Esto puede ser debido a que se usen de forma más restrictiva antibióticos con conocido potencial ototóxico como la gentamicina o que exista una mayor concienciación de la ototoxicidad de estos grupos terapéuticos y se realice una prevención o detección precoz de la ototoxicidad de forma más programada y precoz. Las vitaminas del complejo vitamínico B, seguido de la furosemida y del ácido acetilsalicílico son los siguientes principios activos por frecuencia.

Respecto los *acúfenos*, en primer lugar, aparece el ácido acetilsalicílico seguido del diclofenaco, bupropion y tramadol.

Valorando, a nivel **global** los principios activos más frecuentes notificados, es decir sumando las notificaciones de las tres RAM por principio, se observa que el *tramadol* es el principio más notificado, seguido de la indometacina, eritromicina, diclofenaco, tramadol combinaciones y amoxicilina/clavulánico, ciprofloxacino, vitaminas complejo B, moxifloxacino y ácido acetilsalicílico. Analizando los datos, se aprecia que el tramadol es el más frecuente sobre todo por su gran número de notificaciones en la RAM vértigo, aunque también figura entre los más notificados para los acúfenos.

Por otro lado, resulta importante destacar los principios activos notificados, que **no tenían asociación conocida** con ototoxicidad. En las tablas 12, 30 y 48 se detallan estos principios activos, con categoría de causalidad definida, probable o posible, según el algoritmo de causalidad del SEVF-H. Hay que aclarar, que dado el amplio periodo temporal de revisión de la base FEDRA (1983-2017) realizada en este trabajo, algunos principios pueden aparecer en esta categoría aunque ahora sea conocida su asociación con la ototoxicidad por ser notificaciones previas a este conocimiento. Obviamente, una vez notificadas al sistema de farmacovigilancia estas RAM, y comprobada su relación de causalidad, se notifica como nuevo efecto posible adverso del fármaco en los boletines de farmacovigilancia. Se puede apreciar que complejos vitamínicos, especialmente del complejo B, y vacunas son los que alcanzar mayor número de notificaciones.

Podemos comparar con la *revisión italiana*, el principio activo más notificado es el cisplatino, con 34 notificaciones a nivel global, seguido por los siguientes: amikacina (16), ramipril (13) y claritromicina (13), levofloxacino (12), azitromicina (11), ciprofloxacino (10), paclitaxel (10), deferasirox (10), ácido acetilsalicílico (10), clopidogrel (10), interferón alfa (10), tramadol (8) y atorvastatina (8).

Al analizar los principios desglosados, solo detallan datos de hipoacusia y tinnitus. Para la primera, el cisplatino (19) fue el más frecuente, seguido de la amikacina (10) y del deferasirox (9). En el caso de los acúfenos, igualmente es el cisplatino el principio más frecuente (13), seguido del ramipril (11) y del ácido acetilsalicílico (8). El tramadol aquí figura con 4 notificaciones.

Se aprecia que existen algunas diferencias importantes al analizar los principios activos entre estas dos revisiones. En la revisión italiana, el principio más frecuente es el cisplatino, mientras que en nuestro trabajo es el tramadol. Al analizar la metodología llevada a cabo, los autores de la revisión italiana, detallan que las notificaciones que contienen el *Preferred Term* vértigo fueron excluidas de su análisis, dado que según sugieren, los profesionales sanitarios, pacientes, y otólogos usan el término vértigo e inestabilidad de forma similar. Describen que si bien el término vértigo se refiere a una alteración vestibular por la afectación de las estructuras del oído interno, la sensación de inestabilidad también puede ser debida a otras causas, como alteraciones metabólicas, cardiovasculares, neurológicas o psiquiátricas. Según estos autores, los detalles existentes en la notificación de la reacción adversa no permiten diferenciar siempre si realmente se trata de un vértigo ototóxico o no, y por eso eliminan el vértigo como *PT*, analizando los datos de otros *PT* más específicos según ellos como: acute vestibular syndrome; vértigo positional; vestibular neuronitis; vestibular disorder; inner ear disorder; entre los referentes a patología vestibular.

Finalmente, describen un total de 19 notificaciones ototóxicas por opioides, tres de ellas causantes de vértigo posicional según refieren en sus tablas. Respecto del tramadol, aparece detallado como agente causal en 8 notificaciones, describiendo que en 4 era causante de acúfeno. Las otras 4 no detallan cuál fue la sintomatología. Se puede asumir que las 3 notificaciones causantes de acúfenos fueran por tramadol, por lo que, en teoría, una notificación por tramadol tendría clínica de hipoacusia o sordera, si bien dado que no detallan este punto, no lo podemos confirmar.

En nuestra revisión, como se detalla en el apartado material y métodos, estos *PT* también se han seleccionado pero no se ha excluido el *PT* vértigo. Creemos que este término, puede describir perfectamente manifestaciones ototóxicas de una RAM, y de hecho es el término más ampliamente usado para referirse al trastorno del sistema vestibular. No obstante, también consideramos que efectivamente, puede haber en las notificaciones vértigos que no se deban a patología vestibular y sea la RAM más bien sensación de inestabilidad por otra causa. Dado que el objetivo de nuestro trabajo era, entre otros, realizar una revisión exhaustiva a lo largo de 33 años de las notificaciones de RAM con manifestaciones ototóxicas, creemos que el eliminar notificaciones con *PT* que claramente pueden indicar ototoxicidad, como es el término vértigo, puede hacer perder información. En nuestra revisión optamos por seleccionar los *PT* relacionados

con la ototoxicidad. Lógicamente, una vez obtenidos los resultados, viene la fase de análisis donde hay que valorar los resultados con prudencia y exhaustividad.

Por otro lado, podemos hacer referencia a la **guía sobre ototoxicidad** por fármacos realizada por **Cianfrone** actualizada en 2011¹, y revisada de nuevo en 2020 por su equipo².

En esta revisión aparece el tramadol, junto con otros opioides como fentanilo, morfina, oxicodona, metadona, buprenorfina, como fármaco que puede generar vértigo o inestabilidad sin alterar la audición.

Sin embargo, existen trabajos que describen ototoxicidad causada por opioides con afectación vestibular y pérdidas de audición¹⁷⁰⁻¹⁷³ que varían desde la hipoacusia leve hasta la cófosis, describiendo en casos recuperación de la audición pero pudiendo ser también permanente. Si bien los mecanismos de ototoxicidad de los opioides no están claros, se describe asociación con exposición crónica a estos fármacos, sin que se haya encontrado influencia de la edad o el sexo^{172,174}.

Estudios demostraron que existen receptores de agonistas opioides a nivel de la cóclea. Estos fármacos podrían producir un daño coclear al unirse a estos receptores o podrían producirse fenómenos de vasoconstricción a nivel coclear y generar el daño ototóxico^{175,176}.

Si bien los casos comunicados suelen ser *case reports* o series pequeñas, recientemente, Mozeika¹⁷⁴, publica una revisión de casos con acúfenos o trastornos auditivos, de la base de datos del *New Jersey Poison Information and Education System*, llamada *ToxiCALL*, de un periodo de tiempo de 20 años. Tras revisar las notificaciones, encuentran un total de 41 casos, teniendo como agentes causales la heroína, oxicodona, tramadol, morfina, metadona. La clínica predominante era de hipoacusia, 37%, sordera en el 29% y acúfenos en el 24%. En las conclusiones los autores refieren que queda demostrada la ototoxicidad posible de opioide. Si bien la mayoría de los casos se deben al abuso de heroína, existen otros casos por otros opioides, concluyendo que es necesario realizar estudios más extensos para evaluar factores de riesgo y conocer el pronóstico de esta RAM.

Hay que destacar pues que, tanto en nuestro trabajo de revisión, como en la revisión del grupo italiano, se encuentran notificaciones de RAM ototóxicas por opioides.

A lo largo de este trabajo, hemos reflejado la magnitud de las RAM ototóxicas y las repercusiones que acarrearán, tanto a nivel clínico como económico. En el capítulo de la introducción, ya hablamos de la necesidad de realizar una monitorización y detección precoz de la ototoxicidad en pacientes sometidos a tratamientos de riesgo. En una revisión¹⁷⁷ reciente, sobre las guías de monitorización ototóxica, establecían que en pacientes tratados con quimioterapias especialmente cisplatino, las tasas de ototoxicidad pueden llegar hasta el 80%, y en casos de infecciones severas que requieren tratamientos antibióticos prolongados, puede llegar hasta un 20% la tasa de ototoxicidad, incrementándose alarmantemente en determinados grupos como en el caso de pacientes con fibrosis quística hasta casi el 60%.

Maru et al¹⁷⁸, publican un artículo muy interesante en 2018, sobre el manejo y prevención de la ototoxicidad en el Reino Unido, realizando un estudio mediante encuestas a los profesionales del Sistema de salud Británico, en relación con el manejo de pacientes con efectos ototóxicos. Solamente en un 60% de los casos se había realizado monitorización durante el tratamiento de riesgo, pero sólo para la cocleotoxicidad, y tan sólo en un 8% se había realizado monitorización para toxicidad coclear y vestibular, y sólo en el 16% se había realizado una evaluación auditiva y vestibular previa al tratamiento. La mayoría de los pacientes, cerca del 90% habían sido tratados por lesiones neoplásicas o infecciones graves. Los agentes causales comunicados fueron aminoglucósidos en el 68% y el cisplatino en el 63%. Concluye que al igual que se había comunicado en otros trabajos¹⁷⁷⁻¹⁸⁰, faltan guías y protocolos de manejo que involucren y coordinen a la atención primaria, hospitalaria y consultas de especialistas, otorrinolaringólogos y audiólogos.

Por tanto, parece que resulta indispensable desarrollar programas de monitorización y detección precoz de la ototoxicidad al menos en los pacientes tratados con grupos terapéuticos de alto riesgo ototóxico como los antibióticos y los fármacos antineoplásicos, como se ha visto en nuestro trabajo.

VII.CONCLUSIONES.

VII. Conclusiones.

1. Las reacciones adversas ototóxicas a medicamentos se producen en un número importante en la práctica médica diaria.
2. La sintomatología de la ototoxicidad más notificada en la base de datos FEDRA es la de vértigos, seguida de acúfenos y en último lugar la hipoacusia. Se debe por tanto estar vigilante respecto a estos tres síntomas para identificar una ototoxicidad iatrógena.
3. La incidencia de efectos ototóxicos, en las notificaciones de efectos adversos realizadas a FEDRA es mayor en mujeres.
4. La edad donde las RAM con sintomatología de ototoxicidad es más frecuente es en la edad adulta, con una edad media para las tres manifestaciones clínicas de la ototoxicidad similar en torno a los 50 años.
5. La edad de aparición de una RAM ototóxica es mayor en las mujeres que en los hombres siendo estadísticamente significativo en el caso de los acúfenos.
6. La edad media en las notificaciones que presentaron recuperación de su RAM fue mayor que los no recuperados, siendo mayor el porcentaje de recuperación completa en el grupo mayor de 65 años, especialmente en los acúfenos.
7. La gravedad de las RAM que generan ototoxicidad es mayor en el rango de edad pediátrica,
8. El formato de notificación de la RAM ha sido la tarjeta amarilla, siendo realizada por personal médico en su mayoría, siendo por tanto un formato válido.
9. El medio extrahospitalario es el que ha notificado en mayor porcentaje las RAM con vértigos y acúfenos, y el hospitalario ha sido el mayor notificador de las RAM con hipoacusia.
10. La manifestación de la ototoxicidad con hipoacusia alcanzó el mayor porcentaje de gravedad, siendo por tanto prioritario realizar una detección precoz de esta ototoxicidad. Además, el 16% de las RAM graves que generaron hipoacusia, produjeron una discapacidad persistente o significativa, siendo este porcentaje el más alto de las tres

manifestaciones clínicas. Igualmente, es la manifestación ototóxica que genera más secuelas.

11. El algoritmo del SEFV-H ha mostrado ser útil para valorar la causalidad de los fármacos notificados, proporcionando además datos útiles al conocer los diferentes resultados de los apartados del algoritmo.

12. Hasta en un 40% de las notificaciones de hipoacusia no era conocida la relación causal del fármaco con la ototoxicidad. Este porcentaje es el mayor de las tres manifestaciones clínicas de la ototoxicidad.

13. Los grupos terapéuticos notificados en mayor frecuencia difieren según la sintomatología, siendo el grupo J, terapia antiinfecciosa, el más numeroso en hipoacusia, siendo el N, sistema nervioso, para el vértigo y acúfenos el más notificado.

14. A nivel global, el grupo con más notificaciones ototóxicas es el J, terapia antiinfecciosa. Teniendo en cuenta este dato, se debería plantear como grupo prioritario para la elaboración de programas de control y detección precoz de la ototoxicidad a los pacientes sometidos a tratamientos de este grupo

15. Los principios activos notificados con más frecuencia han sido el tramadol para vértigo, eritromicina para la hipoacusia y el ácido acetilsalicílico para los acúfenos.

16. Se han encontrado un número relevante de fármacos sin asociación causal conocida con síntomas ototóxicos, siendo los más notificados los complejos vitamínicos y las vacunas.

17. A la vista de la frecuencia, gravedad y discapacidad persistente o secuelas que genera la ototoxicidad como RAM, se deben implementar programas de monitorización de la función coclear y vestibular, para detectar de forma precoz la aparición de ototoxicidad, identificando antes de comenzar los tratamientos con potencial ototóxico a los pacientes más susceptibles en función de su patología, tratamiento necesario, comorbilidades y demás factores asociados.

18. El Sistema Español de Farmacovigilancia Español de Medicamentos de Uso Humano, realiza una labor importantísima a la hora de identificar riesgos en los tratamientos farmacológicos, proporcionando una valiosa base de datos con cientos de miles de registros. Se debería dar una mayor difusión a los mecanismos de notificación

y potenciar la concienciación de los profesionales sobre la notificación de las RAM identificadas en la practica médica.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Cianfrone G, Pentangelo D, Cianfrone F, Mazzei F, Turchetta R, Orlando MP, Altissimi G. Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: a reasoned and updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Jun;15(6):601-36.
2. Altissimi G, Colizza A, Cianfrone G, de Vincentiis M, Greco A, Taurone S, Musacchio A, Ciofalo A, Turchetta R, Angeletti D, Ralli M. Drugs inducing hearing loss, tinnitus, dizziness and vertigo: an updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(15):7946-7952.
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/DatosGlobal/GlobalDiciembre2020.htm>.
4. de Cos MA, Florez J. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Florez J, Armijo J.A., Mediavilla A. editors. *Farmacología humana.* 3º edición. Barcelona: Masson, 1997; p. 115-164.
5. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE, 27 de julio de 2007.
6. Lazarou J et al. Incidence of ADR in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 1998; 279:1000–5.
7. Waller PC, Lee EH. Responding to drug safety issues. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 1999; 8:535-552.
8. Martin K, Bégaud B, Latry P, Miremont-Salamé G, Fourrier A, Moore N. Differences between clinical trials and postmarketing use. *Br J Clin Pharmacol*, 2004; 57(1):86-92.
9. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. BOE, 1 de noviembre de 2006.
10. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2002.
11. Armijo JA, González M. Estudios de seguridad de medicamentos: métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. En: García AG, director. *El ensayo clínico en España.* Madrid: Farmaindustria; 2001; p.161-190.

12. McGavock H. Prescription-related illness -a scandalous pandemic. *J Eval Clin Pract* 2004; 10:491-7.
13. Committee on safety of drug. Report for 1969 and 1970. London, HMSO; 1971.
14. Moore, TJ, Psaty BM, Furberg, CD. Time to act on drug safety. *Jama* 1998; 279: 1571-1573.
15. Palomar Garcia V, Abdulghani Martinez F, Bodet Agusti E, Andreu Mencia L, Palomar Asenjo V. Drug-induced ototoxicity: current status. *Acta Otolaryngol* 2001; 121: 569-572.
16. Verdel BM, Van Puijenbroek EP, Souverein PC. Drug-related nephrotoxic and ototoxic reactions: a link through a predictive mechanistic commonality. *Drug Safety* 2008; 31:877-884.
17. Mick P, Westerberg BD. Sensorineural hearing loss as a probable serious adverse drug reaction associated with low-dose oral azithromycin. *J Otolaryngol* 2007; 36: 257-263.
18. Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaraman PP. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. *J Audiol Otol* 2018;22(2):59-68.
19. Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol* 2005;23:8588-96.
20. Konrad-Martin D, Gordon JS, Reavis K, Wilmington DJ, Helt WJ, Fausti SA. Audiological monitoring of patients receiving ototoxic drugs. *Perspect Hear Hear Disord Res Res Diagn* 2005;9:17-22.
21. Bisht M, Bist SS. Ototoxicity: the hidden menace. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;63:255-9.
22. Rybak LP. Ototoxicity of loop diuretics. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:829-44.
23. Roth SM, Williams SM, Jiang L, Menon KS, Jeka JJ. Susceptibility genes for gentamicin-induced vestibular dysfunction. *J Vestib Res* 2008; 18: 59-68.
24. Knoll C, Smith RJ, Shores C, Blatt J. Hearing genes and cisplatin deafness: a pilot study. *Laryngoscope* 2006; 116: 72-74.
25. Kitamura K, Takahashi K, Tamagawa Y, Noguchi Y, Kuroishikawa Y, Ishikawa K, Hagiwara H. Deafness genes. *J Med Dent Sci* 2000; 47: 1-11.

26. Peters U, Preisler-Adams S, Lanvers-Kaminsky C, Jurgens H, Lamprecht- Dinnesen A. Sequence variations of mitochondrial DNA and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Anticancer Res* 2003; 23(2B): 1249-1255.
27. Oldenburg J, Fossà Sd, Ikdahl T. Genetic variants associated with cisplatin-induced ototoxicity. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1521-1530.
28. Bindu Lh, Reddy Pp. Genetics of aminoglycoside induced and prelingual non-syndromic mitochondrial hearing impairment: a review. *Int J Audiol* 2008; 47: 702-707.
29. Tabuchi K, Nishimura B, Nakamagoe M, Hayashi K, Nakayama M, Hara A. Ototoxicity: mechanisms of cochlear impairment. *Curr Med Chem*. 2011;18(31):4866-71.
30. Ruhl D, Du TT, Wagner EL, Hwan Choi J, Li S, Reed R, Kim K, Freeman M, Hashisaki G, Lukens JR, Shin JB. Necroptosis and apoptosis contribute to cisplatin and aminoglycoside ototoxicity. *J Neurosci* 2019; 1384-18.
31. Jiang H, Sha S-H, Schacht J. NF-kB pathway protects cochlear hair cells from aminoglycoside-induced ototoxicity. *J Neurosci Res* 2005; 79: 644–651.
32. Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjea D et al. Mechanisms of cisplatin- induced ototoxicity and prevention. *Hear Res* 2007; 226: 157–167.
33. Wang J, Van De Water TR, Bonny C et al. A peptide inhibitor of c-Jun N- terminal kinase protects against both aminoglycoside and acoustic trauma-induced auditory hair cell death and hearing loss. *J Neurosci* 2003; 23: 8596–8607.
34. Sha, S.H.; Schacht, J. Stimulation of free radical formation by aminoglycoside antibiotics. *Hear. Res.*, 1999, 128, 112-118.
35. Cunningham, L.L.; Cherg, A.G.; Rubel, E.W. Caspase activation in hair of the mouse utricle exposed to neomycin. *J. Neurosci.*, 2002, 22, 8532-8540.
36. Kakehat, S.; Santos-Sacchi, J. Effects of salicylate and lanthanides on hair cell motility and associated gating charge. *J. Neurosci.*, 1996, 16, 4881 4889.
37. Wei, L.; Ding, D.; Salvi, R. Salicylate-induced degeneration of cochlea ganglion neurons-apoptosis signaling. *Neuroscience*, 2010, 168, 288-299.
38. Tornabene, S. V., Sato, K., Pham, L., Billings, P., and Keithley, E. M. Immune cell recruitment following acoustic trauma. *HearRes*2006; 222: 115–124.

39. Yang, W., Vethanayagam, R. R., Dong, Y., Cai, Q., and Hu, B. H. Activation of the antigen presentation function of mononuclear phagocyte populations associated with the basilar membrane of the cochlea after overstimulation. *Neuroscience* 2015; 303, 1–15.
40. Tan, W. J. T., Thorne, P. R., and Vlajkovic, S. M. Characterisation of cochlear inflammation in mice following acute and chronic noise exposure. *Histochem Cell Biol* 2016; 146: 219–230.
41. Sun, S., Yu, H., Yu, H., Honglin, M., Ni, W., Zhang, Y., et al. Inhibition of the activation and recruitment of microglia-like cells protects against neomycin-induced ototoxicity. *Mol Neurobiol* 2015. 51: 252–267.
42. Blakley BW, Hochman J, Wellman M, Gooi A, Hussain AE. Differences in ototoxicity across species. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 37: 700-703.
43. Berenholz LP, Burkey JM, Farmer TL, Lippy WH. Topical otic antibiotics: clinical cochlear ototoxicity and cost consideration. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135: 291-294.
44. Pappas S, Nikolopoulos TP, Korres S, Papacharalampous G, Tzangaroulakis A, Ferekidis E. Topical antibiotic ear drops: are they safe? *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1115-1119.
45. Fausti SA, Frey RH. Portable stimulus generator for obtaining high-frequency (8-14 Khz) auditory brainstem responses. *J Am Acad Audiol* 1992; 3:166-175.
46. Fausti SA, Frey RH, Henry JA, Olson DJ, Schaffer HI. High-frequency testing techniques and instrumentation for early detection of ototoxicity. *J Rehabil Res Dev* 1993; 30: 333-341.
47. Fausti SA, Henry JA, Helt WJ. An individualized, sensitive frequency range for early detection of ototoxicity. *Ear Hear* 1999; 20: 497-505.
48. Handlesman JA, Konrad-Martin D. Monitoring ototoxic changes in auditory and vestibular systems; 2005. http://www.ncrar.research.va.gov/AboutUs/Staff/Documents/ototoxic_changes.pdf
49. Konrad-Martin D, Gordon JS. Monitoring for ototoxicity-induced hearing loss; 2005.http://www.ncrar.research.va.gov/AboutUs/Staff/Documents/ototoxic_changes.pdf.
50. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, Raquin MA, Izzi G, Corradini N, Hartmann O. Platinum compound related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 649-655.

51. Levison ME. New dosing regimens for aminoglycoside antibiotics. *Ann Intern Med* 1992; 117: 693-694.
52. Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ, Arnos KS, Cortopassi GA, Jaber L, Rotter JI, Shohat M, Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genetics* 1993; 4: 289-294
53. Usami S, Abe S, Tono T, Komme S, Kimmerling WJ, Shinkawa H. Isepamicin sulfate-induced sensorineural hearing loss patients with the 1555 AG mitochondrial mutation. *ORL* 1998; 60: 164- 169.
54. Usami S, Hjelle OP, Ottersen OP. Differential cellular distribution of glutathione – an endogenous antioxidant – in the guinea pigs inner ear. *Brain Res* 1996; 743: 337-340.
55. Estivill X, Govea N, Barceló E, Badenas C, Romero E, Moral L, Cozzri R, D'urbano L, Zeviani M, Torroni A. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 27-35.
56. Fishel-Godsian N, Prezant TR. Mitochondrial ribosomal RNA gene mutation in a patient with sporadic aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol* 1993; 14: 339-403.
57. Guan MX, Fishel-Godsian N, Attardi G. A biochemical basis for the inherited susceptibility to aminoglycoside ototoxicity. *Hum Mol Genet* 2000; 9:1787-1793.
58. Usami S, Abe S, Kasai M, Shinkawa H, Moeller B, Kenyon JB, Kimberling WJ. Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* 1997; 483-490.
59. Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, Ohtsuka A, Asamura K, Usami S. Deafness due to A1555 G mitochondrial mutation without use of aminoglycoside. *Laryngoscope* 2004; 114: 1085-1091.
60. Denoyelle f, Marlin S. Surdit  de perception d'origine g n tique. *Trait  EMC* 2005; 20-191-A-10.
61. Hartwig S, Siegel J, Schneider P. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *AM J Hosp Pharm* 1992; 49: 2229-2232.
62. Campbell KCM, Le Prell CG. Drug-Induced Ototoxicity: Diagnosis and Monitoring. *Drug Saf* 2018;41(5):451-464.

63. Singh Chauhan R, Saxena RK, Varshey S. The role of ultra high frequency audiometry in the early detection of systemic drug induced hearing loss. *Ear Nose Throat J* 2011;90(5):218–22.
64. Constantinescu RM, Georgescu M, Pascu A, Hristea A, Arama V, Baicus C, et al. Otoacoustic emissions analysers for monitoring aminoglycosides ototoxicity. *Rom J Intern Med* 2009;47(3):273–8.
65. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Dinopoulou D, Vossinakis I, Tsakanikos M, Douniadakis D. Otoacoustic emissions—an approach for monitoring aminoglycoside induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;50(3):177–84.
66. Konrad-Martin D, Poling GL, Dreisbach LE, Reavis KM, McMillan GP, Lapsley Miller JA, et al. Serial monitoring of otoacoustic emissions in clinical trials. *Otol Neurotol* 2016;37:286–94.
67. Campbell KCM, Durrant J. Audiologic monitoring for ototoxicity. *Otolaryngol Clin N Am.* 1993;26(5):903–9.
68. Campbell KCM. Audiologic monitoring for ototoxicity. In: Roland P, Rutkas J, editors. *ototoxicity*. Hamilton: BC Decker; 2004. p. 153–60.
69. Plinkert PK, Krober S. Early detection of cisplatin-induced ototoxicity using evoked otoacoustic emissions. *Laryngorhinootologie.* 1991; 70(9):457–62.
70. Beck A, Maurer J, Welkoborsky HJ, Mann W. Changes in transitory evoked otoacoustic emissions in chemotherapy with cisplatin and 5FU. *HNO.* 1992;40(4):123–7.
71. Zorowka PG, Schmitt HJ, Gutjahr P. Evoked otoacoustic emissions and pure tone threshold audiometry in patients receiving cisplatin therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993;25(1–3):73–80.
72. Mulheran M, Degg C. Comparison of distortion product OAE generation between a patient group requiring frequent gentamicin therapy and control subjects. *Br J Audiol* 1997;31(1):5–9.
73. Newman CW, Weinstein BE, Jacobson GP, Hug GA. The Hearing Handicap Inventory for adults: psychometric adequacy and audiometric correlates. *Ear Hear.* 1990;11(6):430–3.
74. Ventry IM, Weinstein BE. The hearing handicap inventory for the elderly: a new tool. *Ear Hear.* 1982;3(3):128–34.

75. Campbell KCM, Kelly E, Targovnik N, Hughes LH, Van Sadlers C, Gottlieb AB, et al. Audiologic monitoring for potential ototoxicity in a phase I clinical trial of a new glycopeptide antibiotic. *J Am Acad Audiol*. 2003;14:157–68.
76. Hall DA, Haider H, Szczepek AJ, Lau P, Rabau S, Jones-Diette J, et al. Systematic review of outcome domains and instruments used in clinical trials of tinnitus treatments in adults. *Trials* 2016;17(1):270.
77. Baguley DM, Andersson G. Factor analysis of the Tinnitus Handicap Inventory. *Am J Audiol*. 2003;12(1):31–4.
78. Meikle MB, Henry JA, Griest SE, Stewart BJ, Abrams HB, McArdle R, et al. The tinnitus functional index: development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus. *Ear Hear* 2012;33(2):153–76.
79. Theodoroff SM, McMillan GP, Zaugg TL, Cheslock M, Roberts C, Henry JA. Randomized controlled trial of a novel device for tinnitus sound therapy during sleep. *Am J Audiol* 2017;26(4):1–12.
80. American Academy of Audiology. Position statement and clinical practice guidelines: Ototoxicity monitoring. 2009. http://audiology-web.s3.amazonaws.com/migrated/OtoMonGuidelines.pdf_539974c40999c1.58842217.pdf. Accessed 1 Oct 2017.
81. American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA*. 1994;36(Suppl. 12):11–9.
82. Schacht J, Talaska AE, Rybak LP. Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. *Anat Rec*. 2012;295(11):1837–50.
83. Forge A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurootol*. 2000;5(1):3–22.
84. Garinis AC, Cornell A, Allada G, Fennelly KP, Maggiore RJ, Konrad-Martin D. Ototoxicity monitoring through the eyes of the treating physician: perspectives from pulmonology and medical oncology. *Int J Audiol* 2018 Sep;57(sup4):S19-S24.
85. Frank T. High frequency (8 to 16 kHz) reference thresholds and intrasubject threshold variability relative to ototoxicity criteria using a sennheiser HAD 200 earphone. *Ear Hear*. 2001;22(2):161–8.
86. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol*. 1991;19(4):295–300.

87. Brock P, Pritchard J, Bellman S, Pinkerton CR. Ototoxicity of high-dose cisplatin in children. *Med Pediatr Oncol*. 1988;16(5):368–9.
88. Chang KW, Chinosornvatana N. Practical grading system for evaluating cisplatin ototoxicity in children. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1788–95.
89. Crundwell G, Gomersall P, Baguley DM. Ototoxicity (cochleotoxicity) classifications: a review. *Int J Audiol*. 2016;55(2):65–74.
90. Theunissen EA, Dreschler WA, Latenstein MN, Rasch CR, van der Baan S, de Boer JP, Balm AJ, Zuur CL. A new grading system for ototoxicity in adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014;123(10):711-8.
91. Fouladi M, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Gururangan S, Hassall T, et al. Amifostine protects against cisplatin-induced ototoxicity in children with average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3749-55.
92. Riga MG, Chelis L, Kakolyris S, Papadopoulos S, Stathakidou S, Chamalidou E, et al. Transtympanic injections of N-acetylcysteine for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity: a feasible method with promising efficacy. *Am J Clin Oncol* 2013;36:1-6.
93. Gurney JG, Bass JK, Onar-Thomas A, Huang J, Chintagumpala M, Bouffet E, et al. Evaluation of amifostine for protection against cisplatin-induced serious hearing loss in children treated for average-risk or high-risk medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2014;16:848-55.
94. Dias MA, Sampaio AL, Venosa AR, Meneses Ede A, Oliveira CA. The chemopreventive effect of Ginkgo biloba extract 761 against cisplatin ototoxicity: a pilot study. *Int Tinnitus J* 2015;19:12-9.
95. Feldman L, Efrati S, Eviatar E, Abramsohn R, Yarovoy I, Gersch E, et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int* 2007;72:359-63.
96. Doolittle ND, Muldoon LL, Brummett RE, Tyson RM, Lacy C, Bubalo JS, et al. Delayed sodium thiosulfate as an otoprotectant against carboplatin-induced hearing loss in patients with malignant brain tumors. *Clin Cancer Res* 2001;7:493-500.
97. Marina N, Chang KW, Malogolowkin M, London WB, Frazier AL, Womer RB, et al.; Children's Oncology Group. Amifostine does not protect against the ototoxicity of high-dose cisplatin combined with etoposide and bleomycin in pediatric germ-cell tumors: a Children's Oncology Group study. *Cancer* 2005;104:841-7.

98. Van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Medical interventions for the prevention of platinum-induced hearing loss in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD009219.
99. Marshak T, Steiner M, Kaminer M, Levy L, Shupak A. Prevention of cisplatin-induced hearing loss by intratympanic dexamethasone: a Randomized Controlled Study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150:983-90.
100. Katzenstein HM, Chang KW, Krailo M, Chen Z, Finegold MJ, Rowland J, et al. Amifostine does not prevent platinum-induced hearing loss associated with the treatment of children with hepatoblastoma: a report of the Intergroup Hepatoblastoma Study P9645 as a part of the Children's Oncology Group. *Cancer* 2009;115:5828-35.
101. Lustig LR, Akil O. Cochlear gene therapy. *Curr Opin Neurol* 2012;25:57-60.
102. Santaolalla F, Salvador C, Martínez A, Sánchez JM, Del Rey AS. Inner ear hair cell regeneration: a look from the past to the future. *Neural Regen Res* 2013;8:2284-9.
103. Lumley CE, Walker SR, Hall GC, Sraunton N, Grob PR. The under-reporting of adverse reactions seen in general practice. *Pharm Med* 1986; 1:205-212.
104. Davies DM, editor. *Textbook of adverse drug reaction*. 4th ed, Oxford University Press; 1991.
105. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43:177-181.
106. Prince BS, Goetz CM, Rihn TL, Olsky M. Drug-related emergency department visits and hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 1696-1700.
107. Schneider JH, Mion LC, Frengley JD. Adverse drug reactions in an elderly outpatient population. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 90-96.
108. Chrishilles EA, Segar ET, Wallace RB. Self-reported adverse drug reactions and related resource use. A study of community-dwelling person 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 1992; 117: 634-640.
109. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 301-308.
110. Raschetti R, Morgutti M, Menniti-Ippolito F, Belisari A, Rossignoli A, Longhini P, La Guidara C. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 959-963.

111. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279: 1200-1205.
112. Einarson TR. Drug-related hospital admission. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 832-840.
113. Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring—cost and benefit considerations, part I. Frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997; 6(suppl 3): S71-S77.
114. Major S, Badr S, Bahlawan L, Hassan G, Khogaoghlanian T, Khalil R, Melhem A, Richani R, Younes F, Yeretian J, Khogali M, Sabra R. Drug-related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon: incidence, associations and relation to self-medicating behavior. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 450-461.
115. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lyod JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277: 301-306.
116. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 29-34.
117. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T et al. Systems analysis of adverse drug events. *JAMA* 1995; 274: 35-43.
118. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape L. The cost of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 307-311.
119. Brennan TA, Leape LL, Laird N. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results from the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991; 324: 370-376.
120. Leape LL, Brennan TA, Laird NM. The nature of adverse drug events in hospitalized patients: results from the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324: 377-384.
121. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1949-1956.
122. Goettler M, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse Drug Reaction Monitoring - Cost and benefits considerations part II: cost and preventability of adverse drug reactions

leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997;6(suppl. 3): S79-S90.

123. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. En: DM Davis (eds). *Textbook of adverse drug reactions*. 4th edit. Oxford University press. 1991: 16-38.

124. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(10):461-464.

125. Laporte JR. Farmacovigilancia en el hospital. En: Laporte JR, Tognoni G, editors. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2º edición. Barcelona: Masson-Salvat Medicina; p. 219-231.

126. Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; Octubre 2008.(fecha de acceso 29 de septiembre de 2016). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFVSEFV_octubre-2008.pdf

127. Vallvé C. Seguridad y medicamentos-reacciones adversas a los medicamentos: métodos y problemas de la Farmacovigilancia. JR Prous, S.A. Barcelona, 1987.

128. Muñoz MJ, Ayani I, Rodríguez-Sasiain JM, Gutiérrez G, Aguirre C. Monitorización en un servicio de urgencias de reacciones adversas causadas por medicamentos en niños y adultos. *Med Clin* 1998; 111:92-98.

129. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ. Los primeros 25 años del sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Universidad de Oviedo, 2010.

130. Arnaiz JA, Carné X, Riba N, Codina C, Ribas J, Trilla A. The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference source for drug withdrawals. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001; 57(1):89-91.

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

132. Inman WHW (1976). Detection and investigation of drug safety problems (eds) Gent M & Shagamatsu I. In *Epidemiological issues in reported drug induced illnesses*. Canada: McMaster University Library Press.

133. Biriell C, Edwards R. Reasons for reporting adverse drug reactions. Some thoughts based on a International review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1997;6(1) 21-26.

134. Álvarez A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T, Martín LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimated based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998; 54: 483-488.
135. Eland IA, Belton KJ, van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BHCh. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 48: 623-627.
136. Figueiras A, Tato F, Fontaiñas J, Gestal-Otero JJ. Influence of physicians' attitudes on reporting adverse drug events: a case-control study. *Med Care.* 1999; 37(8): 809-814.
137. Figueiras A, Tato F, Fontaiñas J, Takkouche B, Gestal-Otero JJ. Physicians attitudes towards voluntary reporting of adverse drug events. *J Eval Clin Pract.* 2001;7(4):347-54.
138. Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Factors that influence spontaneous reporting of adverse drug reactions: a model centralized in the medical professional. *J Eval Clin Pract.* 2004, 10 (4): 483-489.
139. Vallano A, Cereza G, Pedrós C, Agustí A, Danés I, Aguilera C et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60(6):653-658.
140. Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting: a case –control study in Portugal. *Drug Saf.* 2005; 28(9): 825-833.
141. Figueiras A, Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions. A cluster-randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296 (9): 1086-1093.
142. Irujo M, Beitia G, Bes-Rastrollo M, Figueiras A, Hernandez-Díaz S, Laheras B. Factors that influence under-reporting of suspected adverse drug reactions among community pharmacist in a Spanish region. *Drug Saf.* 2007; 30 (11): 1073-1082.
143. Baena D. Obstáculos para la notificación desde la Asistencia Primaria. V Jornadas de Farmacovigilancia. 12-13 noviembre 2004. Barcelona. Mesa redonda 1: ponencia 2.
144. De Frutos MJ, Lázaro A, Llinares V, Azpiazu M, Serrano A, López de Castro F. Reacciones adversas a medicamentos en un centro de salud. *Aten Primaria* 1994; 14: 783-6.

145. Torelló J, Castillo JR, Laínez MM, García M, Arias A. Reacciones adversas a medicamentos notificadas por los médicos de atención primaria de Andalucía. Análisis de la infranotificación. *Aten Primaria* 1994; 13: 307-11.
146. Serrano G, Esteban C, Gijón JA, Vaquero I, Vázquez MI, Ibáñez C, Frías J. Reacciones adversas a medicamentos y programa de notificación espontánea: una encuesta de opinión a médicos de atención primaria. *Aten Primaria* 1997; 19: 307-12.
147. Van der Linden PD, van der Lei J, Vlug AE, Stricker BH. Skin reactions to antibacterial agents in general practice. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 703-8.
148. Tejedor N, Sánchez del Viso Y, Zafra E, Turabián JL. Infranotificación de reacciones adversas a medicamentos: ¿es debida a la atención primaria o a la hospitalaria? *Aten Primaria* 1994; 14: 1154-5.
149. Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M, Horner R, Rowe PH. Communication regarding adverse drug reactions between secondary and primary care: a postal questionnaire survey of general practitioners. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 133-9.
150. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003; 348: 1556-64.
151. Barbieri MA, Cicala G, Cutroneo PM, Mocciano E, Sottosanti L, Freni F et al. Ototoxic Adverse Drug Reactions: A Disproportionality Analysis Using the Italian Spontaneous Reporting Database. *Front Pharmacol.* 2019;10:1161.
152. Jourde-Chiche N, Mancini J, Dagher N, Taugourdeau S, Thomas G, Brunet, C et al. Antimalarial ototoxicity: an underdiagnosed complication? A study of spontaneous reports to the French Pharmacovigilance Network. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71:1586–1587.
153. Sagwa EL, Souverein PC, Ribeiro I, Leufkens HGM, Mantel Teeuwisse AK. Differences in Vigibase® reporting of aminoglycoside suspected ototoxicity during tuberculosis treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017; 26:1–8.
154. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Oslo, Norway, 2019.
155. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use topic E 2 A: Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting – Step 5. Note for guidance on clinical safety data management: Definitions and standards For expedited reporting, 1995. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf.

156. Rao A, Ahmed T, Khan T, Chandel N, Mishra C. A study of adverse drug reaction profile of tuberculosis patients attending DOTS center at Dr. Bhim Rao Ambedkar memorial hospital, Raipur, Chhattisgarh, India. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2019; 8(4):662-668.
157. Thaker SJ, Sinha RS, Gogtay NJ, Thatte UM. Evaluation of inter-rater agreement between three causality assessment methods used in pharmacovigilance. *J Pharmacol Pharmacother* 2016;7:31-3.
158. Agrawal, Y., Platz, E., and Niparko, J. Prevalence of hearing loss and differences by demographic characteristics among US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004. *Arch Intern Med* 2008; 168, 1522–1530.
159. Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF. Tinnitus. *N Engl J Med* 2002;347(2):904-10.
160. Wu, B. P., Searchfield, G., Exeter, D. J., and Lee, A. Tinnitus prevalence in New Zealand. *N Z Med* 2015;128, 24–34.
161. Pinto PC, Sanchez TG, Tomita S. The impact of gender, age and hearing loss on tinnitus severity. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010; 76(1):18-24.
162. Sogebi, O. A., Adefuye, B. O., Adebola, S. O., Oladeji, S. M., and Adedeji, T. O. Clinical predictors of aminoglycoside-induced ototoxicity in drugresistant tuberculosis patients on intensive therapy. *Auris Nasus Larynx* 2017; 44, 404–410.
163. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–45.
164. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie.* 1985;40:111–4.4
165. Karch FE, Lasagna L. Towards the operational identification of adverse drugreactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;21:247–54.6
166. Thaker SJ, Sinha RS, Gogtay NJ, Thatte UM. Evaluation of inter-rater agreement between three causality assessment methods used in pharmacovigilance. *J Pharmacol Pharmacother* 2016;7:31-3.
167. Maria V, Victorino R. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997;26:664–9.

168. International Society of Blood Transfusion. Proposed standard definitions for surveillance of non infectious adverse transfusion reactions. Disponible en: <http://www.ihn-org.com/wp-content/uploads/2011/06/ISBT-definitions-for-non-infectious-transfusion-reactions.pdf>.
169. Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: Comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:885-90.
170. Ishiyama A, Ishiyama G, Baloh R, Evans C. Heroin-induced reversible profound deafness and vestibular dysfunction. *Addiction*. 2001;96(9):1363–4.
171. Oh AK, Ishiyama A, Baloh RW. Deafness associated with abuse of hydrocodone/acetaminophen. *Neurology*. 2000;54(12):2345.
172. Tang HM. Hydrocodone use and sensorineural hearing loss. *Pain Physician*. 2007;10:467–72.
173. Kopec KT, Nelson LS. Opioid-induced hearing loss: a trend to keep listening for? *Emerg Med*. 2012;44:4–6.
174. Mozeika AM, Ruck BE, Nelson LS, Calello DP. Opioid-Associated Hearing Loss: A 20-Year Review from the New Jersey Poison Center. *J Med Toxicol*. 2020;16(4):416-422.
175. Nguyen K, Lopez I, Ishiyama G, Ishiyama A. Review of opioid-associated hearing loss and possible mechanism of opioid-mediated endothelin-1-dependent cochlear vasoconstriction. *J Otol Rhinol*. 2014;3:2.
176. Nguyen KD, Mowlds D, Lopez IA, Hosokawa S, Ishiyama A, Ishiyama G. Mu-opioid receptor (MOR) expression in the human spiral ganglia. *Brain Res*. 2014;1590:10–9.
177. Konrad-Martin D, Poling GL, Garinis AC, Ortiz CE, Hopper J, O'Connell Bennett K, Dille MF. Applying U.S. national guidelines for ototoxicity monitoring in adult patients: perspectives on patient populations, service gaps, barriers and solutions. *Int J Audiol*. 2018 Sep;57(sup4):S3-S18.
178. Maru D, Malky GA. Current practice of ototoxicity management across the United Kingdom (UK). *Int J Audiol*. 2018 Sep;57(sup4):S76-S88. doi: 10.1080/14992027.2018.1460495. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29676584.
179. Khoza-Shangase, K., and K. Jina. ‘Ototoxicity Monitoring in General Medical Practice: Exploring Perceptions and Practices of General Practitioners about Drug-

Induced Auditory Symptoms. *Innovations in Pharmaceuticals and Pharmacotherapy*. 2013;1 (3): 250–259.

180. Watts KL. Ototoxicity: Visualized in Concept Maps. *Semin Hear*. 2019;40(2):177-187.

IX. ANEXOS.

IX. ANEXOS.

1. Escalas de valoración de discapacidad.

1.1. Hearing Handicap Index.

Cuestionario usado para valorar la discapacidad producida por la hipoacusia.

	Sí	Algunas veces	No
	4	2	0
¿Alguna vez se ha sentido avergonzado al conocer personas debido a problemas para oír?			
¿Los problemas para oír le hacen sentir frustrado al hablar con miembros de su familia?			
¿Tiene dificultad para oír cuando alguien le habla en voz baja?			
¿Alguna vez ha tenido limitaciones debido a problemas para oír?			
¿Los problemas para oír le han causado dificultades al visitar amigos, parientes o vecinos?			
¿Los problemas para oír han hecho que vaya menos seguido de lo que le gustaría a actos sociales o servicios religiosos?			
¿Los problemas para oír han causado discusiones con miembros de su familia?			
¿Los problemas para oír le causan dificultad para entender los programas de televisión o radio?			
¿Cree que su problema para oír limita su vida personal o social?			
¿Un problema para oír le causa dificultad cuando va con amigos o parientes a un restaurante?			
TOTAL			
RANGO DE PUNTOS: 0 - 40			
0 - 8 -- sin alteración autopercebida			
10 - 22 -- con dificultad leve a moderada			
24 - 40 -- dificultad significativa			

1.2. Dizziness Handicap Index.

Cuestionario utilizado para valorar la discapacidad producida por mareo (m) o vértigo (v):

Si: 4 puntos; No: 0 puntos; A veces: 2 puntos.

Se valoran tres esferas: la Emocional (E); la funcional (F); y la Física (F). El puntaje máximo que se puede obtener es de 100, derivado de 36 puntos de la subescala emocional (9 preguntas), 36 puntos de la funcional (9 preguntas) y 28 puntos de la física (7 preguntas).

El cuestionario establece una calificación para los aspectos funcional y emocional de:

- Sin discapacidad: 0 a 14 puntos.
- Discapacidad moderada: 15 a 24 puntos.
- Discapacidad severa: 25 puntos o más.

En el aspecto físico se asigna una calificación de:

- Sin discapacidad: 0 a 9 puntos.
- Discapacidad moderada: 10 a 16 puntos.
- Discapacidad severa: 17 puntos o más.

P1	Mirar hacia arriba, ¿aumenta su sensación de mareo?	SI	NO	A VECES
E2	¿Se encuentra frustrado por su m/v?	SI	NO	A VECES
F3	¿Restringe viajes de trabajo/vacaciones por su mareo?	SI	NO	A VECES
P4	Paseando por un pasillo o nave, ¿aumenta su m/v?	SI	NO	A VECES
F5	Por su m/v, ¿le cuesta levantarse o acostarse de la cama?	SI	NO	A VECES
F6	¿Restringe actividades sociales?	SI	NO	A VECES
F7	Por su m/v, ¿le cuesta leer?	SI	NO	A VECES
P8	Su m/v, ¿incrementa con las actividades de la casa o deportivas?	SI	NO	A VECES
E9	Por su m/v, ¿le da miedo salir solo/a o sin compañía?	SI	NO	A VECES
E10	Por su m/v, ¿le molesta estar frente a otras personas?	SI	NO	A VECES
P11	Los movimientos bruscos de cabeza, ¿aumentan su m/v?	SI	NO	A VECES
F12	Por su m/v, ¿evita asomarse en sitios altos?	SI	NO	A VECES
P13	El giro en la cama y cambios de posición, ¿aumentan su m/v?	SI	NO	A VECES
F14	Por su m/v, ¿limita las actividades diarias?	SI	NO	A VECES
E15	Por su m/v, ¿los demás pueden pensar que está bebido?	SI	NO	A VECES
F16	Debido a su m/v, ¿evita salir a pasear solo?	SI	NO	A VECES
P17	El pasear por una acera, ¿aumenta su m/v?	SI	NO	A VECES
E18	Su m/v, ¿le impide concentrarse en el trabajo o deporte?	SI	NO	A VECES
F19	Su m/v, ¿le limita a pasear a oscuras por la calle o la casa?	SI	NO	A VECES
E20	Por su m/v, ¿le da miedo quedarse solo en casa?	SI	NO	A VECES
E21	Por su m/v, ¿se encuentra discapacitado?	SI	NO	A VECES
E22	Su m/v, ¿ha provocado tensiones familiares?	SI	NO	A VECES
E23	¿Se encuentra deprimido por su m/v?	SI	NO	A VECES
F24	Su m/v, ¿interfiere con las actividades de la casa o laborales?	SI	NO	A VECES
P25	La flexión anterior del cuerpo, ¿aumenta su m/v?	SI	NO	A VECES

1.3. Tinnitus Handicap Inventory.

Cuestionario usado para la valoración de la discapacidad generada por el acúfeno.

		Si	A veces	No
1	¿Le resulta difícil concentrarse por culpa de su acúfeno?			
2	Debido a la intensidad del acúfeno ¿le cuesta oír a los demás?			
3	¿Se enoja a causa de su acúfeno?			
4	¿Le produce confusión su acúfeno?			
5	¿Se encuentra desesperado por tener el acúfeno?			
6	¿Se queja mucho por tener su acúfeno?			
7	¿Tiene problemas para conciliar el sueño por su acúfeno?			
8	¿Cree que su problema de acúfenos es insolucionable?			
9	¿Interfiere su acúfeno en su vida social (salir a cenar, al cine)?			
10	¿Se siente frustrado por su acúfeno?			
11	¿Cree que tiene una enfermedad incurable?			
12	¿Su acúfeno le impide disfrutar de la vida?			
13	¿Interfiere su acúfeno en su trabajo o en tareas del hogar?			
14	¿Se siente a menudo irritable por culpa de su acúfeno?			
15	¿Tiene dificultades para leer por culpa de su acúfeno?			
16	¿Se encuentra usted triste debido a su acúfeno?			
17	¿Cree que su acúfeno le crea tensiones o interfiere en su relación con la familia o amigos?			
18	¿Es difícil, para usted, fijar su atención en cosas distintas a su acúfeno?			
19	¿Cree que su acúfeno es incontrolable?			
20	¿Se siente a menudo cansado por culpa de su acúfeno?			
21	¿Se siente deprimido por culpa de su acúfeno?			
22	¿Se siente ansioso por culpa de su acúfeno?			
23	¿Cree que su problema de acúfenos le desborda?			
24	¿Empeora su acúfeno cuando tiene estrés?			
25	¿Se siente inseguro por culpa de su acúfeno?			

Puntuación [(“No” x 0) + (“A veces” x 2) + (“Sí” x 4)] TOTAL:

Grado de incapacidad:
 No incapacidad 0-16
 Incapacidad leve 18-36
 Incapacidad moderada 38-56
 Incapacidad severa 58-100

2. Sistemas de clasificación de la ototoxicidad.

2.1. Criterios de ototoxicidad de una Reacción Adversa Medicamentosa del National Cancer Institute. y de la American Speech Language and Hearing Association. De Theunissen et al¹³⁴.

CTCAEv4 adults	Adults enrolled in monitoring program (a 1, 2, 3, 4, 6, and 8 kHz audiogram): <i>Grade 0:</i> No hearing loss <i>Grade 1:</i> Threshold shift of 15 to 25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least 1 ear or subjective change in absence of a Grade 1 threshold shift <i>Grade 2:</i> Threshold shift of > 25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least 1 ear <i>Grade 3:</i> Threshold shift of > 25 dB averaged at 3 contiguous test frequencies in at least 1 ear <i>Grade 4:</i> Profound bilateral hearing loss (> 80 dB at 2 kHz and above)
ASHA	NO: No hearing loss YES: Threshold shift ≥ 20 dB shift at any frequency OR threshold shift ≥ 10 dB shift at 2 consecutive frequencies

Abbreviations: CTCAEv4, Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4; ASHA, American Speech-Language-Hearing Association.

2.2. Criterios de ototoxicidad de la American Speech Language and Hearing Association. De Ganesan et al⁶⁶.

≥ 20 dB decrease in pure tone thresholds at any test frequency OR ≥ 10 dB decrease at two adjacent frequencies OR decreased response at three consecutive test frequencies where responses were previously obtained

2.3. Escala con los grados de ototoxicidad de Brock. De American Academy of Audiology¹²⁴.

Grade 0: Hearing thresholds <40 dB at all frequencies;
Grade 1: Thresholds 40 dB or greater at 8000 Hz;
Grade 2: Thresholds 40 dB or greater at 4000 -8000 Hz;
Grade 3: Thresholds 40 dB or greater at 2000-8000 Hz;
Grade 4: Thresholds at 40 dB or greater at 1000-8000 Hz.

2.4. Escala de Chang para valoración de la ototoxicidad. De Ganesan et al⁶⁶.

Grade	Chang grading system
0	≤20 dB at 1, 2, and 4 kHz
1a	≥40 dB at any frequency 6 to 12 kHz
1b	>20 and <40 dB at 4 kHz
2a	≥40 dB at 4 kHz and above
2b	>20 and <40 dB at any frequency below 4 kHz
3	≥40 dB at 2 or 3 kHz and above
4	≥40 dB at 1 kHz and above

2.5. Escala TUNE para la clasificación de la ototoxicidad de una RAM. De Theunissen et al¹³⁴.

Grade 0: No hearing loss
Grade 1a: Threshold shift ≥ 10 dB at [8-10-12.5] OR subjective complaints in the absence of a threshold shift
Grade 1b: Threshold shift ≥ 10 dB at [1-2-4]
Grade 2a: Threshold shift ≥ 20 dB at [8-10-12.5]
Grade 2b: Threshold shift ≥ 20 dB at [1-2-4]
Grade 3: Hearing level ≥ 35 dB HL at [1-2-4] de novo
Grade 4: Hearing level ≥ 70 dB HL at [1-2-4] de novo
Abbreviations: [8-10-12.5], pure tone average 8-10-12.5 kHz; [1-2-4], pure tone average 1-2-4 kHz; HL, hearing level. ^a dB Hearing levels are expressed in air conduction levels. Grading system is to be applied per ear.

3. Notificaciones de RAM según grupos terapéuticos en revisión de Barbieri et al¹⁴⁷.

GRUPO TERAPEUTICO	FRECUENCIA	%
A-Aparato digestivo y metabolismo	19	2,79
B- Sangre y órganos hematopoyéticos	29	4,24
C- Aparato Cardiovascular	99	14,5
D-Terapia dermatológica	0	0
G- Terapia Genitourinaria	17	2,48
H-Hormonas	19	2,79
J- Terapia Antiinfecciosa. Uso sistémico.	132	19,32
L- Terapia Antineoplásica y agentes inmunomoduladores	191	27,97
M-Aparato locomotor	37	5,41
N- Sistema nervioso	102	14,94
P- Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	4	0,58
R- Aparato respiratorio	5	0,73
S- Organos de los sentidos	11	1,62
V- Varios	18	2,63
TOTAL	683	100

El grupo más frecuente es el L, terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores (27,97%), el segundo es el J, terapia antiinfecciosa (19,32%) y en tercer lugar el grupo N, sistema nervioso (14,94%).

