



**Universidad**  
Zaragoza

FARMACOVIGILANCIA DE LA  
PANCREATITIS AGUDA  
IATROGÉNICA  
IATROGENIC ACUTE PANCREATITIS  
PHARMACOVIGILANCE

*Autor:*

**Francisco Javier Sanz Gastón**

*Directores:*

**Dr Javier Lanuza Giménez  
Dra M<sup>a</sup> Cristina Navarro Pemán**

*Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza*

*Curso Académico 2022-23*

## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>RESUMEN.....</b>                            | <b>2</b>  |
| <b>PALABRAS CLAVE .....</b>                    | <b>2</b>  |
| <b>INTRODUCCIÓN.....</b>                       | <b>3</b>  |
| <b>PANCREATITIS AGUDA .....</b>                | <b>3</b>  |
| <b>PANCREATITIS INDUCIDA POR FÁRMACOS.....</b> | <b>4</b>  |
| <b>FARMACOVIGILANCIA.....</b>                  | <b>6</b>  |
| <b>JUSTIFICACIÓN .....</b>                     | <b>7</b>  |
| <b>OBJETIVO .....</b>                          | <b>7</b>  |
| <b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>                 | <b>8</b>  |
| <b>BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....</b>             | <b>8</b>  |
| <b>ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....</b>               | <b>8</b>  |
| <b>RESULTADOS.....</b>                         | <b>9</b>  |
| <b>Análisis descriptivo .....</b>              | <b>10</b> |
| Datos de los pacientes .....                   | 10        |
| Datos del notificador.....                     | 11        |
| Datos sobre la reacción.....                   | 12        |
| Datos sobre el fármaco.....                    | 14        |
| Datos sobre el fármaco y la RAM .....          | 16        |
| <b>DISCUSIÓN .....</b>                         | <b>19</b> |
| <b>CONCLUSIONES .....</b>                      | <b>26</b> |
| <b>ANEXOS.....</b>                             | <b>28</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>                      | <b>47</b> |

## RESUMEN

La pancreatitis aguda es una patología que se caracteriza por la aparición de un dolor irradiado a espalda, un aumento de la amilasa o lipasa sérica y modificaciones identificables en técnicas de imagen. La principal etiología de esta es la litiasica seguida de la alcohólica siendo la iatrogénica una causa minoritaria. A pesar de la menor incidencia que tienen las pancreatitis inducidas por fármacos es importante reconocer esta patología no sólo por la gravedad que de por sí presenta sino porque además la retirada del fármaco causante puede producir el cese de esta.

Estos factores unidos al fenómeno de la infranotificación, el aumento de incidencia que se ha observado de esta patología, la polimedication cada vez más frecuente hace que sea importante identificar situaciones en las que una pancreatitis puede ser debida a una reacción adversa a un medicamento.

Por todo esto, y ante la ausencia de un estudio de estas características en nuestro medio, en este trabajo se ha tratado de caracterizar y detallar, a través de un estudio descriptivo, las pancreatitis como reacción adversa presentes en la base de datos del servicio Español de Farmacovigilancia para Medicamentos de uso Humano.

Acute pancreatitis is a pathology characterised by the appearance of pain radiating to the back, an increase in serum amylase or lipase and identifiable changes in imaging techniques. The main etiology is lithiasis, followed by alcoholic etiology, with the iatrogenic being a minority cause. Despite the lower incidence of drug-induced pancreatitis, it is important to recognise this pathology not only because of its severity but also because a withdrawal of the causative drug can lead to cessation of the disease.

These factors, combined with the phenomenon of under-reporting, the observed increase in the incidence of this pathology, and the increasingly frequent polymedication, make it important to identify situations in which pancreatitis may be caused by an adverse drug reaction.

For all these reasons, and in the absence of a study of these characteristics in our setting, this study has attempted to characterise and detail, through a descriptive study, the pancreatitis as adverse reactions present in the database of the Spanish Pharmacovigilance Service for Medicinal Products for Human Use (Servicio Español de Farmacovigilancia para Medicamentos de uso Humano).

## PALABRAS CLAVE

Pancreatitis aguda; Reacciones adversas a medicamentos; Farmacovigilancia; Pancreatitis inducida por fármacos

Acute pancreatitis; Adverse drug reactions; Pharmacovigilance; Drug-induced pancreatitis

## INTRODUCCIÓN

### PANCREATITIS AGUDA

La pancreatitis aguda es una de las principales patologías atendidas dentro del servicio de digestivo en los hospitales de España, con una incidencia de 72 pacientes por 100.000 habitantes (1) y una mortalidad de un 4'2%, describiéndose complicaciones locales en un 26'8% con una mediana de estancia en el hospital de 7 días y un porcentaje de ingresos en UCI de un 7'6%, siendo las edades comprendidas entre 65 y 79 años la franja de edad más afectada(2). Además esta incidencia ha ido aumentando a lo largo de los años no solo en España(3), sino también en otros países como Estados Unidos o Japón, considerándose factores como el envejecimiento de la población o el cada vez más frecuente sobrepeso posibles causas(4) (5).

La pancreatitis aguda generalmente se presenta como un dolor variable pero constante en el epigastrio o en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, este dolor puede irradiarse a la zona de la espalda o el pecho, no existiendo correlación entre la intensidad del dolor y la gravedad del cuadro(6).

Para el diagnóstico de la pancreatitis aguda es necesario la presencia de dos de los siguientes criterios: dolor abdominal compatible con una pancreatitis aguda, aumento de los valores de lipasa sérica y/o amilasa tres veces por encima de los valores de normalidad y hallazgos compatibles con la presencia de pancreatitis en pruebas de imagen. La realización de una tomografía computerizada o de una resonancia magnética se reservará para los casos en los que el diagnóstico no esté claro o en los que no exista mejoría después de 48 o 72 horas de ingreso(6).

Para la clasificación de esta patología se utiliza la clasificación de Atlanta (actualizada en 2012), en las que se diferencian las pancreatitis tanto por su morfología como por su severidad. Según su gravedad las pancreatitis se pueden clasificar en leves (forma más frecuente), en las que no hay fracaso orgánico ni complicaciones locales o sistémicas; moderadas, en las que el fallo orgánico se resuelve en 48 horas (fallos orgánicos transitorios) pudiendo presentarse complicaciones y las formas graves, en las que el fallo orgánico dura más de 48 horas (fallos orgánicos persistentes)(7). Esta clasificación es importante puesto que tanto el fallo orgánico persistente como cualquier tipo de complicación se han asociado a peores pronósticos(2).

En cuanto a la morfología la clasificación de Atlanta diferencia las pancreatitis agudas en: pancreatitis aguda intersticial, pancreatitis necrotizante, APFC (siglas en inglés de colección aguda de líquido peripancreático), pseudoquistes pancreáticos, ACN (siglas en inglés de colección necrótica aguda), y WON (necrosis tabicada)(7).

Para valorar la mortalidad de la pancreatitis aguda se utiliza el Score de Ranson, esta escala basada en una puntuación de 0 a 9 (a más alta más mortalidad), en la que se

obtiene un punto por cada uno de los criterios que se cumplan al ingreso: edad >55 años, leucocitosis >16000/mm<sup>3</sup>, glucemia >200mg/dL, y un punto por cada uno de estos que se cumplen a las 48 horas: descenso de hematocrito < 8%, BUN (nitrógeno ureico en sangre) aumentado en >5mg/dL, calcemia <8mg/dL, pO<sub>2</sub> >60mmHg y déficit de base >4mEq/L (8).

Además del score de Ranson, un estudio llevado a cabo en hospitales españoles describió una serie de parámetros que podían relacionarse con pronósticos adversos en el curso de una pancreatitis aguda como: edad >65 años, leucocitosis >13000/mm<sup>3</sup>, albumina <2,5 mg/dL, calcemia <8,5 mg/dL y proteína C reactiva (PCR) >150 mg/dL en las primeras 72 horas del ingreso(9).

En cuanto a la etiología, destacan sobre el resto la etiología litiásica y la etiología alcohólica. La más frecuente en España es la litiásica considerándose la causa de un 50-65% de los casos, la pancreatitis litiásica se relaciona más con cálculos de pequeño tamaño y tan sólo aparece en un 2% de los pacientes con colelitiasis, en estos casos se recomienda la colecistectomía siendo no realizarla un factor de riesgo de recidiva. El alcohol se considera la segunda causa más frecuente en España, no relacionándose con elevados consumos puntuales sino con un consumo prolongado de alcohol (50 gr diarios durante al menos 5 años).

Le siguen en frecuencia las pancreatitis agudas por fármacos, las de causa metabólica (destaca la hipertrigliceridemia), las debidas a una complicación de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, las producidas por tumores pancreáticos y las hereditarias(10).

## PANCREATITIS INDUCIDA POR FÁRMACOS

La pancreatitis inducida por fármacos fue registrada por primera vez en la década de 1950 cuando se informaron casos de pancreatitis provocados por fármacos como cortisona o clortalidona habiéndose informado desde entonces casos de pancreatitis relacionados con 500 medicamentos(11).

Los fármacos se consideran responsables de alrededor del 0'1-2% de los casos de pancreatitis(12) sin embargo, algunos estudios sitúan la cifra en un 5,3% considerándose también la tercera causa de pancreatitis por frecuencia(13). Aunque los medicamentos son una causa menos frecuente de pancreatitis aguda que la litiasis y el alcoholismo y el diagnóstico etiológico es por exclusión, la importancia de reconocer la implicación de los mismos radica en que el manejo requiere la retirada del fármaco causante y el no identificarlo puede implicar retrasos críticos para la evolución del paciente(12,14). En este sentido, el 25% de los casos de pancreatitis por medicamentos precisan atención en las unidades de cuidados intensivos (12).

Un estudio realizado en 2008 describió alguno de los factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis inducida por fármacos, existiendo un aumento del riesgo en los grupos de edades extremas, en el sexo femenino, en los pacientes con VIH con cifras de CD4 <200, pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales y pacientes en tratamiento quimioterápico(11).

En 2007 se realizó una clasificación de los distintos fármacos causantes de pancreatitis, en esta de clasifican los fármacos en 4 clases (I a IV);

-La clase Ia incluye los fármacos en los que se ha resultado positiva la re-exposición al fármaco y se han descartado otras causas de pancreatitis;

-La clase Ib incluye los distintos fármacos que han tenido una re-exposición positiva, pero en los que no se han descartado otras causas de pancreatitis.

-La clase II incluye todos aquellos fármacos en los que se han encontrado al menos 4 casos en la literatura y con una latencia consistente entre los distintos fármacos

-La clase III incluye aquellos fármacos en los que se han descrito al menos dos casos en la literatura sin re-exposición ni consistencia en la latencia de los distintos casos.

-La clase IV incluye a los fármacos que no encajan en ninguna de las otras categorías(15).

En cuanto a los mecanismos de producción de las pancreatitis inducidas por fármacos la mayoría se producen por mecanismos idiosincráticos, desconociéndose los mecanismos que las originan. A pesar de este desconocimiento, parece razonable que los mecanismos idiosincráticos no difieran de los que producen el resto de las pancreatitis, donde una activación de la tripsina en la célula acinar da lugar a una inflamación intrapancreática y más tarde a una inflamación extrapancreática.

Algunos de estos estos podrían ser:

-Daño estructural producido por inflamación, compresión y obstrucción del conducto pancreático, algunos fármacos pueden aumentar el desarrollo de litiasis biliar o incluso dar lugar a disfunción del esfínter de Oddi.

-Toxinas que generan toxicidad mitocondrial, aumento de la producción de radicales libres, disruptión de la síntesis proteica o efecto citotóxico directo sobre las células del páncreas.

-Causas metabólicas entre las que se incluyen hipertrigliceridemia (por encima de 1000mg/dl se considera que hay riesgo de pancreatitis) o hipercalcemia;

-Vasculares, por émbolos de colesterol o una disminución del flujo sanguíneo pancreático.

-Inmunomediadas, en estos casos las reacciones se dan entre la primera semana y el primer mes o rápidamente tras una reexposición(14).

La baja frecuencia de las pancreatitis como reacción adversa a medicamentos hace muy complicada su detección en los ensayos clínicos precomercialización e incluso en metaanálisis, por lo que habitualmente el conocimiento proviene de la notificaciones espontáneas de casos individuales, de la farmacovigilancia (16).

## FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia se define como actividad de salud pública encargada de recoger, procesar e interpretar información sobre las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que ya han sido comercializados. Esta se lleva a cabo a través de programas con el fin de proporcionar la mejor información posible a los profesionales sanitarios y a los usuarios sobre la seguridad de los medicamentos disponibles en el mercado, asegurando que estos tengan un balance beneficio-riesgo favorable para la población en las condiciones autorizadas de su uso.

Todos los laboratorios farmacéuticos antes de la aprobación de un fármaco deben llevar a cabo una serie de estudios precomercialización para valorar la calidad, el perfil de seguridad y la eficacia de estos puesto que, para que sean aprobados para la comercialización deben tener una relación riesgo-beneficio favorable. A pesar de estos estudios, después de la autorización del medicamento se debe llevar a cabo un proceso de vigilancia postcomercialización para valorar posibles reacciones adversas que hayan podido pasar desapercibidas en el estudio previo (los estudios precomercialización se llevan a cabo sobre un número de pacientes reducido), entre las que se incluyen aquellas que se tienen una baja o muy baja incidencia, o son inesperadas por su mecanismo de acción.

Todos los potenciales riesgos detectados por la farmacovigilancia son analizados con el fin de llevar a cabo estudios para su cuantificación, prevención o confirmación de manera continuada.

En España la farmacovigilancia se gestiona a través del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H) formado por los distintos centros autonómicos de farmacovigilancia que se coordinan por Ministerio de Sanidad y Consumo a través de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. El SEFV-H se incluye en el Programa Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que funciona en sesenta y cinco países y que tiene su Centro Coordinador Internacional en Suecia.

Las RAM identificadas por profesionales sanitarios, farmacéuticos, odontólogos, laboratorios farmacéuticos y almacenes mayoristas deben ser notificadas a los Centros Autonómicos a través de un formulario estandarizado o “tarjeta amarilla” disponibles no sólo para los grupos antes mencionados sino para todo el conjunto de la población.

Esta información recogida, cuantificada evaluada y codificada por los distintos Centros autonómicos es recopilada en la base de datos FEDRA ® 3.0 (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) donde se evalúa periódicamente por técnicos del SEFV-H para estudiar posibles problemas de seguridad entre los distintos fármacos que se comercializan en España. Posteriormente es enviada a la base de datos EudraVigilance Human de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

## JUSTIFICACIÓN

La pancreatitis es una de las enfermedades más frecuentes y graves atendidas por los servicios de digestivo en España, con una incidencia en aumento en los últimos años. Las reacciones adversas por medicamentos son la causa de una minoría de los casos, pero resulta importante identificarlas puesto que la retirada del fármaco lleva al cese de la pancreatitis por lo que un retraso en el diagnóstico podría tener graves consecuencias sobre todo teniendo en cuenta la gravedad de las pancreatitis por fármacos precisando una cuarta parte ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

El análisis de los fármacos que más frecuentemente producen esta reacción en nuestro medio puede ayudar a la hora de identificar con más probabilidad si una pancreatitis está inducida por un medicamento. Es imprescindible conocer los fármacos causantes, porque la retirada de los mismos es obligada para el tratamiento, además de ser necesario el realizar un diagnóstico precoz puesto que se trata de una patología grave que incluso puede poner en riesgo la vida del paciente.

Al ser reacciones adversas idiosincráticas no suelen ser detectadas en ensayos clínicos, por lo que en la mayoría de casos el conocimiento sobre la pancreatitis inducida por fármacos proviene de notificaciones espontáneas.

Además, no existe ningún estudio actualizado de estas características en nuestro país, en otros países, como Francia, Dinamarca o Japón, sí que se han analizado las pancreatitis en las bases de datos de las distintas agencias del medicamento.

Por todo esto, se ha decidido analizar las distintas notificaciones de pancreatitis inducida por fármacos en España utilizando la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia.

## OBJETIVO

Estudio descriptivo de las pancreatitis notificadas como reacciones adversas en España en los últimos 32 años.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se llevó a cabo una revisión de la literatura médica hasta la fecha empleando el motor de búsqueda PubMed, accediendo de manera libre a las distintas bases de datos. Como criterios de búsqueda se emplearon las palabras "pancreatitis" OR "acute pancreatitis" AND "drug induced", obteniéndose un total de 3374 publicaciones. Se excluyeron aquellas publicaciones que no cumplían los criterios de inclusión. Estos criterios de inclusión fueron la antigüedad del artículo (1/01/1991), la procedencia (solo revisiones de expertos) y la disponibilidad de texto completo obteniendo de esta manera un total de 240 resultados.

### ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se realizó un análisis descriptivo, sobre las notificaciones espontáneas de pancreatitis agudas, incluidas en la base de datos FEDRA® 3.0 del SEFV-H, los últimos 32 años (desde el 1 de enero de 1991 hasta el 1 de enero de 2023).

Antes de acceder a la base de datos FEDRA® 3.0 por parte de alguien ajeno al SEFV-H se solicitó permiso al Centro de Farmacovigilancia de Aragón (CFVA). Después de esta petición el CFVA comunicó al resto de centros autonómicos, y estos aceptaron, la utilización de estos datos para la realización de este proyecto.

En el estudio de los datos de las distintas notificaciones se realizó un análisis de estadística descriptiva para cada variable, empleando el programa estadístico IBM SPSS Statistics Subscription. Las variables estudiadas fueron:

- Datos generales de los pacientes: se analizó el sexo de los pacientes, la edad de inicio de la reacción, así como el desenlace. En cuanto a la edad se dividió a los pacientes de acuerdo a este de la siguiente manera:

- Recién nacido de 0-1 mes
- Lactante de 1 mes a 1,9 años
- Niño de 2 a 11 años
- Adolescente de 12 a 18 años
- Adultos entre 18 y 65 años
- Mayores de 65 años

- Datos del notificador: analizando el centro en el que se produjo la notificación (intrahospitalario, extrahospitalario o desconocido) y la profesión del usuario que notificó la reacción adversa (médico, farmacéutico, usuario, enfermero o profesional sanitario no especificado.). Hay que tener en cuenta que hasta el año 2018 los enfermeros se agrupaban en la categoría de profesional sanitario no especificado.

También hay que tener en cuenta que una misma notificación puede ser realizada por más de un notificador

- Datos sobre la reacción: se analizó la gravedad del caso (SI/NO), el nivel de gravedad de las reacciones (precisa ingreso hospitalario, enfermedad o síndrome médicaamente significativo o importante, pone en peligro la vida del paciente, produzca una discapacidad/incapacidad persistente o significativa, prolonga hospitalización, mortal, no reviste gravedad), el desenlace global de la notificación (recuperados, recuperados con secuelas, en recuperación, mortal o los que tuvieron un desenlace desconocido). Además, hay que tener en mente que en una misma notificación pueden aparecer varias reacciones.
- Datos del fármaco: se analizó si el fármaco era sospechoso o sospechoso por interacción, la clasificación anatomo-terapéutico-químico (ATC), el principio activo del fármaco, la dosis del fármaco, así como la medida tomada después de la notificación (retirada del fármaco, no modificación de la dosis, desconocida, reducción de la dosis, no aplicable). En este caso también hay que valorar que más de un fármaco puede ser considerado como causa en una notificación.
- Análisis cualitativo de los casos: se analizó la secuencia temporal (compatible, compatible pero no coherente, información insuficiente, incompatible), el conocimiento previo o no de la RAM del fármaco en estudio, el efecto de la retirada (RAM mejora tras retirada, RAM no mejora tras retirada, fármaco no se retira y no mejora RAM, fármaco no se retira y mejora RAM y no hay información), el efecto de la reexposición (positiva, negativa, no reexposición o desconocida, RAM mortal o irreversible, RAM previa similar con otra especialidad, RAM previa con otro fármaco similar, así como la posible relación causal entre una causa alternativa a la propuesta a la notificación y la reacción adversa (era la explicación más verosímil, hay otra explicación igual o menos verosímil, había información para descartarla)).

## RESULTADOS

En el periodo estudiado se registraron en la base de datos del SEFV-H (FEDRA ®3.0) un total de 1288 casos de pancreatitis agudas inducidas por fármacos o por la interacción de dos o más fármacos. Durante el mismo periodo se registraron un total de 369526 notificaciones, por lo que las pancreatitis correspondieron a un 0,34% del total de reacciones notificadas.

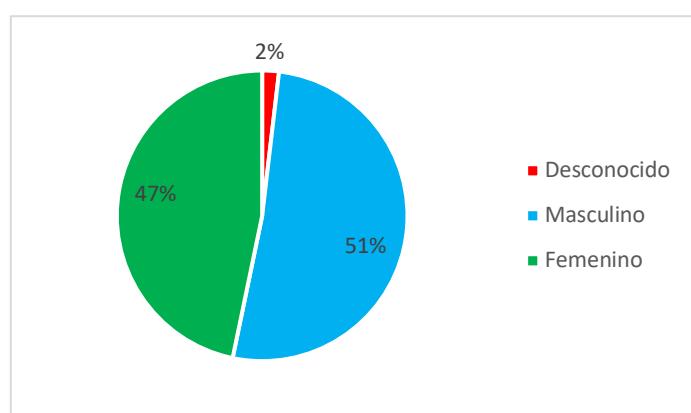
## Análisis descriptivo

### Datos de los pacientes

#### -Sexo

En el periodo estudiado se registraron 1288 pancreatitis inducidas por fármacos ya sea por sí mismos o por una interacción con otro fármaco de las cuales 662 se dieron en hombres (51,4%) y 602 se dieron en mujeres (46,7%) siendo desconocido el sexo en un 1,9% de los casos (Gráfico 1).

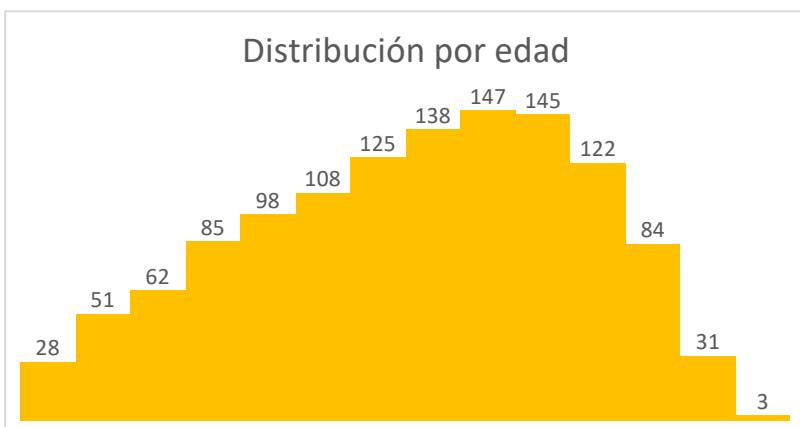
**Gráfico 1.** Distribución por sexo de los pacientes



#### -Edad

En cuanto a la edad de inicio de la RAM, la media fue de 51,2438 años (51 años y 3 meses), la edad mínima registrada fue de 1,25 años (1 años y 3 meses) y la edad máxima registrada fue de 93 años. La edad siguió una distribución normal con una desviación típica de 21,30885. Hubo 61 notificaciones en las que no se registró la edad (Gráfico 2).

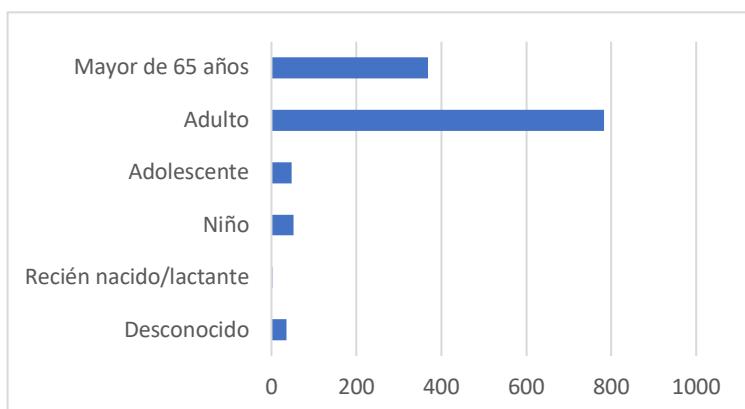
**Gráfico 2.** Distribución de la edad



*-Grupos de edad*

El grupo de los adultos con 738 reacciones (60,8%) el que más afectado se vio, le siguen los mayores de 65 con 368 reacciones (28,6%), esto significa que los grupos de recién nacido/lactante, niños y adolescentes representaron el 7,8% del total de pancreatitis (101 casos). En 36 casos no se conocía el grupo de edad al que el paciente pertenecía (2,8%) (Gráfico 3).

**Gráfico 3.** Distribución por grupos de edad

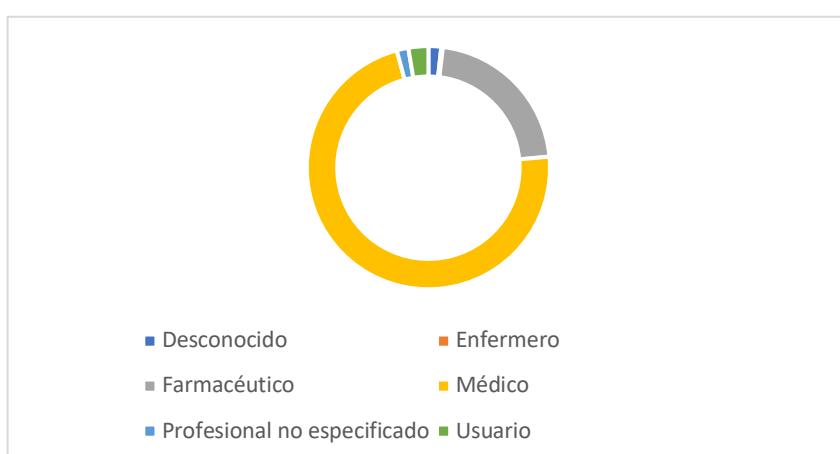


Datos del notificador.

*-Profesión*

De las 1359 notificaciones en las que se tienen constancia del notificador de la misma un 72,3% se realizaron por un médico (982 casos), siendo la segunda profesión en la que más se notificó la de farmacéutico con un 21,6% (294 casos). En un 1,7% no se conoce el profesional que realizó la notificación y el 4,4% restante se reparte entre notificaciones del usuario, profesionales sanitarios no especificados y enfermeros. (Gráfico 4).

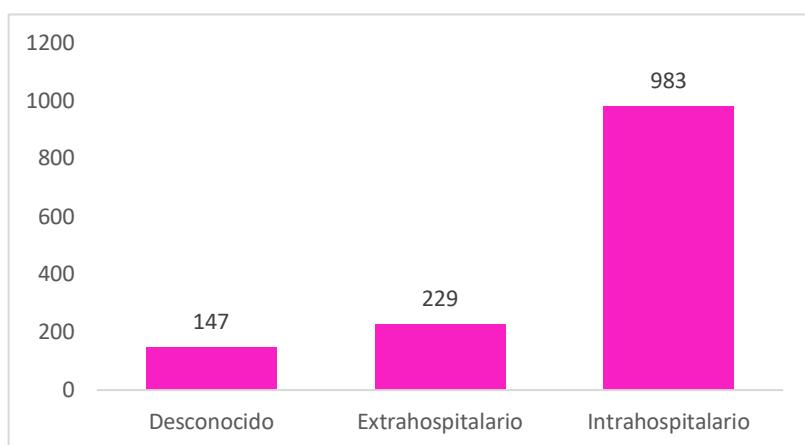
**Gráfico 4.** Profesión del notificador.



#### *-Procedencia*

En cuanto a la procedencia de la notificación esta fue en el ámbito intrahospitalario en un 72,3% (983 casos) mientras que el 16,9% (229 casos) se produjeron en el ámbito extrahospitalario. Del total de notificaciones se desconoce la procedencia de un 10,8% de las mismas (Gráfico 5).

**Gráfico 5.** Procedencia de la notificación



#### Datos sobre la reacción

##### *-Gravedad*

Del total de las reacciones el 97,1% (1259) se clasificaron como graves y el 2,9% (38) como no graves (Gráfico 6).

**Gráfico 6.** Gravedad o no de las reacciones



##### *-Nivel de gravedad de la RAM*

En cuanto al nivel de gravedad requiriendo un 56,4% ingreso (731), poniendo un 16,7% (216) en peligro la vida y siendo considerada una enfermedad significativa o importante en un 13,4% (174) de los casos. Cabe destacar que se notificaron 70 muertes por pancreatitis inducida por fármacos lo que corresponde a un 5,4% del total de las

notificaciones. En el 8,1% restante se incluyen aquellas reacciones que no tuvieron gravedad, que produjeron discapacidad y que prolongaron la hospitalización (Tabla 1)

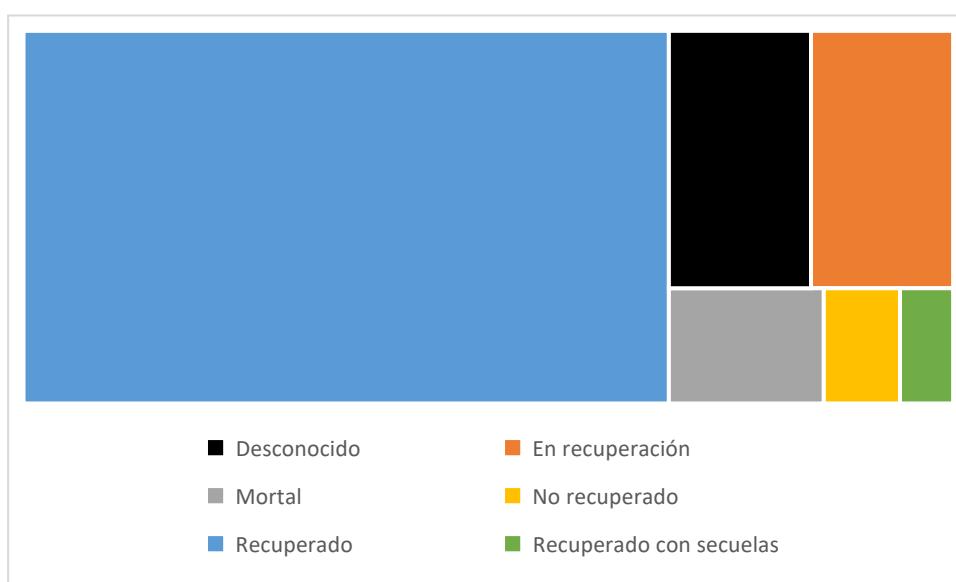
**Tabla 1.** Nivel de gravedad de la RAM

| Nivel gravedad                        | Número de casos | Porcentaje |
|---------------------------------------|-----------------|------------|
| Precisa ingreso                       | 731             | 56,4       |
| Pone en peligro vida                  | 216             | 16,7       |
| Enfermedad significativa o importante | 174             | 13,4       |
| Mortal                                | 70              | 5,4        |
| Prolonga hospitalización              | 66              | 5,1        |
| No gravedad                           | 38              | 2,9        |
| Produce discapacidad                  | 2               | ,2         |
| Total                                 | 1297            | 100,0      |

#### *-Desenlace*

Con respecto al desenlace de las reacciones un 69,4% se recuperó sin secuelas (900 casos), un 10,6% se encontraba en recuperación en el momento de la notificación y en un 10,6% el desenlace fue desconocido. Además, un 5,2% tuvo un desenlace mortal, un 1,8% se recuperó con secuelas y un 2,5% no se había recuperado en el momento de la notificación (Gráfico 7).

**Gráfico 7.** Desenlace notificación



Datos sobre el fármaco.

-*Principios activos*

Se identificaron un total de 561 fármacos sospechosos o que podrían haber causado por interacción una pancreatitis inducida por fármacos. Siendo los 10 fármacos más frecuentes azatioprina con 142 notificaciones, metformina con 78 notificaciones, enalapril con 63 notificaciones, sitagliptina con 55, mesalazina con 40, atorvastatina con 34, didanosina con 33, hidroclorotiazida con 33, ácido clavulánico con 29, amoxicilina con 28 y estavudina con 27. El resto de principios activos que han sido notificados se reflejan en el **Anexo 1**.

Del total de fármacos se hizo una distinción según se considerase que los fármacos eran sospechosos por sí mismos de producir la RAM o si la RAM fue producida por la interacción de dos o más fármacos. De esta manera un 96% (2312 casos) de los fármacos se consideraron sospechosos de producir la RAM mientras que un 4% (97 casos) se consideran RAM producidas por interacción.

-*Medida tomada*

También se analizó la medida tomada con el fármaco sospechoso de producir la RAM, siendo la retirada del fármaco la medida tomada en un 82,8% de las ocasiones (1994 casos), el resto de medidas tomadas se resumen en la **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Medidas tomadas con el fármaco causante de la RAM.

|                                    | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Retirada del fármaco</b>        | 1994              | 82,8              |
| <b>No modificación de la dosis</b> | 186               | 7,7               |
| <b>No aplicable</b>                | 35                | 1,5               |
| <b>Reducción de la dosis</b>       | 37                | 1,5               |
| <b>Aumento de dosis</b>            | 1                 | ,0                |
| <b>Desconocida</b>                 | 156               | 6,5               |
| <b>Total</b>                       | <b>2409</b>       | <b>100,0</b>      |

-*Clasificación ATC*

Del total de grupos de la clasificación ATC sobre los que se realizaron notificaciones aquél que apareció con más frecuencia fue el grupo L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores) con un 19,4% (471 casos) de notificaciones, seguido del grupo J (antiinfecciosos en general para uso sistémico) con un 18,2% (443 casos) y en tercer

lugar, el grupo C 13,3% (323 casos). El resto de grupos ATC que se notificaron como causa de pancreatitis se exponen en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Clasificación ATC

|                                 |   | Frecuencia  | Porcentaje  |
|---------------------------------|---|-------------|-------------|
| <b>Desconocido</b>              | Desconocido   | 24          | 1,0         |
| <b>A</b>                        | Sistema digestivo y metabolismo                           | 314         | 12,9        |
| <b>B</b>                        | Sangre y órganos hematopoyéticos                          | 27          | 1,1         |
| <b>C</b>                        | Sistema cardiovascular                                    | 323         | 13,3        |
| <b>D</b>                        | Medicamentos dermatológicos                               | 51          | 2,1         |
| <b>G</b>                        | Aparato genitourinario y hormonas sexuales                | 38          | 1,6         |
| <b>H</b>                        | Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales | 64          | 2,6         |
| <b>J</b>                        | Antiinfecciosos en general para uso sistémico             | 443         | 18,2        |
| <b>L</b>                        | Agentes antineoplásicos e imunomoduladores                | 471         | 19,4        |
| <b>M</b>                        | Sistema musculoesquelético                                | 112         | 4,6         |
| <b>N</b>                        | Sistema nervioso  | 251         | 10,3        |
| <b>P</b>                        | Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes     | 29          | 1,2         |
| <b>R</b>                        | Sistema respiratorio                                      | 32          | 1,3         |
| <b>S</b>                        | Órganos de los sentidos                                   | 68          | 2,8         |
| <b>V</b>                        | Varios  | 9           | ,4          |
| <b>Grupo ATC no adjudicado.</b> |   | 30          | 1,2         |
| <b>Total</b>                    |   | <b>2286</b> | <b>93,9</b> |

Con respecto a los subgrupos: en el grupo L (el grupo más notificado) los subgrupos más notificados fueron el L04 que corresponde a los agentes inmunosupresores con 256 notificaciones, seguido de los subgrupos L01 (antineoplásicos) con 173 y el L03 (inmunoestimulantes) con 27.

Dentro del grupo J los subgrupos más frecuentes fueron el J05 (Antivirales de uso sistémico) con 212 notificaciones, el J01 (antibacterianos para uso sistémico.) con 154 y el J07 (vacunas) con 36.

El tercer grupo más notificado fue el grupo C, dentro de este los subgrupos más notificados fueron el C09 (agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina.) con 112 notificaciones, el C10 (agentes que reducen los lípidos séricos.) con 109 y el C03 (diuréticos) con 56.

El total de los ATC notificados se presentan en el **Anexo 2**.

## Datos sobre el fármaco y la RAM

### -*Secuencia temporal*

Se estudió la relación entre la aparición de la RAM y la secuencia temporal de administración del fármaco siendo en un 96% (2337 casos) compatible la RAM con la secuencia temporal de la administración. El total de los resultados se exponen en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Secuencia temporal

|                                     | Frecuencia  | Porcentaje   |
|-------------------------------------|-------------|--------------|
| <b>Compatible</b>                   | 2337        | 96,0         |
| <b>Compatible pero no coherente</b> | 81          | 3,3          |
| <b>Información insuficiente</b>     | 14          | ,6           |
| <b>Incompatible</b>                 | 2           | ,1           |
| <b>Total</b>                        | <b>2434</b> | <b>100,0</b> |

### -*Conocimiento previo RAM*

También se analizó el conocimiento previo de la RAM siendo lo más frecuente que se tratase de una RAM bien conocida en el 59,8% (1445 notificaciones) de los casos, siendo desconocidas en un 24,8% (603) de las ocasiones.

El resto de resultados se presentan en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Conocimiento previo de la RAM

|                                | Frecuencia  | Porcentaje   |
|--------------------------------|-------------|--------------|
| <b>RAM bien conocida</b>       | 1455        | 59,8         |
| <b>Referencias ocasionales</b> | 376         | 15,4         |
| <b>RAM desconocida</b>         | 603         | 24,8         |
| <b>Total</b>                   | <b>2434</b> | <b>100,0</b> |

Una vez obtenidos los datos del conocimiento previo de las RAM se analizaron lo fármacos causantes de las RAM desconocidas antes de que se realizase la notificación obteniéndose un total de 603 resultados causados por 327 fármacos distintos siendo los fármacos que produjeron una RAM en más de 5 ocasiones: amoxicilina (12 casos), metamizol (12), ácido clavulánico (11), everolimus (9), inmunoglobulina (8), fentanilo (7),

telaprevir (7), tozinamerán (7), basiliximab (6), metformina (6), metotrxate (6), omeprazol (6), paracetamol (6), teriparatida (6), isoniazida (5), paroxetina (5). El total de fármacos causantes de RAM desconocidas se presentan en el **Anexo 3**.

*-Efecto producido por la retirada*

En cuanto al efecto producido por la retirada del fármaco la consecuencia que más se produjo fue la mejoría de la RAM tras la retirada del fármaco produciéndose en un en 1703 casos (70%) no habiendo información en 405 casos. El resto de los datos que se obtuvieron se exponen en la Tabla 6.

**Tabla 6.** Efecto producido por la retirada del fármaco.

|  | Frecuencia | Porcentaje |
|--|------------|------------|
| <b>Fármaco retirado y RAM mejora</b>           | 1703       | 70,0       |
| <b>Fármaco retirado y RAM no mejora</b>        | 23         | ,9         |
| <b>Fármaco no retirado y RAM no mejora</b>     | 10         | ,4         |
| <b>Fármaco no retirado y RAM mejora</b>        | 100        | 4,1        |
| <b>NO hay información</b>                      | 405        | 16,6       |
| <b>RAM mortal o irreversible</b>               | 169        | 6,9        |
| <b>RAM mejora por tolerancia</b>               | 1          | ,0         |
| <b>RAM mejora sin retirada por tratamiento</b> | 23         | ,9         |
| <b>Total</b>                                   | 2434       | 100,0      |

*-Efecto reexposición*

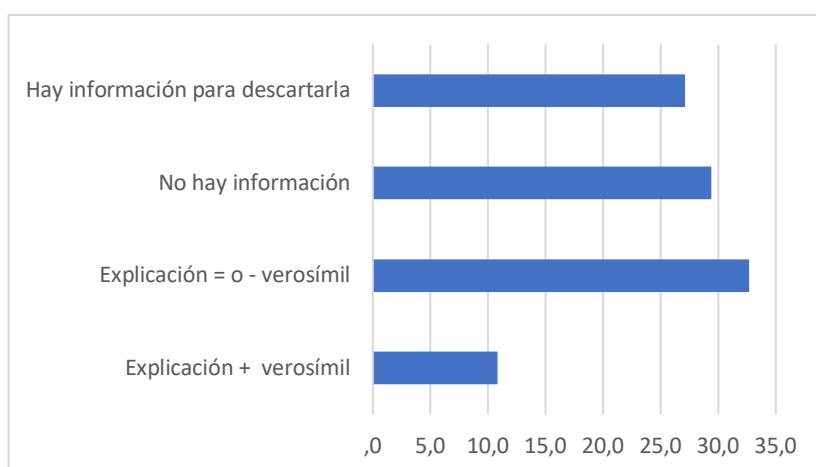
También se realizó un análisis sobre el efecto de reexposición del fármaco causante de la RAM en caso de que este de hubiera producido y se hubiera notificado. En 2065 ocasiones (84,8%) no se realizó esta reexposición o se desconoce que se realice, en un 6,3% de los casos (154) la RAM causó la muerte o fue irreversible por lo que no se pudo realizar la reexposición. En caso de que si se realizase la reexposición en 100 casos fue positiva (4,1%) y negativa en 19 casos (0,8%). En un 4% de los casos se produjo una RAM previa con otra especialidad o con otro fármaco similar (4 y 92 casos respectivamente). Se resumen estos datos en la tabla 7.

**Tabla 7.** Efecto reexposición

|  | Frecuencia  | Porcentaje   |
|--|-------------|--------------|
| <b>Positivo</b>                            | 100         | 4,1          |
| <b>Negativo</b>                            | 19          | ,8           |
| <b>No reexposición/Desconocida</b>         | 2065        | 84,8         |
| <b>RAM mortal o irreversible</b>           | 154         | 6,3          |
| <b>RAM previa con otra especialidad</b>    | 4           | ,2           |
| <b>RAM previa con otro fármaco similar</b> | 92          | 3,8          |
| <b>Total</b>                               | <b>2434</b> | <b>100,0</b> |

#### -*Explicaciones alternativas*

Por último, se analizaron las distintas explicaciones alternativas para las distintas RAM notificadas. En 795 ocasiones (32,7%) se consideró a la causa alternativa una explicación igual o menos verosímil a la RAM para justificar la pancreatitis, en 715 ocasiones (29,4%) no existía información para descartar la causa alternativa como causa de la notificación, en 660 ocasiones (27,1%) existía información para descartar la causa alternativa como causante de la RAM, siendo la causa alternativa la explicación más verosímil de la pancreatitis en 264 ocasiones (10,8%) (Gráfico 8)

**Gráfico 8.** Causa alternativa

## DISCUSIÓN

Entre el 1 de enero de 1991 y el 1 de enero de 2023, se realizaron 1288 notificaciones de pancreatitis agudas siendo un 0,34% del total de las reacciones adversas notificadas. Puede parecer que este número no es muy elevado, pero teniendo en cuenta que en muchos casos puede no sospecharse el origen farmacológico de esta pancreatitis o que esta RAM aparezca con un periodo de latencia variable con respecto a la toma del fármaco o incluso, que en alguna pancreatitis por fármacos no se haya realizado la notificación se podría suponer que este número fuese más alto.

Todos estos factores pueden indicar que existe una infraestimación del impacto de la pancreatitis medicamentosa.

Esta infraestimación en la base de datos FEDRA® 3.0 se debe a un fenómeno que recibe el nombre de infranotificación, y es que, a pesar de la importancia de la farmacovigilancia y del impacto de las RAM se considera que sólo un 10% del total de las reacciones adversas se notifican(17). La infranotificación puede producirse por razones como: la inseguridad del notificador es decir, la creencia de que es muy complicado determinar si un medicamento ha causado la reacción; la complacencia, pensar que las reacciones adversas graves ya han sido notificadas durante el proceso de comercialización; la indiferencia, el pensar que una reacción adversa de forma individual no impacta el conocimiento global médico o la ignorancia, creer qué solo hay que notificar las reacciones adversas graves. (18) Otro factor que se ha insinuado como posible causa de la infranotificación sería la falta de tiempo para realizar un diagnóstico apropiado o el miedo a tener que formar parte de procesos medicolegales si se realiza la notificación.(17) Es importante a la hora de analizar estos datos tener en cuenta la existencia de esta infranotificación y tener presente que puede tener un gran impacto sobre los sistemas de farmacovigilancia.

En relación al origen de nuestras notificaciones, éstas fueron más frecuentes en un ambiente intrahospitalario, teniendo esto mucho sentido puesto que la pancreatitis es una patología grave que generalmente es diagnosticada en los servicios de urgencias o en las plantas de los hospitales por lo que, lo más habitual es que las de origen farmacológico también sean notificadas en un ambiente intrahospitalario.

La gran mayoría de notificadores fueron médicos lo cual vuelve a tener sentido y sobre todo, si tenemos en cuenta que para diagnosticar una pancreatitis se requieren cumplir dos de los siguientes criterios: dolor abdominal compatible con una pancreatitis aguda, aumento de los valores de lipasa sérica y/o amilasa 3 veces por encima de los valores de normalidad, y hallazgos compatibles con la presencia de pancreatitis en pruebas de imagen. Tanto la analítica como la prueba de imagen tienen que ser solicitadas por un médico que al recibir el resultado realizará el diagnóstico de pancreatitis. Además, la práctica totalidad se consideraron graves por lo que es de suponer que en un contexto de gravedad exista una atención médica y por tanto una notificación por parte de esta. Las notificaciones realizadas por usuarios supusieron una minoría del total, esto pone

en evidencia la importancia de promocionar en la población general la farmacovigilancia y la notificación de reacciones adversas (de todas en su conjunto, no sólo de la pancreatitis).

En cuanto al sexo de los pacientes, los datos obtenidos muestran un ligero predominio de las pancreatitis por fármacos en los hombres, lo que no encaja con lo encontrado en la literatura. Esta refiere que el género femenino podría tener más riesgo de sufrir pancreatitis como RAM, sin embargo esta afirmación está basada en estudios de bases de datos de Dinamarca y Holanda en las que tan sólo se estudiaron 81 casos de pancreatitis medicamentosa lo que nos hace cuestionarnos si de verdad el sexo femenino es factor de riesgo para el desarrollo de una pancreatitis inducida por fármacos.

La franja edad más repetida en nuestro estudio fue la de los adultos (18 a 65 años), esto seguramente sea debido a que es el grupo de edad en el que más población se incluye en nuestro medio. Sin embargo, podría pensarse que el grupo con mayor riesgo relativo de sufrir pancreatitis inducida por fármacos sea el de los mayores de 65 años ya que es en este grupo en el que la literatura indica que la pancreatitis aguda en general es más frecuente y algún estudio basado en la Encuesta Nacional de Salud de España considera que un 27% de los mayores de 65 se encuentran polimedicode(19). Estos dos factores nos harían pensar que el riesgo relativo de tener una pancreatitis medicamentosa sería mayor en el grupo de mayores de 65 años.

En cuanto a la gravedad de la pancreatitis medicamentosas en nuestro estudio más de la mitad requirió ingreso poniendo en peligro la vida en prácticamente una quinta parte de los casos, habiendo un 5% de mortalidad. Estos datos encajan con el hecho de que la pancreatitis es un enfermedad grave potencialmente mortal y sugieren que debería prestarse atención a todos aquellos fármacos y situaciones en los que pudiera existir riesgo de que apareciese una pancreatitis iatrogénica. A pesar de las altas tasas de ingreso, el desenlace de más de la mayoría fue la recuperación sin secuelas reforzando aún más la importancia del tratamiento de esta RAM al ser potencialmente reversible.

En lo que respecta a los fármacos, la pancreatitis se consideró reacción adversa conocida en más de la mitad de los casos por contraste en una cuarta parte esta reacción era desconocida existiendo en un todavía menor porcentaje referencias ocasionales. El hecho de que una cuarta parte de los fármacos que se han notificado como causantes de una pancreatitis aguda no tuviese a esta como RAM bien conocida en ficha técnica no es para nada despreciable y no hace más que justificar la existencia de bases de datos como la de la SEFV-H para la detección y control de los efectos secundarios que no fueron identificados en los distintos estudios llevados a cabo para la aprobación del fármaco.

Los principios activos agrupados según la clasificación ATC que más se notificaron fueron los pertenecientes al grupo L (agentes antineoplásicos e imunomoduladores) destacando los inmunosupresores, los incluidos en el grupo J (antiinfecciosos en general para uso sistémico) y los principios activos del grupo C (sistema cardiovascular) en el que se notificaron con más frecuencia los fármacos que actuaban sobre el sistema renina-angiotensina. Esto es similar a lo hallado en otros estudios realizados en España sobre este tema (16)

En lo que respecta a los principios activos, los 3 que más frecuentemente se identificaron como causa de pancreatitis fueron: la azatioprina, la metformina y el enalapril.

A continuación, se expone brevemente el mecanismo de acción y características de las pancreatitis por estos fármacos:

-La azatioprina (un análogo de las purinas que inhibe la síntesis de purinas después de su metabolismo y transformación en 6-mercaptopurina) fue identificada en nuestro estudio como causa de pancreatitis en 142 ocasiones siendo el fármaco más notificado, siendo esta reacción considerada como poco frecuente en ficha técnica. La pancreatitis inducida por fármacos en la literatura presenta una incidencia del 4%(20). Algunos estudios indican que la aparición de pancreatitis no estaría relacionada con la dosis, apareciendo en los primeros 13-21 días desde la primera exposición al medicamento y desapareciendo después de la retirada del fármaco(21).

La literatura refiere que la enfermedad de Crohn sería la indicación en la que con diferencia más pancreatitis se producen en cantidad y la indicación en la que las pancreatitis son más graves(22). Por desgracia esto no puede ser valorado por nuestro estudio puesto que la indicación del fármaco causante de la RAM no viene especificada en la notificación. Sería interesante valorar la inclusión de esta para que las notificaciones fuesen todavía más completas.

Otro estudio reveló que la pancreatitis inducida por azatioprina no sólo fue más frecuente en pacientes con enfermedad de Crohn sino que también pareció empeorar en pacientes fumadores, en aquellos en los que hubo un uso concomitante de budesónida y en los que se utilizó un régimen de una sola dosis de azatioprina (23) por lo que deberían ser factores a tener en cuenta a la hora de instaurar un tratamiento con azatioprina sobre todo en pacientes con enfermedad de Crohn. El hecho de que la azatioprina aparezca con más frecuencia en la enfermedad de Crohn permite teorizar acerca de que los mecanismos que intervienen en la fisiopatología de la enfermedad de Crohn (como la inmunidad innata) podrían ser también importantes en la patogénesis de la pancreatitis por azatioprina(24).

Además de todos estos factores un estudio de 2014 determinó que existía una asociación entre el desarrollo de pancreatitis inducida por azatioprina en aquellos pacientes con enfermedad de Crohn tratados con esta en los que aparece el haplotipo HLA-DQA1\*02:01–HLA-DRB1\*07:01. Los pacientes con heterocigosis en este HLA el riesgo pasa de un 4% a un 9%, siendo hasta de un 20% en aquellos homocigotos. Este

aumento de riesgo podría hacer plantear la posibilidad de estudiar la presencia de estas variantes de HLA en los pacientes con enfermedad de Crohn que vayan a ser tratados con azatioprina ya que el aumento del riesgo es bastante significativo(25). Sobre todo, y como ya se ha mencionado, si estos pacientes se encuentran en tratamiento con budesónida o en fumadores.

Un estudio comparativo con otros inmunosupresores llevado a cabo con ratas demostró que la azatioprina en dosis equivalentes a la inmunosupresión en humanos producía más daño en las células acinares pancreáticas que el resto de inmunosupresores, siendo no solo causa de pancreatitis sino empeorando las pancreatitis ya establecidas (26).

En cuanto a los posibles mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo de pancreatitis por azatioprina algunos estudios han teorizado acerca de cuáles podrían ser, algunos estudios han mostrado que el aumento de enzima Glutation S-Transferasa puede intervenir en la conversión de azatioprina a mercaptoperina lo que se produciría un aumento de especies reactivas de oxígeno (iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos) que dañarían la célula y explicarían la diferencia de incidencia de pancreatitis entre azatioprina y mercaptoperina(24).

-El segundo fármaco más notificado en nuestro estudio fue la metformina, no apareciendo esta reacción en la ficha técnica del medicamento como reacción adversa y si existiendo varios casos en la literatura en los que se la identifica como agente causal de una pancreatitis inducida por medicamentos(27–30). Todo esto podría poner de manifiesto que tal vez es necesario valorar si se trata de una señal de alerta y que habría que estudiar la inclusión de la pancreatitis como efecto adverso de la metformina.

La metformina es un fármaco hipoglucemiantre perteneciente a la clase de las biguanidas que disminuye la gluconeogénesis hepática, aumenta el transporte de glucosa a las células que la van a utilizar y disminuye la absorción intestinal de glucosa. (29)

Los efectos adversos más frecuente de la metformina son los gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal siendo también característica la acidosis láctica (puede producirse por acumulación de metformina en casos de insuficiencia renal).

Los mecanismos exactos por los que se produce la pancreatitis inducida por metformina no se conocen con exactitud pero podría deberse a un daño de la célula acinar con infiltración de las enzimas digestivas de los ductos en el espacio intercelular (30)

Esta pancreatitis por metformina generalmente se ha asociado a acumulación por fallo renal o a intoxicaciones intencionadas por lo que podría existir una relación etiopatogénica entre la aparición de la acidosis láctica y la de pancreatitis por metformina. No sólo se ha producido esta reacción en situaciones de aumento de metformina sino que también ha aparecido en pacientes sanos sin comorbilidades seguramente debidas a susceptibilidad individual(27). Estos casos en los que no existe acúmulo, ni aumento de concentración ponen en evidencia que existe un mecanismo

de daño pancreático con acción directa e inmediata por un mecanismo idiosincrásico (28).

-En cuanto a frecuencia, el enalapril fue el tercer fármaco más notificado, constando la pancreatitis una reacción poco frecuente de este fármaco en ficha técnica. El enalapril pertenece a la familia de los IECA que son usados generalmente para el tratamiento de la hipertensión o el fracaso cardíaco siendo su mecanismo de acción la inhibición de la enzima ECA que actúa transformando angiotensina I en angiotensina II por lo que estos fármacos inhiben el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA).

El mecanismo fisiopatológico de la pancreatitis inducida por este fármaco se considera el acúmulo de bradiquininas que aparece después de la administración de un IECA lo cual produce un aumento de la permeabilidad vascular con angioedema que da lugar a una obstrucción ductal. Esta obstrucción ductal produce un atrapamiento de las enzimas digestivas producidas por el páncreas dando lugar a una autolesión de este. (31), esta teoría se refuerza por el hecho de que el tratamiento con antagonistas específicos de la bradiquinina previno la hipotensión y el edema que suele acompañar a la pancreatitis (32).

Otro mecanismo que se ha postulado como mecanismo fisiopatológico tendría que ver con el papel que lleva a cabo el SRAA en el páncreas, regulando la microcirculación pancreática y la secreción ductal. La inhibición de este sistema podría contribuir a un aumento del daño sobre el páncreas (33)

Por todo esto deberíamos ante un paciente con dolor abdominal con toma de enalapril tener en cuenta, a pesar de no ser muy frecuente, la posibilidad de encontrarnos ante una pancreatitis inducida por este.

Aunque en España no hay trabajos actualizados sobre este asunto si existen análisis de las notificaciones de pancreatitis inducidas por fármacos en las bases de datos de los sistemas de farmacovigilancia de distintos países. El análisis de las notificaciones de pancreatitis asociadas a fármacos ya se había realizado en Corea del Sur (34), Japón (35), Países Bajos (36) Francia (37) y Dinamarca (38). Se ha decidido comparar el presente estudio con los mencionados previamente confrontando algunas características comunes a todos estos como: (número de casos, fármacos más frecuentes, proporción hombres/mujeres, rango de edad más frecuente y años en los que se registraron los datos) recogiéndolas en una tabla (Tabla 8)

**Tabla 8.** Comparación estudios.

|              | Años estudio | Nº de casos | Fármacos más notificado  | Edad de aparición (rango)                | % Hombres/Mujeres |
|--------------|--------------|-------------|--|--|-------------------|
| Korea        | 2004 a 2013  | 210         | 1.LAparginasa<br>2. Azatioprina<br>2.Metilprednisolona         | Mediana de 40, de los 60                 | 54,7/38,1         |
| Japón        | 2004 a 2017  | 3443        | 1.Prednisolona<br>2.Ribavirina<br>3. Sitagliptina y mesalazina | Rango de los 60 años                     | 58,5/40,3         |
| Países Bajos | 1977 a 1998  | 34          | 1.Azatioprina<br>1.Mesalazina<br>2.Metildopa                   | Media 46,8<br>Mediana de 41              | 29/71             |
| Francia      | 1985 a 2013  | 1151        | 1.Azatioprina<br>2.Paracetamol<br>2.Valproico                  | Media de 47,4                            | 52,4/47,6         |
| Dinamarca    | 1968 a 1999  | 47          | 1.AAS<br>2.Azatioprina<br>3.Valproato                          | 36 en hombres<br>51 en mujeres (mediana) | 31,9/68,1         |
| España       | 1991 a 2023  | 2434        | 1.Azatioprina<br>2.Metformina<br>3.Enalapril                   | Media 51,24, rango entre 57,25 y 64,25   | 51,4/46,7         |

En cuanto a tamaño de la muestra este estudio se encontraría en segunda posición tan sólo por detrás del estudio japonés, el menor tamaño de otros estudios como el danés o el neerlandés seguramente se explique por la antigüedad de estos estudios y la menor cantidad de medios y tecnología que existía en ese momento.

En la literatura, un estudio consideró que había más riesgo de pancreatitis inducida por fármacos en el sexo femenino. En cambio, tanto en nuestro estudio como en el resto de los comparados ,a excepción de los estudios más antiguos y con menor tamaño muestral, el sexo masculino es ligeramente más notificado que el femenino. Sería interesante replantearse si realmente lo que describe la literatura es cierto o si los resultados no son fruto de la casualidad y realmente hay una explicación a que los hombres tengan un ligera elevación del riesgo con respecto a las mujeres.

En nuestro estudio el fármaco más repetido fue la azatioprina, esta fue también una de las que apareció con más frecuencia en otros estudios (todos los comparados a excepción del japonés) esto refuerza la validez de nuestro análisis al ser nuestros

resultados similares a los presentados por estudios de características similares al nuestro. Destaca la presencia de prednisolona como fármaco más frecuente causante de pancreatitis en Japón (el país con mayor tamaño muestral), esto no se asemeja a los datos obtenidos en nuestro estudio (tan sólo 15 casos). La metilprednisolona aparece también entre los 3 fármacos más notificados en Korea del Sur, esta similitud y diferencia con el resto de estudios (realizados en Europa) podría deberse al azar o tal vez explicarse por un mayor consumo de este tipo de fármacos en los países de Asia.

En cuanto a la edad, en los 4 estudios con una muestra de más de 200 notificaciones la edad media (o mediana) se encuentra entre los 40 y los 52 años y en aquellos en los que dividió la edad por grupos también aparecen con mayor frecuencia el grupo en el que se incluyen a pacientes en la década de los 60 años.

Teniendo en cuenta la comparación con otros estudios similares llevados a cabo en otros países podemos afirmar que este análisis es uno de los que se han realizado con más notificaciones, y que los datos presentados son en su mayoría concordantes con los estudios ya presentes, siendo la principal diferencia la presencia de la metilprednisolona y prednisolona como fármacos muy frecuentes en los estudios de Korea y Japón no siendo tan relevantes en el resto.

En cuanto a las limitaciones y ventajas de este tipo de estudios que son relativamente frecuentes tanto por su utilidad como por su limitado coste. Hay que destacar que existen una serie de limitaciones como pueden ser: la identificación de una reacción adversa, puesto que a veces la relación entre un fármaco y su correspondiente RAM puede ser complicada de establecer siendo la reexposición una medida eficaz (pero no especialmente segura) de verificarla; la infranotificación (ya expuesta anteriormente), los sesgos, que van desde el tiempo que lleva un producto en el mercado (por ejemplo al final del segundo año se produce el pico de notificaciones de RAM por un fármaco) hasta el posible impacto que puede tener que cierta asociación adquiera notoriedad o se conozca de manera reciente (39). Por último, destacar también como limitación la variabilidad en la calidad de la notificación. Como se ha podido comprobar en el apartado de resultados de este estudio existen notificaciones en las que no se han cumplimentado todos los campos. Es importante concienciar a los notificadores de la importancia de completar todos los datos de la notificación puesto que el no hacerlo dificulta el posible futuro análisis de datos proveniente de estas.

La notificación de reacciones no sólo presenta limitaciones existiendo ventajas como: el tamaño de la muestra (al ser notificaciones de un gran territorio se acumulan una gran cantidad de resultados), coste-efectividad (la recopilación de datos es una manera poco costosa y muy efectiva para el registro y estudio de las reacciones adversas), elaboración de hipótesis (la información obtenida de las notificaciones puede ser utilizada para elaborar hipótesis o identificar posibles reacciones adversas no conocidas). Por último destacar también que este tipo de bases de datos pueden ser también útiles en los ensayos y estudios postcomercialización de fármacos(40).

## CONCLUSIONES

-En el periodo comprendido desde el 1 de enero de 1991 al 1 de enero de 2023, se registraron un total de 1288 notificaciones de pancreatitis agudas por fármacos que constituyen un 0,34% del total de RAM notificadas. Sin embargo, este número podría ser mayor por la infranotificación de reacciones adversas.

-El sexo que la literatura considera como grupo de riesgo de padecer pancreatitis inducida por sexo es el femenino. Sin embargo, tanto en nuestro estudio como en otros de características similares el sexo masculino muestra un ligero predominio con respecto al femenino por lo que habría que estudiar en más profundidad si realmente lo que aparece en literatura es realmente cierto.

-La práctica totalidad de las notificaciones se consideraron graves precisando más de la mitad ingreso causando la muerte del paciente en un 5,4% de los casos. En más de la mitad de las ocasiones se produjo una recuperación sin secuelas lo que pone en evidencia la importancia de la identificación del fármaco causante de la pancreatitis.

-La mayoría de las notificaciones fueron realizadas por médicos intrahospitalarios, esto probablemente sea debido a la gravedad propia de la pancreatitis. Tan sólo una minoría de las notificaciones fueron realizadas por usuarios lo que revela la necesidad de promocionar en la población general la farmacovigilancia. Lo que ayudaría a que se puedan detectar y poner en conocimiento las distintas reacciones adversas que aparezcan.

-El grupo de medicamentos más notificado fue el grupo de los antineoplásicos e inmunomoduladores, seguido del grupo de antiinfecciosos de uso sistémico, en tercer lugar, se sitúa el grupo de los medicamentos que actuaban sobre el sistema cardiovascular.

-El fármaco más notificado en nuestro estudio fue la azatioprina. Se ha descrito que los pacientes tratados con azatioprina en los que aparece el haplotipo DQA1\*02:01-HLA-DRB1\*07:01 tienen más riesgo de desarrollar pancreatitis inducida por fármacos por lo que sería interesante evaluar los posibles beneficios que tendría estudiar la presencia de este haplotipo en pacientes que vayan a ser tratados con azatioprina.

-Al igual que en nuestro estudio la azatioprina también aparece como fármaco causante de pancreatitis en estudios que analizan las notificaciones de pancreatitis inducidas por fármacos en las bases de datos de farmacovigilancia de otros países.

-El segundo fármaco con más registros de pancreatitis inducidas por fármacos fue la metformina, esta reacción no aparecía en ficha técnica por lo que podría ser interesante

valorar la inclusión de la pancreatitis en esta. Ya que no sólo aparece en nuestro estudio, sino que además se han encontrado casos en la literatura en los que también se describió.

-El tercer fármaco en frecuencia fue el enalapril. En la literatura se considera que el mecanismo de producción de la pancreatitis por enalapril es el angioedema producido por el acúmulo de bradicininas. Ante un paciente en tratamiento con enalapril que presente un dolor abdominal habría que tener en cuenta la posibilidad de que se trate de una pancreatitis producida por este.

## ANEXOS

### Anexo 1 Principios activos causantes de pancreatitis inducida por fármacos

|             | Frecuencia |  |
|-------------|------------|--|
| Desconocido | 32         |  |
| ABACAVIR    | 11         |  |
| ABEMACIC    | 1          |  |
| ABIRATER    | 3          |  |
| ACEITE L    | 1          |  |
| ACENOCUM    | 3          |  |
| ACETILCI    | 1          |  |
| ACETILSA    | 9          |  |
| ACICLOVI    | 2          |  |
| ACIDO ZO    | 1          |  |
| ACIDOS O    | 2          |  |
| ADALIMUM    | 9          |  |
| AFATINIB    | 2          |  |
| AGUA PAR    | 7          |  |
| AJO         | 1          |  |
| ALANINA     | 1          |  |
| ALENDRON    | 4          |  |
| ALGAS MA    | 1          |  |
| ALITRETI    | 1          |  |
| ALOGLIPT    | 2          |  |
| ALOPURIN    | 4          |  |
| ALPELISI    | 1          |  |
| ALPRAZOL    | 2          |  |
| ALUMINIO    | 1          |  |
| AMFOTERI    | 7          |  |
| AMIKACIN    | 1          |  |
| AMILASA     | 3          |  |
| AMILORID    | 4          |  |
| AMINOACI    | 1          |  |
| AMINOCAP    | 1          |  |
| AMIODARO    | 7          |  |
| AMLODIPHI   | 5          |  |
| AMOXICIL    | 28         |  |
| AMPICILI    | 2          |  |
| ANAGRELI    | 4          |  |
| ANASTROZ    | 2          |  |
| ANTIGENO    | 2          |  |
| ANTIMONI    | 1          |  |
| APIXABAN    | 1          |  |
| APREMILA    | 1          |  |
| ARGININA    | 2          |  |
| ARIPIPRA    | 3          |  |
| ASCORBIC    | 3          |  |
| ASPARAGI    | 17         |  |
| ATAZANAV    | 4          |  |
| ATENOLOL    | 1          |  |
| ATEZOLIZ    | 1          |  |
| ATORVAST    | 34         |  |
| ATOVACUO    | 1          |  |
| ATRACURI    | 1          |  |
| AUROTIOM    | 2          |  |
| AXITINIB    | 1          |  |
| AZACITID    | 1          |  |
| AZATIOPR    | 142        |  |
| AZITROMI    | 8          |  |
| BACITRAC    | 1          |  |
| BASILIXI    | 7          |  |
| BCG CULT    | 1          |  |
| BELIMUMA    | 1          |  |
| BENTAZEP    | 1          |  |
| BETAINA     | 1          |  |
| BEVACIZU    | 2          |  |
| BEZAFIBR    | 1          |  |
| BICALUTA    | 1          |  |
| BICTEGRA    | 1          |  |
| BILIS EX    | 1          |  |
| BIOFLAVO    | 1          |  |
| BIPERIDE    | 2          |  |
| BISOPROL    | 3          |  |
| BOCEPREV    | 1          |  |
| BORTEZOM    | 2          |  |
| BOSENTAN    | 1          |  |
| BOSUTINI    | 1          |  |
| BRENTUXI    | 2          |  |
| BROMELAI    | 1          |  |
| BUDESONI    | 2          |  |
| BUMETANI    | 1          |  |
| BUPROPIO    | 1          |  |

|          |    |          |    |
|----------|----|----------|----|
| BUSULFAN | 1  | CLINDAMI | 3  |
| CABAZITA | 1  | CLOCINIZ | 1  |
| CAFEINA  | 3  | CLOMIFEN | 1  |
| CALCIFED | 1  | CLOPIDOG | 6  |
| CALCIO C | 6  | CLORAZEP | 2  |
| CALCITON | 1  | CLORTALI | 11 |
| CANAGLIF | 1  | CLORURO  | 1  |
| CANDESAR | 2  | CLOXACIL | 2  |
| CANRENOA | 1  | CLOZAPIN | 2  |
| CAPECITA | 6  | COBICIST | 1  |
| CAPSICUM | 1  | CODEINA  | 24 |
| CAPTOPRI | 4  | COLCHICI | 2  |
| CARBAMAZ | 3  | COLECALC | 2  |
| CARBOPLA | 1  | COLINA T | 1  |
| CARFILZO | 1  | CONDROIT | 1  |
| CARNITIN | 1  | CREATINA | 1  |
| CARVEDIL | 3  | CRISANTA | 2  |
| CASSIA A | 1  | CROMO PI | 1  |
| CEFDITOR | 1  | DABIGATR | 2  |
| CEFEPIMA | 2  | DABRAFEN | 1  |
| CEFOXITI | 1  | DANAZOL  | 1  |
| CEFTRIAX | 9  | DAPAGLIF | 2  |
| CEFUROXI | 3  | DAPSONA  | 1  |
| CELECOXI | 7  | DARATUMU | 1  |
| CELULASA | 1  | DARUNAVI | 2  |
| CERIVAST | 2  | DASABUVI | 2  |
| CIANOCOB | 1  | DASATINI | 4  |
| CICLOFOS | 3  | DAUNORUB | 2  |
| CICLOSPO | 9  | DEFERASI | 1  |
| CILASTAT | 1  | DEFIBROT | 1  |
| CILOSTAZ | 1  | DEFLAZAC | 2  |
| CIMETIDI | 2  | DENOSUMA | 2  |
| CIPROFLO | 6  | DESOGEST | 1  |
| CIPROTER | 1  | DESOXIRR | 1  |
| CISATRAC | 1  | DEXAMETA | 11 |
| CISPLATI | 4  | DEXIBUPR | 1  |
| CITALOPR | 2  | DEXKETOP | 5  |
| CITARABI | 3  | DEXTROME | 1  |
| CITRULIN | 1  | DIACEREI | 1  |
| CITRUS A | 1  | DIAZEPAM | 2  |
| CLARITRO | 7  | DICICLOV | 1  |
| CLAVULAN | 29 | DICLOFEN | 12 |

|          |    |
|----------|----|
| DIDANOSI | 33 |
| DIENOGES | 1  |
| DIGOXINA | 1  |
| DILTIAZE | 1  |
| DIOSMINA | 1  |
| DOCETAXE | 2  |
| DOLUTEGR | 3  |
| DOMPERID | 1  |
| DONEPEZI | 1  |
| DOXICICL | 2  |
| DOXORUBI | 2  |
| DRONEDAR | 1  |
| DROSPIRE | 2  |
| DROXICAM | 1  |
| DULAGLUT | 6  |
| DULOXETI | 1  |
| DURVALUM | 1  |
| DUTASTER | 1  |
| EBROTIDI | 2  |
| ECHINACE | 1  |
| EFAVIREN | 7  |
| ELASOMER | 3  |
| ELVITEGR | 1  |
| EMTRICIT | 8  |
| ENALAPRI | 63 |
| ENTECAVI | 1  |
| EPROSART | 1  |
| EQUISETU | 2  |
| ERGOTAMI | 1  |
| ERITROMI | 6  |
| ERTAPENE | 3  |
| ESCITALO | 1  |
| ESCULINA | 1  |
| ESLICARB | 2  |
| ESOMEPPA | 2  |
| ESPIRONO | 2  |
| ESTAVUDI | 27 |
| ESTIBOGL | 1  |
| ESTREPTO | 2  |
| ETAMBUTO | 3  |
| ETANERCE | 3  |
| ETINILES | 7  |

|           |    |
|-----------|----|
| ETOPOSID  | 1  |
| ETORICOX  | 5  |
| ETRAVIRI  | 1  |
| EVEROLIM  | 2  |
| EXEMESTA  | 1  |
| EXENATID  | 20 |
| EZETIMIB  | 12 |
| FAMOTIDI  | 2  |
| FELODIPPI | 2  |
| FENILALA  | 2  |
| FENILBUT  | 1  |
| FENILPRO  | 1  |
| FENITOIN  | 2  |
| FENOFIBR  | 11 |
| FENTANIL  | 7  |
| FLUCONAZ  | 4  |
| FLUDARAB  | 1  |
| FLUNITRA  | 1  |
| FLUOROUR  | 3  |
| FLUOXETI  | 4  |
| FLUVASTA  | 7  |
| FOLICO A  | 3  |
| FOLINATO  | 1  |
| FOLINICO  | 1  |
| FORMOTER  | 1  |
| FOSFORO   | 1  |
| FOSFOSAL  | 1  |
| FOSINOPR  | 1  |
| FUMARATO  | 2  |
| FUMARIA   | 1  |
| FUROSEMI  | 18 |
| GABAPENT  | 4  |
| GARCINIA  | 1  |
| GEFITINI  | 1  |
| GELATINA  | 1  |
| GEMCITAB  | 3  |
| GEMFIBRO  | 9  |
| GENTAMIC  | 1  |
| GESTODEN  | 1  |
| GINKGO B  | 1  |
| GLIBENCL  | 4  |
| GLICINA   | 1  |

|          |    |
|----------|----|
| GLICINAT | 1  |
| GLICLAZI | 1  |
| GLIMEPIR | 2  |
| GLUCONAT | 4  |
| GLUCOSA  | 1  |
| GLUCOSAM | 2  |
| GLUTAMIN | 1  |
| GLUTATIO | 1  |
| GUARANA  | 1  |
| HALOPERI | 2  |
| HEPTAMIN | 1  |
| HESPERID | 3  |
| HIDROCLO | 33 |
| HIDROCOR | 3  |
| HIDROMOR | 1  |
| HIDROXIC | 5  |
| HIDROXIZ | 1  |
| HIERRO ( | 1  |
| HISTIDIN | 2  |
| HORMONA  | 2  |
| HYDRASTI | 1  |
| IBANDRON | 1  |
| IBOPAMIN | 1  |
| IBUPROFE | 11 |
| ICODEXTR | 1  |
| IDEALIS  | 2  |
| IMATINIB | 2  |
| IMIPENEM | 1  |
| INDAPAMI | 5  |
| INDINAVI | 5  |
| INDOMETA | 2  |
| INFILXIM | 9  |
| INMUNOGL | 9  |
| INOSITOL | 1  |
| INSULINA | 1  |
| INTERFER | 14 |
| IRBESART | 8  |
| IRINOTEC | 1  |
| ISOLEUCI | 2  |
| ISONIAZI | 13 |
| ISOTRETI | 2  |
| ITRACONA | 2  |

|          |    |
|----------|----|
| JENGIBRE | 2  |
| KETOPROF | 1  |
| KETOROLA | 1  |
| L-TRIPTO | 1  |
| LACOSAMI | 2  |
| LACTATO  | 3  |
| LACTOBAC | 5  |
| LACTULOS | 1  |
| LAMIVUDI | 20 |
| LANREOTI | 3  |
| LANTANO  | 2  |
| LAROPIPR | 1  |
| LEDIPASV | 2  |
| LEFLUNOM | 1  |
| LENALIDO | 7  |
| LERCANID | 2  |
| LETROZOL | 2  |
| LEUCINA  | 2  |
| LEVADURA | 1  |
| LEVETIRA | 6  |
| LEVOFLOX | 5  |
| LEVONORG | 1  |
| LEVOTIRO | 3  |
| LIDOCAIN | 2  |
| LINAGLIP | 21 |
| LINEZOLI | 6  |
| LINOLEIC | 1  |
| LIPASA   | 3  |
| LIRAGLUT | 18 |
| LISINA   | 1  |
| LISINA H | 1  |
| LISINOPR | 6  |
| LISOZIMA | 1  |
| LITIO    | 1  |
| LITIO CA | 1  |
| LIXISENA | 2  |
| LOPERAMI | 3  |
| LOPINAVI | 8  |
| LORAZEPA | 3  |
| LORNOXIC | 3  |
| LOSARTAN | 9  |
| LOVASTAT | 5  |

|          |    |
|----------|----|
| MACROGOL | 1  |
| MAGNESIO | 4  |
| MANITOL  | 1  |
| MECLOFEN | 1  |
| MEDROXIP | 1  |
| MEGLUMIN | 14 |
| MELISSA  | 1  |
| MEMANTIN | 4  |
| MENADION | 1  |
| MENTHA P | 1  |
| MEPOLIZU | 1  |
| MERCAPTO | 14 |
| MEROPENE | 1  |
| MESALAZI | 40 |
| METAMIZO | 13 |
| METFORMI | 78 |
| METILDOP | 1  |
| METILFEN | 1  |
| METILPRE | 11 |
| METIONIN | 2  |
| METOCLOP | 2  |
| METOPROL | 1  |
| METOTREX | 14 |
| METRONID | 9  |
| MICOFENO | 9  |
| MIDAZOLA | 1  |
| MILTEFOS | 1  |
| MINOCICL | 1  |
| MIRTAZAP | 2  |
| MISOPROS | 1  |
| MODAFINI | 1  |
| MOLIBDEN | 1  |
| MONTELUK | 4  |
| MOXIFLOX | 2  |
| NABUMETO | 1  |
| NAFTIDRO | 1  |
| NALTREXO | 1  |
| NAPROXEN | 6  |
| NATALIZU | 1  |
| NELFINAV | 2  |
| NEVIRAPI | 6  |
| NICOTINA | 3  |

|          |    |
|----------|----|
| NICOTINI | 1  |
| NIFEDIPI | 1  |
| NILOTINI | 7  |
| NIMODIPI | 1  |
| NINTEDAN | 2  |
| NITRENDI | 3  |
| NITROFUR | 1  |
| NITROGLI | 3  |
| NIVOLUMA | 2  |
| NORELGES | 1  |
| NOSCAPIN | 2  |
| NUEZ VOM | 1  |
| OCTREOTI | 5  |
| OLANZAPI | 9  |
| OLMESART | 3  |
| OMBITASV | 2  |
| OMEPRAZO | 11 |
| ONDANSET | 2  |
| ORLISTAT | 4  |
| ORNITINA | 1  |
| OROTICO  | 1  |
| ORTHOSIP | 1  |
| OXALIPLA | 2  |
| OXCARBAZ | 2  |
| P-AMINOB | 1  |
| PACLITAX | 4  |
| PALBOCIC | 1  |
| PALIPERI | 5  |
| Panax GI | 2  |
| PANCREAT | 1  |
| PANTOPRA | 3  |
| PANTOTEN | 1  |
| PAPAINA  | 2  |
| PARACETA | 21 |
| PARITAPR | 2  |
| PAROXETI | 6  |
| PAZOPANI | 3  |
| PEGASPAR | 19 |
| PEGINTER | 15 |
| PEMBROLI | 2  |
| PENTAMID | 5  |
| PEPSINA  | 1  |

|           |    |
|-----------|----|
| PIDOLATO  | 1  |
| PIMPINEL  | 1  |
| PIPERACI  | 2  |
| PIRAZINA  | 6  |
| PIRIDOXI  | 4  |
| PIROXICA  | 3  |
| PITAVAST  | 1  |
| PONATINI  | 1  |
| POSACONA  | 1  |
| POTASIO   | 1  |
| PRAMIPEX  | 1  |
| PRAVASTA  | 11 |
| PREDNISO  | 15 |
| PREGABAL  | 8  |
| PROGUANI  | 1  |
| PROLINA   | 1  |
| PROPOFOL  | 16 |
| PROTEASA  | 3  |
| QUERCETI  | 1  |
| QUETIAPI  | 3  |
| QUINAPRI  | 1  |
| RABEPRAZ  | 1  |
| RALOXIFE  | 3  |
| RALTEGRA  | 4  |
| RAMIPRIL  | 13 |
| RANIBIZU  | 1  |
| RANITIDI  | 10 |
| RANOLAZI  | 1  |
| RASAGILI  | 1  |
| REGALIZ   | 1  |
| REGORAFE  | 1  |
| REMDESIV  | 2  |
| REPAGLIN  | 3  |
| RETIGABI  | 1  |
| RETINOL   | 1  |
| RHAMNUS   | 1  |
| RIBAVIRI  | 20 |
| RIBONUCL  | 1  |
| RIFAMICI  | 1  |
| RIFAMPIC  | 8  |
| RILUZOL   | 4  |
| RIPRETTIN | 1  |

|          |    |
|----------|----|
| RISPERID | 4  |
| RITONAVI | 18 |
| RITUXIMA | 1  |
| RIVASTIG | 3  |
| ROCURONI | 2  |
| ROFECOXI | 3  |
| ROFLUMIL | 2  |
| ROSIGLIT | 2  |
| ROSMARIN | 1  |
| ROSUVAST | 6  |
| ROTIGOTI | 1  |
| RUTINA   | 1  |
| SAQUINAV | 4  |
| SAXAGLIP | 5  |
| SECUKINU | 1  |
| SELEGILI | 1  |
| SELENIO  | 1  |
| SEMAGLUT | 6  |
| SERINA   | 1  |
| SEROTONI | 1  |
| SERTRALI | 4  |
| SEVELAME | 1  |
| SIBUTRAM | 2  |
| SILODOSI | 1  |
| SILYBUM  | 1  |
| SIMEPREV | 2  |
| SIMVASTA | 16 |
| SITAGLIP | 55 |
| SODIO BI | 2  |
| SODIO CL | 5  |
| SOFOSBUV | 4  |
| SOLIFENA | 1  |
| SORAFENI | 3  |
| SULFADIA | 1  |
| SULFAMET | 21 |
| SULFASAL | 4  |
| SULINDAC | 2  |
| SULPIRID | 2  |
| SUMATRIP | 1  |
| SUNITINI | 1  |
| SUXAMETO | 2  |
| TACROLIM | 13 |

|          |    |
|----------|----|
| TAMOXIFE | 6  |
| TAMSULOS | 1  |
| TAZOBACT | 2  |
| TE VERDE | 1  |
| TELAPREV | 11 |
| TELITROM | 2  |
| TENOFOVI | 13 |
| TERIFLUN | 2  |
| TERIPARA | 6  |
| TETRAZEP | 2  |
| TIAMAZOL | 2  |
| TIAMINA  | 1  |
| TIGECICL | 5  |
| TIROSINA | 2  |
| TISAGENL | 1  |
| TOBRAMIC | 4  |
| TOCILIZU | 7  |
| TOFACITI | 1  |
| TOMILLO  | 1  |
| TOPIRAMA | 3  |
| TORASEMI | 1  |
| TOXOIDE  | 3  |
| TOZINAME | 5  |
| TRAMADOL | 9  |
| TRASTUZU | 3  |
| TREONINA | 2  |
| TRIAMCIN | 1  |
| TRIFLUOP | 1  |
| TRIMETOP | 22 |
| TRIPTOFA | 1  |
| TROXERUT | 1  |
| ULIPRIST | 1  |
| UROQUINA | 1  |
| USTEKINU | 2  |
| VACUNA R | 4  |
| VALACICL | 1  |
| VALERIAN | 1  |
| VALINA   | 2  |
| VALPROAT | 22 |
| VALPROIC | 9  |
| VALPROMI | 1  |
| VALSARTA | 4  |

|          |      |
|----------|------|
| VANCOMIC | 2    |
| VARENICL | 1    |
| VEDOLIZU | 1    |
| VENLAFAX | 3    |
| VILDAGLI | 21   |
| VINCRIST | 2    |
| VINDESIN | 1    |
| VINORELB | 2    |
| VIRUS GR | 4    |
| VIRUS PA | 5    |
| VIRUS RU | 5    |
| VIRUS SA | 20   |
| VITAMINA | 11   |
| VORICONA | 3    |
| VORTIOXE | 1    |
| XIPAMIDA | 1    |
| YTRIO Y- | 1    |
| ZALCITAB | 1    |
| ZIDOVUDI | 5    |
| ZOLPIDEM | 1    |
| ZONISAMI | 2    |
| ZUCLOPEN | 1    |
| Total    | 2434 |

**Anexo 2 ATC notificados**

|             | Frecuencia |
|-------------|------------|
| Desconocido | 172        |
| A01AB04     | 1          |
| A01AB17     | 3          |
| A01AB22     | 2          |
| A01AC02     | 6          |
| A01AC03     | 2          |
| A02AD01     | 1          |
| A02BA01     | 2          |
| A02BA02     | 10         |
| A02BA03     | 2          |
| A02BA91     | 2          |
| A02BC       | 1          |
| A02BC01     | 11         |
| A02BC02     | 3          |
| A02BC04     | 1          |
| A02BD02     | 3          |
| A02BD08     | 1          |
| A03DB04     | 1          |
| A03FA01     | 2          |
| A03FA03     | 1          |
| A04AA01     | 2          |
| A05AX       | 1          |
| A06AD11     | 1          |
| A06AD16     | 1          |
| A06AD65     | 1          |
| A07AA07     | 1          |
| A07AA09     | 1          |
| A07DA03     | 3          |
| A07EA02     | 2          |
| A07EA03     | 9          |
| A07EA06     | 2          |
| A07EC01     | 4          |
| A07EC02     | 39         |
| A08AA10     | 2          |
| A08AB01     | 4          |
| A09AA02     | 2          |
| A10AE05     | 1          |
| A10BA02     | 20         |
| A10BB       | 2          |

|         |    |
|---------|----|
| A10BB01 | 2  |
| A10BB09 | 1  |
| A10BB12 | 2  |
| A10BD07 | 29 |
| A10BD08 | 17 |
| A10BD10 | 2  |
| A10BD11 | 5  |
| A10BD13 | 2  |
| A10BD15 | 1  |
| A10BD16 | 1  |
| A10BD21 | 1  |
| A10BG02 | 2  |
| A10BH01 | 11 |
| A10BH02 | 4  |
| A10BH03 | 3  |
| A10BH05 | 16 |
| A10BJ01 | 20 |
| A10BJ02 | 18 |
| A10BJ03 | 2  |
| A10BJ05 | 6  |
| A10BJ06 | 6  |
| A10BK01 | 2  |
| A10BX02 | 3  |
| A11CC06 | 1  |
| A11JC   | 1  |
| A12AX93 | 1  |
| A13A    | 1  |
| A16AA03 | 1  |
| B01AA07 | 3  |
| B01AC04 | 6  |
| B01AC06 | 3  |
| B01AC23 | 1  |
| B01AD01 | 1  |
| B01AD04 | 1  |
| B01AE07 | 2  |
| B01AF02 | 1  |
| B01AX01 | 1  |
| B02BA52 | 1  |
| B03AA07 | 1  |
| B03BB01 | 1  |
| B05BC01 | 1  |

|         |    |         |    |
|---------|----|---------|----|
| B05CX04 | 1  | C08DB01 | 1  |
| B05DA92 | 1  | C09AA01 | 2  |
| B05DB91 | 1  | C09AA02 | 50 |
| B05DB92 | 1  | C09AA03 | 6  |
| C01AA05 | 1  | C09AA05 | 10 |
| C01BD01 | 7  | C09AA06 | 1  |
| C01BD07 | 1  | C09AA09 | 1  |
| C01CA16 | 1  | C09BA01 | 2  |
| C01DA02 | 3  | C09BA02 | 8  |
| C01DA52 | 1  | C09BA05 | 1  |
| C01DA70 | 1  | C09BB02 | 1  |
| C01EB03 | 1  | C09BB06 | 4  |
| C01EB16 | 1  | C09CA01 | 6  |
| C01EB18 | 1  | C09CA02 | 1  |
| C02AB01 | 1  | C09CA03 | 1  |
| C02KX01 | 1  | C09CA04 | 5  |
| C03AA03 | 11 | C09CA06 | 2  |
| C03BA04 | 11 | C09CA08 | 1  |
| C03BA10 | 1  | C09DA01 | 2  |
| C03BA11 | 4  | C09DA03 | 2  |
| C03BX   | 1  | C09DA04 | 3  |
| C03CA01 | 18 | C09DA08 | 1  |
| C03CA02 | 1  | C09DB01 | 1  |
| C03CA04 | 1  | C09DB02 | 1  |
| C03DA01 | 1  | C10AA01 | 15 |
| C03DA02 | 1  | C10AA02 | 5  |
| C03DB   | 2  | C10AA03 | 9  |
| C03EA01 | 4  | C10AA04 | 7  |
| C04AX21 | 1  | C10AA05 | 28 |
| C05AA01 | 2  | C10AA06 | 2  |
| C05AA09 | 5  | C10AA07 | 6  |
| C05CA04 | 1  | C10AA08 | 1  |
| C05CA53 | 1  | C10AB02 | 1  |
| C07AB03 | 1  | C10AB04 | 8  |
| C07AB07 | 2  | C10AB05 | 9  |
| C07AG02 | 3  | C10AD52 | 1  |
| C07FB02 | 1  | C10AX06 | 1  |
| C08CA01 | 3  | C10AX09 | 10 |
| C08CA02 | 1  | C10BA02 | 1  |
| C08CA05 | 1  | C10BA03 | 2  |
| C08CA06 | 1  | C10BA05 | 1  |
| C08CA13 | 2  | C10BX06 | 2  |

|         |    |         |    |
|---------|----|---------|----|
| D01AC15 | 3  | H02AB07 | 14 |
| D06AX12 | 1  | H02AB08 | 1  |
| D06BB03 | 2  | H02AB09 | 3  |
| D06BX01 | 3  | H02AB13 | 2  |
| D07AA01 | 3  | H03AA01 | 3  |
| D07AA02 | 2  | H03BB02 | 2  |
| D07AB19 | 5  | H05AA02 | 6  |
| D07AC09 | 2  | H05AA03 | 2  |
| D07XA01 | 2  | H05BA01 | 1  |
| D07XB05 | 5  | H05BA02 | 1  |
| D10AA02 | 3  | H05BA03 | 1  |
| D10AA03 | 5  | J01AA02 | 2  |
| D10AF01 | 2  | J01AA08 | 1  |
| D10AF02 | 5  | J01AA12 | 5  |
| D10AX05 | 1  | J01AA20 | 1  |
| D10BA01 | 2  | J01CA01 | 2  |
| D11AH01 | 4  | J01CA04 | 8  |
| D11AH04 | 1  | J01CF02 | 2  |
| G01AA03 | 1  | J01CR02 | 12 |
| G01AA10 | 2  | J01CR05 | 1  |
| G01AF01 | 3  | J01DC01 | 1  |
| G02CC01 | 11 | J01DC02 | 3  |
| G02CC02 | 3  | J01DD04 | 9  |
| G03AA07 | 1  | J01DD16 | 1  |
| G03AA10 | 1  | J01DD54 | 7  |
| G03AA12 | 2  | J01DD63 | 7  |
| G03AA13 | 1  | J01DE01 | 2  |
| G03AA16 | 1  | J01DH02 | 1  |
| G03AC09 | 1  | J01DH03 | 3  |
| G03GB02 | 1  | J01DH51 | 1  |
| G03HB01 | 1  | J01EA01 | 2  |
| G03XA01 | 1  | J01EC01 | 1  |
| G03XB02 | 1  | J01EC02 | 1  |
| G03XC01 | 3  | J01EE01 | 19 |
| G04BD08 | 1  | J01FA01 | 6  |
| G04CA02 | 1  | J01FA09 | 7  |
| G04CA04 | 1  | J01FA10 | 8  |
| G04CB02 | 1  | J01FA15 | 2  |
| H01CB02 | 5  | J01FF01 | 3  |
| H01CB03 | 3  | J01GB01 | 4  |
| H02AB02 | 8  | J01GB03 | 1  |
| H02AB04 | 12 | J01GB06 | 1  |

|         |    |         |    |
|---------|----|---------|----|
| J01MA02 | 5  | J05AG03 | 6  |
| J01MA12 | 5  | J05AG04 | 1  |
| J01MA14 | 2  | J05AP01 | 20 |
| J01RA03 | 1  | J05AP02 | 11 |
| J01XA01 | 2  | J05AP03 | 1  |
| J01XD01 | 8  | J05AP05 | 2  |
| J01XE01 | 1  | J05AP08 | 2  |
| J01XX08 | 6  | J05AP09 | 2  |
| J02AA01 | 7  | J05AP51 | 3  |
| J02AC01 | 4  | J05AP53 | 2  |
| J02AC02 | 2  | J05AP55 | 1  |
| J02AC03 | 3  | J05AP56 | 1  |
| J02AC04 | 1  | J05AR02 | 3  |
| J04AB02 | 4  | J05AR03 | 4  |
| J04AB03 | 1  | J05AR06 | 1  |
| J04AC01 | 5  | J05AR09 | 1  |
| J04AC51 | 4  | J05AR10 | 6  |
| J04AK01 | 2  | J05AR13 | 2  |
| J04AK02 | 1  | J05AR20 | 1  |
| J04AM05 | 2  | J05AR22 | 3  |
| J04AM06 | 2  | J05AX08 | 4  |
| J04BA02 | 1  | J05AX12 | 1  |
| J05AB01 | 2  | J06BA02 | 2  |
| J05AB11 | 1  | J07AH07 | 1  |
| J05AB16 | 3  | J07AM51 | 1  |
| J05AE01 | 4  | J07BB02 | 1  |
| J05AE02 | 5  | J07BC01 | 1  |
| J05AE03 | 10 | J07BD01 | 15 |
| J05AE04 | 2  | J07BD52 | 2  |
| J05AE06 | 2  | J07BX03 | 15 |
| J05AE08 | 4  | L01AA01 | 3  |
| J05AE10 | 2  | L01AB01 | 1  |
| J05AF01 | 5  | L01BA01 | 11 |
| J05AF02 | 33 | L01BB02 | 15 |
| J05AF03 | 1  | L01BB05 | 1  |
| J05AF04 | 27 | L01BC01 | 3  |
| J05AF05 | 15 | L01BC02 | 3  |
| J05AF06 | 4  | L01BC05 | 3  |
| J05AF07 | 6  | L01BC06 | 6  |
| J05AF09 | 1  | L01BC07 | 1  |
| J05AF10 | 1  | L01CA02 | 2  |
| J05AG01 | 6  | L01CA03 | 1  |

|         |    |         |     |
|---------|----|---------|-----|
| L01CA04 | 2  | L01XX19 | 1   |
| L01CB01 | 1  | L01XX24 | 19  |
| L01CD01 | 3  | L01XX32 | 2   |
| L01CD02 | 2  | L01XX33 | 2   |
| L01CD04 | 1  | L01XX35 | 4   |
| L01DB01 | 2  | L01XX45 | 1   |
| L01DB02 | 2  | L01XX47 | 2   |
| L01EF03 | 1  | L01XX91 | 1   |
| L01EM03 | 1  | L02BA01 | 6   |
| L01EX05 | 1  | L02BB03 | 1   |
| L01XA01 | 4  | L02BG03 | 2   |
| L01XA02 | 1  | L02BG04 | 2   |
| L01XA03 | 2  | L02BG06 | 1   |
| L01XC   | 1  | L02BX03 | 3   |
| L01XC02 | 1  | L03AB02 | 1   |
| L01XC03 | 2  | L03AB04 | 1   |
| L01XC07 | 2  | L03AB05 | 1   |
| L01XC12 | 2  | L03AB07 | 5   |
| L01XC14 | 1  | L03AB08 | 3   |
| L01XC17 | 1  | L03AB10 | 7   |
| L01XC18 | 2  | L03AB11 | 8   |
| L01XC24 | 1  | L03AX03 | 1   |
| L01XC28 | 1  | L04AA04 | 7   |
| L01XC32 | 1  | L04AA06 | 9   |
| L01XE01 | 2  | L04AA13 | 1   |
| L01XE02 | 1  | L04AA18 | 5   |
| L01XE04 | 1  | L04AA23 | 1   |
| L01XE05 | 3  | L04AA26 | 1   |
| L01XE06 | 4  | L04AA29 | 1   |
| L01XE08 | 7  | L04AA31 | 2   |
| L01XE10 | 4  | L04AA32 | 1   |
| L01XE11 | 3  | L04AA33 | 1   |
| L01XE13 | 2  | L04AB01 | 3   |
| L01XE14 | 1  | L04AB02 | 9   |
| L01XE17 | 1  | L04AB04 | 9   |
| L01XE23 | 1  | L04AC02 | 7   |
| L01XE24 | 1  | L04AC05 | 2   |
| L01XE31 | 2  | L04AC07 | 7   |
| L01XE33 | 1  | L04AC10 | 1   |
| L01XX02 | 17 | L04AD01 | 8   |
| L01XX05 | 1  | L04AD02 | 13  |
| L01XX09 | 1  | L04AX01 | 144 |

|         |    |         |    |
|---------|----|---------|----|
| L04AX03 | 16 | M05BB03 | 1  |
| L04AX04 | 7  | M05BX04 | 2  |
| L04AX07 | 1  | N01AH01 | 6  |
| M01AA01 | 1  | N01AX10 | 16 |
| M01AB01 | 1  | N02AA03 | 1  |
| M01AB02 | 2  | N02AA59 | 4  |
| M01AB05 | 11 | N02AA79 | 4  |
| M01AB15 | 1  | N02AB03 | 6  |
| M01AB55 | 1  | N02AJ06 | 16 |
| M01AC01 | 3  | N02AJ07 | 4  |
| M01AC05 | 3  | N02AJ08 | 4  |
| M01AE01 | 11 | N02AJ09 | 4  |
| M01AE02 | 4  | N02AJ13 | 3  |
| M01AE03 | 1  | N02AX02 | 6  |
| M01AE14 | 1  | N02BA91 | 1  |
| M01AE17 | 5  | N02BB02 | 12 |
| M01AE52 | 2  | N02BE01 | 5  |
| M01AG04 | 1  | N02CA52 | 1  |
| M01AH01 | 7  | N02CC01 | 1  |
| M01AH02 | 3  | N03AB02 | 2  |
| M01AH05 | 5  | N03AF01 | 3  |
| M01AX01 | 1  | N03AF02 | 2  |
| M01AX05 | 1  | N03AF04 | 2  |
| M01AX21 | 1  | N03AG01 | 28 |
| M01BA92 | 1  | N03AG02 | 1  |
| M01BX91 | 2  | N03AX11 | 3  |
| M01CB01 | 2  | N03AX12 | 4  |
| M02AA12 | 3  | N03AX14 | 6  |
| M02AA13 | 11 | N03AX15 | 2  |
| M02AA15 | 5  | N03AX16 | 8  |
| M02AA23 | 1  | N03AX18 | 2  |
| M03AB01 | 1  | N03AX21 | 1  |
| M03AC04 | 1  | N04AA02 | 2  |
| M03AC09 | 2  | N04BC05 | 1  |
| M03AC11 | 1  | N04BC09 | 1  |
| M03BX07 | 2  | N04BD01 | 1  |
| M04AA01 | 4  | N04BD02 | 1  |
| M04AC01 | 1  | N05AB06 | 1  |
| M04AC51 | 1  | N05AD01 | 2  |
| M05BA04 | 3  | N05AF05 | 1  |
| M05BA06 | 1  | N05AH02 | 2  |
| M05BA08 | 1  | N05AH03 | 9  |

|         |    |         |   |
|---------|----|---------|---|
| N05AH04 | 3  | R01AD05 | 2 |
| N05AL01 | 1  | R02AB54 | 1 |
| N05AN01 | 2  | R03AC13 | 1 |
| N05AX08 | 4  | R03BA02 | 2 |
| N05AX12 | 3  | R03DC03 | 4 |
| N05AX13 | 5  | R03DX07 | 2 |
| N05BA01 | 1  | R03DX09 | 1 |
| N05BA05 | 2  | R05CB01 | 1 |
| N05BA06 | 3  | R05DA04 | 8 |
| N05BA12 | 2  | R05DA07 | 2 |
| N05BA24 | 1  | R05DA09 | 1 |
| N05BA51 | 1  | R06AE92 | 1 |
| N05CD08 | 1  | S01AA12 | 3 |
| N05CF02 | 1  | S01AA17 | 5 |
| N06AB03 | 4  | S01AA19 | 1 |
| N06AB04 | 2  | S01AA21 | 1 |
| N06AB05 | 6  | S01AA26 | 7 |
| N06AB06 | 3  | S01AA27 | 1 |
| N06AB10 | 1  | S01AD03 | 2 |
| N06AX11 | 2  | S01AX13 | 2 |
| N06AX12 | 1  | S01AX19 | 1 |
| N06AX16 | 3  | S01AX22 | 1 |
| N06AX21 | 1  | S01BA01 | 6 |
| N06AX26 | 1  | S01BA02 | 2 |
| N06BA04 | 1  | S01BC01 | 1 |
| N06BA07 | 1  | S01BC03 | 5 |
| N06BX04 | 1  | S01CB01 | 5 |
| N06DA02 | 1  | S01CB03 | 2 |
| N06DA03 | 3  | S01LA04 | 1 |
| N06DX01 | 4  | S01XA18 | 3 |
| N07BA01 | 1  | S02AA12 | 1 |
| N07BA03 | 1  | S02AA15 | 2 |
| N07BB04 | 1  | S02BA01 | 2 |
| N07XX02 | 4  | S02BA06 | 6 |
| P01AB01 | 3  | S03AA07 | 2 |
| P01BA02 | 4  | S03BA01 | 6 |
| P01BB51 | 1  | V03AC03 | 1 |
| P01CB   | 1  | V03AE02 | 1 |
| P01CB01 | 14 | V03AE03 | 2 |
| P01CB02 | 1  | V03AF03 | 1 |
| P01CX01 | 5  | V03AF04 | 1 |
| R01AD03 | 6  |         |   |

|         |   |
|---------|---|
| V03AF10 | 1 |
| V06DB   | 1 |
| V10AA01 | 1 |

|        |      |
|--------|------|
| XXXXXX | 30   |
| Total  | 2434 |

### Anexo 3 Fármacos causantes de RAM desconocida

|           | Frecuencia |
|-----------|------------|
| Total     | 603        |
| ABEMACIC  | 1          |
| ABIRATER  | 2          |
| ACENOCUM  | 2          |
| ACETILCI  | 1          |
| ACETILSA  | 3          |
| ACICLOVI  | 2          |
| ACIDO ZO  | 1          |
| ACIDOS O  | 1          |
| ADALIMUM  | 2          |
| AFATINIB  | 1          |
| AGUA PAR  | 1          |
| ALENDRON  | 2          |
| ALITRETI  | 1          |
| ALOPURIN  | 4          |
| ALPRAZOL  | 1          |
| ALUMINIO  | 1          |
| AMFOTERI  | 2          |
| AMIKACIN  | 1          |
| AMILASA   | 2          |
| AMINOACI  | 1          |
| AMINOCAP  | 1          |
| AMIODARO  | 2          |
| AMLODIPPI | 3          |
| AMOXICIL  | 12         |
| AMPICILI  | 2          |
| ANASTROZ  | 2          |
| ANTIGENO  | 2          |
| ASCORBIC  | 2          |
| ATAZANAV  | 1          |
| ATENOLOL  | 1          |

|           |   |
|-----------|---|
| ATORVAST  | 1 |
| ATRACURI  | 1 |
| AZATIOPR  | 1 |
| AZITROMI  | 4 |
| BACITRAC  | 1 |
| BASILIXI  | 6 |
| BELIMUMA  | 1 |
| BENTAZEP  | 1 |
| BEVACIZU  | 1 |
| BICALUTA  | 1 |
| BICTEGRA  | 1 |
| BIPERIDE  | 2 |
| BISOPROL  | 2 |
| BOSENTAN  | 1 |
| BUDESONI  | 1 |
| BUPROPPIO | 1 |
| BUSULFAN  | 1 |
| CABAZITA  | 1 |
| CALCIO C  | 2 |
| CALCITON  | 1 |
| CANDESAR  | 2 |
| CANRENOA  | 1 |
| CAPECITA  | 1 |
| CARFILZO  | 1 |
| CARVEDIL  | 3 |
| CASSIA A  | 1 |
| CEFDITOR  | 1 |
| CEFEPIMA  | 2 |
| CEFOXITI  | 1 |
| CEFTRIAX  | 1 |
| CEFUROXI  | 3 |
| CERIVAST  | 2 |
| CICLOSPO  | 1 |
| CILOSTAZ  | 1 |
| CIPROFLO  | 3 |
| CISATRAC  | 1 |

|          |    |          |   |
|----------|----|----------|---|
| CISPLATI | 1  | ESCITALO | 1 |
| CITALOPR | 2  | ESCULINA | 1 |
| CLARITRO | 1  | ESPIRONO | 1 |
| CLAVULAN | 11 | ESTAVUDI | 4 |
| CLINDAMI | 2  | ETAMBUTO | 2 |
| CLOCINIZ | 1  | ETANERCE | 1 |
| CLOPIDOG | 3  | ETINILES | 3 |
| CLORAZEP | 1  | ETRAVIRI | 1 |
| CLORURO  | 1  | EVEROLIM | 9 |
| CLOXACIL | 2  | EXEMESTA | 1 |
| CODEINA  | 3  | EXENATID | 1 |
| COLECALC | 1  | EZETIMIB | 1 |
| CREATINA | 1  | FELODIPI | 1 |
| DABIGATR | 2  | FENILPRO | 1 |
| DANAZOL  | 1  | FENITOIN | 2 |
| DARATUMU | 1  | FENTANIL | 7 |
| DASABUVI | 2  | FLUCONAZ | 4 |
| DAUNORUB | 1  | FLUDARAB | 1 |
| DEFIBROT | 1  | FLUOROUR | 2 |
| DENOSUMA | 1  | FLUOXETI | 2 |
| DEXTROME | 1  | FOLICO A | 1 |
| DIACEREI | 1  | FOLINATO | 1 |
| DIAZEPAM | 2  | FOLINICO | 1 |
| DICLOFEN | 2  | FORMOTER | 1 |
| DIDANOSI | 4  | FOSFOSAL | 1 |
| DIENOGES | 1  | FUMARATO | 1 |
| DILTIAZE | 1  | FUMARIA  | 1 |
| DIOSMINA | 1  | FUROSEMI | 1 |
| DOCETAXE | 2  | GABAPENT | 1 |
| DONEPEZI | 1  | GEMCITAB | 2 |
| DOXORUBI | 1  | GENTAMIC | 1 |
| DRONEDAR | 1  | GLIBENCL | 3 |
| DROSPIRE | 1  | GLICINAT | 1 |
| DULOXETI | 1  | GLICLAZI | 1 |
| DUTASTER | 1  | GLIMEPIR | 1 |
| EFAVIREN | 1  | GLUCOSAM | 1 |
| ELASOMER | 3  | GLUTAMIN | 1 |
| EMTRICIT | 2  | HALOPERI | 1 |
| ENALAPRI | 2  | HEPTAMIN | 1 |
| EPROSART | 1  | HESPERID | 2 |
| EQUISETU | 2  | HIDROCOR | 1 |
| ERTAPENE | 1  | HIDROMOR | 1 |

|          |   |
|----------|---|
| HIDROXIC | 4 |
| HIDROXIZ | 1 |
| HIERRO ( | 1 |
| HORMONA  | 2 |
| IBANDRON | 1 |
| IBOPAMIN | 1 |
| INFILXIM | 2 |
| INMUNOGL | 8 |
| INSULINA | 1 |
| INTERFER | 4 |
| IRBESART | 2 |
| IRINOTEC | 1 |
| ISONIAZI | 5 |
| ITRACONA | 2 |
| JENGIBRE | 1 |
| KETOROLA | 1 |
| LACOSAMI | 2 |
| LACTULOS | 1 |
| LAMIVUDI | 2 |
| LANREOTI | 1 |
| LANTANO  | 2 |
| LEDIPASV | 2 |
| LENALIDO | 2 |
| LERCANID | 2 |
| LETROZOL | 2 |
| LEVOFLOX | 1 |
| LEVOTIRO | 3 |
| LIDOCAIN | 1 |
| LINAGLIP | 1 |
| LIPASA   | 2 |
| LISINOPR | 1 |
| LISOZIMA | 1 |
| LOPERAMI | 2 |
| LOPINAVI | 1 |
| LORAZEPA | 3 |
| LORNOXIC | 2 |
| LOSARTAN | 1 |
| LOVASTAT | 1 |
| MACROGOL | 1 |
| MAGNESIO | 1 |
| MANITOL  | 1 |
| MEGLUMIN | 1 |

|          |    |
|----------|----|
| MELISSA  | 1  |
| MEMANTIN | 1  |
| MENADION | 1  |
| MENTHA P | 1  |
| MEPOLIZU | 1  |
| MEROPENE | 1  |
| MESALAZI | 1  |
| METAMIZO | 12 |
| METFORMI | 6  |
| METILFEN | 1  |
| METILPRE | 3  |
| METOCLOP | 2  |
| METOTREX | 6  |
| METRONID | 1  |
| MICOFENO | 2  |
| MIDAZOLA | 1  |
| MILTEFOS | 1  |
| MODAFINI | 1  |
| MONTELUK | 4  |
| MOXIFLOX | 2  |
| NABUMETO | 1  |
| NAFTIDRO | 1  |
| NALTREXO | 1  |
| NAPROXEN | 1  |
| NATALIZU | 1  |
| NELFINAV | 1  |
| NEVIRAPI | 3  |
| NICOTINA | 2  |
| NIFEDIPI | 1  |
| NITROGLI | 3  |
| NORELGES | 1  |
| NUEZ VOM | 1  |
| OLANZAPI | 1  |
| OLMESART | 2  |
| OMBITASV | 2  |
| OMEPRAZO | 6  |
| ONDANSET | 1  |
| ORTHOSIP | 1  |
| PALBOCIC | 1  |
| Panax GI | 1  |
| PAPAINA  | 1  |
| PARACETA | 6  |

|          |   |          |   |
|----------|---|----------|---|
| PARITAPR | 2 | SILODOSI | 1 |
| PAROXETI | 5 | SIMEPREV | 2 |
| PEGINTER | 4 | SIMVASTA | 1 |
| PIDOLATO | 1 | SITAGLIP | 1 |
| PIMPINEL | 1 | SODIO BI | 1 |
| PIPERACI | 2 | SODIO CL | 1 |
| PIRAZINA | 3 | SOFOSBUV | 4 |
| PIRIDOXI | 1 | SOLIFENA | 1 |
| PIROXICA | 2 | SULFAMET | 3 |
| PRAMIPEX | 1 | SULPIRID | 2 |
| PRAVASTA | 2 | SUMATRIP | 1 |
| PREDNISO | 1 | SUXAMETO | 2 |
| PREGABAL | 1 | TAMOXIFE | 3 |
| PROPOFOL | 4 | TAMSULOS | 1 |
| PROTEASA | 2 | TAZOBACT | 2 |
| QUETIAPI | 1 | TELAPREV | 7 |
| RALOXIFE | 1 | TELITROM | 2 |
| RALTEGRA | 2 | TENOFOVI | 2 |
| RANITIDI | 3 | TERIPARA | 6 |
| RASAGILI | 1 | TETRAZEP | 2 |
| REGALIZ  | 1 | TISAGENL | 1 |
| REMDESIV | 1 | TOBRAMIC | 4 |
| REPAGLIN | 1 | TOCILIZU | 3 |
| RETIGABI | 1 | TOFACITI | 1 |
| RETINOL  | 1 | TOMILLO  | 1 |
| RHAMNUS  | 1 | TOXOIDE  | 3 |
| RIBAVIRI | 3 | TOZINAME | 7 |
| RIFAMPIC | 4 | TRAMADOL | 4 |
| RIPRETIN | 2 | TRASTUZU | 1 |
| RISPERID | 1 | TRIFLUOP | 1 |
| RITONAVI | 3 | TRIMETOP | 3 |
| RITUXIMA | 1 | TROXERUT | 1 |
| ROCURONI | 2 | ULIPRIST | 1 |
| ROFLUMIL | 2 | USTEKINU | 2 |
| ROSIGLIT | 2 | VACUNA R | 4 |
| ROSMARIN | 1 | VALACICL | 1 |
| SAXAGLIP | 1 | VALERIAN | 1 |
| SECUKINU | 1 | VALPROAT | 1 |
| SELEGILI | 1 | VALSARTA | 1 |
| SEROTONI | 1 | VANCOMIC | 2 |
| SEVELAME | 1 | VARENICL | 1 |
| SIBUTRAM | 2 | VEDOLIZU | 1 |

|          |   |
|----------|---|
| VENLAFAX | 2 |
| VILDAGLI | 1 |
| VINDESIN | 1 |
| VIRUS GR | 4 |
| VORTIOXE | 1 |

|          |   |
|----------|---|
| YTRIO Y- | 1 |
| ZIDOVUDI | 2 |
| ZOLPIDEM | 1 |
| ZUCLOPEN | 1 |

## BIBLIOGRAFÍA

1. Valverde-López F, Wilcox CM, Redondo-Cerezo E. Evaluation and management of acute pancreatitis in Spain. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;41(10):618–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.06.012>
2. Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, Marra-López C, Hernando-Alonso AI, Del-Val-Antoñana A, et al. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg.* 2019;270(2):348–55.
3. Méndez-Bailón M, De Miguel Yanes JM, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Pérez-Farinós N, López-De-Andrés A. National trends in incidence and outcomes of acute pancreatitis among type 2 diabetics and non-diabetics in Spain (2001–2011). *Pancreatology.* 2015;15(1):64–70.
4. Gonzalez-Perez A, Schlienger RG, García Rodríguez LA. Acute pancreatitis in association with type 2 diabetes and antidiabetic drugs: A population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2580–5.
5. Singla A, Simons J, Li YF, Csikesz NG, Ng SC, Tseng JF, et al. Admission Volume Determines Outcome for Patients With Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2009;137(6):1995–2001. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.056>
6. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American college of gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108(9):1400–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.218>
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102–11.
8. Acehan F, Tez M, Kalkan C, Akdogan M, Altiparmak E, Doganay M, et al. Revisiting the Ranson score in acute pancreatitis: Is the drop in hematocrit a worrisome sign? *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022;1–10.
9. González-Gasch A, de Casasola GG, Martín RB, Herreros B, Guijarro C. A simple prognostic score for risk assessment in patients with acute pancreatitis. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2009;20(3):e43–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2008.09.014>
10. Valverde-López F, Martínez-Cara JG, Redondo-Cerezo E. Acute pancreatitis. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2022;158(11):556–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.12.012>
11. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis. *Drug Saf.* 2008;148(2):98–100.
12. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: A review. *Ochsner J.* 2015;15(1):45–51.
13. Vinklerová I, Procházka M, Procházka V, Urbánek K. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2010;55(10):2977–81.
14. Hung WY. Contemporary review of drug-induced pancreatitis: A different perspective. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(4):405.
15. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-Induced Acute Pancreatitis: An Evidence-Based Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.*

- 2007;5(6):648–61.
16. Calvo C, Lopez A, Ibañez C. Pancreatitis por medicamentos Reacciones Aversas a Mediamentos (RAM). Boletín Inf del Cent Farmacovigil la Comunidad Madrid [Internet]. 2019;26:2–4. Available from: <https://www.notificaram.es>
  17. Herdeiro MT, Figueiras A, Pol??nia J, Jesus Gestal-Otero J. Physicians??? Attitudes and Adverse Drug Reaction Reporting. Drug Saf. 2005;28(9):825–33.
  18. Palleria C, Leporini C, Chimirri S, Marrazzo G, Sacchetta S, Bruno L, et al. Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: Two “challenging” case reports. J Pharmacol Pharmacother. 2013;4(SUPPL.1).
  19. Gutiérrez-Valencia M, Aldaz Herce P, Lacalle-Fabo E, Contreras Escámez B, Cedeno-Veloz B, Martínez-Velilla N. Prevalence of polypharmacy and associated factors in older adults in Spain: Data from the National Health Survey 2017. Med Clin (Barc) [Internet]. 2019;153(4):141–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.12.013>
  20. Chaparro M, Ordás I, Cabré E, Garcia-Sánchez V, Bastida G, Peñalva M, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: Long-term follow-up study of 3931 patients. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(7):1404–10.
  21. Inoue H, Shiraki K, Okano H, Deguchi M, Yamanaka T, Sakai T, et al. Acute pancreatitis in patients with ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 2005;50(6):1064–7.
  22. Weersma RK, Peters FTM, Oostenbrug LE, Van Den Berg AP, Van Haastert M, Ploeg RJ, et al. Increased incidence of azathioprine-induced pancreatitis in Crohn’s disease compared with other diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20(8):843–50.
  23. Freitas M, Lima Capela T, Macedo Silva V, Arieira C, Cúrdia Gonçalves T, Dias de Castro F, et al. Finding Predictors of Azathioprine-Induced Pancreatitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Pancreas. 2022 Mar;51(3):288–94.
  24. Stocco G, Lanzi G, Yue F, Giliani S, Sasaki K, Tommasini A, et al. Patients’ Induced Pluripotent Stem Cells to Model Drug Induced Adverse Events: A Role in Predicting Thiopurine Induced Pancreatitis? Curr Drug Metab. 2015;17(1):91–8.
  25. Heap GA, Weedon MN, Bewshea CM, Singh A, Chen M, Satchwell JB, et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants. Nat Genet. 2014;46(10):1131–4.
  26. Foitzik, Thomas; Forgacs, Bence; Ryschich, Eduard; Hotz, Hubert; Gebhardt, Martha M.; Buhr, Heinz J.; Klar E. EFFECT OF DIFFERENT IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS ON ACUTE PANCREATITIS A Comparative Study in an Improved Animal Model.
  27. Gioia S, Lancia M. Pancreatitis and Metformin: Case-Report and Review of Literature. J Hepatol Gastrointest Disord. 2016;02(04).
  28. Molina Infante J, Prieto Bermejo AB, Pérez Gallardo B, Fernández Bermejo M. Pancreatitis aguda tóxica por metformina sin insuficiencia renal. Med Clin (Barc) [Internet]. 2008;131(13):519. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13127282>
  29. Alsubaie S, Almalki MH. Metformin induced acute pancreatitis. Dermatoendocrinol. 2013;5(2):317–8.
  30. Mallick S. Metformin induced acute pancreatitis precipitated by renal failure. Postgrad Med J. 2004;80(942):239–40.
  31. Murtaza Hussain, Smit S Deliwala, Anoosha Ponnapalli, Viraj Modi, Ashok

- Kanagula, Mamoon M Elbedawi, et al. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors and Pancreatitis: A Potential Dose-dependent Relationship. *Eur J Case Reports Intern Med.* 2020;(LATEST ONLINE).
- 32. Madsen JS, Jacobsen IA. Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy and acute pancreatitis. *Blood Press.* 1995;4(6):369–71.
  - 33. Carnovale A, Esposito P, Bassano P, Russo L, Uomo G. Enalapril-induced acute recurrent pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2003;35(1):55–7.
  - 34. Chung EK, Lee JH, Jang DK, Lee SH, Lee JH, Park BJ, et al. Causative agents of drug-induced pancreatitis: A nationwide assessment. *Pancreas.* 2018;47(10):1328–36.
  - 35. Niinomi I, Hosohata K, Oyama S, Inada A, Wakabayashi T, Iwanaga K. Pharmacovigilance Assessment of Drug-Induced Acute Pancreatitis Using a Spontaneous Reporting Database. *Int J Toxicol.* 2019;38(6):487–92.
  - 36. Eland IA, VanPuyenbroek EP, Sturkenboom MJCM, Wilson JHP, Stricker BHC. Drug-associated acute pancreatitis; 21 years of spontaneous reporting in the netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10(12):A87–8.
  - 37. Chebane L, Bagheri H, Hillaire-Buys D, Géniaux H, Yahoui N, Laroche ML, et al. Pancréatites d'origine médicamenteuse. Revue des notifications spontanées en France. *Rev Med Interne [Internet].* 2015;36(9):573–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.04.012>
  - 38. Ayyub M, Barlas S, Lubbad E. Spontaneous reports on drug-induced pancreatitis in Denmark from 1968 to 1999. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57(5–6):517–21.
  - 39. Montastruc JL, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(6):905–8.
  - 40. Goldman SA. Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clin Ther.* 1998;20(SUPPL. C).