

ANÁLISIS DE LAS NOTIFICACIONES DE OTOTOXICIDAD, CON SINTOMATOLOGÍA DE ACÚFENOS, EN LA BASE DE DATOS DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

María Pilar Lisbona-Alquézar (1), Javier Lanuza-Giménez (2), María Cristina Navarro-Pemán (3), Óscar Esteban-Jiménez (4), Óscar Fernández-Alquézar (5) y Rafael Fernández-Liesa (6)

- (1) Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Royo Villanova. Zaragoza. España.
- (2) Departamento de Farmacología y Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España.
- (3) Centro de Farmacovigilancia de Aragón. Zaragoza. España.
- (4) Centro de Salud Sádaba. Zaragoza. España.
- (5) Gerencia de Urgencias y Emergencias Sanitarias 061 Aragón. Servicio Aragonés de Salud. Zaragoza. España.
- (6) Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: Una de las reacciones adversas del consumo de fármacos puede ser la ototoxicidad, tanto a nivel coclear como vestibular. Esto puede producir una clínica incapacitante por hipoacusia o sordera, acúfenos o tinnitus, o bien un síndrome vertiginoso. El objetivo de este trabajo fue analizar las notificaciones de RAM ototóxicas registradas en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H), manifestadas como acúfeno, describiendo factores epidemiológicos y pronósticos, así como principios activos y grupos terapéuticos asociados.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo sobre los registros de la base de datos FEDRA del SEFV-H, con sintomatología de acúfenos por ototoxicidad entre los años 1984 y 2017. Se usó el programa SPSS v.20.0. para la estadística descriptiva e inferencial, buscando factores relacionados con la aparición, gravedad o recuperación del acúfeno.

Resultados: Se obtuvieron un total de 662 notificaciones de pacientes con 899 fármacos sospechosos. Un 64% de los pacientes eran mujeres. La edad media fue de 55,8 años. Un 8,5% de los acúfenos se etiquetaron como graves, suponiendo una discapacidad persistente o significativa. Evaluando la causalidad con el algoritmo de Karch-Lasagna modificado o el algoritmo del SEFV-H, se encontró una asociación causal probable o definida en el 48,6% de los casos. En la clasificación ATC, el grupo más frecuente de fármacos causantes fue el N (sistema nervioso). Se obtuvo, entre otros datos, que la gravedad era mayor significativamente en hombres y que el grupo de edad influyó en la recuperación del acúfeno.

Conclusiones: La aparición de acúfenos por una ototoxicidad medicamentosa puede condicionar una limitación importante en el paciente. Se debe realizar una monitorización de la función vestibular y coclear en pacientes sometidos a tratamientos con potencial ototóxico. La labor de la farmacovigilancia se muestra fundamental, debiéndose difundir sus resultados y estimular las notificaciones de las reacciones adversas a medicamentos para identificar los riesgos farmacológicos.

Palabras clave: Ototoxicidad, Acúfeno, Reacción adversa a medicamentos, Farmacovigilancia.

ABSTRACT

Analysis of reports of ototoxicity, with symptoms of tinnitus, in the database of the Spanish Pharmacovigilance System for medicinal products for human use

Background: One of the adverse drug reactions (ADR) can be the Ototoxicity, either in a cochlear level or in a vestibular one. This may cause an incapacitating symptomatology due to a hearing impairment or deafness, tinnitus, or a vertiginous syndrome. The objective of this work was to analyze the notifications of ototoxic ADRs registered in the FEDRA database of the Spanish Pharmacovigilance System for Medicinal products for Human Use (SEFV-H), manifested as tinnitus, describing epidemiological and prognostic factors, as well as active principles and associated therapeutic groups.

Methods: An observational retrospective study based on the incoming registers in the FEDRA database of the SEFV-H, with tinnitus symptomatology due to ototoxicity between 1984 and 2017 has been carried out. SPSS v.20.0 program has been used for the descriptive and inferential statistics searching elements related to the emergence, seriousness or recuperation of the tinnitus.

Results: A total of 662 patients notifications were obtained with 899 suspected drugs. 64% of the patients were women. The average age was 55.8 years old. An 8.5% of the tinnitus were classified as serious, meaning a significant and persistent disability. Evaluating the causality through the modified Karch-Lasagna algorithm (SEFV-H algorithm), a causal group credible or well defined, was discovered in 48.6%. In the ATC ranking, the most frequent group of cause drugs was the N, nervous system. It was concluded, among others, that the seriousness is more significant in men and that the elder group have a great influence in the tinnitus recovery.

Conclusions: The appearance of tinnitus brought on by medical ototoxicity may determine an important limitation on the patient. A vestibular and cochlear function monitoring must be carried out on patients under treatment with high ototoxicity drugs. The task of the pharmacovigilance seems to be essential, by spreading its results and stimulating the ADR notifications in order to identify pharmacological threats.

Key words: Ototoxicity, Tinnitus, Adverse drug reaction, Pharmacovigilance.

Correspondencia:
María Pilar Lisbona Alquézar
Departamento de Otorrinolaringología
Hospital Royo Villanova
Avda. San Gregorio, nº30
50015 Zaragoza, España
mplisbona@hotmail.com

Cita sugerida: Lisbona-Alquézar MP, Lanuza-Giménez J, Navarro-Pemán MC, Esteban-Jiménez O, Fernández-Alquézar O, Fernández-Liesa R. Análisis de las notificaciones de ototoxicidad, con sintomatología de acúfenos, en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Rev Esp Salud Pública. 2020; 94: 9 de diciembre e202012154.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos de uso humano (RAM) se han convertido en un problema de Salud Pública, en cifras que algunos autores califican de pandemia^(1,2,3), obligando a continuar la investigación de las consecuencias del uso de los medicamentos una vez que son comercializados mediante la Farmacovigilancia. Esta actividad consiste en la detección, evaluación y control de las reacciones adversas resultantes de la utilización de los medicamentos después de su comercialización^(1,2,3).

Una reacción adversa que pueden generar los fármacos es la ototoxicidad. Las sustancias ototóxicas se caracterizan por ser dañinas a nivel de la cóclea y/o a nivel vestibular, produciendo un daño en la audición con hipoacusia, acúfenos y/o un síndrome vertiginoso, respectivamente^(4,5,6), tanto de manera temporal como permanente.

Esta sintomatología puede ser única o múltiple, de aparición simultánea o aislada, de forma progresiva o repentina y, en sus formas más graves^(4,5,6), puede generar sordera completa, acúfenos intensos e, incluso, trastornos vertiginosos muy limitantes para la vida diaria de quienes los padecen⁽⁷⁾.

Existen trabajos sobre la ototoxicidad de algunos grupos de fármacos como los antibióticos aminoglucósidos o los agentes antineoplásicos, causantes habitualmente de ototoxicidad coclear e hipoacusia. No obstante, no se han realizado revisiones sistemáticas sobre los acúfenos como síntoma de la ototoxicidad farmacológica^(4,7,8,9,10).

En los años 80 se crea la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), llamada FEDRA (Farmacovigilancia Española

Datos de Reacciones Adversas) y estando coordinada por el SEFV-H en el marco del Centro Nacional de Farmacobiología del Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad^(11,12).

Actualmente, el SEFV-H está integrado por los diecisiete centros autonómicos de Farmacovigilancia y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que actúa como coordinador del SEFV-H a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. En las dos ciudades autónomas de Ceuta y Melilla se ha diseñado un procedimiento de colaboración entre sus unidades de Farmacia y la AEMPS. Cada centro de Farmacovigilancia dispone de conexión electrónica a la FEDRA, para enviar los casos notificados que han recibido.

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

Los casos notificados en España se envían electrónicamente a la base de datos *EudraVigilance* de la *European Medicines Agency* (EMA), así como a la base de datos internacional *Vigibase* del *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) – Organización Mundial de la Salud (OMS).

En este trabajo realizamos una revisión sobre las notificaciones de RAM ototóxicas registradas en la FEDRA, manifestadas como acúfeno, con el objetivo de conocer factores de riesgo para esta RAM, factores asociados a su aparición y principios activos o grupos terapéuticos de mayor riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de las notificaciones espontáneas de RAM que se generaron como clínica por acúfeno, registradas en la base de datos FEDRA 2.0 del SEFV-H en los treinta y tres años transcurridos desde su origen (en 1984) hasta noviembre de 2017, fecha en la que se cerró la versión FEDRA 2.0.

Se seleccionaron los términos *MedDRA* que mejor definían la sintomatología correspondiente a ototoxicidad, que fueron los siguientes *Preferred Terms* (PT): neuronitis vestibular, laberintitis, síndrome vestibular agudo, vértigo, trastorno vestibular, nistagmus, vértigo posicional, ataxia vestibular, prueba de Romberg positiva, acúfenos, sordera de transmisión, sordera transitoria, sordera neurosensorial, sordera hipoacusia, hipoacusia neurosensorial, sordera unilateral, sordera congénita, pérdida súbita del oído y/o sordera bilateral. Se realizó una búsqueda amplia en los PT para minimizar la pérdida de información.

Posteriormente, se llevó a cabo la búsqueda y selección de todas las notificaciones de sospechas de RAM que contenían dichos términos seleccionados, registradas en la base de datos FEDRA 2.0 del SEFV-H.

Finalmente, se seleccionaron aquellas notificaciones que presentaban acúfeno como RAM para su análisis posterior.

Para clasificar los medicamentos registrados se usó el sistema de clasificación ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*) de sustancias farmacéuticas para uso humano⁽¹³⁾.

La gravedad de las RAM se clasificó según los criterios de gravedad internacionalmente aceptados por la EMA y la OMS⁽¹⁴⁾.

La relación de causalidad entre el medicamento sospechoso y la reacción adversa se estableció aplicando el algoritmo de Karch-Lasagna modificado⁽¹⁵⁾.

Tanto la gravedad de la RAM como la relación de causalidad fueron evaluadas y adjudicadas por el SEFV-H según los criterios posteriormente detallados.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.20 (IBM), y como nivel de significación se estableció un valor de $p < 0,05$.

Las variables analizadas fueron:

- Relativas al paciente: edad, grupo de edad, sexo.
- Relativas a la notificación: origen del notificador, formato de notificación, medio que notificaba (hospitalario o extrahospitalario).
- Relativas a las reacciones adversas:
 - Gravedad: no graves, graves.
 - Graves⁽¹⁴⁾: medicamento significativa; precisaba ingreso hospitalario; prolongación de hospitalización; suponía discapacidad persistente o significativa; ponía en peligro la vida del paciente; mortal.
 - Desenlace: mortal; recuperado con/sin secuelas; no recuperado; en recuperación.
 - Tratamiento necesario para el acúfeno: desconocido; higiénico-dietético; farmacológico; quirúrgico; terapia física; sin tratamiento.
- Relativas a fármaco/s:
 - Sospecha:

- Sospechoso: el medicamento fue administrado antes de la aparición de la RAM, siempre que la secuencia cronológica (medicamento-RAM) no fuera incompatible con la farmacodinamia y la farmacocinética del medicamento y con la fisiopatología del cuadro clínico, según las evidencias clínicas actuales.
- No sospechoso o concomitante: No sospechoso de producir la RAM pero que se hubiera tomado durante el último mes anterior al inicio de la RAM.
- Sospechoso por interacción: dos o más fármacos explicaban la RAM por interacción farmacológica.
- Evaluación de la causalidad: Algoritmo de Karch-Lasagna modificado (algoritmo del SEVF-H). Se realizó analizando: secuencia temporal, conocimiento previo, efecto de la retirada, efecto de la re-exposición, causas alternativas, factores contribuyentes que favorecieran la relación de causalidad, exploraciones complementarias que apoyaran la causalidad.
- Descripción de los grupos terapéuticos y principios activos notificados.
- Descripción de los principios activos sin asociación conocida con acúfenos.
- Influencia de la edad en el desenlace de los eventos mediante la prueba ANOVA.
- Influencia de los grupos de edad en el desenlace del acufeno mediante la prueba de Chi-Cuadrado.
- Análisis de los grupos de edad y la gravedad mediante la prueba de Chi-Cuadrado.
- Influencia del sexo en la gravedad de los eventos, también con la prueba de Chi-Cuadrado.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 3.295 notificaciones de pacientes con ototoxicidad como RAM. De estas, 662 (20,1%) notificaciones incluían acúfenos.

Variables relativas al paciente. La distribución por sexos de los casos notificados fue la siguiente: 64,2% de mujeres y 35,8% de hombres. La edad media fue de 55,8 años (desviación típica de 17,5), con un rango entre 5 y 98 años, y la mediana fue de 58 años. Por grupos de edad, el mayoritario fue el de adultos (18-65 años) con un 67,6%, seguido por los mayores de 65 años con un 29,6%.

Variables relativas a la notificación. El personal médico fue el notificador más frecuente con el 70,8%, seguido del farmacéutico con el 19% (figura 1).

La notificación directa al SEVF-H mediante la tarjeta amarilla fue el medio de notificación más frecuente con el 88,9%. La industria farmacéutica notificó el 11% restante.

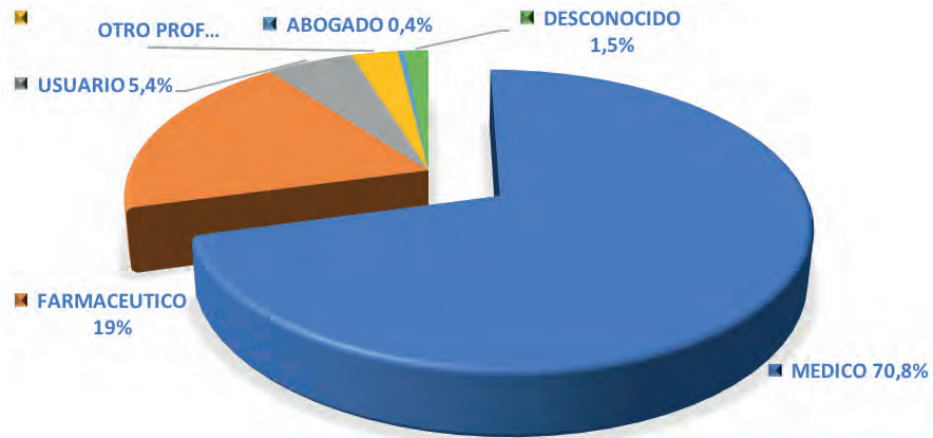
El 77,2% de las notificaciones de acúfenos se hizo por parte de profesionales del medio extra-hospitalario. Otro 12,8% fue realizado por profesionales del medio hospitalario. En un 10%

Relación entre diferentes variables.

Se analizó la relación entre las siguientes variables:

- Influencia según los grupos de edad y sexo, utilizando prueba de Chi-Cuadrado de Pearson.
- Influencia de la edad y sexo en la aparición de acufeno, usando el test t-Student.

Figura 1
Origen del notificador de la RAM.



no se conoció el medio del profesional que realizó la notificación.

Variables relativas a la reacción adversa (acúfeno). En este apartado hubo datos de 661 pacientes, ya que una notificación estaba incompleta y no los detallaba.

Del total de 661 notificaciones, 119 (18%) se consideraron graves según los criterios internacionales OMS/EMA⁽¹⁴⁾. De estas 119 notificaciones graves, noventa y cinco fueron medicamento significativas, quince precisaron ingreso hospitalario, dos prolongaron el ingreso hospitalario, diez supusieron discapacidad o incapacidad persistente significativa y cinco pusieron en peligro la vida del paciente. Ninguna fue mortal.

Respecto al desenlace del total de las 661 notificaciones: en 432 (65,4%) notificaciones hubo recuperación, treinta (4,5%) se encontraban en recuperación, ochenta y cuatro (12,7%) no se recuperaron y en 115 (17,4%) era desconocido el desenlace. En ningún caso el desenlace fue mortal.

Analizando el tratamiento que precisó la RAM, en dieciocho casos fue higiénico-dietético, farmacológico en treinta y cuatro casos, quirúrgico en uno, terapia física en dos, no precisó tratamiento en tres y desconocido en 603 casos.

Variables relativas a fármacos. Se notificaron un total de 899 fármacos como posibles causantes de la RAM. Se consideraron sospechosos por sí solos 868 (96,6%), y 31 (3,4%) fueron sospechosos por interacción.

Se realizó la valoración de causalidad con el algoritmo Karch-Lasagna modificado en 871 fármacos. Los resultados obtenidos de los diferentes ítems del algoritmo para valorar la causalidad fueron los que se detallan a continuación (tabla 1).

En 852 (97,8%) fármacos notificados, la ingesta del fármaco previa a la aparición del acúfeno era compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.

Tabla 1

Resultados de la valoración de los fármacos notificados de los diferentes apartados del algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna modificado o algoritmo del SEFV-H.

Variables		Frecuencia	%
1. SECUENCIA TEMPORAL	Compatible	852	97,8
	Compatible no coherente	11	1,3
	No hay información	5	0,6
	Por retirada	3	0,3
	Total	871	100
2. CONOCIMIENTO PREVIO	Bien conocida	617	70,8
	Conocida ocasional	86	9,9
	Desconocida	168	19,3
	Total	871	100
3. EFECTO RETIRADA	Mejora	574	65,9
	No mejora	24	2,8
	No retirada no mejoría	42	4,8
	No retirada si mejoría	10	1,1
	No información	211	24,2
	Mortal/irreversible	7	0,8
	No retira mejora por tratamiento	3	0,3
	Total	871	100
4. EFECTO DE LA REEXPOSICION	Positiva	28	3,2
	Negativa	2	0,2
	No reexposición / información insuficiente	835	95,9
	Mortal/irreversible/secuela/ Malformaciones	3	0,3
	Previa con otro fármaco	3	0,3
	Total	871	100
5. CAUSAS ALTERNATIVAS	Alternativa más verosímil	13	1,5
	Igual o menos verosímil	113	13,0
	No hay información	260	29,9
	Información para descartar	485	55,7
	Total	871	100

(*) Los apartados 6 (FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN LA RELACION DE CAUSALIDAD) y 7 (EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS QUE APOYAN LA CAUSALIDAD) fueron negativos en todas las notificaciones.

La asociación fármaco-reacción adversa era conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso en 617 casos (70,8%). No era conocida en 168 (19,3%) y era conocida ocasionalmente en 86 (9,9%).

El acúfeno mejoró con la retirada del fármaco en 574 (65,9%) notificaciones. El acúfeno no mejoró con la retirada del fármaco en veinticuatro casos (2,8%). En la tarjeta amarilla no había información al respecto en 211 (24,2%). El fármaco sospechoso no había sido retirado y la reacción tampoco mejoró en cuarenta y dos (4,8%).

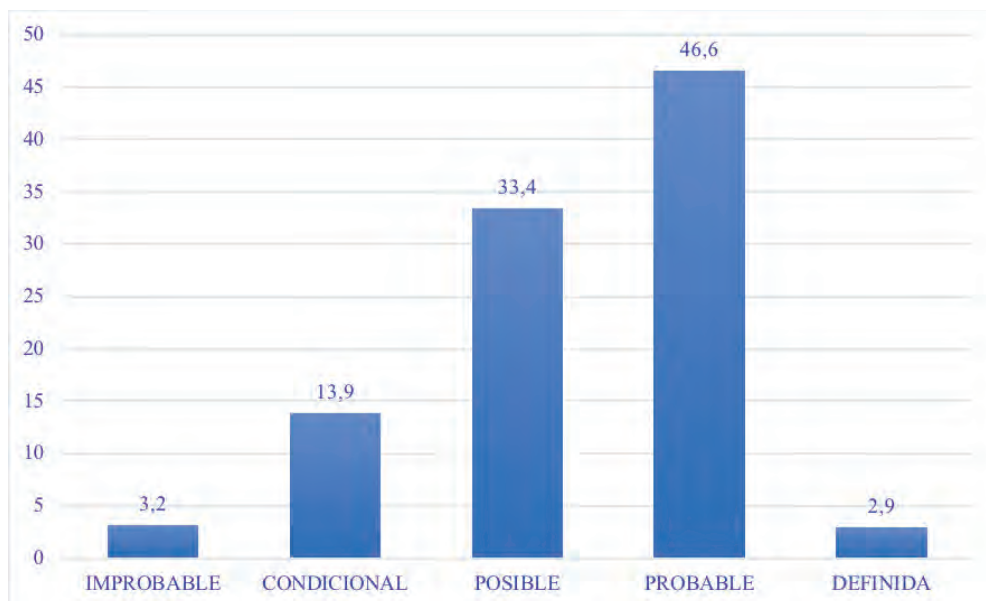
Valorando el efecto de la re-exposición, en el 96% de los casos no se volvió a introducir el fármaco. En treinta casos hubo datos de una re-exposición, apareciendo de nuevo el acúfeno en veintiocho de ellos (93%). Existía una reacción

previa similar con otro fármaco que tenía el mismo mecanismo de acción en tres casos.

De los 871 fármacos notificados, con los datos disponibles, no se encontró una explicación alternativa a que la causa fuera el fármaco en el 55,7% (485).

Resultado de la evaluación de la causalidad según el Algoritmo de Karch-Lasagna modificado o algoritmo del SEFV-H⁽¹⁵⁾. Los resultados obtenidos en la evaluación de la causalidad según el algoritmo de Karch-Lasagna modificado se indican en la **figura 2**. Del total de 871 fármacos considerados sospechosos, la asociación causal entre el medicamento sospechoso y la aparición de una RAM fue improbable en veintiocho (3,2%), condicional en 121 casos (13,9%), posible en 291 (33,4%), probable en 406 (46,6%) y definida en veinticinco (2,9%).

Figura 2
Resultado de la evaluación de la causalidad de los fármacos según el algoritmo de Karch-Lasagna modificado (%).



Frecuencia de cada grupo terapéutico notificado según la clasificación ATC. Se analizó la distribución de notificaciones según el grupo terapéutico ATC respecto del total, y tomando solo las notificaciones de fármacos con causalidad definida, probable o posible, según el algoritmo de Karch-Lasagna modificado (tabla 2).

El grupo N (sistema nervioso) fue el grupo más frecuente en ambos casos: 23,5% y 24,7%, respectivamente. El grupo terapéutico C (aparato cardiovascular) fue el segundo con el 22,6% y 24,4%; el grupo J (terapia antiinfecciosa para uso sistémico) fue el tercero con el 16,5% y 16,2%; el cuarto grupo fue el M (aparato locomotor), con el 15% y 16,1%.

Desglosando por principios activos, el más frecuente fue el ácido acetilsalicílico, seguido del diclofenaco, bupropion, enalapril y tramadol (tabla 3).

Los principios activos sin asociación conocida con acúfenos, con causalidad definida, probable o posible, según el algoritmo de Karch-Lasagna Modificado, que se detectaron de forma más frecuente fueron los siguientes (tabla 4): vitaminas del complejo B (ocho); enalapril (tres); vacuna del virus de la gripe fraccionado (tres); rofecoxib (tres); paracetamol con codeína (tres). El resto se detallan en la tabla 4.

Tabla 2
Notificaciones según los grupos terapéuticos y clasificación ATC:
I. Respecto del total de notificaciones de fármacos.
II. Respecto del total de fármacos con categoría de causalidad definida, probable o posible según el algoritmo de Karch-Lasagna modificado.

Grupo terapéutico	I		II	
	N	%	N	%
A- Aparato digestivo y metabolismo	35	3,9	26	3,6
B- Sangre y órganos hematopoyéticos	27	3,0	21	2,9
C- Aparato Cardiovascular	203	22,6	176	24,4
D- Terapia dermatológica	7	0,8	5	0,7
G- Terapia Genitourinaria	21	2,3	13	1,8
H- Hormonas	7	0,8	4	0,6
J- Terapia Antiinfecciosa. Uso sistémico	148	16,5	117	16,2
L- Terapia Antineoplásica y agentes inmunomoduladores	43	4,8	22	3
M- Aparato locomotor	135	15,0	116	16,1
N- Sistema nervioso	211	23,5	178	24,7
P- Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	13	1,4	11	1,5
R- Aparato respiratorio	27	3,0	15	2,1
S- Organos de los sentidos	18	2,0	14	1,9
V- Varios	4	0,4	4	0,6
TOTAL	899	100	722	100

Tabla 3
Resumen de los principios activos
más frecuentemente imputados como
causante de acúfenos en nuestra revisión.

Principios activos	Frecuencia
Acido acetilsalicílico	21
Diclofenaco	16
Bupropion	16
Enalapril	14
Tramadol + paracetamol	14
Hidroclorotiazida	12
Atorvastatina	12
Rofecoxib	11
Naproxeno	10
Indometacina	10
Ibuprofeno	9
Corticoides y vitaminas combinaciones (Inzitan)	9
Tramadol	9
Paroxetina	9
Duloxetina	9
Quinina	9
Vitaminas complejo B	8
Amilodipino	8
Eritromicina	8
Amoxicilina + ácido clavulánico	8
Ciprofloxacino	8
Meloxicam	8
Doxazosina	7
Fluoxetina	7
Venlafaxina	7
Lisinopril + hidroclorotiazida	6
Penicilina procaina	6
Bencilpenicilina	6
Etoricoxib	6
Dexametasona y antiinfecciosos	6

Estadística analítica.

Se analizaron las diferentes relaciones entre varios factores:

- **Influencia según los grupos de edad y sexo:** se observó con una χ^2 de 3,73 y $p > 0,05$ que no existían diferencias al asociar grupos de edad y sexo en la incidencia de las notificaciones de acúfenos.
- **Influencia de la edad en la aparición de acúfenos según el sexo:** se obtuvo que la edad en las mujeres para las que se notificó acúfenos era significativamente mayor que la edad en los hombres para los que se notificó el mismo problema ($p < 0,01$ y $t = 2,72$).
- **Influencia de la edad, aislada o por grupos, en el desenlace de los acúfenos:** se analizó si la recuperación o secuelas eran mayores según la edad en las notificaciones realizadas, mediante la prueba de ANOVA, encontrándose que no eran estadísticamente significativas, con una $p > 0,05$ y $F = 2,458$.

Analizando el desenlace de los acúfenos en las notificaciones, según grupo de edad (pediátrico, adulto o mayor de 65 años, mediante la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 18,51 y $p = 0,001$, viéndose una mayor recuperación en el grupo de mayores de 65 años, siendo estadísticamente significativo.

- **Análisis de la influencia de los grupos de edad y sexo en la gravedad de los acúfenos:** se obtuvo que, en los casos notificados, conforme aumentaba la edad, disminuía la gravedad de los acúfenos, sin ser la diferencia estadísticamente significativa ya que el resultado de Chi-Cuadrado fue de 3,49 para $p = 0,174$. Sin embargo, valorando el sexo, se observó que, en los casos notificados por acúfenos, estos eran significativamente más graves en hombres que en mujeres, con un resultado Chi-Cuadrado de 6,78 y $p < 0,01$.

Tabla 4
Descripción de los principios activos sin asociación conocida con acúfenos.

Principios activos	Frecuencia	Principios activos	Frecuencia
Vitaminas del complejo B	8	Paracetamol	1
Enalapril	3	Tioridazina	1
Virus gripe fraccionado	3	Veraliprida	1
Rofecoxib	3	Lormetazepam	1
Paracetamol combinaciones (codeína)	3	Zopiclona	1
Hidroclorotiazida	2	Zolpidem	1
Vincamina combinaciones	2	Fluoxetina	1
Diosmina combinaciones	2	Sertralina	1
Irbesartan	2	Bupropion	1
Benzilpenicilina	2	Duloxetina	1
Amoxicilina + ácido clavulánico	2	Agomelatina	1
Lorazepam	2	Vortioxetina	1
Omeprazol	1	Betahistina	1
Orlistat	1	Ranibizumab	1
Glibenclamida	1	Lovastatina	1
Glipizida	1	Pravastatina	1
Rosiglitazona	1	Atorvastatina	1
Acenocumarol	1	Gemfibrozilo	1
Bemiparina	1	Preparados antiverrugas y callicidas	1
Clopidogrel	1	Raloxifeno	1
Trimetazidina	1	Carbimazol	1
Propranolol	1	Doxiciclina	1
Atenolol	1	Cefuroxima	1
Nimodipino	1	Eritromicina	1
Verapamilo Hidrocloruro	1	Voriconazol	1
Diltiazem	1	Aciclovir	1
Benazepril	1	Exemestano	1
Perindopril	1	Pegfilgrastim	1
Telmisartan	1	Naproxeno	1
Simvastatina	1	Glucosamina	1
Alopurinol	1	Condroitin sulfato	1
Ranelato estroncio	1	Bendazaco	1

DISCUSION

En este trabajo se realizó una revisión de las notificaciones realizadas en la base de datos FEDRA en un periodo muy extenso de treinta y tres años, sobre la aparición de acúfenos por ototoxicidad.

Existen muy pocos trabajos que hayan realizado revisiones sobre la ototoxicidad en las bases de Farmacovigilancia nacionales o internacionales, y ninguno centrado en acúfenos que hayamos identificado. Barbieri *et al*⁽¹⁶⁾ realizan una revisión sobre notificaciones de ototoxicidad en la base de datos de la Agencia Italiana del Medicamento desde 2001 hasta 2017, encontrando 652 notificaciones que incluyen al menos una RAM ototóxica, sobre 381.548 notificaciones totales. Jourde *et al*⁽¹⁷⁾ realiza una revisión sobre ototoxicidad por antipalúdicos en la base de datos francesa y Sagwa *et al*⁽¹⁸⁾ sobre ototoxicidad de aminoglicósidos, analizando la base internacional de RAM de la OMS *Vigibase*.

En nuestra revisión encontramos un total de 662 notificaciones de pacientes con acúfenos como RAM y 899 fármacos sospechosos, en un intervalo de tiempo de treinta y tres años. Teniendo en cuenta la cantidad de fármacos consumidos, cabría esperar que el número de notificaciones fuera mucho mayor. El problema de la infranotificación es bien conocido y han sido estudiadas las causas por varios autores^(19,20,21). Según la revisión que realizó Hazell⁽²¹⁾ en 2006, la infranotificación ronda un porcentaje en torno al 94%, sin grandes diferencias entre Atención Primaria y Hospitalaria. No obstante, hay que recordar que el medio extrahospitalario es el notificador más frecuente de las RAM^(20,21), al igual que encontramos en nuestro trabajo, con un 77,2% de notificaciones.

En nuestra revisión obtenemos que, en los casos notificados, predominan los acúfenos en

mujeres en un 64%, con una edad media de 55,8 años. En la revisión de Barbieri⁽¹⁶⁾ predomina también ligeramente el sexo femenino en reacciones ototóxicas con un 52%, siendo el rango de edad más frecuente entre los 45 y 70 años, con una edad media de 60 años. Comparando con estudios epidemiológicos sobre acúfenos, sitúan la prevalencia del mismo en torno al 15%, con un pico de la misma de hasta el 30% en torno a los 60 años, con mayor afectación en mujeres^(22,23). Estos resultados, en cuanto a predominancia en el sexo femenino y edad media, son similares a los de nuestra revisión, sin apreciarse gran divergencia entre acúfeno causado por una RAM o por otras causas.

En nuestro trabajo, un 18% de los acúfenos se consideran graves, suponiendo una incapacidad persistente o significativa en el 8,4% de los casos. Solo existe recuperación completa en un 65%, siendo, por tanto, a nivel global, una RAM no desdeñable. En la literatura encontramos tasas de acúfenos, referidas como graves por los pacientes, de entre un 15-30%. Éstos refieren una merma de su calidad de vida importante a causa del acúfeno, presentando cuadros de depresión, trastorno de ansiedad, dificultad de concentración e irritabilidad^(22,23,24,25,26).

En cuanto a factores asociados al pronóstico, encontramos asociación entre sexo y gravedad, siendo más grave en hombres, así como asociación con grupo de edad y desenlace, siendo mayor el porcentaje de recuperación en el grupo mayor de 65 años que en los demás. Al aumentar la edad, también se observa una menor gravedad sin ser esta diferencia estadísticamente significativa.

En lo relativo a estos datos, existen resultados dispares en la bibliografía, ya que en algunos trabajos la gravedad es mayor en mujeres y aumenta con la edad y, en otros, la gravedad es mayor en hombres^(23,24,25,26,27). En nuestra revisión, al ser sobre una base de datos de

notificaciones de RAM, puede ser que veamos mayores recuperaciones en adultos que en niños por diferencias en los tratamientos que causan el acúfeno, por ejemplo, quimioterápicos en neoplasias infantiles que pueden causar un daño más grave y, por tanto, una menor recuperación.

El grupo terapéutico más frecuente notificado según la clasificación ATC es el N (sistema nervioso), seguido del C (aparato cardiovascular) y del J (terapia antiinfecciosa). Barbieri *et al*⁽¹⁶⁾ notifica en su revisión los fármacos causantes de ototoxicidad con otra clasificación pero, agrupándolos, obtiene los antibióticos como grupo más frecuente, en cuanto a ototoxicidad global, en especial aminoglicósidos y quinolonas, seguidos de antineoplásicos y terapias cardiovasculares. Respecto a los acúfenos, tienen una especial relevancia las quinolonas y los antidepresivos en su revisión, siendo en la nuestra el ácido acetilsalicílico, el diclofenaco y el bupropion los tres principios activos más frecuentes.

Como se ha comentado previamente, el potencial ototóxico de los fármacos es bien conocido, especialmente en el caso de los salicilatos, quinina, aminoglicósidos y macrólidos, antineoplásicos (principalmente el cisplatino) y los diuréticos del asa^(4,16,28). No obstante, Cianfrone *et al*⁽²⁹⁾, en su revisión sobre ototoxicidad, pormenoriza y clasifica cientos de fármacos con potencial ototóxico. Hay que destacar que la ototoxicidad es una de las principales causas prevenibles de sordera, acúfenos y síndrome vertiginoso, que pueden llegar a ser invalidantes para el paciente^(28,30), además de una fuente importante de litigios legales para los profesionales de la salud⁽³¹⁾. A la vista de estos datos, parece obligado realizar una monitorización de los pacientes sometidos a tratamiento con fármacos potencialmente ototóxicos. Según un estudio realizado en 2018 en Reino Unido entre profesionales sanitarios, solamente un 60% de

los profesionales realizaban una monitorización de los pacientes para toxicidad coclear, y solo un 10% para toxicidad vestibular⁽³⁰⁾, porcentajes claramente insuficientes y mejorables.

Por último, este estudio presenta limitaciones comunes a los estudios basados en las notificaciones espontáneas de RAM. La primera de todas es debida a la infra-notificación propia del sistema de Farmacovigilancia basado en la notificación espontánea, lo que puede llegar a suponer una infraestimación de la magnitud real del problema. Así mismo, la tasa de notificación puede variar según el tipo y gravedad de la notificación, los fármacos implicados, y según el carácter novedoso de los mismos. Por otro lado, en los informes de la FEDRA, la descripción de cada notificación se realiza mediante una serie de términos médicos estandarizados y, generalmente, no se cumplimenta el apartado donde se puede explicar narrativamente el hallazgo, empleándose éste en menos ocasiones de las que cabría esperar, por lo que la calidad y el detalle de los informes varía entre ellos. A pesar de haberse definido el conjunto mínimo de datos, en algunas notificaciones existen datos desconocidos. También es escasa la información aportada en las notificaciones acerca de la situación y comorbilidades basales de los pacientes. Además, este estudio se realizó en base a la codificación y evaluación de causalidad realizada por los técnicos del SEFV-H, en la cual puede existir cierto grado de subjetividad. Por todos estos motivos, el estudio puede presentar sesgos y, por tanto, se ha de realizar una evaluación posterior mediante otro tipo de estudios. Sin embargo, a pesar de todas las limitaciones, estudios como el presente se utilizan cada vez más, tanto para la generación de señales en Farmacovigilancia como para la investigación de la seguridad de los fármacos, ya que facilitan enormemente la identificación de nuevos problemas de seguridad o los posibles efectos nocivos de un producto.

A modo de conclusiones, señalar que existen multitud de fármacos con potencial ototóxico y que pueden producir acúfenos, siendo el grupo más frecuente notificado en la base de datos FEDRA, según la clasificación ATC, el N (sistema nervioso), seguido del C (aparato cardiovascular) y del J (terapia antiinfecciosa).

En nuestro estudio, la aparición de acúfenos como RAM es más frecuente en mujeres, aunque son más graves en hombres, pudiendo condicionar una discapacidad persistente importante.

Es fundamental implementar guías de manejo y protocolos para identificar pacientes con riesgo de ototoxicidad, así como monitorizar la función vestibular y coclear tanto en Atención Primaria como en Atención Hospitalaria.

Se deben realizar acciones encaminadas a disminuir la infranotificación de las RAM, para obtener un mejor conocimiento de las mismas y aportar mayor validez y relevancia a los estudios basados en la base de datos del SEFV-H. Igualmente, se debe favorecer la difusión de los resultados obtenidos por la Farmacovigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Cos MA, Florez J. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. editors. Farmacología humana. 3ª edición. Barcelona: Masson, 1997; p. 115-164.
2. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE, 27 de julio de 2007.
3. McGavock H. Prescription-related illness - a scandalous pandemic. *J Eval Clin Pract.* 2004; 10:491-7.
4. Palomar Garcia V, Abdulghani Martinez F, Bodet Agusti E, Andreu Mencia L, Palomar Asenjo V. Drug-induced ototoxicity: current status. *Acta Otolaryngol.* 2001; 121: 569-572.
5. Verdel BM, Van Puijenbroek EP, Souverein PC. Drug-related nephrotoxic and ototoxic reactions: a link through a predictive mechanistic commonality. *Drug Safety.* 2008; 31:877-884.
6. Mick P, Westerberg BD. Sensorineural hearing loss as a probable serious adverse drug reaction associated with low-dose oral azithromycin. *J Otolaryngol.* 2007; 36: 257-263.
7. Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaraman PP. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. *J Audiol Otol.* 2018;22(2):59-68.
8. Verdel BM, Van Puijenbroek EP, Souverein PC. Drug-related nephrotoxic and ototoxic reactions: a link through a predictive mechanistic commonality. *Drug Safety.* 2008; 31:877-884.
9. Ruhl D, Du TT, Wagner EL, Hwan Choi J, Li S, Reed R *et al.* Necroptosis and apoptosis contribute to cisplatin and aminoglycoside ototoxicity. *J Neurosci.* 2019; 1384-18.
10. Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin- induced ototoxicity and prevention. *Hear Res.* 2007; 226: 157-167.
11. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. BOE, 1 de noviembre de 2006.
12. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2002.
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Oslo, Norway, 2019.
14. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use topic E 2 A: Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting – Step 5. Note for guidance on clinical safety data management: Definitions and standards For expedited reporting, 1995.

Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf

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

16. Barbieri MA, Cicala G, Cutroneo PM, Mociaro E, Sottosanti L, Freni F *et al*. Ototoxic Adverse Drug Reactions: A Disproportionality Analysis Using the Italian Spontaneous Reporting Database. *Front Pharmacol*. 2019;10:1161.

17. Jourde-Chiche N, Mancini J, Dagher N, Taugourdeau S, Thomas G, Brunet C *et al*. Antimalarial ototoxicity: an underdiagnosed complication? A study of spontaneous reports to the French Pharmacovigilance Network. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71:1586–1587.

18. Sagwa EL, Souverein PC, Ribeiro I, Leufkens HGM, MantelTeeuwisse AK. Differences in VigiBase® reporting of aminoglycoside suspected ototoxicity during tuberculosis treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017; 26:1–8.

19. Álvarez A, Carvajal A, Bégau B, Moride Y, Vega T, Martín LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimated based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998; 54: 483-488.

20. Torelló J, Castillo JR, Laínez MM, García M, Arias A. Reacciones adversas a medicamentos notificadas por los médicos de atención primaria de Andalucía. Análisis de la infranotificación. *Aten Primaria*. 1994; 13: 307-11.

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

22. Mantello EB, Lupoli LM, Rodrigues PCP, Cavalcante JMS, Massuda ET, Anastasio ART. Functional Impact of Tinnitus in Patients with Hearing Loss. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2020;24(2):191-197.

23. Pinto PC, Sanchez TG, Tomita S. The impact of gender, age and hearing loss on tinnitus severity. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(1):18-24.

24. Hall DA, Láinez MJ, Newman CW, Sanchez TG, Egler M, Tennigkeit F *et al*. Treatment options for subjective tinnitus: self reports from a sample of general practitioners and ENT physicians within Europe and the USA. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:302.

25. Méric C, Gartner M, Collet L, Chéry-Croze S. Psychopathological profile of tinnitus sufferers: evidence concerning the relationship between tinnitus features and impact on life. *Audiol Neurootol*. 1998;3(4):240-52.

26. Unterrainer J, Greimel KV, Leibetseder M, Koler T. Experiencing tinnitus: which factors are important for perceived severity of the symptom? *Int Tinnitus J*. 2003;9(2):130-3.

27. Hiller W, Goebel G. Factors influencing tinnitus loudness and annoyance. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(12):1323-9.

28. Yorgason JG, Fayad JN, Kalinec F. Understanding drug ototoxicity: molecular insights for prevention and clinical management. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(3):383-99.

29. Cianfrone G, Pentangelo D, Cianfrone F, Mazzei F, Turchetta R, Orlando MP *et al*. Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: a reasoned and updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(6):601-36.

30. Maru D, Malky GA. Current practice of ototoxicity management across the United Kingdom (UK). *Int J Audiol*. 2018;57(sup4):S76-S88.

31. Ruhl DS, Cable BB, Martell DW. Medication associated with hearing loss: 25 years of medical malpractice cases in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151(3):431-7.