

Boletín Informativo

Nº25

- ◆ IA y códigos CIE 10 para identificar RAM
- ◆ Estimular notificación hospitalaria: Incentivación.
- ◆ RAM paradójicas: Hidradenitis por adalimumab.

ARTÍCULO PUBLICADO

Seguridad de los medicamentos biológicos usados en el asma

DOI 10.3390/jcm13144192



IA y códigos CIE 10 para identificar RAM

La inteligencia artificial (IA) tiene una utilidad limitada a la hora de sugerir códigos CIE que permitan identificar RAM.

Uno de los métodos para identificar casos de reacciones adversas a medicamentos (RAM) es el uso de códigos diagnósticos CIE 10. No obstante, hay muchos códigos que podrían estar refiriéndose a una RAM (distintos autores han identificado más de 800) que tienen muy distinta eficacia a la hora de identificar una RAM (Valor Predictivo Positivo, VPP).

Además, la relevancia de las RAMs identificadas por cada código también debe ser considerada.

Finalmente, las preferencias locales a la hora de codificar pueden hacer que la utilidad de un código CIE varíe enormemente de un lugar a otro.

A las fuentes tradicionales para investigar cuáles son los códigos que más utilidad podrían tener en nuestro medio, se ha sumado la información que puede proporcionar la Inteligencia Artificial (IA).

Por ello, decidimos poner a prueba la capacidad de esta para ayudarnos a identificar códigos.

Para ello se utilizaron las siguientes IA:

IA

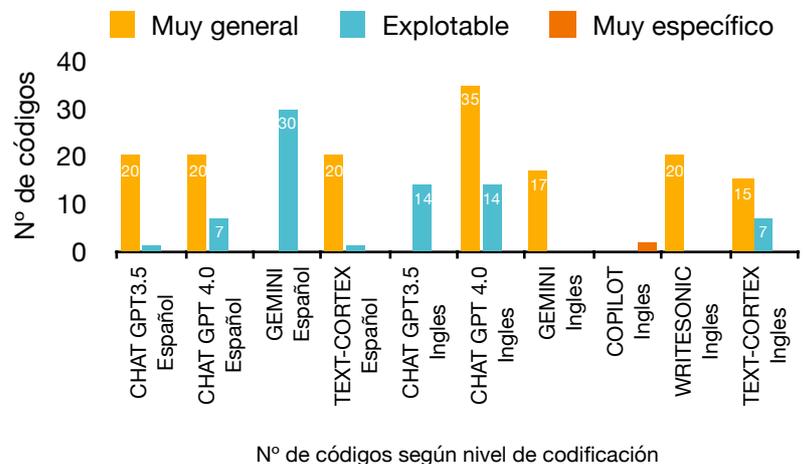
- Chat GPT 3.5
- Chat GPT 4.0
- Gemini
- Text Cotex
- HIX
- Copilot
- Writesonic

A todas ellas se les planteó, en español y en inglés, que proporcionaran códigos CIE que se relacionaban con RAM.

Las IAs consultadas ofrecieron listas de códigos diferentes entre ellas y respecto a sí mismas, según el idioma. En total devolvieron 95 códigos diferentes.

Sin embargo, el 43% de los códigos proporcionados resultaban demasiado inespecíficos o bien extremadamente específicos, y no resultaban operativos para realizar una búsqueda eficiente de RAMs.

Solo 56 presentaban un nivel de codificación que podría hacerlos útiles en una búsqueda de cualquier tipo de RAM relacionada con cualquier medicamento (Nivel 4 de codificación).



Estos códigos se compararon retrospectivamente con los que se usaban rutinariamente en el Servicio de Farmacología Clínica del HUC, constatando que únicamente 10 de estos códigos habían sido usados.

Hay que considerar las razones para no haber utilizado los otros 46 códigos:

- Uso no habitual del código por la unidad de codificación del HUC.

NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS



922 677 281



farmacovigilancia@gscanarias.com



www.farmacovigilanciacanarias.org

- El descriptivo del código no resultaba interesante para los investigadores.

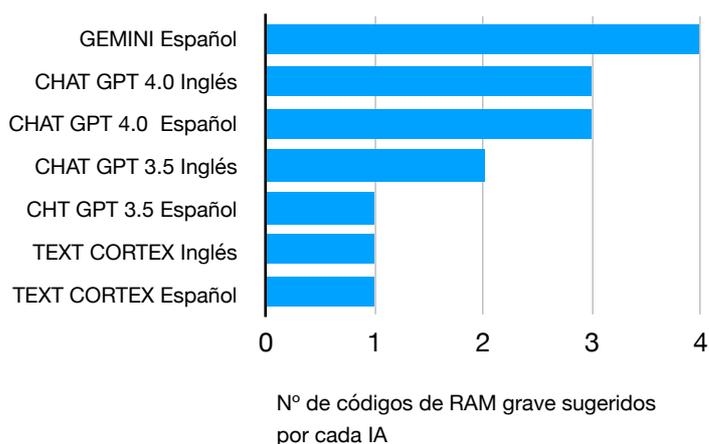
De los 10 códigos que pudieron ser retrospectivamente evaluados, solo 4 habían sido útiles para identificar alguna RAM grave.

	Nº de casos	Nº de casos de RAM graves	VPP
T88.7	12	6	0,5
L27.0	17	5	0,3
G21.1	10	5	0,5
T88.6	1	1	1,0

Tabla 2. Descriptivo de los códigos

T88.7	Efecto adverso no especificado de fármaco o medicamento
L27.0	Erupción cutánea generalizada debida a drogas y medicamentos ingeridos
G21.1	Parkinsonismo secundario inducido por otros fármacos
T88.6	Reacción anafiláctica por (debida a) efecto adverso de fármaco o medicamento correcto adecuadamente administrado

De todas las IA consultadas solo GEMINI en español fue capaz de sugerir los 4 códigos.



Excepto el G21.1, los otros 3 códigos de la tabla 2 fueron sugeridos por mas de una de las diferentes IA (el T88.7 hasta por 6 y por 4 el L27.0 y el T88.6).

Conclusiones:

- Actualmente la IA en global, SIN entrenar y sin tener en cuenta el tipo de codificación local, es una herramienta limitada para detección de RAM graves.
- Existe una importante diferencia entre IAs e incluso dentro de una misma IA según el Idioma utilizado, respecto a la utilidad de los códigos aportados para detección de RAM graves.
- No obstante, entre los códigos sugeridos hay algunos con un alto VPP que deberían ser incluidos entre los códigos a buscar de forma habitual.

Estimular la notificación hospitalaria: Incentivación.

Efecto de la inclusión entre los objetivos incentivables de los servicios asistenciales hospitalarios de la notificación espontánea.

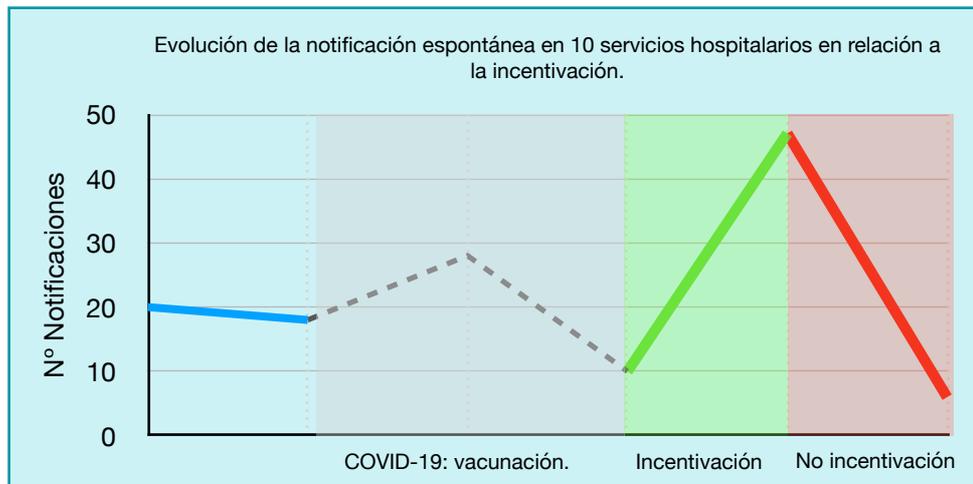
La notificación desde los profesionales sanitarios es básica para mantener el funcionamiento óptimo de cualquier sistema de Farmacovigilancia. Por ello el X seminario del SEFV tuvo como tema central la discusión sobre las diferentes acciones que podían influir positivamente en la notificación.

En este foro se planteó la imbricación de la farmacovigilancia con la seguridad del paciente. Así en el marco de la relevancia que esta tiene para las diferentes instituciones sanitarias, se puede ligar la notificación a los objetivos de los profesionales sanitarios. De esta forma se incentiva la notificación.

En el HUC se llevó a cabo este proceso y el seguimiento realizado durante 6 meses a los 10 servicios a los que se proponía como objetivo la notificación y que mostraba una evolución muy positiva de la notificación fue expuesta en dicho seminario.

La siguiente gráfica muestra los resultados del año 2023 completo y, al haber dejado de incluirse entre los objetivos la notificación de RAM en el año 2024, puede evaluarse el

impacto que tiene la incentivación sobre la notificación espontánea.



Resulta evidente que el incluir la notificación entre los objetivos de los servicios se asocia a un relevante aumento de la misma.

RAM paradójicas

Hidradenitis supirativa por adalimumab

1. RAM paradójica.

Si bien no existe una definición de lo que es una reacción adversa paradójica en ninguna de las agencias reguladoras ni en la legislación vigente, es un término que de facto define un tipo de RAM con características distintas a las habituales: el daño consiste justamente en aquello que se pretendía tratar.

Por tanto podríamos definir una RAM paradójica como: Una RAM que consiste en el efecto opuesto al esperado, donde un medicamento origina de novo o causa un empeoramiento de alguna de las patologías para las que está indicado.

2. Metodología para evaluar señales de RAM paradójicas.

En algunos casos la falta de eficacia o la eficacia parcial e insuficiente puede ser difícil de diferenciar de las reacciones paradójicas, pues que si a un paciente se le inicia un medicamento para una enfermedad en concreto y seguidamente sus síntomas empeoran, es complicado

dilucidar si dicho empeoramiento es consecuencia de la evolución a peor de la enfermedad, de la falta de eficacia del medicamento o que éste produjo por se ese empeoramiento.

Para estar seguro de que los casos que se quieren incluir en un estudio sobre las RAM paradójicas no corresponden a una falta de eficacia, tendremos que excluir todos aquellos casos en los cuales pueda existir una duda razonable de que la enfermedad ya existía previamente (aun a riesgo de excluir aquellos en los que el medicamento haya causado un empeoramiento):

Deben excluirse del análisis aquellos en los que no se menciona que se trata de una RAM paradójica y además:

- La indicación del fármaco es la misma que la de la RAM
- Entre los antecedentes del paciente constan diagnósticos o síntomas similares a los que constituyen la RAM.

3. Un ejemplo: hidradenitis como efecto paradójico del adalimumab.

Como introducción al caso es importante reseñar que la hidradenitis no está recogida como RAM en la ficha técnica de los productos que contienen adalimumab (sí como indicación de tratamiento).

Esta conlleva un importante impacto físico-psicosocial en los pacientes por lo que debe considerarse relevante.

Tras la notificación de un caso en julio de 2024, en el que una paciente desarrolló hidradenitis después de recibir una dosis de adalimumab, al ser una RAM grave y desconocida (además de paradójica) se puso en marcha el procedimiento para evaluar esta señal.

Este caso inicial correspondía a una mujer de 46 años a la que se administra una dosis de adalimumab para el tratamiento de su artritis reumatoide, presentando 7-8 días después lesiones en axilas, pecho y costados, diagnosticadas por un dermatólogo como hidradenitis supurativa paradójica por adalimumab.

La búsqueda en FEDRA con el PT “hidradenitis” arrojó 35 casos, de los que 24 fueron excluidos tras el análisis cualitativo y otros tres no fueron considerados para los cálculos estadísticos por provenir de notificaciones de estudios.

NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Teléfono: 922 677 281- Fax: 922 677 284 - www.farmacovigilanciacanarias.org



El ROR para la desproporción de la notificación se calculó con los 8 casos restantes, resultando estadísticamente significativa dado que su intervalo no cruza el 1:

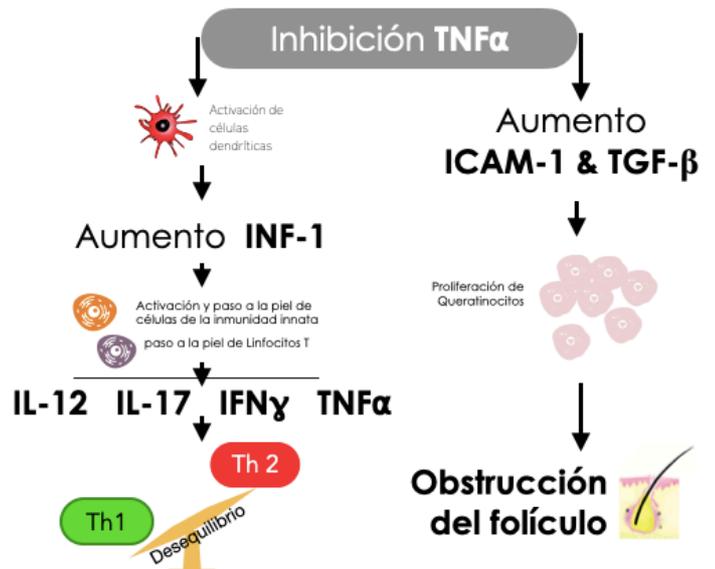
En la Base de Reacciones adversas de la OMS, VigiBase, se encontraron un total de 4.460 casos, mientras que los casos esperados eran 122.

El Componente de información (IC por sus siglas en Inglés) también era estadísticamente significativo para la desproporción:

Por otro lado hicimos búsqueda bibliográfica sistemática en Pubmed®, donde identificamos un total de 27 casos de hidradenitis en pacientes en tratamiento con adalimumab, de los cuales al menos 3 casos describen la reaparición de la hidradenitis tras la reintroducción del fármaco.

También se propuso un mecanismo de plausibilidad:

1. Desequilibrio de citoquinas (IFN α -TNF α) inducido por bloqueo del TNF- α ;
2. Paso de células inmunes activadas del compartimento extracutáneo a la piel;
3. Desequilibrio de vías inmunitarias Th1 y Th2 en la piel;
4. Aumento paradójico del ICAM-1 y TGF- β conduce a hiperproliferación de queratinocitos y obstrucción del folículo (lesión base de la hidradenitis).



Teniendo en cuenta que

- La aparición de hidradenitis “de novo” en pacientes expuestos a adalimumab está documentada.
- Existe un mecanismo fisiopatológico que explica cómo se puede producir la RAM.
- Hay datos de pacientes que han vuelto a desarrollar hidradenitis al reexponerse al fármaco.
- Existe una desproporción estadísticamente significativa de la notificación de esta asociación en las bases de datos de RAM, tanto nacional (FEDRA), como de la OMS (Vigibase).

Esta señal se presentó al Comité Técnico nº 175 del Sistema Español de Farmacovigilancia de la AEMPS (25 de septiembre de 2024), y ha sido validada en el Comité de Seguridad de la European Medicines Agency (PRAC, 22 de octubre de 2024), donde se ha determinado incluir dicha información en la Ficha Técnica de estos medicamentos.

Seguridad de los medicamentos biológicos empleados en el asma

DOI 10.3390/jcm13144192



Artículo publicado por el CAFV junto con el Servicio de Alergología del HUC

En colaboración con el Servicio de Alergología del HUC, en 2022 se identificaron varios casos de artralgias producidas por mepolizumab, generando una señal que tuvo como resultado la modificación del texto de su Ficha



Técnica para recoger esta Reacción Adversa hasta entonces desconocida.

Continuando este trabajo analizamos todas las sospechas de RAM de la Base de Datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) para medicamentos biológicos con indicación en el asma grave refractaria: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab y tezepelumab.

El objetivo de este análisis era conocer la seguridad de estos fármacos en práctica clínica habitual. Para ello, se analizaron los datos desde la introducción de cada medicamento en el mercado hasta el 22 de enero de 2024.

Resultados:

El perfil de seguridad de estos fármacos resultó diferente al recogido hasta ahora en sus FT en cuanto a al tipo de RAM que pueden relacionarse con ellos. Se identificaron RAM desconocidas con significación estadística, que deberán ser estudiadas de manera pormenorizada

atendiendo a los procedimientos de generación de señales que sigue el SEFV-H. Un ejemplo es la validación reciente por parte del Comité Técnico de las pérdidas auditivas por omalizumab.

Esta investigación subraya el papel crítico de la vigilancia post-comercialización en la mejora de la seguridad del paciente y la necesidad de que los profesionales sanitarios informen de las RAM para fomentar un sistema de farmacovigilancia sólido.

QR de acceso al artículo



Bibliografía

IA y códigos CIE 10 para identificar RAM

1. Kuklik N, Stausberg J, Jöckel KH. Adverse drug events in German hospital routine data: A validation of International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) diagnostic codes. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187510. doi:10.1371/journal.pone.0187510
2. Ascensão R, Nogueira P, Sampaio F, Henriques A, Costa A. Adverse drug reactions in hospitals: population estimates for Portugal and the ICD-9-CM to ICD-10-CM crosswalk. *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):1222. doi:10.1186/s12913-023-10225-z
3. Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res*. 2011;11(1):134. doi:10.1186/1472-6963-11-134
4. Höhl CM, Karpov A, Reddekopp L, Stausberg J. ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc*. 2014;21(3):547-557. doi:10.1136/amiajnl-2013-002116
5. Stausberg J, Hasford J. Identification of adverse drug events: the use of ICD-10 coded diagnoses in routine hospital data. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(3):23-29. doi:10.3238/arztebl.2010.0023
6. Kuklik N, Stausberg J, Amiri M, Jöckel KH. Improving drug safety in hospitals: a retrospective study on the potential of adverse drug events coded in routine data. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):555. doi:10.1186/s12913-019-4381-x
7. Cheng YF, Cheng CY, Wang SH, Lin YT, Tsai TC. Use of ICD-10-CM T codes in hospital claims data to identify adverse drug events in Taiwan. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(2):476-483. doi:10.1111/jcpt.13308

RAM paradójicas

Informe de señal hidradentis-adalimumab para la AEMPS. Disponible en la e-room del SEFV. https://etrabajo.msc.es/eRoom/Farmacovigilancia1/GRUPODELSEFVH/0_4047.



Autores: Marcelino García Sánchez-Colomer ⁽¹⁾, Eduardo Fernández Quintana ⁽¹⁾, Carlos Boada Fernández del Campo ^(1,2), Damian Fondevila Batista ⁽²⁾

1: Centro Autonómico de Farmacovigilancia de Canarias. 2: Servicio de Farmacología Clínica del HUC.