

(RE)CONOCIENDO AL CITOCROMO P450

SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ QUÉ ES EL CYP450
- ▶ SUSTRATOS, INHIBIDORES E INDUCTORES ENZIMÁTICOS
- ▶ POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y EL CYP450
- ▶ OTROS FACTORES QUE INFLUYEN EN EL METABOLISMO VÍA CYP450
- ▶ CUESTIONES A TENER EN CUENTA CUANDO SE UTILIZAN FÁRMACOS CON POTENCIAL DE INTERACCIÓN VÍA CYP450
- ▶ RECURSOS PARA CONSULTAR LAS INTERACCIONES DE MEDICAMENTOS
- ▶ 7 PRINCIPIOS PARA EL MANEJO DE LAS INTERACCIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA
- ▶ IDEAS CLAVE

INTRODUCCIÓN

Cuando se prescribe un fármaco asociado a otros principios activos, puede generarse un riesgo de interacción farmacológica, que puede ser clínicamente relevante o no, en función de si la acción sobre los otros fármacos o sobre la propia clínica del paciente genera un efecto objetivable¹. En ocasiones, las interacciones pueden ser buscadas para producir efectos sinérgicos entre fármacos (asociaciones de antirretrovirales, por ejemplo), pero en su mayoría se producen de manera no intencionada o no deseada^{1,2}.

Es importante que el clínico conozca las interacciones más relevantes, porque son la causa del 10-20% de reacciones adversas a medicamentos que requieren hospitalización, y muchas de ellas son evitables³.

La probabilidad de que se desencadene una interacción farmacológica clínicamente relevante dependerá de diversos factores; sobre todo, los que hacen referencia a las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas asociadas a los principios activos implicados.

Las interacciones farmacodinámicas son debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el efecto de otro en los receptores u órganos en los que actúa. Son relativamente previsibles, ya que se relacionan con los principales efectos de los medicamentos (terapéuticos y adversos) y suelen ser comunes a todos los fármacos de un mismo grupo terapéutico o a los que tienen una estructura química parecida. Algunos ejemplos podrían ser: el síndrome serotoninérgico que puede ocurrir al combinar tramadol con un ISRS, el aumento del riesgo hemorrágico cuando se combinan medicamentos con acciones diferentes pero aditivas sobre la coagulación, la potenciación de los efectos adversos musculares de estatinas y fibratos, el antagonismo del efecto de AINE y antihipertensivos sobre la presión arterial, etc.¹⁻³.

Las interacciones farmacocinéticas se producen cuando un medicamento altera el recorrido de otro en el organismo, es decir, interfiere en alguno de los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (de manera abreviada: LADME). Dichas interacciones dependen principalmente de las características físico-químicas de cada sustancia y no se pueden generalizar dentro de un mismo grupo terapéutico. También dependen de las características del paciente (edad, peso, función hepática y renal, factores genéticos...) lo que hace que unos pacientes sean más susceptibles que otros a las interacciones farmacocinéticas¹⁻³.

Dentro de este tipo de interacciones, destacan aquellas que se producen por la interferencia en el metabolismo de los fármacos, donde juega un papel principal el sistema del citocromo P450 (CYP450). Son varios los fármacos que han sido retirados del mercado debido a interacciones clínicamente significativas relacionadas con este mecanismo, haciendo que su balance beneficio-riesgo fuera negativo; por ejemplo, los antihistamínicos terfenadina y astemizol o el procinético cisaprida fueron retirados porque la inhibición de su metabolismo a través del CYP450 aumentaba el riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves^{4,5}.

El objetivo de este boletín es realizar un breve repaso sobre las características de las interacciones dependientes del CYP450 y señalar aquellas que son más relevantes por frecuencia o gravedad en el ámbito de la Atención Primaria.

QUÉ ES EL CYP450

El hígado es el responsable del metabolismo y excreción de la mayoría de fármacos y tóxicos que se introducen en el organismo. La mayor parte de los medicamentos que se administran por vía oral son lipofílicos e insolubles en agua y para ser excretados más fácilmente por vía biliar o por filtración renal se transforman en hidrofílicos por medio del metabolismo hepático. Esta biotransformación se realiza predominantemente a través de las llamadas reacciones de fase I y de fase II^{1,4,6}.

- Fase I: conversión en metabolitos más hidrosolubles a través de reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis. Las principales responsables de las reacciones de esta fase son las enzimas del CYP450.
- Fase II: muchos fármacos y sus metabolitos activos sufren una segunda biotransformación en la que se conjugan con ligandos altamente polares para poder ser más fácilmente excretados en orina o heces (glucuronidación, metilación, etc.).

El CYP450 es un sistema complejo de isoenzimas que se encuentran principalmente en el hígado y el intestino y en menor cantidad en otros órganos (cerebro, riñones, pulmones y piel)^{1,2,4}. Su papel principal es metabolizar y sintetizar compuestos endógenos como los esteroides, neuropéptidos o prostaglandinas, pero

también desintoxicar al organismo de los compuestos químicos ingeridos (contenidos en los alimentos, el ambiente o los medicamentos)¹.

Su nombre se deriva de que las enzimas se encuentran ligadas a las membranas de las células y contienen un pigmento hemo que absorbe la luz a una longitud de onda de 450 nm cuando se expone al monóxido de carbono (cito=célula, cromo=color, P=pigmento)^{4,5}.

Las distintas enzimas que forman parte del CYP450 se clasifican en función de su similitud en la secuencia de aminoácidos. Se nombran con las siglas CYP seguidas de un número que indica la familia (p. ej. CYP2), una letra que designa la subfamilia (p.ej. CYP2D) y otro número que identifica la isoenzima individual (p.ej. CYP2D6)⁶.

El metabolismo hepático de los fármacos y toxinas exógenas se realiza principalmente por las familias CYP1, CYP2 y CYP3 con una contribución más pequeña de CYP4, estando 5 isoenzimas implicadas en el metabolismo del 90% de los fármacos (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP1A2). La más importante es CYP3A4, ya que representa el 60% de todos los citocromos hepáticos y es responsable de la biotransformación del 46% de los fármacos usados habitualmente^{2,5,6}.

SUSTRATOS, INHIBIDORES E INDUCTORES ENZIMÁTICOS

Los **sustratos** son los fármacos u otras sustancias que son metabolizados por las enzimas del CYP450, incluyendo:

- Sustancias farmacológicamente activas que deben metabolizarse a una forma inactiva para su excreción.
- Profármacos que requieren ser metabolizados para convertirse en sustancias activas⁴.

Los fármacos que causan interacciones metabólicas con el CYP450 pueden comportarse como inhibidores o como inductores enzimáticos.

Los **inhibidores** bloquean la actividad metabólica de una o más enzimas del CYP450. Generalmente son específicos de una sola isoenzima. El efecto inhibitor se traduce de la siguiente forma⁴:

- Si el efecto se produce sobre un fármaco activo que requiere biotransformación para ser excretado, se disminuirá su aclaramiento, con la consiguiente potenciación del efecto, que puede alcanzar niveles tóxicos.
- En el caso de los profármacos, la inhibición de su metabolismo producirá menor concentración del metabolito activo y por tanto una reducción de su efecto.

El mayor o menor efecto de un inhibidor enzimático dependerá de factores como la dosis del inhibidor y de su capacidad para unirse a la enzima (p. ej. sertralina se considera un inhibidor leve del CYP2D6 a dosis de 50 mg, pero si la dosis se incrementa a 200 mg se convierte en inhibidor potente). El efecto inhibitor normalmente se produce de forma rápida (inmediatamente o en 2-3 días)^{4,5,7}.

Los **inductores** enzimáticos incrementan la actividad del CYP450 mediante el aumento de la síntesis de las enzimas implicadas. Generalmente, los inductores enzimáticos no son específicos de una isoenzima, y activan numerosos sistemas enzimáticos². El efecto inductor se manifiesta de la siguiente forma⁴:

- En el caso de sustancias farmacológicamente activas, se acelera su metabolismo, con la consiguiente reducción del efecto terapéutico o incluso fracaso del tratamiento.
- En el caso de los profármacos, aumenta la concentración del metabolito activo y por tanto se potencia su efecto terapéutico o sus efectos adversos⁴.

Debido al tiempo necesario para la síntesis de las enzimas, el efecto del inductor no es inmediato y requiere un tiempo (desde unos días hasta 2-3 semanas) dependiendo de la vida media del fármaco inductor, su dosis y la tasa de recambio de la enzima^{4,5,7}. Esto se traduce en que las interacciones por inducción enzimática pueden retrasarse en su aparición y también en su resolución, una vez detectadas⁷ (p.ej. el descenso en la concentración de un fármaco metabolizado por el CYP2C9 puede ocurrir desde 24 h después de la administración de rifampicina, un inductor con vida media corta, hasta una semana después de administrar fenobarbital, un inductor de vida media muy larga)^{4,5}.

El efecto inhibitor o inductor enzimático no necesariamente se produce por una interacción entre dos medicamentos administrados simultáneamente, sino que un fármaco puede ser metabolizado por la misma enzima CYP450 de la que es inhibidor o inductor^{4,5}. Un ejemplo es la carbamazepina, un potente "autoinductor" enzimático, que se debe pautar iniciando con dosis bajas, e incrementarlas semanalmente, debido al descenso gradual de su vida media^{4,5}.

POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y EL CYP450

Las isoenzimas del CYP450 están codificadas por unos genes específicos. Los polimorfismos son variantes génicas que son responsables de que algunos individuos tengan actividad disminuida, nula o, por el contrario, excesiva de ciertas isoenzimas, lo que altera su capacidad para metabolizar los fármacos que son sustratos de las mismas. Así, en función de su fenotipo y por tanto de su capacidad para biotransformar sustratos, se pueden encontrar metabolizadores lentos (o deficientes), intermedios, rápidos o ultrarrápidos, lo que explica en parte la variabilidad en la respuesta farmacológica o la diferente susceptibilidad a los medicamentos y sus efectos adversos¹.

El fenotipo está asociado con las diferencias étnicas; por ejemplo, el 5-10% de las personas de raza caucásica y el 2-7% de las de raza negra son metabolizadores lentos de fármacos dependientes del CYP2D6. Asimismo, un 20% de los asiáticos son metabolizadores lentos de fármacos dependientes del CYP2C19, que metaboliza entre otros la fenitoína, el fenobarbital o el omeprazol^{1,4}.

El mejor ejemplo de una isoenzima que está sujeta a polimorfismos es CYP2D6, responsable del metabolismo del 15-25% de los medicamentos usados en la clínica, incluyendo muchos betabloqueantes, antidepresivos o tamoxifeno, y de la transformación a metabolitos activos de tramadol y codeína⁴.

Los tests farmacogenéticos para guiar la selección de fármacos son ya una realidad para algunos medicamentos, como los utilizados en oncología o los antirretrovirales, pero en el campo de los polimorfismos del CYP450 su empleo aún no está tan extendido. Se están realizando múltiples estudios para evidenciar su coste-efectividad y que el uso de dichos tests farmacogenéticos (de forma predictiva o retrospectiva) se traduce en beneficio clínico, al identificar pacientes no respondedores o prevenir reacciones adversas⁵.

OTROS FACTORES QUE INFLUYEN EN EL METABOLISMO VÍA CYP450

Además del polimorfismo genético y las interacciones medicamentosas, existen otros factores que pueden alterar la actividad metabólica del CYP450, entre los que destacan:

- Alcohol y alimentos: la ingesta crónica de alcohol incrementa la actividad del CYP2E1 y CYP4A. Entre los alimentos, las coles de Bruselas, el repollo, el brócoli o las carnes a la brasa son inductores del CYP1A2; por el contrario, el zumo de pomelo es inhibidor del CYP3A, e interacciona p.ej. con agentes inmunosupresores como la ciclosporina o el tacrolimus⁶.
- Factores relacionados con el paciente: la actividad del CYP450 disminuye con la edad y puede variar según el sexo (las mujeres presentan mayor expresión del CYP3A4)⁶. Por otro lado, enfermedades como la cirrosis hepática pueden disminuir la cantidad de enzimas metabolizadoras (p.ej. CYP1A2). Asimismo, algunas enfermedades inflamatorias también pueden disminuir la actividad del CYP450, habiendo evidencias preliminares de que la administración de anticuerpos monoclonales para tratar estos procesos (p.ej. en la artritis reumatoide) podría afectar a la regulación del CYP450 y, por lo tanto, tener impacto en las interacciones medicamentosas^{4,7}.
- Glicoproteína-P: se trata de una proteína transportadora que promueve el transporte de sustancias (incluidos los fármacos) a través de las membranas celulares, expulsando las sustancias del interior de las células al exterior. La glicoproteína-P, especialmente en el intestino, actúa de forma coordinada con el CYP3A4, y aunque el mecanismo de la interrelación todavía no es bien conocido, podría influir en el grado de metabolización de los sustratos del CYP3A4 en función de si los fármacos implicados inhiben o inducen asimismo la glicoproteína-P⁷.

CUESTIONES A TENER EN CUENTA CUANDO SE UTILIZAN FÁRMACOS CON POTENCIAL DE INTERACCIÓN VÍA CYP450

Los efectos adversos provocados por interacciones farmacológicas dependientes del CYP450, son difíciles de predecir³. Para ayudar a prevenirlos, es importante saber que ocurren más frecuentemente^{4,5}:

- Cuando afectan a fármacos de estrecho margen terapéutico (ver ejemplos en tabla 1)
- Cuando el metabolismo del fármaco depende de una única enzima (p.ej. metoprolol o simvastatina)

Es virtualmente imposible para el clínico saber todos los fármacos capaces de provocar las interacciones mediadas por el CYP450; sin embargo, las interacciones más importantes se deben solo a un grupo relativamente reducido de ellos, que conviene conocer (ver tabla 2).

Un principio básico de prescripción prudente es la utilización de un número limitado de medicamentos (favoritos o vademecum personal) para las patologías que se manejan en la práctica clínica cotidiana, lo

que permitirá tener un mejor conocimiento de estos medicamentos, incluyendo sus aspectos de seguridad, como las interacciones y efectos adversos más relevantes. Este uso "prudente" es más efectivo para prevenir y manejar las interacciones que confiar solamente en los sistemas de ayuda a la prescripción^{2,3}.

Tabla 1. **Ejemplos de fármacos con estrecho margen terapéutico que se metabolizan a través del CYP450³ (listado no exhaustivo)**

Grupo farmacológico	Ejemplo
Antiarrítmicos	flecainida
Anticoagulantes	acenocumarol, warfarina
Antiepilépticos	carbamazepina, fenitoína
Inmunosupresores	ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus
Otros	teofilina

RECURSOS PARA CONSULTAR LAS INTERACCIONES DE MEDICAMENTOS

Como fuentes de información para consultar las interacciones farmacológicas, podemos destacar las siguientes, aunque hay que tener en cuenta que hay cierta variabilidad en la información, incluyendo aquella sobre la gravedad de una determinada interacción, dependiendo de la fuente consultada^{1,3}:

- Las fichas técnicas de los medicamentos, que incluyen una descripción detallada de las interacciones más relevantes y su mecanismo, así como recomendaciones de ajuste de dosis, si fuera necesario. Las Agencias Reguladoras de medicamentos europea y americana (EMA y FDA) exigen para cada nuevo fármaco comercializado una evaluación de su grado de metabolización a través del CYP450 y su potencial para actuar como inhibidor o inductor^{4,5,8}.
- El sistema de ayuda a la prescripción de Presbide dispone de una alerta que informa al clínico de posibles interacciones graves y que suponen una contraindicación entre dos principios activos prescritos a través de este sistema. Estas interacciones pueden consultarse para toda la medicación que el paciente tiene prescrita en Presbide mediante el botón "adecuación".
- Existen recursos electrónicos accesibles para los profesionales de Osakidetza desde los que se pueden hacer consultas concretas sobre interacciones (en inglés):
 - [Lexicomp® Drug Interactions](#), de UpToDate
 - [Micromedex®](#), interacciones de fármacos

7 PRINCIPIOS PARA EL MANEJO DE LAS INTERACCIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA (adaptado de 2)

1. Las consecuencias de una interacción medicamentosa están relacionadas con el efecto clínico (terapéutico o adverso) de los medicamentos implicados.
2. Los efectos clínicos de una interacción se manifiestan no sólo al añadir un medicamento sino también al retirarlo.
3. Para prevenir las consecuencias graves de las interacciones es mejor evitar las asociaciones de riesgo.
4. Algunas asociaciones con riesgo de interacción son aceptables siempre que se puedan gestionar sus consecuencias clínicas y los posibles beneficios superen a los riesgos.
5. No todos los pacientes tienen el mismo riesgo (edad, comorbilidades, factores genéticos, circunstancias del paciente).
6. El periodo de riesgo puede tener mayor o menor duración según el mecanismo de la interacción.
7. Es necesario informar a los pacientes para que reconozcan las posibles interacciones y efectos adversos de los fármacos.

Tabla 2*. Principales fármacos responsables de interacciones a través del CYP450^{2,9-11}

Enzima	Inhibidores (en negrita, inhibidores potentes)	Inductores
CYP1A2	amiodarona, ciprofloxacino , etinilestradiol, fluvoxamina , norfloxacino, ofloxacino, vemurefanib	carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina, ritonavir, teriflunomida, tabaco
CYP2C9	amiodarona, ceritinib, fluconazol , metronidazol, miconazol, trimetoprim/sulfametoxazol, voriconazol	carbamazepina, dabrafenib, enzalutamida, fenitoína, fenobarbital, rifampicina
CYP2C19	eslicarbazepina, esomeprazol, estiripentol, fluconazol , fluoxetina, fluvoxamina , moclobemida, omeprazol, oxcarbazepina, ticlopidina , voriconazol	carbamazepina, dabrafenib, enzalutamida, fenitoína, fenobarbital, lopinavir/ritonavir, rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i> (hierba de San Juan)
CYP2D6	abiraterona, amiodarona, asenapina, bupropion , celecoxib, cinacalcet, citalopram, clobazam, cobicistat, darunavir, dronedarona, duloxetina, escitalopram, fluoxetina , haloperidol, imatinib, mirabegrón, paroxetina , propafenona, quinidina , ranolazina, ritonavir, sertralina, terbinafina	NO TIENE INDUCTORES
CYP3A	Macrólidos (claritromicina, eritromicina) Antifúngicos azólicos (fluconazol, itraconazol , ketoconazol, miconazol, posaconazol, voriconazol) Inhibidores de la proteasa (darunavir, lopinavir, ritonavir...) zum de pomelo amiodarona, bicalutamida, ceritinib, ciclosporina, cobicistat, crizotinib, danazol, diltiazem, dronedarona, fluvoxamina, idelalisib, imatinib, nilotinib, verapamilo	bexaroteno, bosentan, carbamazepina, dabrafenib, efavirenz, enzalutamida, eslicarbazepina, fenitoína, fenobarbital, modafinilo, oxcarbazepina, primidona, rifampicina, rifabutina, <i>Hypericum perforatum</i> (hierba de San Juan)

* Lista no exhaustiva. Se han seleccionado aquellos principios activos en los que coinciden la mayoría de fuentes consultadas incluyendo las fichas técnicas de cada producto.

 Tabla 3. Ejemplos de interacciones comunes^{4,5}

Enzima	Inhibidores o inductores	Sustratos	Efecto clínico posible
CYP2C9	amiodarona, metronidazol (inhibidores)	warfarina/ acenocumarol	Riesgo aumentado de sangrado por aumento de nivel de warfarina/acenocumarol
CYP2C19	omeprazol, esomeprazol (inhibidores)	clopidogrel	Posible aumento del riesgo de evento cardiovascular por disminución del metabolito activo y pérdida de eficacia
CYP2D6	fluoxetina, paroxetina (inhibidores)	risperidona	Aumento del riesgo de efectos extrapiramidales con risperidona
		tramadol	Disminución de efecto de tramadol por disminución del metabolito activo
	terbinafina (inhibidor)	tamoxifeno	Posible disminución de la eficacia del tamoxifeno y recurrencia de cáncer mama
		amitriptilina	Boca seca, mareos y toxicidad cardiaca por aumento de niveles plasmáticos de amitriptilina y nortriptilina
CYP3A4	carbamazepina, fenitoína, fenobarbital (inductores)	Anticonceptivos orales con etinilestradiol	Embarazo no planeado por disminución de niveles de estradiol
	claritromicina, eritromicina (inhibidores)	simvastatina lovastatina,	Miopatía o rabdomiolisis por aumento de niveles de estatinas
		verapamilo	Hipotensión y prolongación del intervalo QT por aumento de los niveles de verapamilo
	diltiazem, verapamilo (inhibidores)	prednisona	Inmunosupresión debida al aumento de los niveles de prednisona
	Zumo de pomelo (inhibidor)	simvastatina lovastatina	Miopatía o rabdomiolisis por aumento de niveles de estatinas

IDEAS CLAVE

- El CYP450 es el principal responsable de las interacciones farmacocinéticas relacionadas con el metabolismo de los medicamentos.
- El polimorfismo genético puede explicar la variabilidad en la respuesta a los fármacos metabolizados por el CYP450 y sus efectos adversos e interacciones.
- Los efectos adversos provocados por interacciones del CYP450 son difíciles de predecir y es importante conocer los principales fármacos responsables de estas interacciones.
- El potencial daño derivado de las interacciones se puede reducir utilizando un vademecum personal (utilizar pocos medicamentos y conocerlos bien).
- Los clínicos deben considerar la posibilidad de una interacción farmacológica cuando un paciente experimenta un fallo terapéutico o un efecto adverso inesperado.

AGRADECIMIENTO

El tema elegido en este número pretende ser un homenaje a nuestro compañero Joserra (José Ramón Aguirrezabala), que ha sido miembro del Comité de Redacción del boletín INFAC prácticamente desde sus inicios, y se despide a partir de este boletín para disfrutar de su merecida jubilación.

Desde estas líneas queremos agradecerle el trabajo y el tiempo que ha dedicado generosamente al INFAC durante todos estos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª Ed-Dic 2013. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/interacc2014/InteraccionesFarmacologicas_pr.pdf
2. Prescrire Rédaction. Suppl. Interactions médicamenteuses. Rev Prescrire.2019.
3. Drug interactions: principles and practice. Aust Prescriber.2012;35:85-8. Disponible en: <https://www.nps.org.au/assets/7c4752cbf-6bab093-392c5891fb31-ce2e865618c64490faac8e3b681c8ab9be0291ffed56fc0acca44fbc770.pdf>
4. Cytochrome P450 drug metabolism. Dynamed. Disponible en: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T918962>
5. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. Am Fam Physician.2007;76:391-6. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2007/0801/p391.pdf>
6. Larson AM. Drugs and the liver: metabolism and mechanisms of injury. UpToDate 2019. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/drugs-and-the-liver-metabolism-and-mechanisms-of-injury?source=history_widget
7. Is there more to learn about cytochrome P450 enzymes? DTB.2014;52:57-60.
8. European Medicines Agency, 2012. Guideline on the investigation of drug interactions. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions_en.pdf
9. Lexicomp® Drug Interactions. Wolters Kluwer Health, Clinical Drug Information, Inc. Inc. Riverwoods, IL. Disponible en: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist.
10. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and p-glycoprotein (online only). Med Lett Drugs Ther. 2019. Disponible en: www.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf
11. Fichas técnicas de medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de información online de medicamentos-CI-MA. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm>

Fecha de revisión bibliográfica: julio 2019

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la **promoción del uso racional del medicamento** para obtener un mejor estado de salud de la población».


Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>

 Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

