



# MEMORIA DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

2010



## INDICE

	<b>Pág.</b>
Introducción .....	1
Gasto de funcionamiento de la Unidad .....	8
Comité Técnico de la Red Vasca de Farmacovigilancia .....	9
Boletines de Farmacovigilancia .....	9
Reuniones de Coordinación de Centros. Comité Técnico .....	10
Curso de Farmacovigilancia .....	11
Monitorización de reacciones adversas en el Hospital de Galdakao- Usansolo.....	12
Otras actividades .....	13
Informe de Resultados .....	13
1. Señales del Programa de Notificación .....	13
2. Resultados del Programa de Notificación .....	14
Distribución por territorios .....	15
Tarjetas Amarillas .....	16
Descripción de las notificaciones .....	20
Notificaciones con medicamentos recientemente comercializados .	27
3. Producción Científica .....	28



## INDICE

	<b>Pág.</b>
4. Consultas telefónicas .....	30
Anexos .....	31

**ANEXO I** - Boletín de Tarjeta Amarilla nº 28  
- Boletín especial Iomeron®  
- Boletín de Tarjeta Amarilla nº 29

**ANEXO II** - Artículos en revistas

**Garcia M**, Saracho R, Jaio N, Vrotsou K, **Aguirre C**.  
Inadequate drug prescription and the rise in drug-induced  
acute tubulointerstitial nephritis incidence” NDT Plus 2010; 3:  
555–557.

**ANEXO III** Presencia relevante en Congresos

**Aguirre C**. Mesa redonda 1: Nuevas propuestas legislativas.  
Una oportunidad para conocer y debatir el futuro de la  
farmacovigilancia en Europa. Ponencia “El papel de los  
centros de farmacovigilancia en la nueva norma europea. X  
Jornadas de Farmacovigilancia. Valladolid. 30 de setiembre y  
1 de octubre de 2010.



## ANEXO IV - Comunicaciones a Congresos

**García M, Aguirre C.** Intervención educativa para mejorar la notificación de reacciones adversas a medicamentos. X Jornadas de Farmacovigilancia. Valladolid. 2010. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 61.

**Aguirre C, García M.** Incidencia de reacciones adversas agudas al contraste radiológico iomeprol. X Jornadas de Farmacovigilancia. Valladolid. 2010. Comunicación – póster. Libro de Resúmenes, pag. 108.

Salado I, **Aguirre C**, Figueiras A, Ibáñez L, Durán M, Ramos R, Orbañanos L, Carvajal A. Influencia de algunos polimorfismos genéticos en la hemorragia digestiva. Jornadas de Farmacovigilancia. Valladolid. 2010. Comunicación – póster. Libro de Resúmenes, pag. 132.

**Aguirre C**, de Pancorbo MM, **Ruiz B**, Ibáñez L, Carvajal A, Figueiras A. Alelos nulos CYP2D6 en la península ibérica y su relación con el gradiente pobres metabolizadores en Europa. IV Congreso de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica. Pamplona. 2 y 3 de setiembre de 2010. Comunicación oral. Libro de Resúmenes.

Ibarra García E, Mora Atorrasagasti O, Ardanza Aramburu E, Ibarra Barrueta O, **García García M, Aguirre Gómez C.** Implicación del servicio de farmacia en la notificación de reacciones adversas a medicamentos. 55º Congreso Nacional de la SEFH. Madrid. 19 al 22 de octubre del 2010. Comunicación – póster. Libro de Resúmenes, pag 411.



López de Torre Querejazu A, De Juan Arroyo A, Santos Ibañez A, **Aguirre Gómez C, García García M**, Ibarra García E. Tolerabilidad de azacitidina por vía subcutánea. 55º Congreso Nacional de la SEFH. Madrid. 19 al 22 de octubre del 2010. Comunicación – póster. Libro de Resúmenes, pag. 436.

**ANEXO V** - Cuadro de Mando Integral del Departamento de Sanidad y Consumo. Líneas estratégicas vinculadas a la Unidad de Farmacovigilancia. Cumplimiento de objetivos.

## UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

### INTRODUCCION

Se describe en esta memoria la actividad y resultados principales de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco durante el año 2010.

A modo de resumen se destaca lo siguiente:

1º Número de notificaciones. Ha continuado en el año 2010 el incremento en el número de notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos recibidas mediante tarjetas amarillas, 793, frente a 713, en 2009 (excluidas las 410 de la vacuna pandémica) y 707 en 2008, véase la figura 1. Además, se han procesado 282 notificaciones de la industria farmacéutica (la industria remite seguimientos de un mismo caso, varios laboratorios titulares pueden notificar un mismo caso y la información puede provenir de más de una vía), por ello, la cifra de notificaciones registradas es de 131. Finalmente, mediante monitorización de los informes de alta hospitalaria del Hospital de Galdakao-Usansolo se han recogido 31 notificaciones. La cifra de notificaciones recibidas y cargadas en la base de datos ha sido de **943** (se restan 12 notificaciones enviadas doblemente, tarjeta amarilla e industria).

Es subrayable que la Unidad de Farmacovigilancia es uno de los pocos Centros del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) que ha cerrado el año (a 14/01/2011) cargando en la base de datos FEDRA todas las notificaciones recibidas entre el 1 y el 31 de diciembre de 2010.

2º Eficiencia. De los datos de la figura 1, unido al incremento histórico en el nº de campos (datos) a incorporar de cada notificación en la base de datos y a la contracción de la infraestructura básica de la plantilla de la Unidad (dos adjuntos y un auxiliar administrativo -50% horario-), cuando hasta 1997 había además un Director y la administrativa tenía asignado el 100% del horario, y hasta 2003 persistió la figura del Director del Centro, permiten concluir en el importante aumento de la eficiencia de la Unidad.

Este incremento en la eficiencia ha sido posible al priorizar ésta, en detrimento de otras actividades de farmacovigilancia, asignadas a la Unidad en el Decreto 239/2002, que regula el sistema de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca (BOPV nº 204, 25 de octubre 2002), como son las de revisión periódica de la información recogida y las de investigación, para las que se dispone de escaso tiempo.

Esta progresiva pérdida de capacidad para revisar los datos recibidos resulta alarmante. El objetivo de la farmacovigilancia no es recoger información sino detectar riesgos. Si la presión constante de información a procesar termina impidiendo su análisis, se habrá perdido la finalidad primordial de la farmacovigilancia.

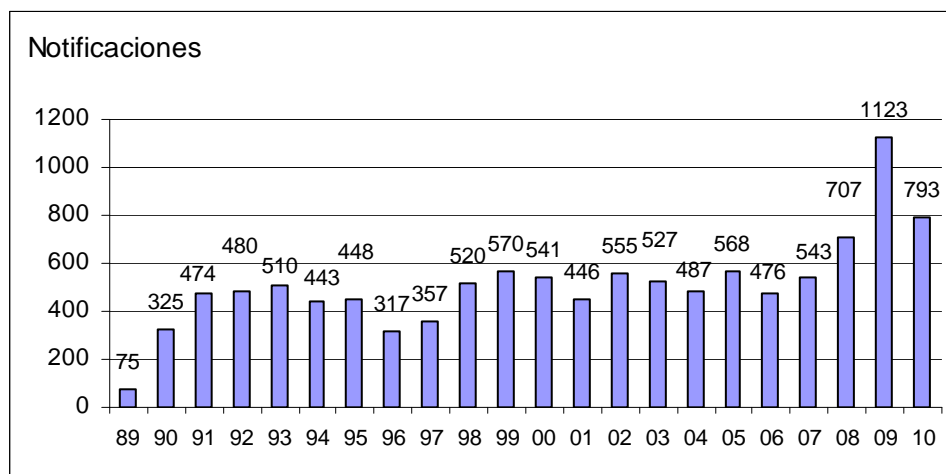


Figura 1. Evolución del número de tarjetas amarillas por año.

2º Notificadores nuevos. La incorporación de nuevos notificadores es indicativa de la extensión del Programa de Farmacovigilancia, ya que supone que profesionales que hasta entonces no han notificado lo hacen por primera vez y es de suponer que continuarán haciéndolo. En el año 2010 ha habido 154 nuevos notificadores, 112 médicos, 22 farmacéuticos y 20 DUE (pag. 18).

3º Notificación de la asistencia especializada (Comunicación de reacciones adversas graves y/o desconocidas). El año 2008, con la finalidad de mejorar la infranotificación procedente de hospitales de la red pública, se introdujo en los Contratos Programa del



Departamento de Sanidad con las Organizaciones de Servicios de Asistencia Especializada de Osakidetza, los indicadores de notificación de efectos adversos graves y de efectos adversos desconocidos, de forma similar a como se venía aplicando desde hacía años en la asistencia primaria, y cuyo cumplimiento reporta una puntuación en dicho Contrato. Las cifras establecidas para el cumplimiento de los indicadores son las mismas que en su día se aprobaron para la Asistencia Primaria, 30 notificaciones de efectos adversos graves por mil médicos y año y/o 30 notificaciones de efectos no descritos. La Unidad de Farmacovigilancia ha enviado **trimestralmente** a las Inspecciones de Farmacia de cada Dirección Territorial de Sanidad, para que éstas los transmitan a las Direcciones de los Hospitales y otras Organizaciones de Servicios de Osakidetza, los datos de notificación y cumplimiento de dichos indicadores.

En la Asistencia Primaria en el año 2010 la media del indicador efectos graves comunicados en el conjunto de las Comarcas ha sido de 10,8 notificaciones graves-año. En cuanto al indicador de efectos no descritos la media ha sido de 5,8. En la tabla 1 puede verse la situación de ambos indicadores en primaria en 2010.

Tabla 1. Indicadores de notificación de reacciones adversas graves o desconocidas desde las Comarcas de Asistencia Primaria (1/10/2009-30/09/2010).

	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
<b>ATENCION PRIMARIA</b>			
<b>COMARCA ARABA</b>	10	7	≥ 7
<b>COMARCA BILBAO</b>	16	5	≥ 9
<b>COMARCA INTERIOR</b>	12	7	≥ 9
<b>COMARCA URIBE</b>	6	3	≥ 6
<b>COMARCA EZKERRALDEA-ENKARTERRI</b>	12	7	≥ 8
<b>COMARCA GIPIZKOA-ESTE</b>	8	5	≥ 11
<b>COMARCA GIPIZKOA-OESTE</b>	12	7	≥ 8

Como se desprende de la tabla 1, en la Asistencia Primaria únicamente una Comarca (Gipuzkoa-Este) no ha alcanzado o superado el indicador.



Es destacable que se hayan recibido pocas notificaciones de efectos desconocidos (desde la asistencia 1ª), lo que, en parte puede ser consecuencia de la política de prescripción de genéricos y la menor penetración de los medicamentos de marca.

En la Asistencia Especializada, del total de hospitales (18), en el año 2010 han notificado 13 (fueron 14 en 2009, 13 en 2008 y 8 en 2007). Han alcanzado o superado el valor del indicador que les corresponde por plantilla, los hospitales de Santiago, Txagorritxu, Galdakao, San Eloy, Alto Deba, Zumarraga, Mendaro (entre los generales) y Psiquiátrico Araba y Zaldibar (entre los restantes). Es destacable el aumento del nº de hospitales generales respecto a años anteriores (5 hospitales más, Santiago, San Eloy, Alto Deba, Zumarraga, Mendaro). En cuanto al indicador efectos no descritos la media del indicador ha sido de 2,1 notificaciones /año (2,8 en 2009), y ningún hospital lo ha alcanzado. En la tabla 2 puede verse la situación de ambos indicadores en los hospitales.

Tabla 2. Indicadores de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (periodo 1/10/2009-30/09/2010). Hospitales.

HOSPITALES	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
HOSPITAL <b>SANTIAGO</b>	6	-	≥ 6
HOSPITAL <b>TXAGORRITXU</b>	16	4	≥ 9
HOSPITAL BASURTO	14	3	≥ 17
HOSPITAL <b>GALDAKAO-USANSOLO</b>	66	2	≥ 9
HOSPITAL <b>SAN ELOY</b>	6	1	≥ 4
HOSPITAL CRUCES	9	1	≥ 22
HOSPITAL <b>ALTO DEBA</b>	4	-	≥ 3
HOSPITAL DONOSTIA	8	1	≥ 21
HOSPITAL BIDASOA	1	-	≥ 3
HOSPITAL <b>ZUMARRAGA</b>	12	3	≥ 4
HOSPITAL <b>MENDARO</b>	5	-	≥ 3
HOSPITAL LEZA	-	-	≥ 1
HOSPITAL SANTA MARINA	-	-	≥ 1
HOSPITAL GORLIZ	-	-	≥ 1
HOSPITAL <b>PSIQUIATRICO ARABA</b>	2	-	≥ 1
HOSPITAL BERMEO	-	-	≥ 1
HOSPITAL <b>ZALDIBAR</b>	1	-	≥ 1
HOSPITAL ZAMUDIO	-	-	≥ 1

Respecto a la notificación desde la Asistencia Psiquiátrica Extrahospitalaria, aunque las cifras que le corresponden, de acuerdo a la plantilla, son bajas, a lo largo del 2010 dos de las tres organizaciones han notificado y dos de ellas (S.M.E Gipuzkoa y S.M.E Araba) han alcanzado o superado el estándar fijado (Tabla 3).

Tabla 3. Indicadores de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (periodo 1/10/2009-30/09/2010). Salud Mental Extrahospitalaria.

	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
<b>SALUD MENTAL EXTRAHOSPITALARIA</b>			
S.M.E. GIPUZKOA	2	-	≥ 2
S.M.E. BIZKAIA	2	2	≥ 3
S.M.E. ARABA	1	1	≥ 1

4º Comunicación procedente de Osatek. Desde 2006 la Dirección de Osatek, que centraliza las comunicaciones de reacciones adversas a medios de contraste acaecidas en sus diversos centros, las envía periódicamente a la Unidad de Farmacovigilancia. Fruto de esta colaboración, durante el año 2010 se han recibido 36 notificaciones.

5º Comunicación a través de Osabide Primaria. Desde el 15 de abril de 2009 la Unidad de Farmacovigilancia recibe semanalmente los episodios de reacciones adversas a medicamentos registrados en Osabide 1ª. Este procedimiento que automatiza la comunicación a la Unidad de Farmacovigilancia, supone por una parte, cumplir con la legislación vigente en Farmacovigilancia, que obliga a comunicar dichos acontecimientos, y a la vez, evita burocracia innecesaria (reescribir en un formulario dichos datos). Además, el médico al realizar su trabajo natural, escribe en la hª clínica electrónica los episodios de acontecimientos adversos que observa en su práctica habitual, con lo cual ya está notificando.

Mediante este sistema, durante el año 2010 se han recogido e incorporado al Sistema Español de Farmacovigilancia 111 casos (página 16). Teniendo en cuenta que en 2009 fueron 24 y 16 en 2008, es fácil concluir en la importancia de esta vía de comunicación.

6º Comunicación a través del formulario de tarjeta amarilla en la intranet de Osakidetza. Desde agosto de 2008 se incorporó en la web de Osakidetza el formulario de notificación, el cual tras ser rellenado on-line puede ser enviado automáticamente, a través del correo electrónico, a la dirección e-mail de la Unidad de Farmacovigilancia. Esta vía asegura la confidencialidad de los datos, ya que se trata de una intranet, a la que sólo puede acceder el personal de Osakidetza y sólo desde un ordenador conectado a la red de Osakidetza. La acogida entre los profesionales está siendo excelente, se han recibido en dicho formato 184 notificaciones, el 20% del total de notificaciones recibidas en 2010. Resulta evidente que facilitar a los profesionales el uso de las nuevas tecnologías es muy rentable en términos de comunicación de efectos adversos a medicamentos.

7º Consultas telefónicas. Los profesionales sanitarios realizan un importante número de consultas a los técnicos de la Unidad. Conscientes de su importancia, en términos no sólo informativos sino también educativos, se dedica un importante esfuerzo en la prontitud y calidad de la respuesta, contestando por teléfono el mismo día y elaborando una respuesta escrita para remitir. Su descripción pormenorizada se encuentra en la página 30. En el año 2010 ha habido 95 consultas (98 en 2009, 131 en 2008).

En el esquema adjunto, figura 2, puede observarse, de modo resumido, el flujo de la información recogida por la Unidad de Farmacovigilancia y los niveles de actividad, en relación con la misma, que se van realizando a lo largo del mismo.

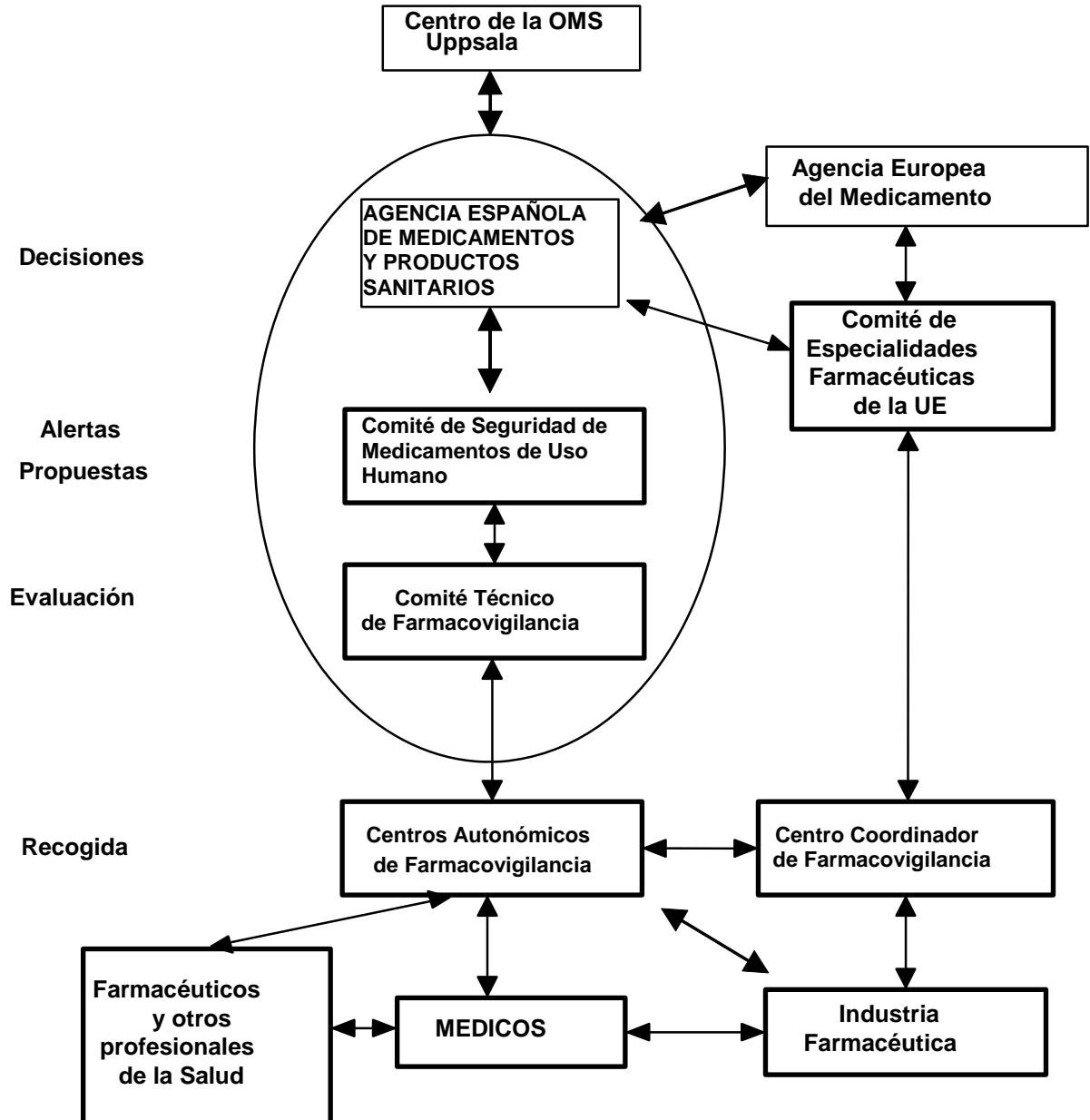


Figura 2. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad.

## **GASTO DE FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**

### **Costes de personal**

El personal de la Unidad de Farmacovigilancia lo componen dos personas en jornada laboral completa, 1 médico farmacólogo clínico (plantilla) y una farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria (plantilla), ambos con categoría de FEA, además de una secretaria (a tiempo parcial) con categoría de auxiliar administrativa. Las retribuciones correspondientes a los mismos han sido:

202.704,71 €

### **Costes directos**

Consumo otros aprovisionamientos: (Material oficina, material informático inventariable, edición de boletines y tarjetas etc.)	1.840,59 €
Servicios exteriores: (Viajes, comunicaciones, reuniones, libros, publicaciones, etc.)	3.719,17€

### **Costes indirectos y/o estructurales**

Utilización otros servicios del hospital: (Edificio, limpieza, lencería, mantenimiento, estructura, etc.).	36.883,95 €
--	-------------

<b>TOTAL GASTOS</b>	<b>2010</b>	<b>245.148,42 €</b>
---------------------	-------------	---------------------

## **COMITÉ TÉCNICO DE LA RED VASCA DE FARMACOVIGILANCIA**

El Sistema de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco regulado mediante Decreto 239/2002, entre otras disposiciones, estableció la creación de un Comité Técnico de Farmacovigilancia para el asesoramiento y apoyo a la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco, responsable del Programa de Farmacovigilancia. El Comité ha renovado sus miembros, por nombramiento de 4/01/2010 del Excmo Sr. Consejero de Sanidad y Consumo, siendo los actuales:

- Dña. Paloma Acevedo Heranz. Directora de Farmacia
- D. Carmelo Aguirre Gómez
- Dña. Montserrat García García
- D. Iñigo Aizpurua Imaz
- Dña. Susana Fernández Gallastegui
- D. Jesús Fernández de Mendiola Espino
- D. Ramón Saracho Rotaeché

El Comité Técnico ha realizado una reunión, 8 de junio de 2010. En ella se trataron los siguientes temas:

- Líneas de actuación de la Unidad de Farmacovigilancia durante 2010 aprobadas dentro del Marco Integral (Boletines, notificación a través de Osabide Primaria y hospitalaria).
- Actividad de la Unidad (datos globales, Curso de Farmacovigilancia, boletines).
- Casos relevantes. Plantaben® y crisis asmática grave. Véase apartado Señales del Programa de Notificación (pag.13).

## **BOLETINES DE TARJETA AMARILLA**

Durante el año 2010 la Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios dos boletines generales, junio (boletín nº 28) y diciembre (boletín nº 29); así como un Boletín Específico (distribuido exclusivamente entre los radiólogos de Osakidetza) (**Anexo I**).

## **REUNIONES DE COORDINACION DE CENTROS. COMITÉ TÉCNICO**

Dentro del organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia (véase el esquema de la página 7), de acuerdo con el artículo 4.2 del Real Decreto 1344/2007 que regula la farmacovigilancia, existe un Comité Técnico de Farmacovigilancia (CTSEFV), del que forman parte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las Comunidades Autónomas. En su seno tiene lugar la discusión científica de las señales generadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia y se armonizan los procedimientos necesarios para garantizar la homogeneidad en el tratamiento y evaluación de los datos recogidos en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Durante el año 2010 se han celebrado 4 reuniones (15 de marzo, 29 de junio, 29 de setiembre, 18 de noviembre). Algunos de los temas tratados en estas reuniones han sido:

### 15 de marzo

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
  - Quetiapina y alteraciones visuales.
  - Estudio piloto de notificación directa por pacientes.
- Informe y discusión sobre las nuevas normativas de Farmacovigilancia en discusión en el Consejo Europeo y en el Parlamento Europeo.

### 29 de junio

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
  - Enfermedad de Crohn en pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con etanercept. Se informará al estado miembro de referencia.
  - Reacciones hematológicas y neurológicas con el tratamiento de larga duración de linezolida. Se acuerda estudiar la posibilidad de elevarlo al CSMUH.
  - Sensibilización a *Plantago ovata*. Se acuerda la presentación de este tema ante el CSMUH para que valore la conveniencia de realizar una

nota informativa y proponer la sustitución de las preparaciones farmacéuticas en forma de polvo, por las formulaciones en granulado, con las que no se ha notificado este tipo de problemas.

- Sobredosis con colchicina. Se acuerda actualizar las Fichas Técnicas, los Prospectos y emitir una Nota Informativa sobre el riesgo de sobredosis.

#### 29 de septiembre

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
  - Sarcoidosis asociada al uso de medicamentos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (alfa-TNF). Se estudiará la posibilidad de elevarlo al CSMUH.
  - Trastornos pancreáticos asociados a tigeciclina: incidencia en la práctica clínica e identificación de factores de riesgo. Se acuerda revisar el plan de gestión de riesgos por si hubiera alguna indicación a este respecto.
- Se acuerda crear un grupo de trabajo para la realización de la introducción y objetivos del documento Plan de Actuaciones en el SEFV-H.

#### 18 de noviembre

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
  - Sobredosis por medicamentos con vitamina D.
  - Perfil de seguridad del cilostazol.
  - Interacción de isoniazida con aminos-pescado.
- Propuesta de desarrollo de un plan de formación para los Técnicos del SEFV-H.
- Discusión del Plan de Actuación en el SEFV-H.

### **CURSO DE FARMACOVIGILANCIA**

Los días 12 al 15 de abril de 2010 se desarrolló en el Hospital de Galdakao el XXII Curso de Farmacovigilancia al que asistieron 32 alumnos. La procedencia de los mismos fue la siguiente: 19 médicos de asistencia primaria de las comarcas sanitarias de los tres territorios, 4 residentes de farmacia de hospital de otros tantos hospitales de



Osakidetza, 2 enfermeras de hospital, 3 médicos residentes (2 de MF, 1 de especialidad médica), 2 farmacéuticas del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia y 2 farmacéuticas de fuera de la Comunidad Autónoma.

Además, a las sesiones teóricas, asistieron también 4 alumnas de 5º curso de farmacia en prácticas tuteladas en el Servicio de farmacia del Hospital de Galdakao-Usansolo, que no se han contabilizado en la descripción anterior.

## **MONITORIZACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS EN EL HOSPITAL DE GALDAKAO-USANSOLO**

Desde el año 2002, a través de la aplicación ExploGRD se pueden detectar los ingresos hospitalarios provocados por reacciones adversas a medicamentos, mediante el rastreo de los diagnósticos codificados en el informe de alta. Esta actividad, circunscrita al Hospital de Galdakao-Usansolo, ha permitido, tal y como se ha señalado anteriormente (página 1, 14 y 15) detectar 31 casos de sospecha de reacción adversa a medicamentos, en general de carácter grave, que motivaron el ingreso o prolongaron la estancia hospitalaria.

Adicionalmente, el Servicio de Farmacia del Hospital de Galdakao-Usansolo realiza, a partir de la unidosis, una tarea diaria de detección de sospechas de reacciones adversas a medicamentos que comunica a la Unidad de Farmacovigilancia para su verificación. Además, un residente de farmacia hospitalaria realiza una rotación durante un mes en la Unidad de Farmacovigilancia, durante la cual, además de aprender la metodología en farmacovigilancia, colabora en el seguimiento intensivo de los pacientes ingresados por causa de una reacción adversa a medicamentos o que presentan un efecto adverso durante la hospitalización. De esta forma se complementa la información transmitida a través de la notificación espontánea, permitiendo recoger información sobre algunas reacciones adversas graves asociadas a medicamentos que los profesionales sanitarios, por diversos motivos, son más remisos a comunicar (hemorragias gastrointestinales,

muerres, hipoglucemias, etc.), o que suponen una mayor complejidad documental. Para la realización de dicho seguimiento se utilizan las aplicaciones ExploGRD y Clinic.

## **OTRAS ACTIVIDADES**

Como en años anteriores la Unidad de Farmacovigilancia ha colaborado en la docencia pregrado de los estudiantes (cuatro) de la Facultad de Farmacia durante su período de prácticas tuteladas en el Servicio de Farmacia. Los estudiantes, han realizado una estancia en la Unidad y han conocido y participado de su actividad, además de asistir al curso de farmacovigilancia.

## **INFORME DE RESULTADOS**

### **1.- Señales del Programa de Notificación**

#### **Casos de sensibilización por *Plantago Ovata***

En febrero 2010 se recibió una notificación de una mujer de 31 años, fumadora ocasional, diagnosticada de asma y rinitis alérgica. Las pruebas alérgicas fueron positivas para ácaros del polvo doméstico y epitelios de gato y perro. Últimamente presentaba mal control del asma con uso frecuente de Terbasmin® y disnea de mínimos esfuerzos. El 26/01/2010 mientras preparaba 2 sobres de Plantago ovata Normon®, comienza con tos intensa que no cede con Terbasmin®. Tras aviso a la Unidad de Emergencias se le administra salbutamol/ipratropio en mascarilla y corticoides IV, pese a lo cual empeora y precisa intubación orotraqueal, siendo trasladada a un hospital donde ingresa hasta el 29/01/2010. La espirometría fue normal, si bien el volumen residual fue del 72,6%, con una difusión baja (57%). Pruebas alérgicas: Inmunoglobulina E total 227 kU/L (0-100), IgE específica a Ispaghula 1,27 kU/L, Prick test (+), tanto a extracto de Plantaben® como a semillas de P ovata.

La prevalencia de sensibilización a semillas de P ovata es alta. En un estudio llevado a cabo con trabajadores de residencias geriátricas de Vitoria fue de 13,8%. El riesgo de

sensibilización parece mayor con formulaciones en forma de polvo que con formulaciones granuladas.

Este tema fue expuesto en la reunión del Comité Técnico del Sistema Vasco de Farmacovigilancia (8/06/2010), acordándose su presentación ante el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia, en Madrid (29/06/2010), que aprobó su remisión al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMUH). Finalmente, fue presentado el 25 de noviembre de 2010, por el Dr. Carmelo Aguirre y la Dra Nagore Bernedo del Servicio de Alergología del Hospital de Santiago Apóstol de Vitoria. Se constató la falta de datos respecto a la exposición de los pacientes que ingieren estas formulaciones. Por ello, el CSMUH tras su discusión aprobó la propuesta de realizar una Nota Informativa de la AEMPS, destinada exclusivamente a los profesionales sanitarios que manipulan estos preparados, a la que se tratará de dar la máxima difusión a través de los Servicios de salud laboral.

## 2.- Resultados del Programa de Notificación

Durante el año 2010 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV un total de 794 tarjetas amarillas, de las que se ha anulado 1 por falta de información. Por tanto se han validado **793 tarjetas amarillas**.

La **industria farmacéutica** ha remitido 282 notificaciones vía electrónica (PreFedra), dentro de las que se incluyen seguimientos y casos notificados por varios laboratorios. Finalmente se han contabilizado **131 notificaciones**.

**12 notificaciones** han sido enviadas doblemente, por la industria y mediante tarjeta amarilla.

**31 notificaciones** proceden de la monitorización de los informes de alta debidos a reacciones adversas en el Hospital de Galdakao-Usansolo (Explo GRD).

En total, durante el año 2010 se han cargado en la base de datos FEDRA **943 notificaciones** de sospecha de reacciones adversas a medicamentos. La descripción detallada de las mismas (Tabla 4) es la siguiente:

Tabla 4. Procedencia y tipo de notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia en 2010.

Procedencia y Tipo	Recibidas	Anuladas	Total
Profesionales sanitarios Tarjetas amarillas	794	1	793*
Tarjetas amarillas <i>on line</i>	184		
Monitorización de RA en Explo GRD	31		31
Industria Farmacéutica	131	-	131*
<b>Total cargadas en FEDRA</b>	-	-	<b>943</b>

\* Notificadas a la vez por industria farmacéutica y profesionales (12 notificaciones)

## DISTRIBUCIÓN POR TERRITORIOS DEL TOTAL DE NOTIFICACIONES

ARABA	Tarjeta Amarilla	139
	Industria	11
BIZKAIA	Tarjeta Amarilla	471
	Industria	59
	Monitorización de RA en Explo GRD	31
GIPUZKOA	Tarjeta Amarilla	183
	Industria	25
	*Vía doble (Tarjeta amarilla e industria)	12 *
	Desconocido	36
	<b>Total</b>	<b>943</b>

\* Se restan del total para no contabilizarse doblemente

## TARJETAS AMARILLAS

### Distribución por procedencia de las tarjetas amarillas

	Nº	Nº	%
<b>CENTROS DE SALUD</b>		329	41,5%
Osabide Primaria	111		
<b>HOSPITALES</b>		291	36,7%
Hospital Galdakao-Usansolo	94		
Servicio de Farmacia	65		
Hospital Txagorritxu	42		
Hospital Santiago	32		
Hospital Zumarraga	32		
Hospital Cruces	23		
Hospital Mendaro	22		
Hospital Basurto	19		
Hospital Donostia	8		
Hospital Alto Deba	3		
Hospital San Eloy	2		
Hospital Bidasoa	2		
Hospital Psiquiátrico Araba	2		
Hospital Zaldibar	1		
Hospital Bermeo	1		
Otros hospitales	8		
<b>OFICINAS DE FARMACIA</b>		86	10,8%
<b>OSATEK</b>		36	4,5%
<b>CENTROS DE SALUD MENTAL</b>		10	1,3%
<b>Otras procedencias</b>		41	5,2%
<b>TOTAL</b>		<b>793</b>	<b>100,0%</b>

### Origen de las tarjetas amarillas recibidas en el periodo 2007, 2008, 2009 y 2010

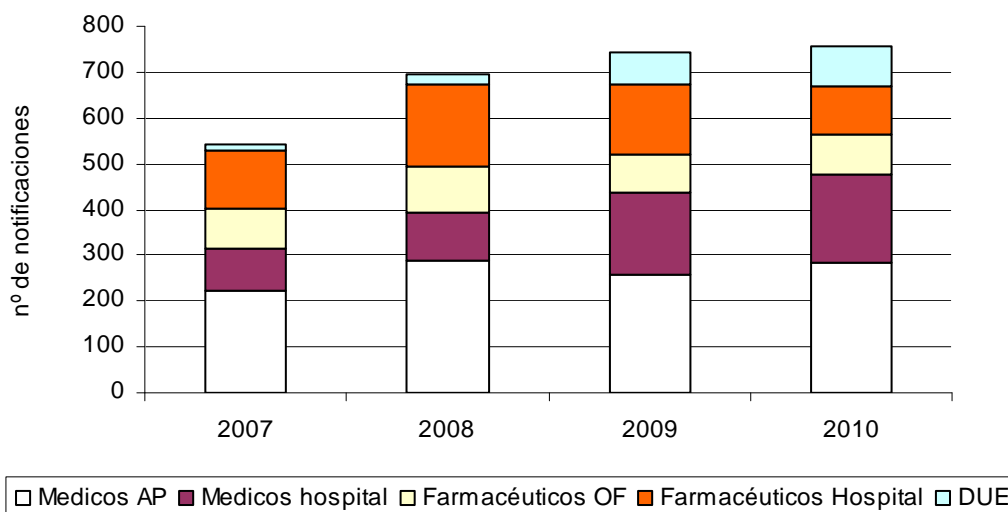
Profesión	Número de notificaciones n (%)			
	2007	2008	2009	2010
Médicos de AP	221 (40,7)*	288 (40,7)	259 (23,0)	283 (35,7)
Médicos Especialistas	93 (17,1)**	107 (15,1)**	178 (15,8)**	195 (24,6)**
Farmacéuticos de oficina de farmacia	89 (16,4)	100 (14,1)	82 (7,3)	86 (10,8)
Farmacéuticos hospitalarios	125 (23,0)***	179 (25,3)***	154 (13,7)***	106 (13,4)***
DUE	12 (2,2)	21 (3,0)	68 (6,0)	85 (10,7)
Consulta privada	-	8 (1,1)	-	38 (4,8)
Otros	3 (0,6)	4 (0,6)	12 (1,1)	-
Vacunas pandémicas	-	-	372 (33,1)	-
Otros (hospitales, C Salud etc) 38				
<b>Total</b>	<b>543 (100%)</b>	<b>707 (100%)</b>	<b>1125**** (100%)</b>	<b>793 (100%)</b>

\* 15 procedentes de residencias de ancianos

\*\* procedentes de Osatek (45 en 2007, 21 en el 2008, 31 en el 2009 y 36 en 2010)

\*\*\* procedentes del Servicio de Farmacia Hospital Galdakao-Usansolo (112 en 2007, 127 en 2008, 125 en 2009 y 65 en 2010)

\*\*\*\* Dos notificaciones recibidas desde dos hospitales a la vez





### Notificadores

En la tabla siguiente se describen el total de notificadores y el número de los nuevos, agrupados por tipo de profesional sanitario, así como su evolución comparada durante los 5 últimos años.

	2006		2007		2008		2009		2010	
	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos
Médicos	180	51	288	69	149	52	240	121	266	112
Farmacéuticos	73	25	51	29	80	39	77	28	76	22
DUE	11	8	13	8	9	5	27	23	30	20
<b>Total</b>	<b>264</b>	<b>84</b>	<b>352</b>	<b>106</b>	<b>238</b>	<b>96</b>	<b>344</b>	<b>172</b>	<b>372</b>	<b>154</b>

En la tabla siguiente se presenta el número de tarjetas remitidas por cada notificador, pudiéndose observar que, en general, la mayoría de los notificadores envían 1-2 notificaciones por año, siendo muy escaso el de los hipernotificadores.

Tarjetas	2006	2007	2008	2009	2010
1-2	253	206	288	284	317
3-5	25	24	31	40	35
>5	11	13	18	20	20

### Correspondencia

Todos los remitentes de tarjetas han recibido contestación de acuse de recibo. De las tarjetas amarillas recibidas, 146 (18,4%) precisaron información suplementaria (sobre todo acerca del desenlace de la reacción adversa, datos analíticos, etc.), que se pidió por escrito o telefónicamente. Además, se han remitido 154 informes a los notificadores (19,4% de las notificaciones de tarjeta amarilla) acompañando al acuse de recibo, acerca de las reacciones adversas enviadas, en los que se ampliaban datos respecto a las

mismas. Estos informes son muy valorados por los notificadores y, si bien suponen una sobrecarga de trabajo para los técnicos, se prioriza su utilidad.

### Conocimiento previo

Un aspecto importante en la evaluación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos es el grado de conocimiento previo en la literatura de la asociación medicamento-efecto adverso. La existencia de un porcentaje alto de notificaciones sin descripción previa de la misma, puede ser un indicador de señales de alerta frente a nuevas reacciones, aún cuando esta presunción ha de ser corroborada posteriormente.

De las 793 tarjetas amarillas evaluadas, en 707 (89,2%) la reacción era conocida, en 59 ocasiones (7,4%) no estaba descrita en la ficha técnica y en 27 (3,4%) era poco conocida, es decir, existían comunicaciones aisladas de la misma en la literatura, en forma generalmente de casos. En la figura 3 se observa la evolución de este indicador a lo largo de los años (al tratarse de un evolutivo y dado que hasta 2002 las notificaciones de la industria eran enviadas exclusivamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el análisis se circunscribe a las tarjetas amarillas).

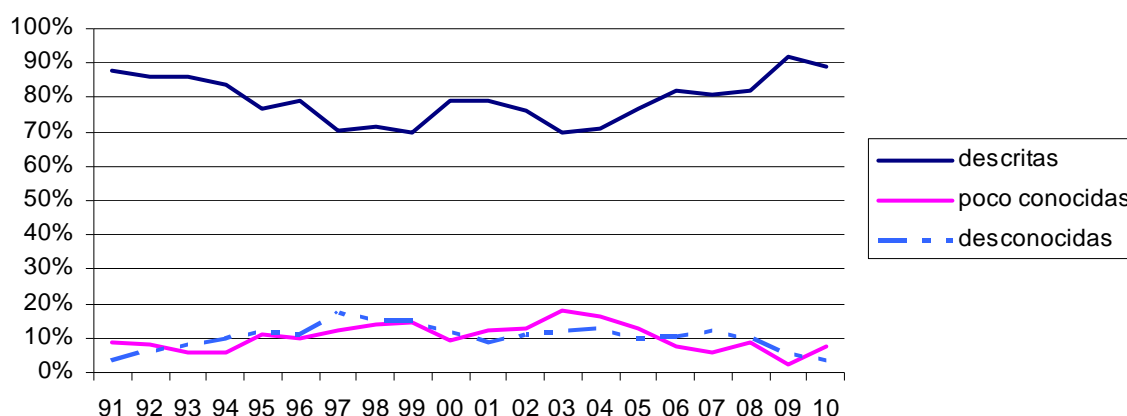


Figura 3. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en las tarjetas amarillas





## DESCRIPCION DE LAS NOTIFICACIONES

En las páginas siguientes se describen las características más importantes del conjunto de notificaciones incorporadas a la base de datos (**943 notificaciones**), en términos de edad, sexo, tratamiento, desenlace, gravedad, órganos afectados, reacciones por aparatos, medicamentos notificados e indicación terapéutica.

### Distribución por edad:

Rango de edad	Nº notificaciones	%
0-27 días	3	0,3%
28 días - 23 meses	23	2,4%
2 años - 11 años	36	3,8%
12 años - 17 años	20	2,1%
18 años - 65 años	494	52,4%
Más de 65 años	318	33,7%
Desconocida	49	5,2%

### Distribución por sexo

De las 943 notificaciones, 518 (55%) fueron mujeres, 413 (44%) hombres y 12 (1%) desconocidos. En la figura 4 se expresa esta distribución. Es destacable que, tal y como sucede habitualmente, el porcentaje de notificaciones referido a mujeres es superior al de hombres.

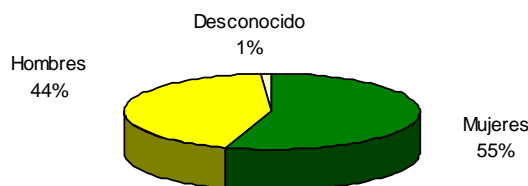


Figura 4. Distribución de las notificaciones del año 2010 por sexo.

### Tratamiento

Las reacciones adversas son cuadros clínicos que, como se señala en el apartado anterior, precisan asistencia sanitaria y por tanto tratamiento, además de obligar la mayoría de las veces a retirar el medicamento causante del efecto adverso. La descripción de los tratamientos, que precisaron los pacientes afectados, fue la siguiente:

No precisaron o desconocido	682	72,3%
Farmacológico	249	26,4%
Transfusión de sangre	5	0,5%
Terapia física (diálisis, rehabilitación)	5	0,5%
Terapia invasiva no quirúrgica (intubación, angioplastia)	2	0,2%

### Desenlace

La descripción pormenorizada del desenlace en los 943 pacientes fue la siguiente:

Recuperado sin secuelas	670	71,0%
Desconocido	150	15,9%
No recuperado	76	8,1%
Muerte	24*	2,5%
Recuperándose	16	1,7%
Recuperado con secuelas	7	0,7%

\*16 pacientes con cáncer tratados con quimioterapia, 4 casos (acenocumarol-rectorragia, rosuvastatina-insuficiencia hepática aguda, flutamida-hepatitis, eculizumab-sepsis), 4 acontecimientos adversos (no hay relación de causalidad con el medicamento)

### Gravedad

De acuerdo con la clasificación de gravedad de la Unión Europea las reacciones adversas se clasifican en leves y graves\*:

Leve	563	59,7%
Grave	380	40,3%

\*Son reacciones adversas **graves**, cualquier reacción que:

- a) ocasione la muerte
- b) pueda poner en peligro la vida
- c) exija hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente
- d) ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente
- e) constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento
- f) cualquier otra que se considere importante desde el punto de vista médico

Según los niveles de gravedad anteriores, las notificaciones recibidas fueron:

NIVELES DE GRAVEDAD	Nº NOTIFICACIONES
Mortal	24
Pone en peligro la vida	9
Precisa ingreso hospitalario	141
Prolonga hospitalización	13
Discapacidad/Incapacidad	5
Anomalías o defectos congénitos	1
Medicamento significativo	219
Total	412*

\* Una notificación puede cumplir más de un criterio

Distribución de reacciones por órganos

La distribución de las reacciones adversas notificadas expresadas en porcentaje, %, clasificadas de acuerdo con el órgano afectado, se recoge en la gráfica siguiente:

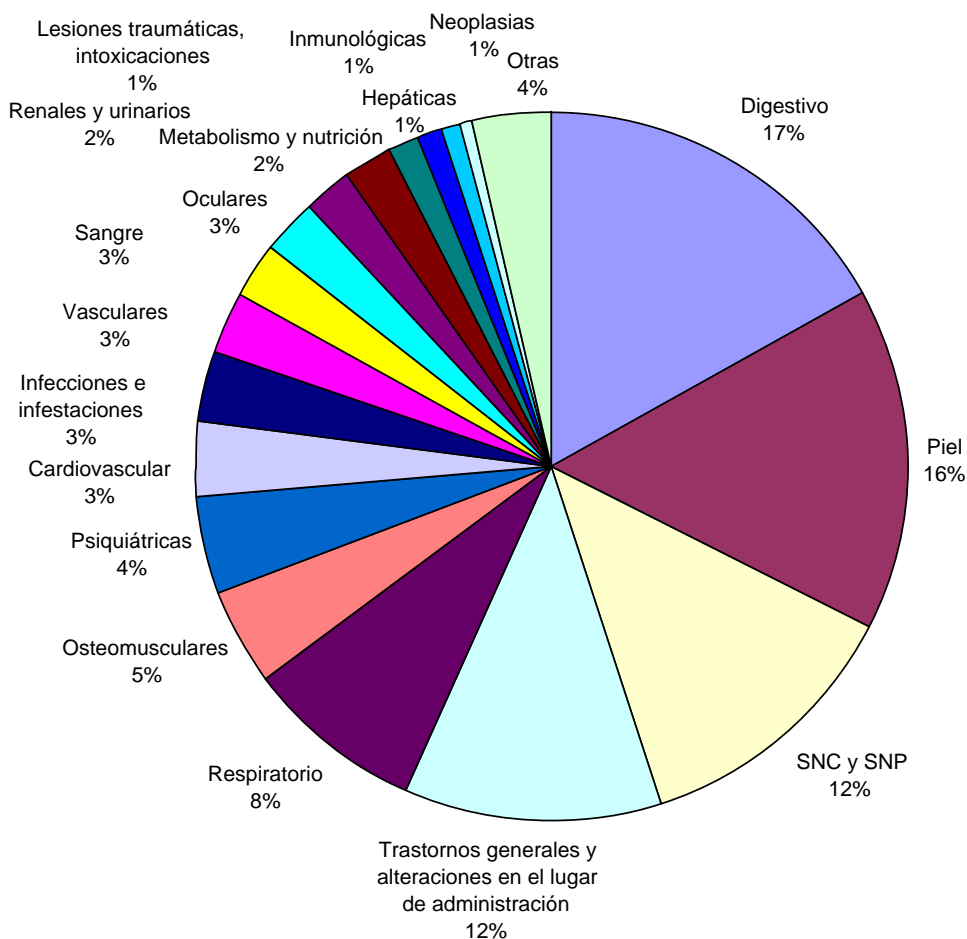


Figura 5. Distribución de las reacciones adversas del año 2010 por sistemas orgánicos, destacándose los que acumulan el mayor número: digestivo, piel, generales, SNC y SNP.

Las 943 notificaciones describían 1.880 reacciones adversas. Nótese que una notificación puede contener la descripción de varias reacciones adversas y diversos medicamentos.



Reacciones más notificadas:

Las reacciones más numerosas en cada aparato o sistema han sido:

<b>Aparato</b>	<b>Reacción</b>	<b>Frecuencia</b>
Generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección	57
	Trastornos asténicos	39
	Edema	32
	Fiebre	23
	Escalofrío	19
Piel	Urticaria	73
	Prurito	64
	Erupciones	43
	Eritemas	35
	Hiperhidrosis	10
	Angioedemas	10
Digestivo	Náuseas	80
	Vómitos	74
	Dolor gastrointestinal y abdominal	34
	Diarrea	27
	Boca seca	11
	Estreñimiento	8
SNC y SNP	Mareo	67
	Cefalea	45
	Temblor	16
	Síncope	13
	Parestesia	9
Respiratorio	Síntomas del tracto respiratorio superior (rinorrea, disfonía, irritación garganta, estornudos)	43
	Disnea, dificultad respiratoria, apnea	34
	Tos y síntomas asociados	25
	Asma	13
Músculo-esquelético	Mialgia	22
	Dolor y molestias musculoesqueléticos (mandíbula, espalda, cuello, inguinal)	13
	Trastornos óseos (osteonecrosis, osteítis)	9
	Trastornos tendinosos	7

Psiquiátricas	Nerviosismo	10
	Insomnio	10
	Ansiedad	6
	Alucinación	6
Cardiovascular	Trastornos de la frecuencia y del ritmo	17
	Arritmias supraventriculares	15
	Palpitaciones	12
	Alteraciones isquémicas de las coronarias	5
	Insuficiencia cardiaca	2
Nutrición y metabolismo	Apetito disminuido	9
	Hiponatremia	7
	Hiperpotasemia	5
	Hiperglucemia	4
Renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda	15
	Nefritis tubulointersticial	3
	Polaquiuria	3
Vasculares	Hipotensión	20
	Rubefacción	8
	Hipertensión	7
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio alto	20
	Infecciones bacterianas	7
Sangre	Neutropenia	15
	Trombocitopenia	9
	Anemia	6
	Linfadenopatía	5
Oculares	Visión borrosa	10
	Edema palpebral	5
	Conjuntivitis	5
Hepáticas	Hepatitis	8
	Daño hepático	6

### Medicamentos notificados

Se han notificado un total de 2.293 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 1.053 como sospechosos de estar asociados con las reacciones adversas. De ellos, los principios activos más frecuentes en las notificaciones fueron los siguientes:

<b>Nº veces</b>	<b>Principio activo</b>
92	iomeprol (Iomeron®)
21	Plantago ovata semilla
19	cilostazol
18	rosuvastatina
15	azacitidina
14	gadoterico, ácido (Dotarem®)
14	vacuna virus gripe A H1N1 (Pandemrix®)
13	Infanrix®
12	Hbvaxpro®
12	escitalopram
11	vacuna virus papiloma humano (Gardasil®)
9	duloxetina
9	gadodiamida (Omniscan®)
9	rituximab (Mabthera)
9	ibandronico
8	trazodona

De acuerdo con la clasificación anatómica de especialidades (ATC), ordenada por frecuencias, los medicamentos sospechosos fueron:

<b>GRUPO TERAPEUTICO</b>	<b>nº</b>	<b>%</b>
Antiinfecciosos y vacunas (J)	185	17,6
Antibióticos (J)	89	
Vacunas (J07)	96	
Nervioso (N)	173	16,4
Psicofármacos (N05, N06, N07)	110	
Antiepilépticos (N03)	22	
Analgésicos y antimigrañosos (N02)	35	
Antiparkinsonianos (N04)	1	
Anestésicos (N01)	5	
Aparato Cardiovascular (C)	152	14,4
Hipolipemiantes (C10)	33	
Agentes diagnósticos (V08)	133	12,6
Antineoplásicos (L)	126	12,0
Inmunosupresores (L04)	39	
Antiinflamatorios y antirreumáticos (M)	84	8,0
Aparato digestivo (A)	65	6,2
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	45	4,3
Hormonas (H)	26	2,5
Aparato genitourinario (G)	21	2,0
Aparato respiratorio (R)	18	1,7
Organos de los sentidos (S)	10	0,9
Dermatológicos (D)	6	0,6
Otros	9	0,9
<b>Total</b>	<b>1053</b>	<b>100,0%</b>

#### Notificaciones con medicamentos recientemente comercializados

En 88 notificaciones (9,3%) los fármacos sospechosos eran de reciente comercialización (entre 2008-2010): aliskireno (1), dabigatran (3), fesoterodina (1), nicotínico/laropiprant (3), paliperidona (4), panitumumab (1), raltegravir (1), vildagliptina (2), agomelatina (6), azacitidina (15), cilostazol (19), neumococo antígeno capsular (3), prasugrel (3), rosuvastatina (20), tafluprost (3), ustekinumab (3).



### Indicación terapéutica

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) se han clasificado las indicaciones de los medicamentos sospechosos. Entre las 1.053 indicaciones, las más frecuentes fueron:

Profilaxis	74
Tomografía axial computerizada	56
Hipertensión arterial	50
Resonancia magnética nuclear	36
Depresión	34
Osteoporosis	24
Hipercolesterolemia	22
Diabetes mellitus	19
Claudicación intermitente	11
Psoriasis	10
Mieloma múltiple	9
Asma	8

### **3.- Producción científica**

#### **Artículos en revistas. Anexo II**

**García M**, Saracho R, Jaio N, Vrotsou K, **Aguirre C**. Inadequate drug prescription and the rise in drug-induced acute tubulointerstitial nephritis incidence” NDT Plus 2010; 3: 555–557

#### **Presencia relevante en Congresos. Anexo III**

**Aguirre C**. Mesa redonda 1: Nuevas propuestas legislativas. Una oportunidad para conocer y debatir el futuro de la farmacovigilancia en Europa. Ponencia “El papel de los centros de farmacovigilancia en la nueva norma europea. X Jornadas de Farmacovigilancia. Valladolid. 30 de setiembre y 1 de octubre de 2010.

## **Comunicaciones a Congresos. Anexo IV**

**García M, Aguirre C.** Intervención educativa para mejorar la notificación de reacciones adversas a medicamentos. X Jornadas de Farmacovigilancia. Valladolid. 2010. Comunicación – póster. Libro de Resúmenes, pag. 61.

**Aguirre C, García M.** Incidencia de reacciones adversas agudas al contraste radiológico iomeprol. X Jornadas de Farmacovigilancia. Valladolid. 2010. Comunicación – póster. Libro de Resúmenes, pag. 108.

Salado I, **Aguirre C**, Figueiras A, Ibañez L, Durán M, Ramos R, Orbañanos L, Carvajal A. Influencia de algunos polimorfismos genéticos en la hemorragia digestiva. Jornadas de Farmacovigilancia. Valladolid. 2010. Comunicación – póster. Libro de Resúmenes, pag. 132.

**Aguirre C**, de Pancorbo MM, **Ruiz B**, Ibañez L, Carvajal A, Figueiras A. Alelos nulos CYP2D6 en la península ibérica y su relación con el gradiente pobres metabolizadores en Europa. IV Congreso de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica. Pamplona. 2 y 3 de setiembre de 2010. Comunicación oral. Libro de Resúmenes.

Ibarra García E, Mora Atorrasagasti O, Ardanza Aramburu E, Ibarra Barrueta O, **García García M, Aguirre Gómez C.** Implicación del servicio de farmacia en la notificación de reacciones adversas a medicamentos. 55º Congreso Nacional de la SEFH. Madrid. 19 al 22 de octubre del 2010. Comunicación – póster. Libro de Resúmenes, pag. 411.

López de Torre Querejazu A, De Juan Arroyo A, Santos Ibañez A, **Aguirre Gómez C, García García M**, Ibarra García E. Tolerabilidad de azacitidina por vía subcutánea. 55º Congreso Nacional de la SEFH. Madrid. 19 al 22 de octubre del 2010. Comunicación – póster. Libro de Resúmenes, pag. 436.

#### 4.- Consultas telefónicas

Tal y como se señalaba en la introducción de esta Memoria, una de las actividades de la Unidad consiste en la atención de consultas realizadas a través del teléfono. Durante el año se han realizado 95 consultas a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla siguiente se recoge la distribución de consultas a lo largo de los últimos 9 años:

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Consultas	128	116	120	110	110	118	131	98	95

En cuanto al tipo de profesional que realizó la consulta:

Médicos	45	47,4%
Farmacéuticos	31	32,6%
Otros profesionales sanitarios	19	20,0%

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	68	71,6%
Farmacoterapia	11	11,6%
Otros	16	16,8%

La procedencia de las consultas telefónicas fue la siguiente:

Bizkaia	51	53,7%
Araba	16	16,8%
Gipuzkoa	21	22,1%
Otros	7	7,4%

Estas consultas recibieron contestación en el día por vía telefónica; además, la respuesta se complementó posteriormente con el envío de información escrita, debidamente referenciada.

# ANEXOS

# ANEXO I

- Boletín de Tarjeta Amarilla nº 28

# BOLETIN

Número veintiocho. Junio 2010. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## SUMARIO

### 1. EDITORIAL

- NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS POR LOS PACIENTES

### 2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- CRISIS ASMÁTICA GRAVE TRAS INHALACIÓN DE SEMILLAS DE *PLANTAGO OVATA*

- ROSUVASTATINA E INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

### 3. REGISTRO DE EPISODIOS DE REACCIÓN ADVERSA EN E-OSABIDE HOSPITALARIA

### 4. X JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

### 5. REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

## EDITORIAL

### NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS POR LOS PACIENTES

Desde los años 60 (en España en 1982) en que nació la farmacovigilancia, el método de detección de efectos no deseados de los medicamentos que ha servido de base y que mejor rendimiento ha dado en la vigilancia de la seguridad de los medicamentos ha sido la notificación espontánea sistematizada. En ella, se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen sus sospechas de efectos no deseados a un centro ("regional" en España), "nacional" en otros estados, encargado de centralizar las notificaciones en su territorio. Si bien inicialmente, tanto en España como fuera, el sistema se dirigió a los médicos, pronto se amplió a todos los profesionales sanitarios (farmacéuticos, odontólogos, diplomados de enfermería, etc).

Desde hace 2 años está en debate, en el seno de la Comisión Europea, una modificación legislativa relativa a

farmacovigilancia<sup>1,2</sup>, que afectará a todos los estados miembros. Entre las diversas reformas relevantes que se proponen está, ampliar a los pacientes la posibilidad de comunicar sospechas de efectos no deseados. En el contexto de la actual estrategia de seguridad de los pacientes, se da por seguro que se aprobará y por tanto, parece útil adelantarse al escenario que se producirá cuando ello suceda. En este sentido, existiendo diferentes experiencias desarrolladas en todo el mundo. En los EEUU, desde 1993, el Programa de notificación de eventos adversos e información sobre seguridad de la FDA (MedWatch), ofrece a los pacientes la posibilidad de notificar reacciones adversas directamente. En 2003, Canadá estableció una línea de teléfono gratuita para la notificación de reacciones adversas directa por los pacientes.

Por favor comunicar **todas** las sospechas de reacciones a estos **nuevos medicamentos**:

Agomelatina (Valdoxan®)  
Aliskireno (Rasilez®)  
Atomoxetina (Strattera®)  
Cilostazol (Pletal®, Ekistol®)  
Dabigatran (Pradaxa®)  
Fesoterodina (Toviaz®)  
Ivabradina (Procoralan®, Corlentor®)  
Lacosamida (Vimpat®)

Laropiprant (Tredaptive®)  
Paliperidona (Invega®)  
Prasugrel (Eficent®)  
Rivaroxaban (Xarelto®)  
Rosuvastatina (Crestor®)  
Rotigotina (Neupro®)  
Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)  
Vildagliptina (Galvus®)



En Europa, desde 1978, la Agencia de Medicamentos Sueca, recibe notificaciones de reacciones adversas a medicamentos, principalmente psicofármacos, recogidas por un grupo de consumidores y, más recientemente, a través de la página web de su Agencia de Medicamentos ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)). Holanda ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)) y Dinamarca ([www.dkma.dk](http://www.dkma.dk)) instauraron en 2003 la notificación directa por pacientes, a través de sus respectivas páginas web, usando el mismo impreso que los médicos. El Reino Unido, desde 2007, acepta notificaciones directas de pacientes, a través de un formulario disponible en la web de la Agencia de Medicamentos Británica ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)) y además, practica una política de transparencia, publicando los datos de todas las notificaciones recibidas (<http://www.mhra.gov.uk/Onlineservices/Medicines/Druganalysisprints/>).

Los resultados de las experiencias señaladas<sup>3,4</sup> sugieren que las notificaciones de los pacientes pueden aportar más detalles sobre el impacto de la RAM sobre su calidad de vida y a menudo explican mejor la naturaleza, significado y consecuencias de las

<sup>1</sup> <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0665:FIN:ES:PDF>

<sup>2</sup> <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0664:FIN:ES:PDF>

<sup>3</sup> Aagaard L, Hougaard Nielsen L, Holme Hansen E. Consumer Reporting of Adverse Drug Reactions, A Retrospective Analysis of the Danish Adverse Drug Reaction Database from 2004 to 2006. *Drug Saf* 2009; 32: 1067-1074

<sup>4</sup> De Langen J, van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Grootheest K. Adverse Drug Reaction Reporting by Patients in the Netherlands Three Years of Experience, *Drug*

reacciones adversas a medicamentos<sup>5</sup>.

Por otra parte, se han evaluado las opiniones de los pacientes sobre cómo los médicos responden cuando sus pacientes les presentan posibles reacciones adversas a medicamentos. Los pacientes informaban de que ellos, y no sus médicos, usualmente iniciaban la discusión sobre la posible relación entre el fármaco y los síntomas. Los médicos tendían más a negar que a afirmar la posibilidad de relación, incluso cuando se refería a síntomas bien conocidos asociados a la exposición a un medicamento<sup>6</sup>.

En España, 4 centros de farmacovigilancia (Asturias, Andalucía, Castilla y León, País Vasco), con la ayuda de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), van a desarrollar una experiencia piloto de notificación directa por pacientes al final de este año.

En conclusión, el paciente, como usuario del sistema de salud, ha pasado a ser el centro y en la vigilancia de la seguridad de los medicamentos tiene un papel relevante que desarrollar, ya que en definitiva es quien toma los medicamentos y sufre sus efectos indeseados.

Saf 2008; 31: 515-524

<sup>5</sup> Medawar C, Herxheimer A. A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine, *International Journal of Risk & Safety in Medicine*. 2003/2004; 16: 5-19

<sup>6</sup> Golomb B A, Mc Graw J J, Evans M A, Dismadale J E. Physician Response to Patient Reports of Adverse Drug Effects, Implications For Patient-Targeted Adverse Effect Surveillance. *Drug Safety*. 2007; 30: 669-675

## NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

### CRISIS ASMÁTICA GRAVE TRAS INHALACIÓN DE SEMILLAS DE *PLANTAGO OVATA*

Recientemente, la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV ha tenido conocimiento de un caso de crisis asmática grave asociada a la inhalación de semillas (*Psyllium*, *Ispaghula*) de *Plantago ovata*, en una enfermera de una residencia geriátrica durante la preparación de un laxante (Plantago ovata Normon®). Se trata de una paciente de 31 años, sin alergias conocidas a medicamentos, fumadora ocasional. Diagnosticada de asma desde la pubertad, así como de rinitis alérgica. Pruebas alérgicas (+) con ácaros del polvo doméstico, y epitelios de gato y perro. Últimamente presentaba mal control del asma con uso frecuente de Terbasmin® y disnea de mínimos esfuerzos. El 26/01/2010 mientras preparaba dos sobres de Plantago ovata Normon®, comienza con tos intensa que no cede con Terbasmin®. Tras aviso a la Unidad de Emergencias se le administra salbutamol/ ipratropio en mascarilla y corticoides IV, pese a lo cual empeora y precisa intubación orotraqueal, siendo trasladada a un Hospital donde ingresa hasta el 29/01/2010, en que es dada de alta recuperada. La espirometría fue normal, si bien el volumen residual fue del 72,6%, con una difusión baja (57%). Pruebas alérgicas: Inmunoglobulina E total 227 kU/L (0-100), IgE específica a *Ispaghula* 1,27 kU/L, Prick test (+), tanto a extracto de Plantagen® como a semillas de *P ovata*.

Por otra parte, el Servicio de Alergología del Hospital de Santiago llevó a cabo hace unos años un estudio<sup>1</sup>, cuyos objetivos fueron conocer la prevalencia de sensibilización a semillas de *P ovata*, entre sanitarios de residencias geriátricas que preparaban y administraban *P ovata* como laxante a los pacientes, y, comparar dicha prevalencia con la obtenida en un grupo de sanitarios no expuestos a semillas de *P ovata*. De 58 sujetos en el grupo de expuestos, 8 tuvieron sensibilización a semillas de *P ovata*, de ellos 5 pacientes tuvieron síntomas (rinoconjuntivitis y/o asma) y 3 pacientes no tuvieron sintomatología. No se obtuvo ninguna sensibilización en el grupo de no expuestos. Como resultado, la prevalencia de sensibilización en el grupo de expuestos fue de 13,8%.

**Comentario:** El *Plantago ovata* (*Ispaghula*, *Psyllium*) es un herbáceo de la familia *Plantaginaceae*. Las semillas de *Plantago ovata* se utilizan para la preparación de laxantes de volumen. Las

cáscaras se pulverizan y ese polvo conocido como *Ispaghula*, se dispersa por el aire fácilmente al manipularlo. Se han descrito casos de hipersensibilidad a semillas de *P ovata* en trabajadores de la industria farmacéutica que procesan las semillas<sup>2</sup> y en personal sanitario que prepara este tipo de laxantes para que sean consumidos por los pacientes.

La prevalencia de sensibilización a semillas de *P ovata* depende del método de diagnóstico, en los profesionales sanitarios varía entre 5% (prick test) y 12% (IgE específica)<sup>3</sup> y en el caso de trabajadores de la industria farmacéutica entre el 19% y el 26%<sup>4</sup>. En el estudio del Hospital de Santiago (trabajadores de residencias geriátricas) fue de 13,8%<sup>1</sup>. Esto indica que la sensibilización a semillas de *P ovata* en individuos expuestos es alta, lo que ha llevado a reconocer a *Psyllium* como un alérgeno ocupacional.

La inhalación de este producto parece ser la vía más frecuente de sensibilización, con síntomas como rinitis, asma, broncoespasmo, pero también se han descrito reacciones anafilácticas<sup>5,6</sup> tras la ingestión de laxantes o cereales que lo contienen, en sujetos previamente sensibilizados por vía inhalatoria.

Además, parece ser que el riesgo de sensibilización es mayor con formulaciones en forma de polvo que con formulaciones granuladas.

Los profesionales sanitarios que trabajan con pacientes de edad avanzada, inhalan partículas de las semillas de *P ovata* cuando el laxante se mezcla con agua, actividad que se repite varias veces al día, por lo que es necesario tomar medidas para prevenir la exposición, como es la utilización de *P ovata* en formulaciones que causen menos dispersión de partículas en el aire, como son las formulaciones granuladas.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hay 81 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a *P ovata*, de las que 17 son por vía inhalatoria. Hay 3 notificaciones graves (crisis asmática) y 14 leves.

Dada la trascendencia social de esta sensibilización es conveniente que se notifiquen los casos que pudieran conocer los lectores.

- <sup>1</sup> Bernedo N, García M, Gastaminza G, Fernández E, Bartolomé B, Algorta J, Muñoz D. Allergy to laxative compound (Plantago ovata seed) among health care professionals. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(3):181-9.
- <sup>2</sup> Alemán AM, Quirce S, Bombín C, Sastre J. Asthma related to inhalation of Plantago ovata. *Med Clin (Barc)*. 2001;116(1):20-2
- <sup>3</sup> Malo JL, Cartier A, L'Archevêque J, Ghezzi H, Lagier F, Trudeau C, Dolovich J. Prevalence of occupational asthma and immunologic sensitization to psyllium among health personnel in chronic care hospitals. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(6 Pt 1):1359-66.

- <sup>4</sup> Bardy JD, Malo JL, Séguin P, Ghezzi H, Desjardins J, Dolovich J, Cartier A. Occupational asthma and IgE sensitization in a pharmaceutical company processing psyllium. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(5):1033-8.
- <sup>5</sup> Suhonen R, Kantola I, Björkstén F. Anaphylactic shock due to ingestion of psyllium laxative. *Allergy* 1983;38(5):363-5
- <sup>6</sup> Lantner RR, Espiritu BR, Zumerchik P, Tobin MC. Anaphylaxis following ingestion of a psyllium-containing cereal. *JAMA* 1990;264(19):2534-6.

## ROSUVASTATINA E INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

Se ha recibido en la Unidad de Farmacovigilancia dos casos graves de hepatitis asociada a rosuvastatina. El primer caso es un hombre de 41 años. Entre sus antecedentes destacan crisis epilépticas generalizadas de repetición con probable epilepsia tóxica y psoriasis. El 18/12/2009 inicia tratamiento con Crestor® (rosuvastatina) 10mg/24h, Atacand® 32 (1/2 comp/24h), Artedil® 20 (10mg/24h). Además, en tratamiento con Adiro® 100mg/24h. Analíticas: (4/12/2009): GGT 566 U/L, GOT 134 U/L, GPT 180 U/L, fosfatasa alcalina 89 U/L. (18/01/2010) bilirrubina total 1,2 mg/dL, creatinina 1,57 mg/dL, GGT 2875 U/L, GOT 504 U/L, GPT 258 U/L, fosfatasa alcalina 417 U/L. El 26/01/2010 ingresa en un hospital por dolor epigástrico, vómitos y alteración analítica. En el TAC toraco-abdomino-pélvico se encuentra discreta hepatomegalia, esteatosis hepática. En la RMN no se observa coledocolitiasis ni coledocolitiasis y el páncreas es normal. Se le suspende Crestor® el 26/01/2010. Con el juicio diagnóstico de hepatitis colestásica es dado de alta el 03/02/2010. Se realiza una revisión el 02/03/2010: bilirrubina total 0,40 mg/dL, creatinina 1,12 mg/dL, GGT 334 U/L, GOT 90 U/L, GPT 72 U/L, fosfatasa alcalina 151 U/L.

El segundo caso es una mujer de 80 años con antecedentes de diabetes mellitus II, hipertensión, hipercolesterolemia, reflujo gástricoesofágico, síndrome depresivo, insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica (FE 30%) y cardiopatía isquémica. Tratamiento: Nexium® 40mg/24h, enalapril 5mg ½ comp/12, Sutril neo® 5 mg, Diamben® ½ comp/12, Crestor® 10mg /24h (desde 18/12/2009), Disgren® 600mg/24h, Primperan® 30ml/8h, venlafaxina 75mg/24h, Xalatan®, Timogel®. Ingresó el 20/01/2010 por intolerancia alimentaria, dolor epigástrico y pirosis de 1 mes de evolución, con astenia y pérdida de apetito. Un mes antes se solicitó gastroscopia con sedación, que no se pudo realizar por vómitos. Analíticas: (20/01/2010): GOT 6142 U/L, GPT 4333 U/L, bilirrubina total 1,22 mg/dl, bilirrubina esterificada 0,96 mg/dL, bilirrubina no esterificada 0,26 mg/dL. (22/01/2010): GOT 1259 U/L, GPT 2494 U/L, GGT 312 U/L, fosfatasa alcalina 237 U/L. Marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario 35, Ca-125 614,7. La serología de IgM anti-VHA (25/01/2010), VHB y VHC (20/01/2010), Epstein Barr, IgM anti CMV fueron negativas y la IgG anti CMV positiva. Ecografía abdominal (25/01/2010): signos ecográficos de nefroangioesclerosis con pequeño angiomiolipoma cortical del polo superior renal izquierdo. Discreto engrosamiento mural del colon izquierdo desde ángulo esplénico en sigma. TAC craneal normal. No se realizó gastroscopia por el mal estado general. Fallece el 01/02/2010 con los diagnósticos (entre otros): insuficiencia hepática aguda grave posiblemente tóxica, encefalopatía metabólica, posible neoplasia oculta digestiva, síndrome febril con signos de posible infección generalizada de causa no aclarada.

**Comentario:** La estatinas son hipocolesterolemiantes efectivos que reducen el riesgo cardiovascular (infarto de miocardio, ictus y procedimientos de revascularización arterial). Los efectos adversos bien documentados y aplicables, en general,

a todas las estatinas son: toxicidad muscular, incluyendo miopatía y rhabdomiolisis, y toxicidad hepática<sup>1</sup>. En estudios pre y postautorización con estatinas, la incidencia de la elevación de las enzimas hepáticas es de 0,1-3%<sup>2</sup>. Estas elevaciones aparecen, generalmente, en los primeros 6 meses de tratamiento, son asintomáticas, dosis-dependiente y reversibles al suspender el tratamiento con la estatina o disminuir la dosis. No hay una clara evidencia de que se relacionen con un aumento del riesgo de hepatopatía<sup>1</sup>.

La rosuvastatina es la sexta estatina que se comercializa en España. Está indicada en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como tratamiento complementario a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos no ha sido adecuada<sup>3</sup>. Recientemente, la FDA<sup>4</sup> ha aprobado una nueva indicación para la rosuvastatina, la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en individuos sin enfermedad cardíaca clínicamente evidente pero con riesgo aumentado en base a la combinación de los siguientes factores de riesgo: edad (>50 años en hombres; >60 en mujeres), y Proteína C reactiva de alta sensibilidad (HS-PCR) >2mg/L y la presencia de, al menos, un factor de riesgo cardiovascular adicional (hipertensión, niveles bajos de HDL-C, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardíaca prematura). Esta nueva indicación se basa en los resultados obtenidos en el estudio JUPITER<sup>5</sup>. Sin embargo, el ensayo JUPITER ha sido objeto de crítica<sup>6</sup> y la FDA recomienda interpretar sus resultados con precaución y no recomendar el uso de rosuvastatina a todos los pacientes con HS-PCR elevada, sino a aquellos que posean algún factor de riesgo cardiovascular asociado.

La rosuvastatina es la estatina de mayor potencia farmacológica. Aunque esto podría teóricamente aportar alguna ventaja, hay cierta controversia respecto a si pudiera afectar a su seguridad. Su perfil de seguridad no difiere del resto de estatinas. En cuanto a la toxicidad hepática, un análisis post-comercialización señaló que la rosuvastatina, al menos durante su primer año de comercialización, presentaba una mayor tasa de efectos adversos hepáticos en comparación con simvastatina, pravastatina y atorvastatina (p<0,05 para simvastatina versus rosuvastatina, p<0,001 para pravastatina y atorvastatina versus rosuvastatina)<sup>7</sup>. Posteriormente, estudios observacionales<sup>8</sup> sugieren que la rosuvastatina no se asocia a un mayor riesgo de efectos adversos (insuficiencia hepática aguda, miopatía, rhabdomiolisis, insuficiencia renal aguda) comparado con las otras estatinas.

En conclusión, no está claro si la rosuvastatina presenta un mayor riesgo de daño hepático en comparación con las otras estatinas. Sin embargo, al tratarse de un medicamento de reciente introducción en terapéutica es necesario hacer un seguimiento de su seguridad.

- <sup>1</sup> Armitage J. The safety of statins in clinical practice *Lancet*. 2007;370(9601):1781-90.
- <sup>2</sup> Conforti A, Magro L, Moretti U, Scotto S, Motola D, Salvo F, Ros B, Leone R. Fluvastatin and hepatic reactions: a signal from spontaneous reporting in Italy. *Drug Saf*. 2006;29(12):1163-72.
- <sup>3</sup> Ficha técnica Crestor® [www.agemed.es](http://www.agemed.es)
- <sup>4</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm199891.htm>
- <sup>5</sup> Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT,

- Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207.
- <sup>6</sup> Rabaeus M. JUPITER may yet change practice. *BMJ* 2008;337:1368.
- <sup>7</sup> Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, Karas RH. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis. *Circulation*. 2005 Jun 14;111(23):3051-7.
- <sup>8</sup> García-Rodríguez LA, Massó-González EL, Wallander MA, Johansson S. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100,000 statin users in UK primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(10):943-52.

## REGISTRO DE EPISODIOS DE REACCION ADVERSA EN E-OSABIDE HOSPITALARIA

La imagen presenta la pantalla de prescripción médica en e-Osabide, pudiendo observarse arriba a la derecha el cuadro **ALERTAS**.

Desde hace meses funciona en algunos hospitales la Gestión de Ordenes Médicas de prescripción de medicamentos de la aplicación e-Osabide, la cual se extenderá de forma progresiva a todos los Hospitales de Osakidetza, sustituyendo el uso de órdenes en papel. En el Apartado ALERTAS-RAM-Alergias, se pueden registrar las sospechas, tanto de reacciones adversas a medicamentos como de Alergias. Esto va a tener, al menos, dos utilidades, una directa para el paciente, de forma que cualquier médico que en el futuro le atienda estará advertido de que ha sufrido un episodio previo de RAM o alergia, y podrá tenerlo en cuenta a la hora de una nueva prescripción. Además, desde el punto de vista de la Farmacovigilancia se podrá utilizar como sistema de recogida de RAM y alergias. Si los médicos hospitalarios registran e-Osabide los episodios de sospecha de reacciones adversas, no será necesario cumplimentar el formulario de **Tarjeta amarilla**.

## X JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

El próximo 30 de septiembre y 1 de octubre de 2010 se celebrarán en Valladolid las X Jornadas de Farmacovigilancia, organizadas por el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Castilla y León, Consejería de Sanidad. Los interesados pueden informarse en <http://www.farmacovigilancia2010.es/>



## REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

- Todas las reacciones a medicamentos **nuevos** (a partir de la Ley 29/2006 llevan un triángulo amarillo identificativo), , especialmente los de la lista de la portada.
- Para todos los medicamentos reacciones **graves** (véase criterios de gravedad en anteriores boletines) y reacciones adversas **no descritas** en la ficha técnica del producto.

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**  
Teléfono : 94 400 7070 • Fax : 94 400 7103 • Email: [farmacovigilancia@osakidetza.net](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net)

- Boletín especial Iomeron®



# BOLETIN

Número especial. Agosto 2010. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## IOMERON® (IOMEPROL) - REACCIONES ADVERSAS AGUDAS

Entre el 11 de febrero de 2009 y el 9 de julio de 2010 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco **191** notificaciones de sospecha de reacciones adversas (RA) tras la administración de Iomeron® (iomeprol); todas procedían de los servicios de radiología hospitalaria de centros de Osakidetza.

### DESCRIPCION DE LOS CASOS NOTIFICADOS

De las 191 notificaciones, 42 (21,9%) fueron graves y 149 no graves, según criterio UE). El 61,3% fueron hombres. La media de edad fue de  $57,5 \pm 17,3$  años. De las 371 RA descritas, las más frecuentes fueron las de tipo **pseudo-alérgico** [náuseas 45 (12,1%), vómitos 47 (12,7%), reacciones cutáneas 158 (42,6%), síntomas respiratorios altos 34 (9,2%), rubefacción 6 (1,6%), sensación de calor 3 (0,8%), cefalea 3 (0,8%), edema facial 4 (1,1%)]. Otras reacciones destacables fueron: tos 12 (3,2%), edema palpebral 6 (1,6%), mareo 5 (1,3%), y **parada cardiorrespiratoria 1** (0,3%). La descripción completa de las reacciones adversas se detalla en las tablas adjuntas, tabla 1, tabla 2. De acuerdo con el consumo (asumiendo un volumen medio de contraste por exploración de 90 ml) se estimó un total de 141.859 pacientes explorados; la incidencia de casos de RA fue de 1,3 casos/1000 pacientes y la de **casos graves de 0,3 casos/1000 pacientes**.

Durante el mismo período, en el conjunto del SEFV se han recibido 212 notificaciones, de ellas 53 graves, es decir, en su mayoría (90% del total, 79,2% de las graves) procedían de la Comunidad Autónoma del País Vasco.

### ACTUACIONES REALIZADAS

Los servicios de RX históricamente han notificado de manera escasa (con la notoria excepción del Hospital de Galdakao). Por ello, ante la irrupción de notificaciones, se ha realizado una revisión de la seguridad de este contraste radiológico. Primero, se activó el procedimiento informativo del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), con el aviso al resto de Centros para conocer los casos comunicados en sus respectivas comunidades.

Segundo, se revisó la información de seguridad en la ficha técnica y en la literatura. Tercero, se solicitaron datos de consumo del contraste en todos los hospitales de Osakidetza, para estimar la incidencia de casos en relación al nº de exploraciones efectuadas. Cuarto, las conclusiones preliminares se presentaron en diciembre de 2009 ante la Agencia española de Medicamentos y productos sanitarios, **aprobándose la modificación de la ficha técnica**.

### CONCLUSIONES

La ficha técnica<sup>1</sup> de Iomeron® no aporta ninguna incidencia de RA, describiendo el perfil común a cualquier contraste radiológico, lo cual podría transmitir al radiólogo una falsa seguridad y a la vez desconcierto ante la presentación de una RA grave. Aún con la limitación de que la incidencia calculada está infraestimada por la no notificación de todos los casos producidos, los datos anteriores podrían contribuir a precisar en la ficha técnica la incidencia de las diferentes RA, ya que ésta no difiere, en general, de la descrita en los estudios publicados<sup>2</sup>. Por ello, la ficha técnica debe actualizarse, tal y como se ha aprobado.

A continuación se recuerdan los procedimientos habituales de notificación:

- Preferentemente **on line**, en la página web de Osakidetza (intranet) [http://www.osakidetza.net/es/ficheros/5\\_3219es.pdf](http://www.osakidetza.net/es/ficheros/5_3219es.pdf)
- Por e-mail [farmacovigilancia@osakidetza.net](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net)
- Por teléfono a la Unidad de Farmacovigilancia (85 7070)
- Fax 94 400 7103
- O bien usando las tarjetas amarillas en papel.

Tabla 1. Reacciones adversas asociadas a Iomeron® notificadas a la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV, clasificadas por órganos.

ORGANO	Nº
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	158
Trastornos gastrointestinales	101
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	61
Trastornos oculares	14
Trastornos del sistema nervioso	12
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	11
Trastornos vasculares	9
Otros órganos	5
Total	371

\* El nº de reacciones (371) excede al de notificaciones (191) ya que cada notificación puede describir más de una reacción

Tabla 2. Descripción de las reacciones adversas a Iomeron® clasificadas por reacción.

REACCION ADVERSA	Nº
Náuseas o vómitos	96
Urticaria	77
Prurito	43
Disfonía, estornudos, irritación garganta	34
Eritema	28
Tos	12
Disnea	8
Exantemas	8
Rubefacción	7
Edema palpebral	6
Mareo	5
Edema de cara	4
Prurito ocular	4
Cefalea	3
Otras reacciones	36
Total	371

## Referencias

<sup>1</sup> Ficha técnica de Iomeron® accesible en

<https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

<sup>2</sup> Dooley M, Jarvis B. Iomeprol: a review of its use as a contrast medium. *Drugs* 2000;59(5):1169-86.

- Boletín de Tarjeta Amarilla nº 29

# BOLETIN

Número veintinueve. Diciembre 2010. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## SUMARIO

### 1. REGISTRO DE EPISODIOS DE REACCIÓN ADVERSA EN E-OSABIDE HOSPITALARIA

### 2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- BRADICARDIA SINUSAL GRAVE Y ANASARCA GENERALIZADA ASOCIADA A PIPERACILINA/TAZOBACTAM
- BEVACIZUMAB Y TROMBOEMBOLISMO

### 3. XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA EN BILBAO

## REGISTRO DE EPISODIOS DE REACCIÓN ADVERSA EN E-OSABIDE HOSPITALARIA

En todos los hospitales de la red de Osakidetza ha comenzado a funcionar la prescripción de medicamentos de la aplicación e-Osabide (prescripción electrónica), a la que se pretende se incorporen progresivamente todos los servicios hospitalarios. Esta aplicación sustituye la tradicional Gestión de Ordenes Médicas en papel y su objetivo principal es la seguridad del paciente, con un sistema que intenta evitar buena parte de los errores que se producían con el sistema anterior. Además, desde el punto de vista del prescriptor, el programa brinda numerosas ayudas para facilitar la difícil tarea de elegir la medicación, dosis, frecuencia de administración etc.

Desde farmacovigilancia, queremos subrayar que adicionalmente la aplicación permite registrar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Cuando se complete el desarrollo

de la aplicación, el programa avisará al médico cada vez que prescriba un medicamento/grupo farmacológico al que el paciente ha tenido un episodio previo de reacción adversa **grave** y el médico deberá considerar, por la gravedad e importancia de la misma, si debe exponer al paciente a la posibilidad de una nueva reacción.

En términos prácticos, para registrar una sospecha, en la pantalla de prescripción, arriba a la derecha figura el **Apartado ALERTAS** (figura 1). Nos situamos encima del icono **Reac** y accedemos a la pantalla de registro de RAM, en la que escribimos la reacción adversa (figura 2).

Adicionalmente, si los médicos hospitalarios registran en e-Osabide los episodios de sospecha de reacciones adversas, no será necesario cumplimentar el formulario de Tarjeta amarilla.

Por favor comunicar **todas** las sospechas de reacciones a estos **nuevos medicamentos**:

Agomelatina (Valdoxan®)  
Aliskireno (Rasilez®)  
Asenapina (Sycrest®)  
Bilastina (Arabis®, Bilaxten®, Obalix®)  
Cilostazol (Pletal®, Ekistol®)  
Dabigatran (Pradaxa®)  
Denosumab (Prolia®)  
Lacosamida (Vimpat®)

Laropiprant (Tredaptive®)  
Paliperidona (Invega®)  
Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)  
Rivaroxaban (Xarelto®)  
Prasugrel (Efient®)  
Rosuvastatina (Crestor®)  
Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)  
Vildagliptina (Galvus®)



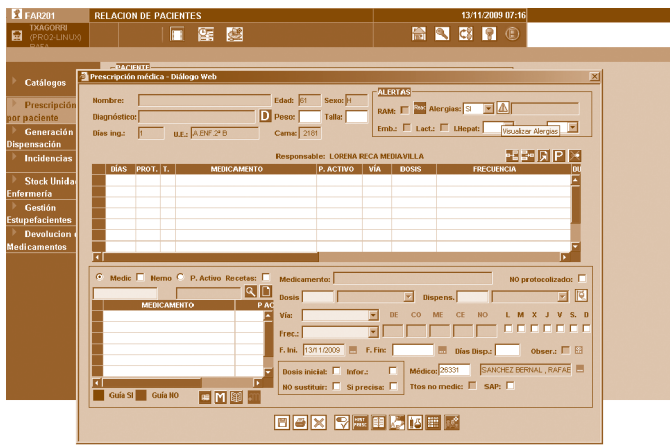


Figura 1. Pantalla de prescripción electrónica de e-Osabide

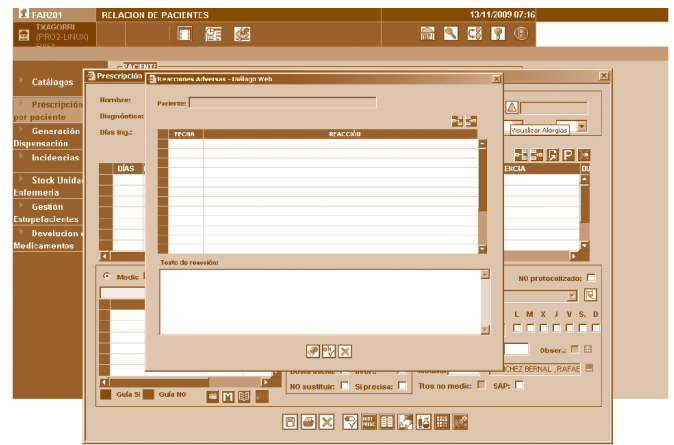


Figura 2. Pantalla de registro de reacciones adversas.

## NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

### BRADICARDIA SINUSAL GRAVE Y ANASARCA GENERALIZADA ASOCIADA A PIPERACILINA/TAZOBACTAM

La Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV ha tenido conocimiento de un caso grave de bradicardia sinusal permanente (30 lpm) con anasarca generalizada, asociado a la administración de piperacilina/tazobactam Teva®. Se trataba de una paciente de 42 años, asmática en tratamiento con agonistas beta2 adrenérgicos a demanda. Ingresada en un hospital por colecistitis aguda, comienza tratamiento con piperacilina/tazobactam 1/8h iv y analgésicos. La frecuencia cardíaca era de 80 lpm. Tras la administración de cada dosis de piperacilina/tazobactam la frecuencia cardíaca bajó, siendo tras la cuarta dosis de 42 lpm. Al séptimo día presentó un cuadro de anasarca generalizada y bradicardia sinusal extrema (hasta 27 lpm) con líquidos libres en serosas de pleura, pericardio y peritoneo. Fue trasladada a cuidados intensivos. Tras diversas exploraciones (ECG, Ecografía Doppler, TAC torácico, RMN cardíaca y analítica) se descartó patología cardíaca. El cuadro regresó a la normalidad con la suspensión de piperacilina/tazobactam, tras 10 días de tratamiento. La frecuencia cardíaca pasó a 80 lpm a las 8h de la suspensión, recuperándose del cuadro de edemas generalizados. Fue dada de alta pendiente de cirugía digestiva (colecistectomía).

**Comentario:** La piperacilina/tazobactam es una asociación de una penicilina semisintética de amplio espectro y un inhibidor de beta-lactamasas. Está indicada en el tratamiento de infecciones graves de vías respiratorias altas, del tracto urinario, de piel, ginecológicas, infecciones intraabdominales, septicemia bacteriana, neutropenia febril e infecciones polimicrobianas producidas por microorganismos aerobios y anaerobios<sup>1</sup>. Generalmente es bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes (1-10%) son los gastrointestinales (principalmente diarrea) y los que afectan a la piel (erupción cutánea, urticaria, prurito). La incidencia de estos efectos adversos es mayor en pacientes que reciben piperacilina/tazobactam en combinación con un aminoglucósido. Otros efectos adversos poco frecuentes (<1%) incluyen leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, colitis pseudomembranosa (menor 0,1%), reacciones anafilácticas, manifestaciones hemorrágicas y un ligero incremento de algunas

pruebas de laboratorio (ej. incremento de alanina aminotransferasa y bilirrubina total)<sup>2</sup>.

En lo referente a las reacciones adversas cardiovasculares, en la ficha técnica del producto, sólo describe hipotensión, flebitis y tromboflebitis, y lo hace con el calificativo de poco frecuentes (<1%). En ensayos clínicos en fase III (n=1063) se han descrito fibrilación auricular, bradiarritmia, parada cardíaca, insuficiencia cardíaca, hipotensión, hipertensión, infarto de miocardio, taquicardia, fibrilación ventricular, síncope, taquicardia supraventricular, dolor torácico, todas ellas con una incidencia de 1% o menos<sup>3</sup>. Además, en dos estudios en infecciones respiratorias bajas (n=222) y neumonía nosocomial, se describe edema generalizado (1,2-1,9%), edema periférico (1,8%).

La información que existe de la mayoría de las reacciones adversas cardiovasculares de piperacilina/tazobactam procede de ensayos clínicos pre-comercialización, no se conoce su incidencia durante la post-autorización.

En la base de datos británica<sup>4</sup> de reacciones adversas a medicamentos hay 240 notificaciones de sospecha de reacciones adversas para piperacilina/tazobactam (periodo 1/07/1963 – 29/09/2010), de las cuales 16 son cardíacas: parada cardíaca (5), bradicardia (3), cianosis (3), taquicardia (2), infarto agudo de miocardio (1), fibrilación ventricular (1), miocarditis eosinofílica (1). En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) hay 273 notificaciones para piperacilina/tazobactam (a fecha 9/11/2010) y solamente 9 son trastornos cardiovasculares: taquicardia (2), dolor torácico (1), disnea (3), hipotensión (1), cianosis (1), mareo (1).

La inclusión de este caso en el Boletín tiene el objetivo de recordar a los profesionales que cuadros clínicos para los que no se encuentra una etiología clara pueden, en ocasiones, estar asociados a efectos no deseados de los medicamentos, incluso raros y que la suspensión de la medicación puede resolver el cuadro, si bien para ello primero se debe sospechar. Estos casos, cuando son graves, se deben comunicar a la Unidad de Farmacovigilancia.

<sup>1</sup> Ficha técnica de piperacilina/tazobactam TEVA® disponible en [www.agedmed.es](http://www.agedmed.es)

<sup>2</sup> Perry CM, Markham A Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 1999;57(5):805-43.

<sup>3</sup> Micromedex® Healthcare Series, (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com>

<sup>4</sup> [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)

## BEVACIZUMAB Y TROMBOEMBOLISMO

Se han comunicado a la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV dos casos de tromboembolismo asociados a bevacizumab (Avastin®): un accidente isquémico transitorio (AIT) y un tromboembolismo pulmonar. El primer caso se trató de un paciente de 50 años con cáncer renal metastásico en tratamiento con bevacizumab (10mg/Kg cada 15 días) e interferon alfa (7500 UI tres veces/semana) (9 ciclos). En septiembre 2010 experimentó dos episodios de AIT con una separación de una hora, con afasia y disartría de segundos de duración, sin otra focalidad neurológica asociada, que se resolvieron sin secuelas. El TAC craneal y la RM Cerebral fueron normales. El Eco-doppler de troncos supraaórticos mostró discretos cambios arterioescleróticos sin repercusión hemodinámica.

El segundo caso se trató de una paciente de 61 años con cáncer de mama diseminado, en tratamiento con bevacizumab (10mg/Kg cada 15 días) y paclitaxel. En octubre 2010 ingresa por tromboembolismo pulmonar bilateral. Fue tratada con heparina de bajo peso molecular con buena respuesta clínica y funcional.

**Comentario:** La angiogénesis neoplásica es un proceso esencial en el crecimiento progresivo de las neoplasias, y en la producción de metástasis. Consiste en una serie de complejos pasos consecutivos que conducen el desarrollo de neovasos que aportan sangre a la masa tumoral, en el que tiene un papel importante el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que, por tanto, es una importante diana en el tratamiento de las neoplasias<sup>1</sup>. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el VEGF, produciendo una regresión de la vascularización de los tumores e inhibiendo así su crecimiento. Está indicado en el tratamiento de neoplasias de colon, mama, pulmón y riñón metastásicos.

Las agencias reguladoras, tras revisar los datos disponibles, han anunciado modificaciones de la indicación de bevacizumab en el cáncer de mama metastásico. La FDA ha recomendado retirar la indicación del cáncer de mama y la EMA<sup>2</sup>, en cambio, considera que sólo se debe utilizar en combinación con paclitaxel, pero no con docetaxel ni con capecitabina.

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más graves observadas en pacientes tratados con bevacizumab fueron: perforaciones gastrointestinales (2,4%), hemorragia (1,2%-5%, grado 3), incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis (más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico) y tromboembolismo. Otros efectos adversos del bevacizumab son: hipertensión (34%), proteinuria (36%), diarrea, astenia, leucopenia, neutropenia (27% grado 3), retraso en la cicatrización de heridas<sup>3</sup>.

El tratamiento con bevacizumab se ha asociado a tromboembolismo, tanto arterial como venoso. Los acontecimientos tromboembólicos

venosos incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis. En un metaanálisis<sup>4</sup> que incluía 15 ensayos clínicos (7.956 pacientes de diferentes tipos de tumores sólidos) en los que se utilizaba el tratamiento estándar con o sin bevacizumab, la incidencia para cualquier grado de tromboembolismo venoso fue de 11,9% (IC95% 6,8-19,9), y para el tromboembolismo de alto grado fue de 6,3% (IC95% 4,8-8,3). Los pacientes tratados con bevacizumab presentaron un riesgo significativo mayor de tromboembolismo venoso [RR=1,33 (IC95% 1,13-1,56; p<0,001)] comparado con el grupo control. Este riesgo se mantuvo significativo para tromboembolismo de cualquier grado, y tanto a dosis de 2,5 mg/Kg por semana como de 5 mg/Kg por semana.

En relación al tromboembolismo arterial, los accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio y accidentes isquémicos transitorios, se han descrito con una incidencia de hasta 4,4% en los pacientes tratados con bevacizumab<sup>1</sup>. No existe relación ni con la dosis ni con la duración del tratamiento.

El mecanismo fisiopatológico por el que algunos pacientes tratados con bevacizumab desarrollan tromboembolismo parece deberse a la inhibición del VEGF por este fármaco. El bevacizumab puede exponer a los fosfolípidos procoagulantes subendoteliales conduciendo a trombosis por inhibición de la regeneración endotelial inducida por VEGF. También, puede reducir la producción de óxido nítrico y prostaciclina, predisponiendo a acontecimientos tromboembólicos. Asimismo, la inhibición del VEGF puede incrementar el riesgo de trombosis por el incremento del hematocrito y la viscosidad de la sangre por sobreproducción de eritropoyetina. Finalmente, el bevacizumab puede incrementar la liberación de sustancias procoagulantes por el tumor debido a un aumento del efecto citotóxico<sup>4</sup>.

Ante un episodio de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar (grado 3) el tratamiento con bevacizumab se debe interrumpir durante al menos dos semanas. Posteriormente, se puede reiniciar una vez que el paciente se mantenga con una dosis estable de anticoagulantes. En el caso de pacientes con tromboembolismo venoso que amenace la vida (grado 4) el tratamiento con bevacizumab se debe interrumpir permanentemente<sup>5</sup>.

Se debe tener especial precaución cuando se trate con bevacizumab a pacientes mayores de 65 años y con antecedentes de tromboembolismo arterial. El tratamiento con bevacizumab puede comenzarse 6 meses después de un tromboembolismo arterial, siempre que el paciente esté estable y asintomático. Si el paciente desarrolla un tromboembolismo arterial durante el tratamiento con bevacizumab, éste se debe interrumpir permanentemente<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Khosravi Shahi P, Castillo Rueda AD, Pérez Manga G. Neoplastic angiogenesis. An Med Interna 2008 Jul;25(7):366-9

<sup>2</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2010/12/WC500099939.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2010/12/WC500099939.pdf)

<sup>3</sup> Ficha técnica de Avastin © www.agemed.es

<sup>4</sup> Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2008 Nov 19;300(19):2277-85.

<sup>5</sup> Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, Cuellar S, George A. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. Am J Health Syst Pharm 2009 Jun 1;66(11):999-1013.

## XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA EN BILBAO

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco organizará los días **29 y 30 de Septiembre de 2011** las próximas Jornadas de Farmacovigilancia en Bilbao. Se trata de unas Jornadas que anualmente celebra el Sistema Español de Farmacovigilancia, en este caso con el patrocinio conjunto de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco. Están dirigidas a

todos los profesionales sanitarios interesados por las reacciones adversas a los medicamentos y en general por la seguridad de los pacientes, constituyendo una magnífica oportunidad para compartir experiencias en la seguridad de los medicamentos. Próximamente se dispondrá de una página web específica en la que se incorporará progresivamente la información de las Jornadas.

### Suscríbase al BOLETIN en formato electrónico

A partir de este número la distribución de este boletín sólo se hará por vía electrónica.

Indique en [farmacovigilancia@osakidetza.net](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net) la dirección de correo electrónico en la que desea recibirlo.

Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y **no necesitan** suscribirse.

Puede consultar los números publicados (a partir del nº 18) en:

[http://www.osanet.euskadi.net/r85-20361/es/contenidos/informacion/boletines\\_farmaco/es\\_1237/farma03.html](http://www.osanet.euskadi.net/r85-20361/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/farma03.html)

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**  
Teléfono : 94 400 7070 • Fax : 94 400 7103 • Email: [farmacovigilancia@osakidetza.net](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net)



**Osakidetza**

GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA  
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA  
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA  
Barrio Labeaga, s/n.  
☎ 94 400 70 70  
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

**EUSKO JAURLARITZA**



**GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA  
Osasun Sailburuordetza  
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SANIDAD  
Viceconsejería de Sanidad  
Dirección de Farmacia

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García

Comité Editorial: Paloma Acevedo, Iñigo Aizpurua, Susana Fernández, Jesús Fernández de Mendiola, Ramón Saracho, Carmelo Aguirre, Montserrat García

Depósito Legal BI-2154-07

Sistema Español de Farmacovigilancia

## ANEXO II

**Garcia M, Saracho R, Jaio N, Vrotsou K, Aguirre C.** Inadequate drug prescription and the rise in drug-induced acute tubulointerstitial nephritis incidence” NDT Plus 2010; 3: 555–557

*Case Report*

## Inadequate drug prescription and the rise in drug-induced acute tubulointerstitial nephritis incidence

Montserrat Garcia<sup>1</sup>, Ramón Saracho<sup>2</sup>, Nekane Jaio<sup>3</sup>, Kalliopi Vrotsoukanari<sup>4</sup> and Carmelo Aguirre<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Spain, <sup>2</sup>Nephrology Division, Santiago Hospital, Spain, <sup>3</sup>Pharmacy Unit, Basque Health Service, Spain, <sup>4</sup>Research Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Spain and <sup>5</sup>Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, University of the Basque Country, School of Medicine, Pharmacology, Spain

Correspondence and offprint requests to: Carmelo Aguirre; E-mail: carmelo.aguirregomez@osakidetza.net

### Abstract

Drugs are a frequent cause of acute tubulointerstitial nephritis (ATIN). Antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs and recently proton pump inhibitors stand among the most commonly responsible ones. However, their respective responsibility is not well known. This study reports 33 cases of drug-induced ATIN (DI-ATIN), the most frequent ones being metamizole and omeprazole. Clinicians often fail to diagnose DI-ATIN because its signs and symptoms are non-specific and differ from the now classic form observed with methicillin. Furthermore, drugs causing ATIN are too often prescribed unnecessarily. This study shows that in more than one-fifth of our cases, ATIN complicated prescription of a drug that was not justified by an adequate clinical indication. The consequences were noxious for the patients and costly in terms of public health expenses.

**Keywords:** acute tubulointerstitial nephritis; incidence; NSAIDs; proton pump inhibitors

### Introduction

About 15% of biopsies for acute renal failure (ARF) show that it is caused by drug-induced acute interstitial nephritis (DI-ATIN) [1], mostly immunoallergic [2]. This study reviews the cases of DI-ATIN reported to the Adverse Drug Reaction Monitoring by our Nephrology Service (January 2000–October 2008) located in a hospital with a catchment population of 300 000. The incidence of this subset of ARF was estimated by taking into account patients who were diagnosed as DI-ATIN at admission (excluding those occurring during hospitalization) and patients exposed to NSAIDs, analgesics, and proton pump inhibitors (PPIs). The number of cases was divided by the number of subjects exposed to each drug, as estimated by their consumption charged to the Public Health System (covering 99% of the population). This consumption was converted into the

defined daily doses (DDD) and the number of patients exposed by assuming that each patient was treated for 3 months (result extrapolated to 1 year) with NSAIDs or non-opioid analgesics and 12 months with PPIs. It was also assumed that the exposed population was numerous and the number of cases was small [3]; therefore, the estimate of DI-ATIN would have a Poisson distribution, and the confidence intervals (95% CI) should be exact binomials with Poisson approximation [4].

### Cases

A total of 33 cases of DI-ATIN were included (25 were admission by DI-ATIN, and 8 occurred during hospitalization).

The clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1. One patient had the ‘classic triad’ (fever, rash and eosinophilia), two patients had two symptoms (rash and eosinophilia), 12 patients had one symptom (7 eosinophilia, 5 fever and 0 rash) and 18 patients had none. Twenty-three patients (68%) fully recovered their renal function, but in 10 (30.3%), including the one who required haemodialysis and was the most clinically affected, the recovery was incomplete (serum creatinine at 7 months >25% of baseline). The diagnosis was confirmed by renal biopsy in 14 (42%) of the 33 cases.

The drugs responsible of ATIN were: non-opioid analgesics [ $n = 12$  cases, metamizole (10), propyphenazone (1) and paracetamol (1)]; NSAIDs [ $n = 14$  cases, ibuprofen (5), acetylsalicylic acid (3), aceclofenac (2), diclofenac (2), naproxen (1) and ketoprofen (1)]; antibiotics [ $n = 9$  cases, ciprofloxacin (3), co-amoxiclav (1), clarithromycin (1), cloxacillin (1), benzylpenicillin (1) and co-trimoxazole (1)]; PPIs [ $n = 11$  cases, omeprazole (10) and pantoprazole (1)]; and others ( $n = 4$  cases, allopurinol, citalopram, clonazepam and chlortalidone—one case each). Twenty patients took only one suspect drug, 10 patients took 2 and three patients took 3 (of whom, one took paracetamol and ibuprofen occasionally, and diclofenac daily during

**Table 1.** Clinical characteristics of the patients

Age (years) (mean $\pm$ SD)	68.7 $\pm$ 16.9
Gender (M/F)	22/11
Fever	6 (18%)
Skin rash	3 (9%)
Eosinophilia (>500 eosinophils/mm <sup>3</sup> )	10 (30%)
Oliguria	2 (6%)
Proteinuria	18 (55%)
Microhaematuria	23 (70%)
Leukocyturia	23 (70%)
Serum creatinine (mg/dL)* (mean $\pm$ SD)	
Baseline	1.1 $\pm$ 0.3
Highest (range 1.4 – 10.4)	3.9 $\pm$ 2.2
At 7 months	1.4 $\pm$ 0.5
Kidney biopsy	14 (42%)
Corticosteroid treatment	11 (33%)

M, male; F, female.

\*To convert to  $\mu$ mol/L, multiply by 88.4.

6 months). Eleven patients (33%) were treated with corticosteroids (of whom, five recovered completely).

Among the 25 patients admitted for DI-ATIN, in three cases (metamizole and omeprazole for fever; metamizole for dysuria—both cases self-medicated; and pantoprazole for unknown reasons), drugs were considered as unnecessary. Moreover, in four cases (propifenazone for headache—self-medicated, omeprazole for dyspepsia, omeprazole for epigastralgia and metamizole for back pain), the appropriate drug should have been different. In eight cases that occurred during hospitalization, the prescription of the drug causing ATIN was considered as appropriate. Thus, preventability would have been possible in a substantial number [7 (21.2%)] of our cases.

The incidence of ATIN (admissions) for NSAIDs ranged from 0.6 cases per 10 000 patient-year for diclofenac to 26.84 for ketoprofen. With non-opioid analgesics, there

were 0.32 cases per 10 000 patient-year for paracetamol and 10.48 for metamizole, whereas for PPIs, there were 1.06 cases per 10 000 patient-year for pantoprazole and 1.07 for omeprazole (Table 2).

## Discussion

Numerous drugs have been associated with ATIN (penicillins, cephalosporins, sulphonamides, NSAIDs [5,6] and PPIs [7]). In our study, the most frequent drugs that cause DI-ATIN were NSAIDs, non-opioid analgesics and PPIs.

Paracetamol might be considered as a disputable cause of DI-ATIN. In one case, we attributed the causality only to diclofenac; however, the offending role of paracetamol, although minor, cannot be excluded. In the Spanish Adverse Drug Reaction Monitoring database (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS), there are 3204 reports of adverse reactions associated with paracetamol; of which, six only are ATIN (this case included), and in all of them, there was another drug suspected. In the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency database (MHRA, the UK agency), there are 4072 reports of adverse reactions associated with paracetamol; of which, only three are ATIN (in one case, the only suspected drug was paracetamol, and in the other two, there were also other drugs considered as causative) [8].

In clinical practice, it is not easy to identify the drug responsible for DI-ATIN, especially in elderly patients taking several medications. This study included 33 cases (49 suspected drugs).

The clinical signs of DI-ATIN vary depending on the drug and the patient's response [5]. The classic triad described in methicillin-associated ATIN is now identified in <5% [2]. In this study, only one patient presented the triad.

**Table 2.** Incidence of acute tubulointerstitial nephritis associated with NSAIDs, non-opioid analgesics and proton pump inhibitors (admissions for ATIN only)

Drug	ATIN cases	Number of DDDs	Number of patients	Incidence rate per 10 000 patient-year (95% CI)
<b>NSAIDs</b>				
Aceclofenac	2	1 771 777	19 686	4.08 (0.48–14.68)
Diclofenac	1	5 896 045	65 512	0.60 (0.01–3.40)
Ketoprofen	1	134 074	1490	26.84 (0.68–149.56)
Ibuprofen	4	11 902 922	132 255	1.20 (0.32–3.08)
Naproxen	1	2 752 554	30 584	1.32 (0.04–7.28)
ASA* analgesic dose	1	1 834 649	20 385	1.96 (0.04–10.92)
ASA* antiplatelet dose	2	23 482 820	64 292	1.24 (0.16–4.48)
<b>Non-opioid analgesics</b>				
Metamizole	5	1 714 474	19 050	10.48 (3.40–24.52)
Paracetamol	1	10 964 176	121 824	0.32 (0.00–1.84)
<b>Proton pump inhibitors</b>				
Esomeprazole	0	887 138	2429	
Lansoprazole	0	2 099 860	5749	
Omeprazole	9	30 707 768	84 073	1.07 (0.49–2.03)
Pantoprazole	1	3 441 144	9421	1.06 (0.03–5.91)
Rabeprazole	0	609 112	1668	

ASA, acetylsalicylic acid; ATIN, acute tubulointerstitial nephritis; DDDs, defined daily doses.



Treatment consists of withdrawing the medication to improve renal function.

However, 40% of patients with DI-ATIN may have persistently high creatinine levels, indicating irreversible kidney damage [2]. Treatment with steroids has been advocated in cases confirmed by biopsy that do not improve with withdrawal of the offending drug as, if begun early, this may speed up recovery of the renal function by delaying the transformation of interstitial infiltrate into fibrotic areas, the histological basis of chronic kidney failure [1].

The incidence found for ketoprofen and metamizole was higher than that described for NSAIDs [9]. The incidence for PPIs was similar to that described in the literature [10]. In any case, they were low compared with methicillin [10].

This study has limitations: (i) the assumption that the patients took the drugs as prescribed, and therefore, in the event of a low compliance, the incidence would be greater; (ii) the unduly low reporting of severe adverse reactions in Spain [11]; (iii) it was assumed that all patients with DI-ATIN attended their referral hospital as there were no other hospitals in the region; and (iv) the lack of a biopsy in all patients, as we considered it unethical to perform a kidney biopsy in cases with a rapid improvement of renal function when the drug is withdrawn.

In conclusion, the incidence of DI-ATINs changes along with inappropriate drug prescription trends. DI-ATIN is an increasingly common cause of ARF. Clearly, drugs such as PPIs, non-opioid analgesics and NSAIDs are too often prescribed without sound reasons to do it, and this is especially true of metamizole and omeprazole.

## References

1. González E, Gutiérrez E, Galeano C *et al*. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008; 73: 940–946
2. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804–817
3. Maciá MA, Carvajal A, del Pozo JG *et al*. Hepatotoxicity associated with nimesulide: data from the Spanish Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 596–597
4. Bergstralh E. Calculate exact binomial confidence intervals (bnmlci macro) [online] <http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research/biostat/sasmacros.cfm> (27 January 2010, date last accessed)
5. Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician* 2003; 67: 2527–2534
6. John R, Herzenberg AM. Renal toxicity of therapeutic drugs. *J Clin Pathol* 2009; 62: 505–515
7. Sierra F, Suarez M, Rey M *et al*. Systematic review: proton pump inhibitor associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 545–553
8. MHRA. Drug Analysis Prints (DAPs) <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Reportingsafetyproblems/Reportingsuspectedadversedrugreactions/Druganalysisprints/index.htm> (27 February 2010, date last accessed)
9. Szalat A, Krasilnikov I, Bloch A *et al*. Acute renal failure and interstitial nephritis in a patient treated with rofecoxib: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 670–673
10. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H *et al*. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology* 2006; 11: 381–385
11. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégau B *et al*. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 483–488

Received for publication: 1.3.10; Accepted in revised form: 14.7.10



## ANEXO III

**Aguirre C.** Mesa redonda 1: Nuevas propuestas legislativas. Una oportunidad para conocer y debatir el futuro de la farmacovigilancia en Europa. Ponencia “El papel de los centros de farmacovigilancia en la nueva norma europea. X Jornadas de Farmacovigilancia. Valladolid. 30 de setiembre y 1 de octubre de 2010

**COMITÉ CIENTÍFICO****Presidente**

Alfonso Carvajal

**Secretario**

Luis Martín Arias

**Vocales**

Mariano Madurga

Javier Castrodeza

Francisco José de Abajo

Joan-Ramon Laportte

Gloria Manso

Agustín Hidalgo

Carmelo Aguirre

Jaime Torelló

Juan Ramón Castillo

Dolors Capellá

Nieves Martín Sobrino

Mario González Ruiz

**Secretaría técnica**

Grupo Evento.es  
 C/ Paulina Harriet, 27  
 47006 Valladolid (España)

Tlfn. (+34) 983 22 62 63

(+34) 902 50 04 93

Fax (+34) 983 22 60 92

[info.farmacovigilancia@evento.es](mailto:info.farmacovigilancia@evento.es)**Comité Organizador y Comité Científico**

Tlfn. (+34) 983 26 30 21

[ife@ife.uva.es](mailto:ife@ife.uva.es)

**ife**  
 instituto de  
 farmacoepidemiología

**COMITÉ ORGANIZADOR****Presidenta**

María Sáinz

**Secretaria**

Inés Salado

**Vocales**

Eutiquia León

Verónica Velasco

Pilar García Ortega

Natalia Jimeno

Esther Salgueiro

Alberto Pérez



Universidad de Valladolid



# X jornadas de farmacovigilancia

## valladolid 30 septiembre y 1 octubre 2010

### museo de la ciencia

[www.farmacovigilancia2010.es](http://www.farmacovigilancia2010.es)



## programa científico preliminar

### DÍA 30, JUEVES

#### mañana

8:00- 9:30

Acreditación y entrega de documentación / Colocación de pósters

9:30-10:30

Apertura y presentación de las X Jornadas de Farmacovigilancia. Autoridades sanitarias y académicas

10:00-10:30

Conferencia inaugural. "Métodos estadísticos de investigación y análisis en grandes bases de datos". **David Prieto**

10:30-11:00

Descanso. Café

11:00-13:00

Mesa redonda 1. "Nuevas propuestas legislativas. Una oportunidad para conocer y debatir el futuro de la farmacovigilancia en Europa". Moderadora, **Dolores Montero**

"Nuevas propuestas legislativas sobre farmacovigilancia en Europa". **Dolores Montero**

"La nueva legislación. Una oportunidad para incluir y desarrollar otras estrategias". **Joan-Ramon Laporte**

"El papel de los centros de farmacovigilancia en la nueva norma europea". **Carmelo Aguirre**

"La industria farmacéutica ante la norma europea". **Emili Esteve**

13:00-14:00

Comunicaciones libres

14:00

Comida

#### tarde

16:00-17:30

Mesa redonda 2. "Proyección social de la farmacovigilancia. La notificación por parte de los pacientes". Moderador, **Francisco José de Abajo**

"The experience of patient reporting in the United Kingdom". **Andrew Herxheimer**

"Notificación por parte de los pacientes en España. Proyecto piloto". **Gloria Manso**

"La notificación por parte de los pacientes y las organizaciones de consumidores". **Ana Sánchez**

17:30-18:00

Descanso. Café

18:00- 18:30

Comunicaciones libres

18:30

Fin de la sesión

### DÍA 1, VIERNES

#### mañana

9:30-11:30

Mesa redonda 3. "Redes europeas de investigación en farmacovigilancia". Moderador, **Alfonso Carvajal**

"El método de captura-recaptura para cuantificar los riesgos de los fármacos". **Jean-Louis Montastruc**

"La promoción en Europa de una investigación independiente y de calidad sobre la seguridad de los medicamentos. La red ENCePP". **Henry Fitt**

Otros ponentes pendientes de confirmación.

11:30-12:00

Descanso. Café.

12:00-13:00

Comunicaciones libres

13:00-13:45

Conferencia de clausura "The Challenges of Pharmacovigilance". **Ralph Edwards**

13:45-14:00

Clausura y entrega de premios de farmacovigilancia

14:30

Comida



## ANEXO IV

**García M, Aguirre C.** Intervención educativa para mejorar la notificación de reacciones adversas a medicamentos. X Jornadas de Farmacovigilancia. Valladolid. 2010. Comunicación – póster. Libro de Resúmenes, pag. 61

# INTERVENCIÓN EDUCATIVA PARA MEJORAR LA NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

García M, Aguirre C.

Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Hospital de Galdakao-Usansolo. Osakidetza. Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco. Galdakao (Bizkaia).

---

**Objetivo** Evaluar la repercusión de un curso de farmacovigilancia presencial, dirigido a profesionales sanitarios, sobre la notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

**Método** Identificación de los asistentes a un curso de farmacovigilancia (30 horas), realizado anualmente entre 2002 y 2008. Análisis de la notificación de RAM de cada uno de los asistentes, que trabajan en la Comunidad Autónoma, antes y después de la intervención (curso). Comparación de resultados entre médicos y farmacéuticos.

**Resultados** Se identificaron 99 profesionales sanitarios de la Comunidad Autónoma del País Vasco que realizaron el curso durante los años 2002-2008, de los cuales 86 permanecen activos en la Comunidad Autónoma; de estos últimos, 35 (40,7%) que no habían notificado antes, tampoco lo hacen después, 23 (26,7%) que no habían notificado lo hacen a partir del curso, 23 (26,7%) antes y después del curso, 5 (5,8%) que habían notificado antes, no notifican después.

De los 65 médicos 24 (36,9%), que no habían notificado antes, tampoco lo hacen después, 19 (29%) que no habían notificado lo hacen post curso, 17 (26%) antes y después, 5 (7,7%) que habían notificado antes, no notifican después.

De los 20 farmacéuticos 10 (50%), que no habían notificado antes, tampoco lo hacen después, 4 (20%) que no habían notificado lo hacen post curso, 6 (30%) notifican antes y después.

En la comparación entre médicos y farmacéuticos se observa un mejor resultado de los médicos.

Los 46 profesionales sanitarios que notifican post-curso enviaron un total de 340 notificaciones, de las cuales 161 (47,4%) fueron RAM graves y 23 (6,8%) RAM previamente no conocidas. Comparado con los datos globales de notificaciones recibidas en la Unidad (graves 23,7%, desconocidas, 9,9%), las notificaciones de los asistentes al curso fueron graves en mayor porcentaje y un poco menor el porcentaje de desconocidas.

**Conclusiones** La asistencia a un curso de farmacovigilancia puede ayudar a mejorar la notificación de RAM por los profesionales sanitarios, aumentando su calidad, si bien de forma limitada, por lo que debe complementarse con otras acciones de refuerzo.



**Aguirre C, García M.** Incidencia de reacciones adversas agudas al contraste radiológico iomeprol. X Jornadas de Farmacovigilancia. Valladolid. 2010. Comunicación – póster. Libro de Resúmenes, pag. 108.



# INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS AGUDAS AL CONTRASTE RADIOLÓGICO IOMEPROL

Aguirre C, García M.

Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco. Osakidetza. Hospital de Galdakao-Usansolo. Galdakao (Bizkaia).

---

**Objetivo** Analizar las características de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas (RA) agudas a iomeprol (Iomeron®), recibidas en un centro de farmacovigilancia y estimar su incidencia.

**Método** Se seleccionaron los casos de RA al contraste iomeprol, notificados por los Servicios de Radiología de la red de hospitales del Servicio Vasco de Salud (Osakidetza), entre febrero 2009 y julio 2010. Se analizaron: edad/sexo de los pacientes, perfil de las RA, gravedad (según criterio UE). Además, se calculó su incidencia, a partir del consumo del contraste en todos los hospitales de Osakidetza, lo cual fue facilitado por tratarse de un producto de adquisición centralizada. Para el cálculo del número de pacientes explorados se asumió un volumen medio de contraste por exploración de 90 ml.

**Resultados** Durante el periodo de estudio se recogieron 191 casos, 42 (21,9%) graves. El 61,3% fueron hombres. La media de edad fue de 57,5 ±17,3 años. De las 371 RA descritas, las más frecuentes fueron las de tipo pseudo-alérgico [náuseas 45 (12,1%), vómitos 47 (12,7%), reacciones cutáneas 158 (42,6%), síntomas respiratorios altos 34 (9,2%), rubefacción 6 (1,6%), sensación de calor 3 (0,8%), cefalea 3 (0,8%), edema facial 4 (1,1%)]. Otras reacciones destacables fueron: tos 12 (3,2%), edema palpebral 6 (1,6%), mareo 5 (1,3%), y parada cardiorrespiratoria 1 (0,3%). De acuerdo con el consumo se estimó un total de 141.859 pacientes explorados; la incidencia de casos de RA fue de 1,3 casos/1.000 pacientes y la de casos graves de 0,3 casos/1.000 pacientes.

Cuando se contemplaron estos datos con los existentes en el conjunto del Sistema Español de Farmacovigilancia (base de datos FEDRA) en el mismo periodo (212 notificaciones, de ellas 53 graves), se observó que en su mayoría (90% del total, 79,2% de las graves) procedían de la Comunidad Autónoma del País Vasco.

**Conclusiones** La ficha técnica de Iomeron® no aporta ninguna incidencia de RA, describiendo el perfil común a cualquier contraste radiológico, lo cual podría transmitir al radiólogo una falsa seguridad y a la vez desconcierto ante la presentación de una RA grave. Aún con la limitación de que la incidencia calculada está infraestimada por la no notificación de todos los casos producidos, los resultados del estudio podrían contribuir a precisar en la ficha técnica la incidencia de las diferentes RA, ya que ésta no difiere, en general, de la descrita en los estudios preclínicos (únicos datos publicados).

Salado I, **Aguirre C**, Figueiras A, Ibáñez L, Durán M, Ramos R, Orbañanos L, Carvajal A. Influencia de algunos polimorfismos genéticos en la hemorragia digestiva. Jornadas de Farmacovigilancia. Valladolid. 2010. Comunicación – póster. Libro de Resúmenes, pag. 132.

# INFLUENCIA DE ALGUNOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN LA HEMORRAGIA DIGESTIVA

Salado I<sup>1</sup>, Aguirre C<sup>2</sup>, Figueiras A<sup>3</sup>, Ibáñez L<sup>4</sup>, Durán M<sup>5</sup>, Ramos R<sup>6</sup>, Orbañanos L<sup>1</sup>, Carvajal A<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Farmacoepidemiología. Universidad de Valladolid. <sup>2</sup>Departamento de Farmacología. Universidad del País Vasco. <sup>3</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela. <sup>4</sup>Fundació Institut Català de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>5</sup>Instituto de Biología Molecular y Genética del Cáncer. Universidad de Valladolid. <sup>6</sup>Unidad de Genómica. Fundación Parque Científico de Madrid.

---

**Objetivos** i) Explorar la posible asociación entre polimorfismos funcionales en el gen de la COX (C50T y A-842G) y la hemorragia digestiva; ii) Explorar la posible asociación entre polimorfismos funcionales en el gen de la eNOS (a/b situado en el intrón 4) y la hemorragia digestiva; iii) Conocer la distribución de estos dos polimorfismos en población española.

**Método** Se ha llevado a cabo un estudio de casos y controles en cuatro hospitales. Se identificaron casos de hemorragia digestiva alta confirmados mediante endoscopia y controles de la misma población emparejados por edad, sexo y tiempo de atención. A todos los individuos del estudio se les realizó una entrevista y se les extrajo una muestra de sangre para estudios genéticos.

**Resultados** Se dispuso de muestras válidas de sangre de 369 casos y de 986 controles. El genotipo C/C del polimorfismo C50T de la COX-1 se encontró en 291 casos (89,5%) y 789 (89,4%) controles, el C/T en 34 casos (10,5%) y 93 controles (10,5%) y el genotipo T/T tan solo se encontró en un control (1,1%). El genotipo A/A del polimorfismo A-842G se encontró en 277 casos (89,3%) y 754 controles (91,1%), el A/G en 33 casos (10,6%) y 73 controles (8,8%) y el genotipo G/G solo se encontró en un control (1,1%). Tomando como genotipos de referencia los más frecuentes (el C/C para una polimorfismo C50T y el A/A para el A-842G), los valores crudos de las odds ratio fueron: para el genotipo C/T de la COX-1, 1,0 (IC95%, 0,7-1,5); para el genotipo A/G de la COX-1, 1,2 (IC95%, 0,8-1,9).

El genotipo a/a del polimorfismo 4a/4b de la eNOS se encontró en 6 casos (1,9%) y 25 controles (2,6%), el genotipo a/b se encontró en 121 casos (38,5%) y 339 controles (35,6%), el genotipo b/b se encontró en 185 casos (58,9%) y 585 controles (61,4%) y el genotipo b/c, que se encontró en 2 casos (0,6%) y 4 controles (0,4%). Los valores de las odds ratio para los genotipos de la eNOS, tomando como referencia el genotipo más frecuente (b/b), fueron: para el genotipo a/a de la eNOS, 0,7 (IC95%, 0,3-1,8); a/b de la eNOS 1,1 (IC95%, 0,9-1,5) y b/c de la eNOS 1,5 (IC95%, 0,3-8,7).

**Conclusiones** No se ha encontrado asociación entre las variantes polimórficas estudiadas y la hemorragia gastrointestinal alta.



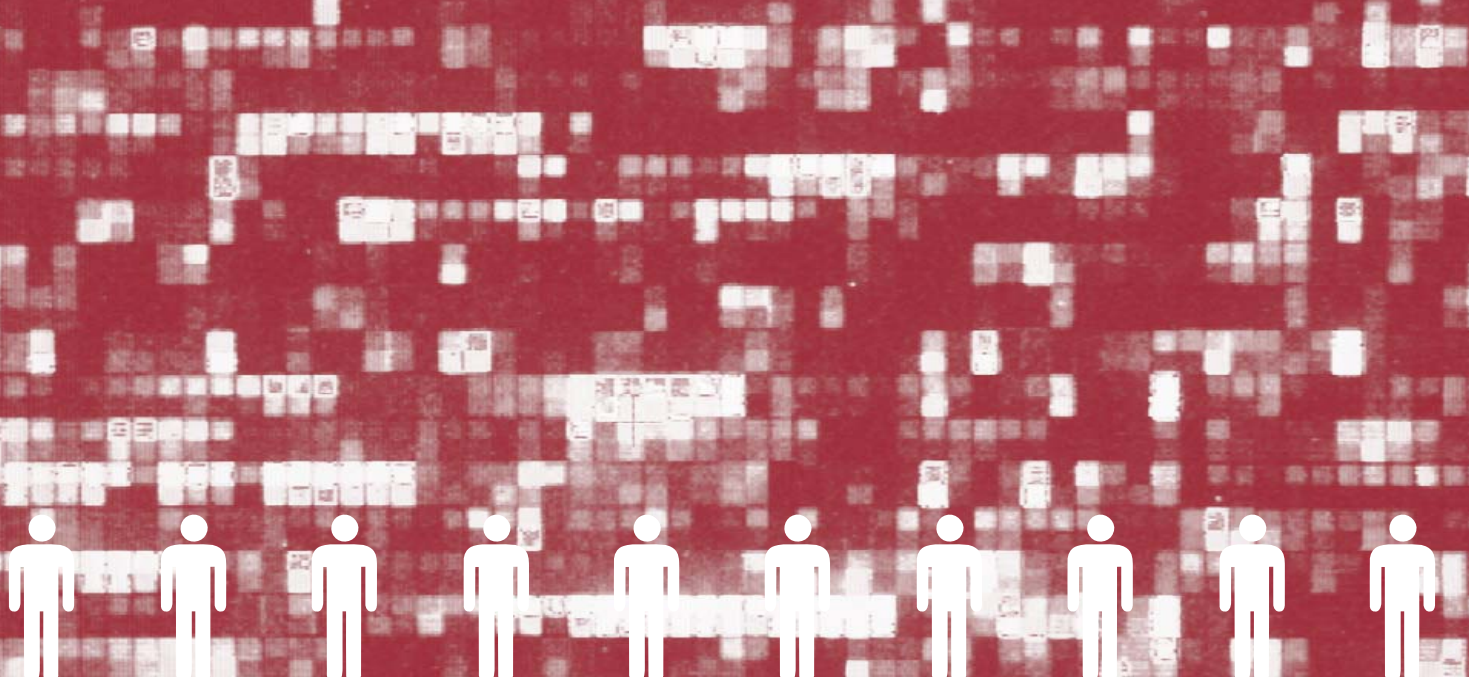
**Aguirre C**, de Pancorbo MM, **Ruiz B**, Ibañez L, Carvajal A, Figueiras A. Alelos nulos CYP2D6 en la península ibérica y su relación con el gradiente pobres metabolizadores en Europa. IV Congreso de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica. Pamplona. 2 y 3 de setiembre de 2010. Comunicación oral. Libro de Resúmenes.



# IV CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA

2 - 3 de septiembre de 2010  
Pamplona

Centro de Investigación Médica Aplicada. CIMA (Salón de Actos)  
Universidad de Navarra  
Avda Pío XII, 55. Pamplona



Envío de abstracts e inscripciones en:  
[www.seff.es](http://www.seff.es)

Patrocinado por:



Con la colaboración de:



Aguirre C, de Pancorbo MM, Ruiz B, Ibañez L, Carvajal A, Figueiras A  
Unidad de Farmacovigilancia País Vasco (Galdakao). Universidad del País Vasco.  
Hospital Vall d'Hebron (Barcelona). Instituto de Farmacoepidemiología de la  
Universidad de Valladolid. Universidad de Santiago de Compostela

## ALELOS NULOS CYP2D6 EN LA PENÍNSULA IBÉRICA Y SU RELACIÓN CON EL GRADIENTE POBRES METABOLIZADORES EN EUROPA

**OBJETIVOS:** CYP2D6 codifica una de las isoenzimas más importantes del citocromo P450, que interviene en el metabolismo del 25% de los fármacos, entre ellos muchos antidepresivos y antipsicóticos. Este gen muestra una gran variabilidad polimórfica (> 75 alelos), de los que al menos 15 determinan una actividad enzimática reducida. El objetivo del estudio fue conocer la prevalencia de los alelos nulos en 4 regiones españolas.

**MATERIAL Y METODO:** Se reclutaron 916 pacientes (2004- 2006) programados para cirugía de procesos no dolorosos en 4 hospitales: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (182), Hospital Clínico Universitario de Valladolid (183), Hospital de Galdakao (326) y Hospital Vall d'Hebron (220). El estudio fue aprobado por los Comités Éticos de Investigación Clínica de cada hospital. Se recogió una muestra de sangre, se extrajo el ADN leucocitario con el kit REALPURE® y se genotiparon los SNPs: C2850T (CYP2D6\*2), 2549delA (CYP2D6\*3), G1846A (CYP2D6\*4), 1707delT (CYP2D6\*6) y C100T (CYP2D6\*10), mediante ensayos Taqman. La delección completa del gen (CYP2D6\*5) se determinó a través de la cuantificación relativa con respecto a un gen no relacionado (RNaseP). El cálculo de las frecuencias se realizó con el programa Genepop V4.0, el test de  $\chi^2$  mediante SPSS 11.5 y el análisis de componentes principales fue realizado con PAST 1.6.

**RESULTADOS:** Se observaron diferencias en las frecuencias alélicas entre el País Vasco (PV) y Castilla-León (CL) ( $p = 0,0012$ ) y entre el PV y Cataluña (CAT) ( $p = 0,0043$ ) debidas a las frecuencias en el alelo \*2, significativas entre el PV y CL ( $p = 0,0002$ ) y entre el PV y CAT ( $p = 0,0110$ ). Sin embargo, tras la corrección de Bonferroni, la diferencia solo fue significativa entre el PV y CL. La frecuencia más alta de alelos nulos correspondió al alelo CYP2D6\*4, aún así, con frecuencias menores a las de otras poblaciones europeas. La frecuencia de *poor metabolizers* fue inferior a 0,05 en todas las poblaciones, excepto en CL (0,055).

**CONCLUSIONES:** Nuestro estudio ha encontrado una baja frecuencia del alelo nulo CYP2D6\*4, que, comparado con otras poblaciones europeas y del norte de África, muestra un neto gradiente de frecuencias decrecientes de este alelo en dirección nortesur.

(Este estudio fue financiado por el FIS (02/1512, 02/0661/, 02/1364, 02/1572) y el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco (03/11092).

Ibarra García E, Mora Atorrasagasti O, Ardanza Aramburu E, Ibarra Barrueta O, **García García M, Aguirre Gómez C.** Implicación del servicio de farmacia en la notificación de reacciones adversas a medicamentos. 55º Congreso Nacional de la SEFH. Madrid, del 19 al 22 de octubre del 2010. Comunicación – póster. Libro de Resúmenes, pag. 411.

**718 IMPLICACION DEL SERVICIO DE FARMACIA EN LA NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

Ibarra García E, Mora Atorrasagasti O, García García M, Aguirre Gómez C, Ibarra Barrueta O, Ardanza Aramburu E.

*Hospital Galdakao-Usansolo. Galdakao. Vizcaya.*

**OBJETIVOS:** Evaluar la notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM) por un Servicio de Farmacia Hospitalario (SF) a la Unidad de Farmacovigilancia (UFV) de su Comunidad Autónoma y compararla con la contribución de otros Servicios del mismo Hospital y de otros SF de Hospitales de la Comunidad.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** En nuestro SF se registran, en una base de datos de Access®, las alergias y RAM detectadas en la práctica clínica diaria mediante los siguientes métodos: revisión de fármacos alertantes prescritos (antídotos, corticoides, antihistamínicos, etc.), selección de diagnósticos CIE-9 al alta que puedan estar relacionados con RAM y consulta electrónica de la historia clínica de los pacientes. A partir de dicha base de datos, se han extraído las notificaciones realizadas durante el año 2009 a UFV y se han analizado los siguientes aspectos: fármacos implicados y tipos de RAM detectadas. Los fármacos se clasificaron según el nivel anatómico de la Clasificación Anatómica-Terapéutica (ATC) y las RAM en función del sistema afectado de acuerdo con el diccionario MedDRA.

**RESULTADOS:** Durante el año 2009 se realizaron 156 notificaciones de RAM desde este SF a la UFV. Según la clasificación ATC, cinco fueron los grupos terapéuticos más implicados, con el 86,5% de las notificaciones: 39 (25%) fármacos pertenecientes al grupo aparato cardiovascular, 30 (19,2%) pertenecientes al grupo terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores, 29 (18,6%) pertenecientes al grupo sangre y órganos hematopoyéticos, 20 (12,8%) pertenecientes al grupo sistema nervioso, 17 (10,9%) pertenecientes al grupo terapia antiinfecciosa de uso sistémico y 21 (13,5%) pertenecientes a otros grupos terapéuticos. Las RAM se han agrupado en 11 tipos diferentes: reacciones alérgicas 33 (21,2%), digestivas 30 (19,2%), alteraciones sanguíneas 20 (12,8%), intoxicaciones 17 (10,9%), efectos cardiovasculares 13 (8,3%), alteraciones electrolíticas 11 (7,1%), alteraciones neurológicas 10 (6,4%), alteraciones renales 9 (5,8%), endocrinas 8 (5,1%), efectos dermatológicos 3 (1,9%) y musculares 2 (1,3%). Cabe destacar que de las 17 intoxicaciones detectadas 15 fueron RAM a digoxina; y de las 30 RAM sobre el aparato digestivo 17 fueron hemorragias digestivas, todas ellas producidas por anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos, antiagregantes plaquetarios o por combinaciones de los mismos. De las 156 notificaciones, la UFV registró 125 (80,1%) en la base de datos del Sistema Español de FV, FEDRA. Es destacable que en este período el resto de Servicios del Hospital notificaron 37 casos (22,8%). Además, este SF ha contribuido con el 82,8% del total de notificaciones (151) enviadas por todos los SF de la Comunidad Autónoma a la UFV.

**CONCLUSIONES:** Los resultados confirman que el método utilizado por este SF permite detectar un número elevado de RAM y contribuir de forma importante a la notificación global de su Comunidad Autónoma.



López de Torre Querejazu A, De Juan Arroyo A, Santos Ibañez A, **Aguirre Gómez C, García García M**, Ibarra García E. Tolerabilidad de azacitidina por vía subcutánea. 55º Congreso Nacional de la SEFH. Madrid, del 19 al 22 de octubre del 2010. Comunicación – póster. Libro de Resúmenes, pag. 436.

## 682 TOLERABILIDAD DE AZACITIDINA POR VIA SUBCUTANEA

López de Torre Querejazu A, De Juan Arroyo A, Santos Ibáñez A, Aguirre Gómez C, García García M, Ibarra García E.  
*Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Vizcaya.*

**OBJETIVOS:** Describir la incidencia y gravedad de las reacciones adversas en la zona de inyección (RZI) tras la administración de azacitidina subcutánea en un hospital de 400 camas.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Hasta su autorización por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a finales de 2008, la azacitidina se tramitaba como uso compasivo y se podía administrar tanto por vía intravenosa como por subcutánea, tal y como indicaba la ficha técnica. El registro de autorización de la EMA, sólo contemplaba el empleo de la vía subcutánea por lo que se comenzó a tratar de inicio a todos los pacientes por esta vía. El volumen final de la preparación subcutánea, requiere dividir la dosis en dos jeringas, por tanto, en cada ciclo (7 días) el paciente recibiría 14 inyecciones. El cambio en la vía de administración motivada por RZI en un cierto número de pacientes, motivó la realización de un estudio retrospectivo de todos los pacientes tratados con azacitidina en nuestro hospital. Se analizó la vía inicial de administración, la necesidad o no de cambio de vía subcutánea a intravenosa por RZI. Se realizó una búsqueda de las RZI registradas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) y en la agencia británica (Medicines and Healthcare Regulatory Agency (MHRA)) correspondientes a RZI según el diccionario de terminología médica MedDRA y se clasificó su gravedad por la escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0).

**RESULTADOS:** Desde octubre de 2007, 17 pacientes onco-hematológicos han sido tratados con azacitidina en nuestro hospital, con los siguientes diagnósticos: Leucemia Mieloide Aguda (14), Síndrome Mielodisplásico (2) y anemia refractaria sideroblástica (1). La vía de administración inicial fue: intravenosa en 9 pacientes y subcutánea en 8. De estos últimos, en 7 pacientes se tramitó el uso off-label para el cambio a vía intravenosa, 4 de ellos por RZI. Estas reacciones fueron notificadas a la Unidad de Farmacovigilancia autonómica como: dolor (2), eritema (1) y dolor con urticaria (1), todas ellas correspondían a grado 1 y 2 en la escala CTCAE. En FEDRA, de un total de 38 notificaciones de azacitidina, hay otros 2 registros de RZI: induración (1) y eritema (1). Ninguna de las 11 notificaciones recibidas por la MHRA hace referencia a RZI.

**CONCLUSIONES:** La incidencia de RZI con azacitidina subcutánea en nuestro hospital es aparentemente elevada (50%) comparada con los datos de FEDRA y MHRA, aunque coincide con la alta frecuencia y gravedad indicada en ficha técnica (77,1%, grado 1 y 2). Esta incidencia ha supuesto un cambio en la prescripción de azacitidina ya que la mayoría de pacientes inician tratamiento por vía intravenosa. Otras implicaciones de este cambio han sido: la necesidad de tramitar su uso off-label, modificar el método de preparación, mayor coordinación con enfermería por su menor estabilidad y una estancia algo más prolongada del paciente en Hospital de Día.

## ANEXO V

## COMITÉ DE OPERACIONES DEL DEPARTAMENTO DE SANIDAD Y CONSUMO

### CUADRO DE MANDO INTEGRAL DEL DEPARTAMENTO DE SANIDAD Y CONSUMO

#### LINEAS ESTRATEGICAS VINCULADAS A LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

##### **P11.1 Implantación de mejoras en la seguridad de los medicamentos**

##### **2.- Plan de mejora de información de seguridad de medicamentos a través del Boletín de Farmacovigilancia.**

**Justificación:** Desde 1989 con periodicidad no establecida se viene elaborando el Boletín de Farmacovigilancia de la CAPV, actualmente distribuido en formato papel conjuntamente con el Infac o sus Fichas de medicamentos, entre profesionales de primaria y especializada, casi exclusivamente del sistema público. Si bien el mismo puede continuar, se ha detectado la necesidad de elaborar y distribuir información específica por especialidades médicas, por procedimientos más ágiles (e-mail).

**Interlocutores:** Servicio de personal de la Organización Central de Osakidetza para listas de distribución por especialistas.

**Indicadores:** N° de boletines.

##### **3.- Plan de mejora de la notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos a través de Osabide primaria (995.2)**

**Justificación:** Desde mayo 2009 se reciben en la Unidad de FV semanalmente los episodios de RA (995.2) generados en Osabide 1ª. Se han detectado dificultades

salvables para que este sistema resulte plenamente útil y sustituya en dicho nivel asistencial de forma progresiva a la notificación en papel o formulario.

**Acciones específicas:**

- Formación de profesionales sanitarios a través del personal encargado del desarrollo-modificaciones del programa Osabide primaria.
- Inclusión de la casilla Medicamento sospechoso en el envío semanal
- Aumentar de 6 a 9 el número de medicamentos en el apartado Medicamentos de la generación de episodios de RA

**Interlocutores:**

- Personal de desarrollo del programa Osabide primaria (Organización Central).

**Indicadores:** Número y calidad de las notificaciones recibidas (cada 6 meses) comparando antes y después de la intervención.

**4.- Difundir y potenciar la funcionalidad de alertas a través de Osabide Global**

**Justificación:** Teniendo en cuenta que nos encontramos en el momento de desarrollo del sistema es la oportunidad para introducir la posibilidad de notificar desde eOsabide

**Acciones específicas:** Pendiente de concretar

**Interlocutores:** Se ha tratado con uno de los responsables, Mikel Ogeta. Han puesto un link en el programa que conduce al formulario en la intranet de Osakidetza para rellenar y enviar vía e-mail. Otras actuaciones, de momento, no se consideran prioritarias.

## **5.- Desarrollar un Plan Piloto de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de los pacientes.**

**Justificación:** La UE estudia ampliar la notificación de RAM a los usuarios (pacientes) y hay convencimiento en que no tardará en implantarse en la legislación comunitaria. Existen experiencias piloto en Reino Unido y Holanda.

Desarrollar en la CAPV, con el apoyo de la AEMPS, un Plan piloto puede ayudar a identificar sus potencialidades y dificultades, aplicables y generalizables cuando llegue la presumible implantación.

**Medios materiales y humanos necesarios:** Medios materiales: Los actuales de la Unidad de Farmacovigilancia. Medios humanos: 1 contratado (obra/servicio) parcial o total

**Indicadores:** N° notificaciones, Validez (%), Gravedad

## CUMPLIMIENTO OBJETIVOS

En la tabla siguiente se indica la línea estratégica (**Calidad y Seguridad del Paciente**) en que se ubican las **Actividades** planificadas y su grado de ejecución a 31/12/2010.

En relación con el objetivo 2. **Mejora de información de seguridad de medicamentos a través del Boletín de Farmacovigilancia**, el grado de cumplimiento ha sido del 100%, con la edición de 2 boletines generales y 1 específico (radiología), que se han incluido en el Anexo I.

En relación con el objetivo 3. **Mejora de la notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos a través de Osabide primaria** el grado de avance ha sido satisfactorio. Se ha ejecutado la inclusión de la casilla medicamento sospechoso en el envío que semanalmente se realiza desde los Servicios Centrales de Osakidetza. El aumento de 6 a 9 del nº de medicamentos sospechosos se ha pospuesto para ejecutar en la actualización del programa Osabide, en curso. En las páginas 5 y 16 de la **Memoria** han quedado reflejados los resultados obtenidos con estas mejoras, pasándose de 24 notificaciones recogidas en 2009 a 111 en 2010.

En relación con el objetivo 4. **Difundir y potenciar la funcionalidad de alertas a través de Osabide Global** el grado de avance ha sido limitado. Se ha comenzado por el Módulo de Gestión de Ordenes Médicas. A tal efecto, se ha elaborado y enviado a los responsables de su desarrollo e implantación, una propuesta de mejora del Apartado Alertas, que será incluido en la siguiente actualización del Programa.

En relación con el objetivo 5. **Desarrollar un Plan Piloto de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de los pacientes** el mismo ha tenido que posponerse. Su implantación estaba vinculada a la obtención de una Ayuda de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que solicitó el Centro de Farmacovigilancia de Asturias, en representación de los 4 centros del Sistema Español de Farmacovigilancia (Castilla y León, Andalucía, País Vasco, Asturias) que iban a participar en este estudio piloto. Al no obtenerse dicha ayuda de la AEMPS, por parte de la CAPV no se ha podido desarrollar el Plan.

Línea estratégica : L11 Calidad y Seguridad del Paciente  
 Línea estratégica : L11 Calidad y Seguridad del Paciente

Objetivo : O 11.1 Impulsar la Seguridad del Paciente

Proyecto : P11.1 Implantación de Mejoras en la seguridad de los medicamentos

	Actividades	Planificado/Previsto		Status	Grado de Avance %
		Fecha inicio	Fecha fin		
P11.1	Implantación de Mejoras en la Seguridad de los Medicamentos	01/01/2010	31/12/2010		
2	Plan de mejora de información de seguridad de medicamentos a través del Boletín de Farmacovigilancia	01/06/2010	31/12/2010	Planificado	100%
3	Plan de mejora de la notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos a través de Osabide Primaria	01/01/2010	31/12/2010	Planificado	100%
4	Difundir y potenciar la funcionalidad de alertas a través de Osabide Global	01/06/2010	31/12/2010	Planificado	10%
5	Desarrollar un plan piloto de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de los pacientes	01/09/2010	31/12/2010	Suspendido	