



# MEMORIA DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

2012

## INDICE

	<b>Pág.</b>
Introducción .....	1
Gasto de funcionamiento de la Unidad .....	10
Comité Técnico de la Red Vasca de Farmacovigilancia .....	11
Boletines de Farmacovigilancia .....	11
Reuniones de Coordinación de Centros. Comité Técnico .....	11
Estancia formativa en la Unidad de Farmacovigilancia .....	13
Otras actividades .....	14
Informe de Resultados .....	15
1. Caso de Suicidio asociado a pregabalina .....	15
2. Resultados del Programa de Notificación .....	15
Distribución por territorios.....	16
Tarjetas Amarillas. Distribución por procedencia .....	16
Descripción de las notificaciones.....	20
Notificaciones con medicamentos recientemente comercializados .....	29
3. Producción Científica .....	30
4. Consultas telefónicas .....	31
Anexos .....	32

## INDICE

- ANEXO I** - Boletín de Tarjeta Amarilla nº 32  
- Boletín de Tarjeta Amarilla nº 33  
- Boletín de Tarjeta Amarilla nº 34

**ANEXO II** - Artículos en revistas

Lertxundi U, Cibrian F, Hernandez R, Domingo-Echaburu S, **García M, Aguirre C**. Severe hypoglycaemia associated with levofloxacin in an elderly diabetic inpatient. Eur Geriatr Med 2012; 3:181-183

Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Peral J, **García M**. Antipsychotic induced symptomatic hyperprolactinemia: Are dopamine agonists safe?. Psychopharmacol Bull 2013; 44(3): 1-3.

**ANEXO III** - Comunicaciones a Congresos

**García M, Aguirre U, Aguirre C**. Reacciones adversas agudas por iopromida y iomeprol en un servicio de radiodiagnóstico. 57 Congreso nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Bilbao. 2012. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 720-721.



Lopez de Torre A, De Juan A, Palacios I, **García M**, Mora O, De La Puerta JE. Seguridad de bortezomib vía subcutánea: Experiencia en 14 pacientes hematológicos. 57 Congreso nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Bilbao. 2012. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 252-253.

Carvajal A, Ruiz B, Aguirre C, Ibáñez L, Aguirre U, Conforti A, García M, Figueiras A. The relationship between gene CYP2C9 and upper gastrointestinal bleeding. Are studies properly designed? Premio Bioibérica en Investigación en “Cell Therapy, Pharmacogenetic or Clinical Implications of Molecular Pharmacology”. XXV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Alicante. 2012. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes.

## 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 2012.

A modo de resumen se destaca lo siguiente:

1º Número de notificaciones. Durante el año 2012 ha continuado el aumento en el número de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidas. Por una parte, se han recibido **852** notificaciones mediante tarjetas amarillas, frente a 847 en 2011 y 793 en 2010, véase la figura 1. Por otra, se ha producido un aumento muy notorio en el nº de notificaciones de la industria farmacéutica, pasándose de 172 notificaciones en 2011 a **308** en 2012 (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 finalmente es de **206**.

Además, debido a que un mismo caso puede notificarse doblemente, vía tarjeta amarilla e industria, a las cifras anteriores debe restarse 8 casos de notificación duplicada, por lo que el nº total de notificaciones cargadas ha sido de **1050**, véase la figura 2.

Es subrayable el esfuerzo de los profesionales de la Unidad de Farmacovigilancia para, conseguir cerrar el año (17/01/2013), cargando en la base de datos FEDRA todas las notificaciones recibidas entre el 1 y el 31 de diciembre de 2012, siendo uno de los Centros del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) que menor retraso en la carga de notificaciones mantiene.

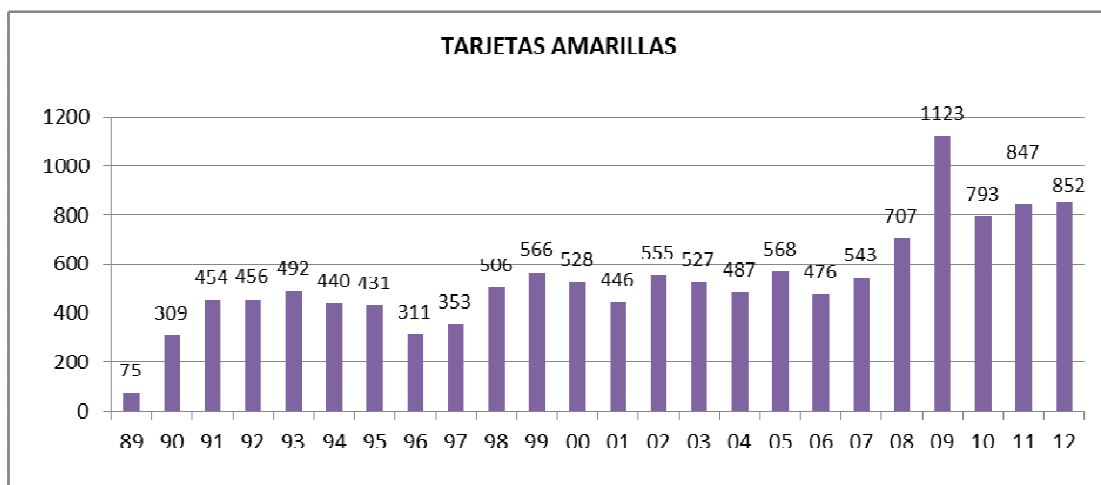


Figura 1. Evolución del número de tarjetas amarillas por año.

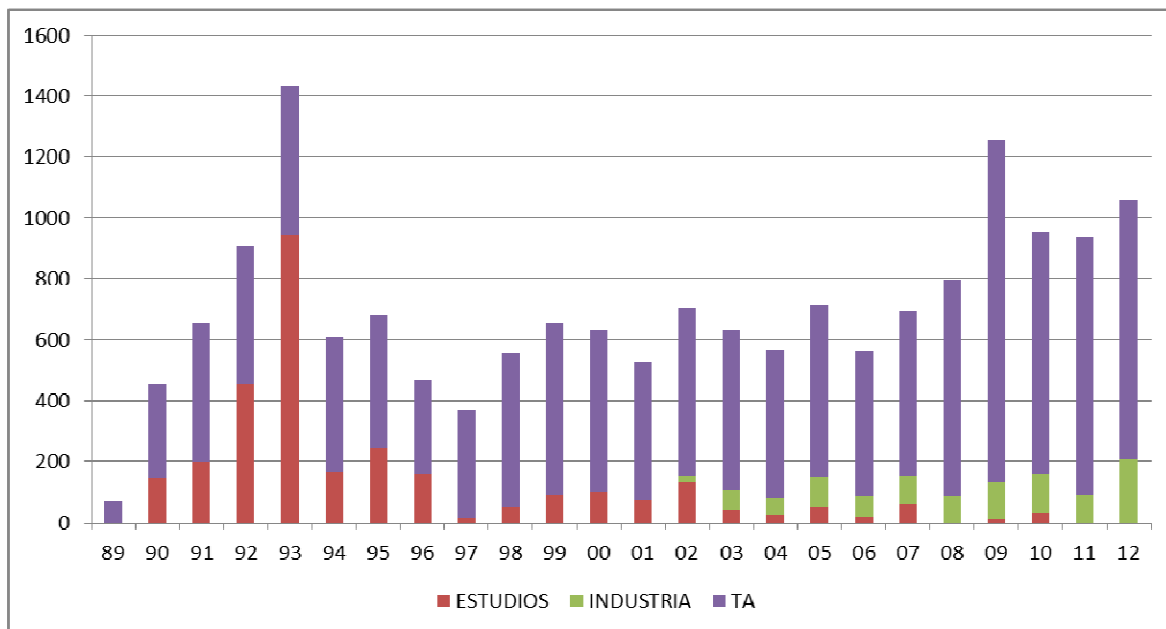


Figura 2. Evolución del número total de notificaciones (Estudios, Industria, Tarjeta Amarilla) por año.

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 2012 ha habido 130 nuevos notificadores, 93 médicos, 21 farmacéuticos y 16 Diplomados Universitarios de Enfermería (DUE) (pag. 19). La cifra total es igual a la de 2011, aunque a expensas del nº de farmacéuticos (2 más) y de DUE (7 más), que compensan el nº de médicos (9 menos). Con todo, continua siendo difícil la extensión de la notificación al colectivo de DUE, que siendo tan elevado, comunica escasamente.

3º Indicadores de notificación de las Organizaciones asistenciales de Osakidetza (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, tanto en Asistencia Especializada como en Asistencia Primaria, son 30 notificaciones de efectos adversos graves por mil médicos y año y/o 30 notificaciones de efectos no descritos. Con la anterior cifra de cada Organización de Servicios y la plantilla del grupo A1, proporcionada por Servicios Centrales, se han calculado las cifras correspondientes a cada Organización, corregidas por plantilla.

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.

Debido a la reorganización asistencial de las Organizaciones de Servicios con la creación de las Organizaciones de Servicios Integrados en Gipuzkoa, que agrupan en la misma organización (incluida plantilla) tanto los centros de asistencia primaria como su

hospital comarcal, en la actualidad la distinción del indicador en primaria y en hospitales no es exacta. Por ello, para su descripción se ha optado por mantener dicha distinción hasta donde era posible, indicadores en Asistencia Primaria (Tabla 1), y añadir una nueva tabla (Tabla 2) con las nuevas Organizaciones integradas.

En la Asistencia Primaria en el año 2012 la media del indicador efectos graves comunicados en el conjunto de las Comarcas ha sido de 13,6 notificaciones graves-año. En cuanto al indicador de efectos no descritos la media ha sido de 12,4 notificaciones desconocidas/poco conocidas-año. En la tabla 1 puede verse la situación de ambos indicadores en primaria en 2012. Como se puede observar, en la Asistencia Primaria todas las Comarcas, excepto OSI Bidasoa han alcanzado o superado el indicador establecido.



Tabla 1. Indicadores de notificación de reacciones adversas graves o desconocidas desde las Comarcas de Asistencia Primaria (1/01/2012-31/12/2012).

	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
<b>ATENCION PRIMARIA</b>			
COMARCA ARABA	7	8	≥ 8
COMARCA BILBAO	17	18	≥ 9
COMARCA INTERIOR	14	18	≥ 9
COMARCA URIBE	13	7	≥ 6
COMARCA EZKERRALDEA-ENKARTERRI	17	11	≥ 8

En relación a las Organizaciones de Servicios Integradas, la media del indicador efectos graves comunicados en conjunto ha sido de 10 notificaciones graves-año. En cuanto al indicador de efectos no descritos la media ha sido de 5,4 notificaciones desconocidas/poco conocidas-año. En la tabla 2 puede verse la descripción del indicador en 2012. Como se desprende de la tabla, todas las OSI, excepto OSI Bidasoa han alcanzado o superado el indicador establecido.

Tabla 2. Indicadores de notificación de reacciones adversas graves o desconocidas desde las Organizaciones integradas (OSI) (1/01/2012-31/12/2012).

	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
<b>OSI</b>			
OSI ALTO DEBA	6	2	≥5
OSI BAJO DEBA	11	1	≥ 6
OSI GOIERRI-ALTO UROLA	9	3	≥ 7
GIPUZKOA	22	19	≥ 11
OSI BIDASOA	2	2	≥ 5

En la Asistencia Especializada, del total de hospitales (18), en el año 2012 han notificado 9 (fueron 13 en 2011 y 2010, 14 en 2009, 13 en 2008 y 8 en 2007). Para comprender esta aparente reducción del nº hay que recordar, nuevamente, que cuatro Hospitales (Arrasate, Zumarraga, Bidasoa y Mendaro) están integrados en una OSI.

Han alcanzado o superado el valor del indicador de notificaciones graves que les corresponde por plantilla, el Hospital Universitario Araba (Txagorritxu), Basurto, Galdakao-Usansolo, San Eloy y Santa Marina. En cuanto al indicador efectos desconocidos la media del indicador ha sido de 3,8 notificaciones /año (2 en 2012 y 2,1 en 2010), y ningún hospital lo ha alcanzado. En la tabla 3 puede verse la situación de ambos indicadores en los hospitales.

Tabla 3. Indicadores de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (periodo 1/01/2012-31/12/2012). Hospitales.

	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
<b>HOSPITALES</b>			
HOSPITAL UNIVERSITARIO ARABA	18	4	≥ 18
HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO	19	2	≥ 18
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO	119	8	≥ 11
HOSPITAL SAN ELOY	8	0	≥ 4
HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES	13	2	≥ 25
HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA	13	3	≥ 22
HOSPITAL LEZA	-	-	≥ 1
HOSPITAL SANTA MARINA	1	0	≥ 1
HOSPITAL GORLIZ	0	0	≥ 1

Respecto a la notificación desde la Asistencia Psiquiátrica, aunque las cifras que le corresponden, de acuerdo a la plantilla, son bajas, a lo largo de 2012, igual que en 2011 dos de las tres organizaciones (Bizkaia y Araba) han notificado, superando ambas el estándar fijado (Tabla 4).

Tabla 4. Indicadores de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (periodo 1/01/2012-31/12/2012). Salud Mental.

	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
<b>RED DE SALUD MENTAL</b>			
GIPUZKOA	-	-	≥ 2
<b>BIZKAIA</b>	6	1	≥ 5
<b>ARABA</b>	5	1	≥ 1

4º Comunicación procedente de Osatek. Desde 2006 la Dirección de Osatek centraliza las comunicaciones de reacciones adversas a medios de contraste acaecidas en sus diversos centros y las envía periódicamente a la Unidad de Farmacovigilancia. Fruto de esta colaboración, durante el año 2012 se han recibido 32 notificaciones, fueron 24 en 2011 y 36 en 2010.

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 2012 se han recogido e incorporado al Sistema Español de Farmacovigilancia 202 casos (página 17). Teniendo en cuenta que en 2011 fueron 215, frente a 111 en 2010 y 24 en 2009, cuando comenzó a utilizarse, resulta destacable que en la actualidad este sistema es uno de los pilares de la notificación en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

6º Comunicación a través del formulario de tarjeta amarilla en la intranet de Osakidetza. Desde agosto de 2008 en que se incorporó en la web de Osakidetza el formulario de notificación on-line, que puede ser enviado a través del correo electrónico, a la dirección e-mail de la Unidad de Farmacovigilancia, se ha producido su uso progresivo por los profesionales. Así, se han recibido en dicho formato 208 notificaciones en 2012 (página 16), cifra idéntica a la de 2011, habiendo sido 184 notificaciones en 2010, lo que supone, en la actualidad, más del 20% del total de notificaciones recibidas en 2012.



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 31. En el año 2012 ha habido 71 consultas (119 en 2011, 95 en 2010, 98 en 2009, 131 en 2008). Es destacable este importante descenso en el nº, desconociéndose sus causas.

En el esquema adjunto, figura 3, 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.

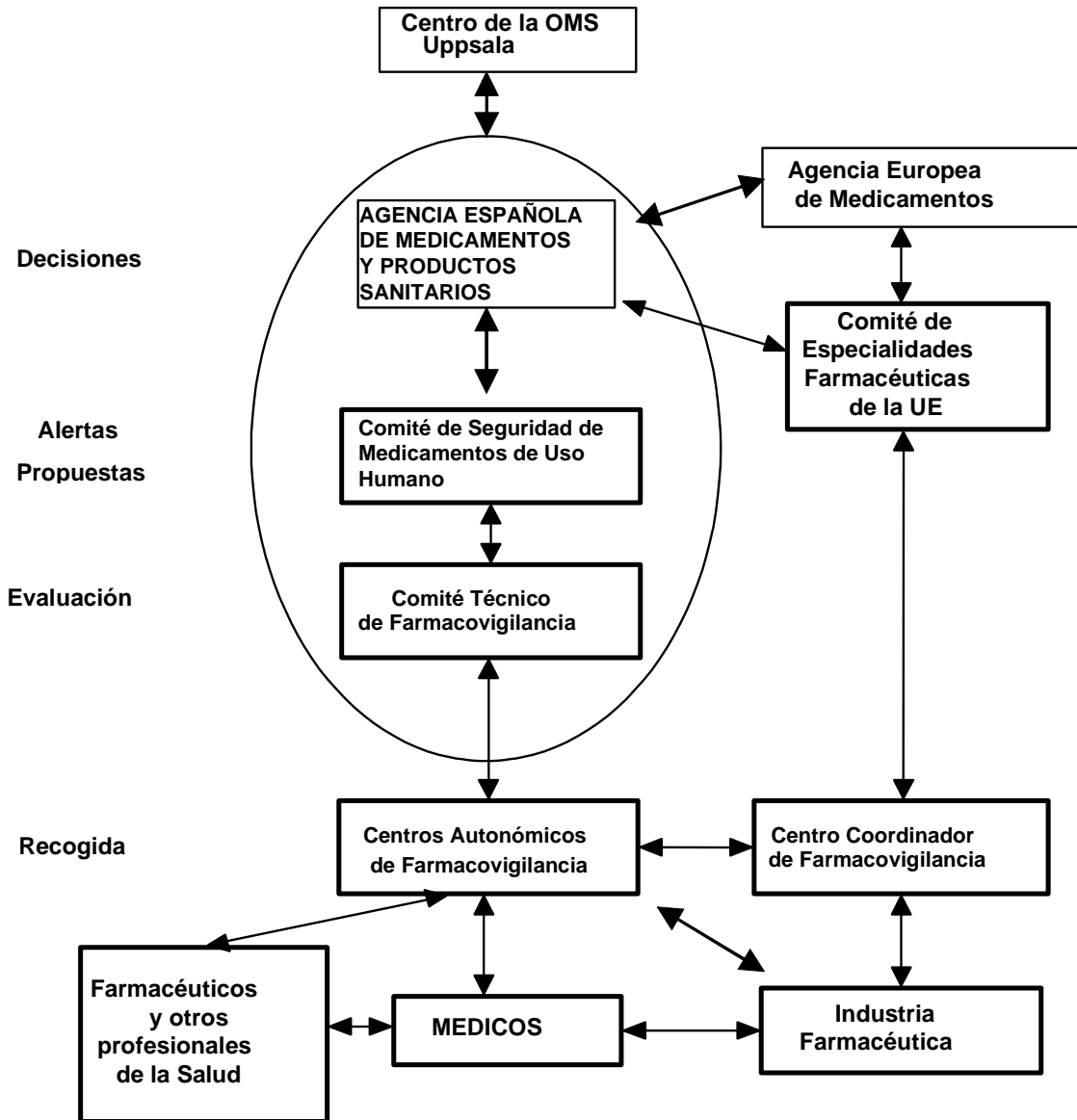


Figura 3. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad.

## **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 (compartida, **30%**, con el Comité Etico de Investigación Clínica) con categoría de auxiliar administrativa. Las retribuciones correspondientes a los mismos han sido:

160.101,42 €

### **Costes directos**

Consumo otros aprovisionamientos: (Material oficina, material informático inventariable, edición de boletines y tarjetas etc.) 1.854,74 €

Servicios exteriores: (Viajes, comunicaciones, reuniones, libros, publicaciones, etc.) 981,85€

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

Utilización otros servicios del hospital: (Edificio, limpieza, lencería, mantenimiento, estructura, etc.). 32.759,86 €

**TOTAL GASTOS                    2012                    195.697,87 €**

## **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 renovó 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. Unidad de Farmacovigilancia
- Dña. Montserrat García García. Unidad de Farmacovigilancia
- D. Iñigo Aizpurua Imaz. Dirección de Farmacia
- D. Jesús Fernández de Mendiola Espino. Médico Atención Primaria
- D. Ramón Saracho Rotaeché. Nefrólogo Hospital.
- El Comité Técnico no se ha reunido durante el año 2012.

## **BOLETINES DE TARJETA AMARILLA**

Durante el año 2012 la Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios tres boletines generales, marzo (boletín nº 32), junio (boletín nº 33) y septiembre (boletín 34). (**Anexo I**).

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

Dentro del organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia (véase el esquema de la página 9), 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 2012 se han celebrado 4 reuniones (20 de marzo, 24 de mayo, 5 de julio, 24 octubre). Algunos de los temas tratados en estas reuniones han sido:

#### 20 de marzo

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
  - RAM con concentrados para dilución de gemcitabina. Elevado contenido en alcohol etílico.
  - Sugammadex (Bridion®) y RAM de broncoespasmo y edema agudo de pulmón. Elaboración de un informe para incluirlo en la base EPITT como Señal.
  - RAM neuropsiquiátricas con aciclovir. Revisión de las fichas técnicas.
  - Hepatitis asociada a rivastigmina. Revisión y armonización de las fichas técnicas.

#### 24 de mayo

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
  - Seguridad de dabigatran: notificación espontánea al SEFV-H y hemorragias digestivas asociadas a dabigatran.
  - RAM neurológicas (con afectación motora) asociadas a levobupivacaina.
  - Brivudina, interacción potencialmente mortal con fluoropirimidinas:  
Nota informativa a los profesionales sanitarios

#### 5 de julio. Reunión celebrada en Lazareto de Mahon (Menorca)

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
  - ACV con ustekinumab. Elaboración de un informe para cargar en EPITT.



- Síndrome linfoproliferativo asociado al medicamento Timoglobulina® (inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos). Solicitar a la Compañía titular del producto información sobre los lotes administrados.

#### 24 de octubre

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
  - Trastornos musculoesqueléticos asociados a gliptinas.
- Plan de trabajo para gestión de Señales en el SEFV-H.
- Calidad de los datos de EudraVigilance: envíos de la EMA.

### **ESTANCIA FORMATIVA EN LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**

Desde la creación de la Unidad de Farmacovigilancia en 1989 ésta ha recibido profesionales en formación de diversa condición y origen, tanto en estancias inferiores a una semana (estudiantes de medicina pregrado, estudiantes de farmacia extranjeros, estudiantes de master de farmacología de la Universidad del País Vasco) y estancias de al menos un mes, fundamentalmente de farmacéuticos residentes (FIR) en su 4º año de residencia, cuya estancia en la Unidad de Farmacovigilancia es una rotación reglada, aprobada por la Comisión de Docencia del Hospital de Galdakao-Usansolo y calificada en la correspondiente Hoja de evaluación de la rotación.

Como objetivo general la estancia en la Unidad de Farmacovigilancia ha de proporcionar al alumno el conocimiento del método de trabajo del Sistema Español de Farmacovigilancia, así como su estructura y funcionamiento, lo que le permitirá ser un agente activo en farmacovigilancia en su lugar de trabajo habitual, presente o futuro.

Como objetivos específicos el alumno ha de aprender, a través del proceso natural que siguen las notificaciones, las fases sucesivas de trabajo con las notificaciones recibidas. Además, ha de conocer y familiarizarse con la consulta en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) y otras bases de datos de farmacovigilancia, así como la consulta específica de datos de seguridad de medicamentos en la Ficha Técnica

y bibliografía de referencia, *Martindale*, *The extrapharmacopoeia*, *Micromedex*®, y fuentes secundarias de bibliografía, fundamentalmente PubMed. Igualmente, el alumno ha de adquirir la formación necesaria para contestar adecuadamente, mediante un informe estructurado, las consultas en demanda de información que diariamente llegan a la Unidad de Farmacovigilancia.

Durante el primer trimestre de 2012, la Unidad de Farmacovigilancia recibió a una licenciada en medicina salvadoreña que durante este período se formó en farmacovigilancia, así como en otras actividades (Información de Medicamentos, Farmacoeconomía) del Departamento de Sanidad. Igualmente, durante el segundo trimestre se recibió a una licenciada en farmacia que desarrolló el mismo periodo formativo. La asistencia derivó de un convenio de colaboración de la Agencia Vasca de Cooperación para el Desarrollo con el Ministerio de Salud de El Salvador.

## **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.

## INFORME DE RESULTADOS

### 1.- Caso de suicidio asociado a Lyrica® (pregabalina)

A comienzos de noviembre la Unidad de Farmacovigilancia tuvo conocimiento del suicidio de un paciente en tratamiento con pregabalina, amitriptilina y lorazepam. Aun cuando resultaba difícil deslindar la participación que los medicamentos, por una parte, y la mala evolución post-quirúrgica, por otra, hubieran podido tener en el fatal desenlace, se consideró oportuno informar a los médicos habituales prescriptores de pregabalina (médicos de familia, psiquiatras, anestesistas, traumatólogos, neurólogos) de este riesgo, considerando que la asociación de amitriptilina con el aumento del riesgo de suicidio es conocida desde hace muchos años y que la dexametasona, como los glucocorticoides en general, se relacionan con la aparición de depresión. Sin embargo, y a pesar de que en 2008, la FDA alertó, después de un metanálisis, que todos los antiepilépticos aumentaban el riesgo de suicidio y que así figura en la ficha técnica, pudiera ser que este riesgo fuera poco conocido para los prescriptores.

El procedimiento elegido para la comunicación fue el envío de una Carta-Circular (fecha el 19 de noviembre de 2012) a través del correo electrónico, restringido a los médicos de Osakidetza, gracias a que la Organización Central (Recursos Humanos) facilitó las listas de e-mail de los especialistas antes señalados.

### 2- Resultados del Programa de Notificación

Durante el año 2012 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV un total de 854 tarjetas amarillas, de las que se ha anulado 2 por falta de información. Por tanto se han validado **852 tarjetas amarillas**.

La **industria farmacéutica** ha remitido 308 notificaciones vía electrónica (PreFedra), dentro de las que se incluyen seguimientos y casos notificados por varios laboratorios. Finalmente se han contabilizado **206 notificaciones**.

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

En total, durante el año 2012 se han cargado en la base de datos FEDRA **1050 notificaciones** de sospecha de reacciones adversas a medicamentos. La descripción detallada de las mismas (Tabla 5) es la siguiente:

Tabla 5. Procedencia y tipo de notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia en 2012.

Procedencia y Tipo	Recibidas	Anuladas	Total
Profesionales sanitarios Tarjetas amarillas	854	2	852*
Tarjetas amarillas <i>on line</i> 208			
Industria Farmacéutica	206	-	206*
<b>Total cargadas en FEDRA</b>	-	-	<b>1050</b>

\* 8 notificaciones lo fueron a la vez por la industria farmacéutica y por profesionales, por lo que sólo se contabilizan una vez en el Total.

#### **DISTRIBUCIÓN POR TERRITORIOS DEL TOTAL DE NOTIFICACIONES**

ARABA	Tarjeta Amarilla	89
	Industria	15
BIZKAIA	Tarjeta Amarilla	597
	Industria	58
GIPUZKOA	Tarjeta Amarilla	166
	Industria	28
*Vía doble (Tarjeta amarilla e industria)		8*
Desconocido (Industria)		105
<b>Total</b>		<b>1050</b>

\* Se restan del total para no contabilizarse doblemente

**TARJETAS AMARILLAS. DISTRIBUCION POR PROCEDENCIA**

	Nº	Nº	%
<b>CENTROS DE SALUD</b>		384*	44,9%
Osabide Primaria	202		
<b>HOSPITALES</b>		360	42,2%
Hospital Galdakao-Usansolo	178		
Servicio de Farmacia	151		
Hospital Universitario Araba (Txagorritxu)	32		
Hospital Universitario Araba (Santiago)	4		
Hospital Zumarraga	22		
Hospital Universitario Cruces	23		
Hospital Universitario Basurto	38		
Hospital Universitario Donostia	15		
Hospital Alto Deba	3		
Hospital San Eloy	8		
Hospital Bidasoa	1		
Hospital Mendaro	12		
Hospital Psiquiátrico Araba	14		
Hospital Zaldibar	4		
Hospital Santa Marina	1		
Otros hospitales	5		
<b>OFICINAS DE FARMACIA</b>		55*	6,4%
<b>OSATEK</b>		32	3,7%
<b>CENTROS DE SALUD MENTAL</b>		4	0,5%
<b>Otras procedencias</b>		20	2,3%
<b>TOTAL</b>		<b>855*</b>	<b>100,0%</b>

\* 3 TA notificadas a la vez por un médico de centro de salud y un farmacéutico de oficina de farmacia

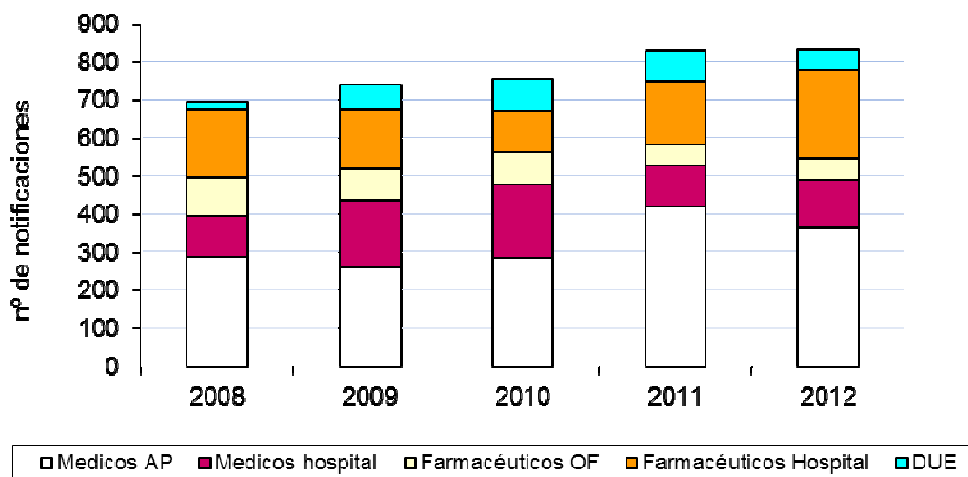
### Origen de las tarjetas amarillas recibidas en el periodo 2009, 2010, 2011 y 2012

Profesión	Número de notificaciones n (%)			
	2009	2010	2011	2012
Médicos de AP	259 (23,0)	283 (35,7)	420 (49,5)	363 (42,5)
Médicos Especialistas	178 (15,8)*	195 (24,6)*	108 (12,7)*	128 (15)*
Farmacéuticos de oficina de farmacia	82 (7,3)	86 (10,8)	54 (6,4)	55 (6,4)
Farmacéuticos hospitalarios	154 (13,7)**	106 (13,4)**	166 (19,6)**	230 (26,9)**
DUE	68 (6,0)	85 (10,7)	81 (9,6)	54 (6,3)
Consulta privada	-	38 (4,8)	13 (1,5)	16 (1,9)
Otros	12 (1,1)	-	6 (0,7)	9 (1)
Vacunas pandémicas Otros (centros privados etc) 38	372 (33,1)	-	-	-
<b>Total</b>	<b>1125(100%)</b>	<b>793 (100%)</b>	<b>848 (100%)***</b>	<b>855(100%)***</b>

\*procedentes de Osatek (31 en el 2009, 36 en 2010, 24 en 2011 y 32 en 2012)

\*\*procedentes del Servicio de Farmacia Hospital Galdakao-Usansolo (125 en 2009, 65 en 2010, 108 en 2011 y 151 en 2012)

\*\*\*3 TA notificadas a la vez por un médico de centro de salud y un farmacéutico de oficina de farmacia



## 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.

	2008		2009		2010		2011		2012	
	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos
Médicos	149	52	240	121	266	112	308	102	287	93
Farmacéuticos	80	39	77	28	76	22	64	19	71	21
DUE	9	5	27	23	30	20	20	9	26	16
<b>Total</b>	<b>238</b>	<b>96</b>	<b>344</b>	<b>172</b>	<b>372</b>	<b>154</b>	<b>392</b>	<b>130</b>	<b>384</b>	<b>130</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	2008	2009	2010	2011	2012
1-2	288	284	317	322	316
3-5	31	40	35	51	48
>6	18	20	20	19	21

## Correspondencia

Todos los remitentes de tarjetas han recibido contestación de acuse de recibo. De las tarjetas amarillas recibidas, 38 (4,4%) 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 141 informes a los notificadores (16,5% 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 852 tarjetas amarillas evaluadas, en 724 (85%) la reacción era conocida, en 93 ocasiones (10,9%) no estaba descrita en la ficha técnica y en 35 (4,1%) era poco conocida, es decir, existían comunicaciones aisladas de la misma en la literatura, en forma generalmente de casos. En la figura 4 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).

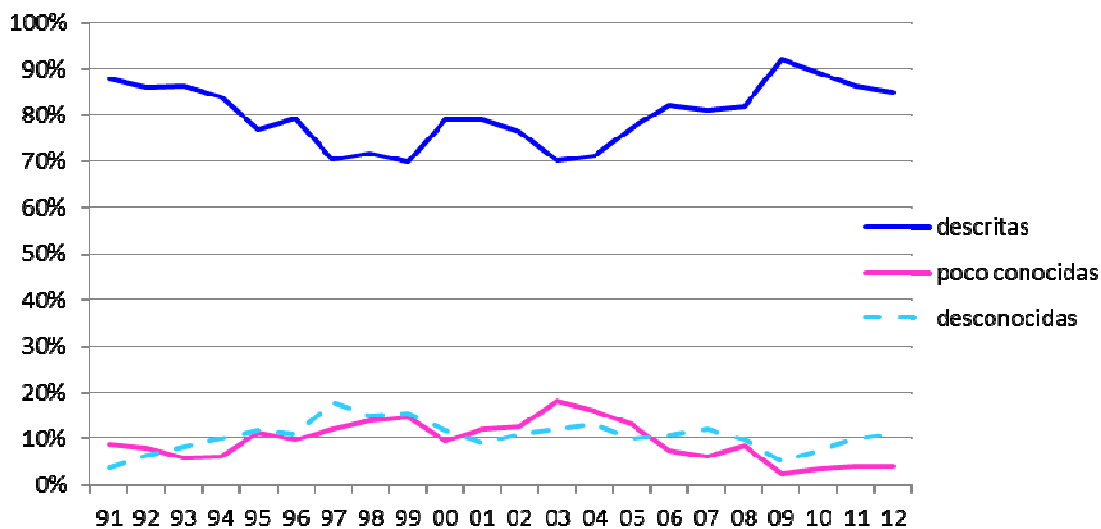


Figura 4. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en las tarjetas amarillas



## DESCRIPCION DE LAS NOTIFICACIONES

En las páginas siguientes se describen las características más importantes del conjunto de notificaciones incorporadas a la base de datos (**1050 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	1	0,1%
28 días - 23 meses	18	1,7%
2 años - 11 años	24	2,3%
12 años - 17 años	9	0,9%
18 años - 65 años	509	48,5%
Más de 65 años	448	42,7%
Desconocida	41	3,9%

### Distribución por sexo

De las 1050 notificaciones, 583 (55,5%) fueron mujeres, 451 (43%) hombres y 16 (1,5%) desconocidos. En la figura 5 se expresa esta distribución. Es destacable que, tal y como sucede habitualmente, el porcentaje de notificaciones referido a mujeres es superior al de hombres.

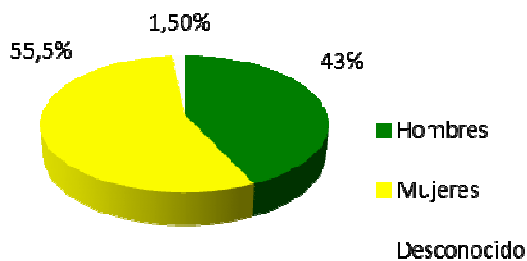


Figura 5. Distribución de las notificaciones del año 2012 por sexo.

### 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	620	59,0%
Farmacológico	404	38,5%
Transfusión de sangre	13	1,2%
Terapia física (diálisis, rehabilitación)	4	0,4%
Terapia invasiva no quirúrgica (intubación, angioplastia)	4	0,4%
Quirúrgico	3	0,3%
Higiénico-dietético	2	0,2%

### Desenlace

La descripción pormenorizada del desenlace en los 1050 pacientes fue la siguiente:

Recuperado sin secuelas	716	68,2%
Desconocido	210	20%
No recuperado	56	5,3%
Recuperándose	35	3,3%
Muerte	24	2,3%
Recuperado con secuelas	9	0,9%

En relación a los casos mortales 5 proceden de tarjeta amarilla y 19 de la industria farmacéutica. Los casos de tarjeta amarilla están bien documentados: 2 casos iomeprol-shock anafiláctico, 1 caso dabigatran-hemorragia, 1 caso suicidio-pregabalina+amitriptilina+dexametasona, 1 caso denosumab-ACV isquémico. La evaluación de estos casos (algoritmo de causalidad) indica que es posible la relación con el fármaco y condicional (categoría más baja de causalidad) en el caso del denosumab.

Los casos de la industria farmacéutica fueron: 11 casos con teriparatida, 3 pacientes con cáncer tratados con gemcitabina+erlonitib, 2 casos adalimumab-carcinoma, 1 caso ranibizumab-muerte, 1 caso apomorfina-suicidio y están peor documentados. Los 11 casos de teriparatida proceden de un programa de apoyo telefónico a pacientes de Lilly, 6 no son evaluables y 5 son condicionales. Los 3 casos de gemcitabina+erlotinib proceden de una publicación de un Servicio de Oncología y son condicionales. El resto también son condicionales.

### Gravedad

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

Grave	529	50,4%
Leve	521	49,6 %

\*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:

<u>NIVELES DE GRAVEDAD</u>	<u>Nº NOTIFICACIONES</u>
Mortal	24
Pone en peligro la vida	13
Precisa ingreso hospitalario	223
Prolonga hospitalización	25
Discapacidad/Incapacidad	1
Medicamento significativo	271
<b>Total</b>	<b>557*</b>

\* 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:

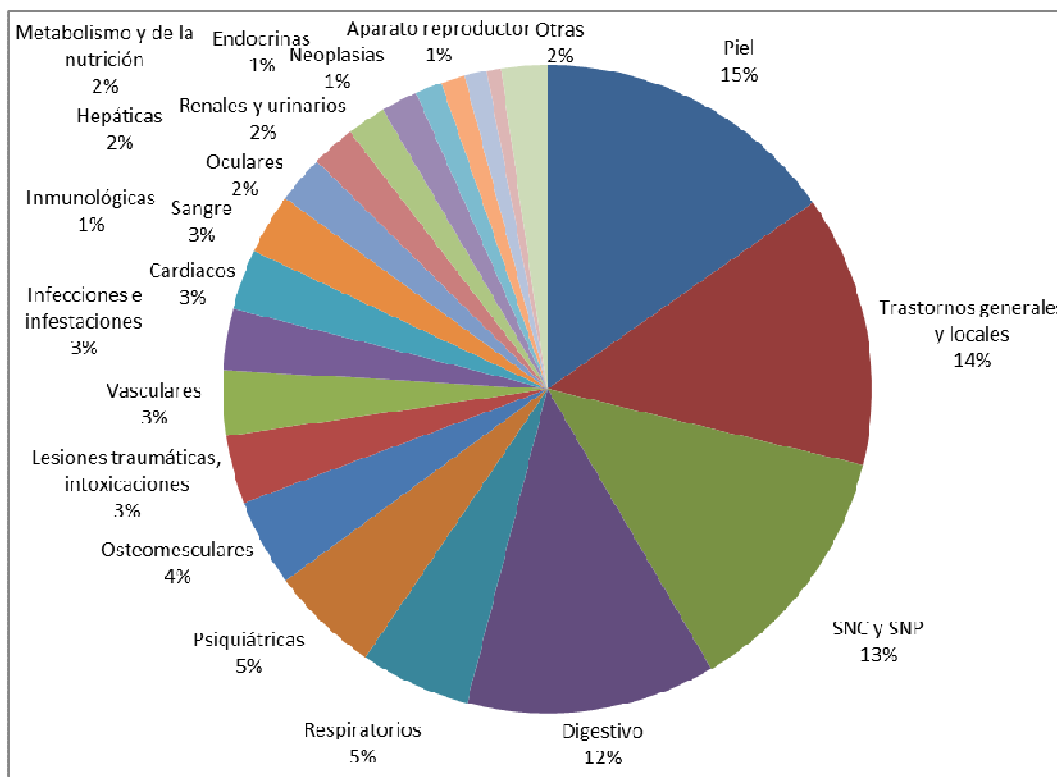


Figura 6. Distribución de las reacciones adversas del año 2012 por sistemas orgánicos, destacándose los que acumulan el mayor número: piel, generales, SNC y SNP y digestivo.

Las 1050 notificaciones describían 2.256 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>Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT)</b>	<b>Frecuencia</b>
Generales y locales	Edema	44
	Trastornos asténicos	58
	Dolor y molestias	26
	Trastornos febriles	22
	Reacciones en la zona de vacunación	15
	Reacciones en la zona de inyección	19
	Reacciones en la zona de infusión	18
	Respuesta terapéutica inesperada con un medicamento de sustitución	14
Piel	Prurito	79
	Urticaria	61
	Eritemas	61
	Erupción. Sarpullido y exantema	49
	Hiperhidrosis	19
	Angioedemas	11
Digestivo	Náuseas y vómitos	107
	Dolor gastrointestinal y abdominal	36
	Diarrea (excluye infecciosa)	26
	Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	16
	Molestia abdominal, disfagia.	13
	Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca	10
SNC y SNP	Signos y síntomas neurológicos (mareo, presincope)	77
	Alteraciones del nivel de conciencia	38
	Cefalea	29
	Parestesia y disestesias	20
	Temblor	19
	Discinesias y trastornos del movimiento	14
	Crisis y trastornos convulsivos	12
Respiratorio	Disnea, dificultad respiratoria	36
	Tos y síntomas asociados	23
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	19
	Broncoespasmo y obstrucción	12
Músculo-esquelético	Dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conectivo	15
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	13
	Dolores musculares	11
	Osteonecrosis mandibular, osteitis	11

Psiquiátricas	Síntomas de ansiedad	30
	Confusión y desorientación	14
	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	13
	Alucinaciones	10
Cardiovascular	Trastornos de la frecuencia y del ritmo	26
	Palpitaciones	15
	Arritmias supraventriculares	12
	Arritmias ventriculares y parada cardiaca	4
	Angina de pecho, síndrome coronario agudo	4
Nutrición y metabolismo	Trastornos del apetito	10
	Hiponatremia. hipernatremia	5
	Hiperporasemia	7
	Diabetes mellitus	5
Renales y urinarios	Insuficiencia y deterioro renales	20
	Síntomas vesicales y uretrales	8
	Anormalidades de la orina	9
Vasculares	Trastornos vasculares hipotensivos	23
	Hematoma	13
	Rubefacción	9
	Trastornos hipertensivos vasculares	9
Infecciones e infestaciones	Neumonía	9
	Infecciones de tracto urinario	8
	Sepsis	8
Sangre	Alteraciones del sistema linfático	14
	Neutropenias	13
	Anemia	11
	Trombocitopenia	10
Oculares	Visión borrosa, diplopía	15
	Infección, irritación o inflamación del párpado, pestañas o glándulas lagrimales	10
	Irritación ocular, prurito ocular	7
Hepáticas	Lesión hepatocelular y hepatitis	15
	Daño hepático	10
	Colestasis e ictericia	7

### Medicamentos notificados

Se han notificado un total de 3.426 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 1.203 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>
68	iomeprol (Iomeron®)
58	teriparatida
32	gemcitabina
19	gadoterico, ácido (Dotarem®)
18	dabigatran
16	adalimumab
15	acenocumarol
14	vacuna BCG
12	gadobenico, ácido (Multihance®)
11	rituximab
11	pregabalina
11	amiodarona
10	Influvac®
9	infliximab
9	duloxetina
8	lenalidomida
7	filgastrim (Zarzio®)
7	Infanrix®



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>
Antineoplásicos (L)	210	17,5
Inmunosupresores (L04)	50	
Nervioso (N)	194	16,1
Psicofármacos (N05, N06, N07)	122	
Antiepilépticos (N03)	29	
Analgésicos y antimigrañosos (N02)	26	
Antiparkinsonianos (N04)	8	
Anestésicos (N01)	9	
Antiinfecciosos y vacunas (J)	166	13,8
Vacunas (J07)	48	
Aparato Cardiovascular (C)	140	11,6
Hipolipemiantes (C10)	35	
Agentes diagnósticos (V08)	102	8,5
Antiinflamatorios y antirreumáticos (M)	91	7,6
Hormonas (H)	80	6,7
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	65	5,4
Aparato digestivo (A)	55	4,6
Aparato respiratorio (R)	43	3,6
Aparato genitourinario (G)	24	2,0
Organos de los sentidos (S)	12	1,0
Dermatológicos (D)	7	0,6
Antiprotozoos, antipalúdicos (P)	2	0,2
Otros	12	1,0
<b>Total</b>	<b>1203</b>	<b>100,0%</b>

#### Notificaciones con medicamentos recientemente comercializados

En 114 notificaciones (10,8%) los fármacos sospechosos eran de reciente comercialización (entre 2008-2012): dabigatran (18), rosuvastatina (8), paliperidona (7), ranolazina (5), telaprevir (5), cilostazol (4), dronedarona (4), roflumilast (4), bilastina (4), denosumab (4), pitavastatina (4), asenapina (4), rivaroxaban (3), tapentadol (3), aliskireno (2), fesoterodina (2), vildagliptina (2), agomelatina (2), ciclesonida (2), liraglutida (2), silodosina (2), taladafilo (2), cabazitazetel (2), febuxostat (2), tadalafilo

(2), linagliptina (2), etravirina (1), nilotinib (1), ambrisentan (1), azacitidina (1), bandamustina (1), golimumab (1), indacaterol (1), eslicarbazepina (1), hidroxycarbamida (1).

### Indicación terapéutica

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) se han clasificado las indicaciones de los medicamentos sospechosos. Entre las 1.203 indicaciones, las más frecuentes fueron:

Profilaxis	61
Fibrilación auricular	37
Tomografía axial computerizada	37
Hipertensión arterial	35
Resonancia magnética nuclear	30
Osteoporosis	23
Depresión	22
Diabetes mellitus	21
Cáncer de mama	15
Dolor espalda	15
Carcinoma pancreático	15
Mieloma múltiple	15
Artralgia	12
Hepatitis C crónica	12
Psoriasis	12

## 2.- Producción científica

### Artículos en revistas. Anexo II

Lertxundi U, Cibrian F, Hernandez R, Domingo-Echaburu S, **García M, Aguirre C.** Severe hypoglycaemia associated with levofloxacin in an elderly diabetic inpatient. Eur Geriatr Med 2012; 3:181-183.

Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Peral J, García M. Antipsychotic induced symptomatic hyperprolactinemia: Are dopamine agonists safe?. *Psychopharmacol Bull* 2013; 44(3): 1-3.

### **Comunicaciones a Congresos. Anexo III**

**García M**, Aguirre U, **Aguirre C**. Reacciones adversas agudas por iopromida y iomeprol en un servicio de radiodiagnóstico. 57 Congreso nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Bilbao. 2012. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 720-721.

Lopez de Torre A, De Juan A, Palacios I, **García M**, Mora O, De La Puerta JE. Seguridad de bortezomib vía subcutánea: Experiencia en 14 pacientes hematológicos. 57 Congreso nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Bilbao. 2012. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 252-253.

Carvajal A, Ruiz B, **Aguirre C**, Ibáñez L, Aguirre U, Conforti A, **García M**, Figueiras A. The relationship between gene CYP2C9 and upper gastrointestinal bleeding. Are studies properly designed? Premio Bioibérica en Investigación en “Cell Therapy, Pharmacogenetic or Clinical Implications of Molecular Pharmacology”. XXV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Alicante. 2012. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes.

### **3.- 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 119 consultas a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla siguiente se recoge el nº de consultas a lo largo de los últimos 9 años:

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Consultas	120	110	110	118	131	98	95	119	71

En cuanto al tipo de profesional que realizó la consulta:

Farmacéuticos	28	39,4%
Médicos	32	45,1%
Otros profesionales sanitarios	11	15,5%

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	49	69,0%
Farmacoterapia	5	7,0%
Otros	17	23,9%

La procedencia de las consultas telefónicas fue la siguiente:

Bizkaia	39	54,9%
Araba	18	25,4%
Gipuzkoa	9	12,7%
Otros	5	7,0%

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.  
Boletines de Farmacovigilancia

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 32

# BOLETIN

Número treinta y dos. Marzo 2012. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## SUMARIO

### 1. XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA EN BILBAO

### 2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- ADEFOVIR: SINDROME DE FANCONI Y OSTEOMALACIA HIPOFOSFATEMICA
- DABIGATRÁN Y RIESGO DE HEMORRAGIA

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

## XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA EN BILBAO

Las XI Jornadas de Farmacovigilancia se celebraron el 29 y 30 de setiembre y congregaron a profesionales sanitarios de la Administración, la Industria Farmacéutica y la asistencia sanitaria, preocupados por la seguridad de los pacientes. Estas Jornadas fueron financiadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco y los propios asistentes mediante la cuota de inscripción. Además, debido a la dependencia orgánica de la Unidad

de Farmacovigilancia respecto del Hospital de Galdakao-Usánsolo (HGU), Osakidetza y el HGU fueron piezas fundamentales para la adecuada gestión de las Jornadas, facilitando su difusión, la asistencia de los profesionales de Osakidetza y los aspectos de la gestión económica de las Jornadas.

Las Jornadas eligieron por lema "Paciente polimedocado" e intentaron acercar a los asistentes a diversas facetas de la polimedocación y la investigación en Farmacovigilancia.



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

Agomelatina (Valdoxan®)

Aliskireno (Rasilez®, Raxilamlo®)

Asenapina (Sycrest®)

Bilastina (Ibis®, Bilaxten®, Obalix®)

Boceprevir (Victrelis®)

Dabigatrán (Pradaxa®)

Denosumab (Prolia®)

Eslicarbazepina (Zebinix®)

Fingolimod (Gilenya®)

Lacosamida (Vimpat®)

Laropiprant (Tredaptive®)

Liraglutida (Victoza®)

Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)

Rivaroxaban (Xarelto®)

Prasugrel (Efient®)

Retigabina (Trobalt®)

Roflumilast (Daxas®)

Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)

Tapentadol (Palexia®)

Vildagliptina (Galvus®)



Se organizaron en 3 mesas redondas y una conferencia de clausura, junto con las sesiones de comunicaciones orales a las mesas y la exposición de comunicaciones en póster. Asistieron 332 congresistas (150 de ellos de Osakidetza) procedentes de todos los ámbitos sanitarios, la mayoría españoles, aunque también profesionales procedentes de Latinoamérica. Se presentaron 14

ponencias en las mesas redondas, así como 94 comunicaciones (80 en forma de póster y 14 en forma de comunicación oral). Los contenidos (Libro de resúmenes y posters) pueden descargarse de la web (<http://www.farmacovigilancia2011.com/>), así como de Gaceta Médica de Bilbao (<http://www.elsevier.es/gmb>).

## NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

### ADEFOVIR: SINDROME DE FANCONI Y OSTEOMALACIA HIPOFOSFATEMICA

La Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV ha tenido conocimiento de un caso de osteomalacia hipofosfatémica asociado a la administración de adefovir (Hepsera®).

Se trata de un paciente de 79 años con antecedentes de enfermedad de Paget, monorreno congénito, cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica, fractura pertrocantérea cadera derecha (2010) y fractura subcapital de fémur izquierdo en febrero 2011; además, desde 2007 hepatitis B postransfusional en tratamiento con adefovir (10mg/día). En tratamiento con Tromalyt® 150mg/día, omeprazol 20mg/día, Urotrol Neo® 4mg/día, Stilnox® 10mg/día, metazolol 2capsulas/6-8h, Jurnista® 4mg/día, Rivotril® 0,125mg/12h.

Ingresa el 21/09/2011 refiriendo desde hace un año debilidad generalizada, astenia, pérdida de peso de unos 6 Kg, artralgias de características mecánicas en ambas rodillas y hombros, lumbalgia crónica, empeorada en los últimos meses y atrofia de abductores en ambos muslos, junto con dolor incapacitante. Análiticamente se objetivó niveles disminuidos de fosfato desde 2007, coincidiendo con la introducción del adefovir. El (12/12/2006), previa al tratamiento con adefovir fosfato: 3,3 mg/dl (normal, 2,5-4,7 mg/dl), creatinina 0,8 mg/dl (normal, 0,1-1,4 mg/dl). Posteriormente, (03/08/2011): fosfato 1,2 mg/dl. (23/09/2011): fosfato 1,7 mg/dl, creatinina 1,3 mg/dl, fósforo 570 mg/24h (normal, 350-1000 mg/24h), calcio 46 mg/24h (normal, 100-320 mg/24h), acidosis metabólica (bicarbonato 18 mmol/L (normal, 22-26 mmol/L), PTH 49,2 pg/ml (normal, 10-65 pg/ml), 25 hidroxivitamina D 10 ng/ml (normal 9-47 ng/ml) y excreción aumentada de ácido úrico. La gammagrafía ósea mostró un patrón que sugiere una enfermedad metabólica compatible con osteomalacia y múltiples fracturas costales, cuadro consistente con una hipofosfatemia mantenida que podría estar causada por el antiviral. Se decide retirar el adefovir y sustituirlo por entecavir, junto con suplementos de fosfato, calcio, calcitriol y bicarbonato, observándose una elevación progresiva de los niveles de fosfato, siendo dado de alta (14/10/2011) con un fosfato de 4,1 mg/dl.

**Comentario:** El adefovir es un análogo de nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa y está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con: (1) enfermedad hepática compensada con evidencia de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa (ALT-GPT) elevados persistentemente y evidencia histológica de inflamación hepática activa y fibrosis y (2) enferme-

dad hepática descompensada.

Desde el punto de vista de su seguridad renal, en la ficha técnica se describen el aumento de la creatinina, hipofosfatemia e insuficiencia renal, con una incidencia  $\geq 1/100$ ; así mismo, el Síndrome de Fanconi y la tubulopatía renal proximal, con incidencia desconocida<sup>1</sup>. Sin embargo, en algún estudio la toxicidad tubular proximal renal ha sido descrita en el 22-50% de los pacientes recibiendo adefovir a dosis  $> 30$ mg/día durante 72 semanas<sup>2</sup>. La incidencia de nefrotoxicidad a dosis de 10mg/día puede haber sido subestimada; un estudio mostró una incidencia del 5%, tras 30 meses de seguimiento<sup>3</sup>. En contraste, el síndrome de Fanconi y la osteomalacia hipofosfatémica es una reacción adversa no notificada en pacientes con adefovir 10mg/día. La fisiopatología del daño tubular renal proximal del adefovir, se cree que es debida a toxicidad mitocondrial e inhibición de transportadores ATP dependientes en las células del túbulo proximal<sup>4</sup>. La disfunción renal tubular desencadenaría la osteomalacia por causa multifactorial. El principal mecanismo se relaciona con pérdida urinaria de fosfato que lleva a la desmineralización osteoide (osteomalacia hipofosfatémica), en segundo lugar, la acidosis metabólica ha demostrado ser perjudicial para la mineralización ósea. En tercer lugar, el daño tubular renal reduce la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa con los consiguientes efectos sobre los niveles de 1,25 hidroxivitamina D que contribuye a la enfermedad ósea metabólica<sup>5</sup>.

Hasta el momento, se han publicado 9 casos de osteomalacia hipofosfatémica asociados a adefovir a dosis bajas (10mg/día)<sup>(2,4-11)</sup>. Todos tenían varias características del Síndrome de Fanconi; la hipofosfatemia se hacía clínicamente evidente después de 6-38 meses de tratamiento y todos los casos se recuperaron después de retirar el adefovir.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) no hay ningún caso de osteomalacia hipofosfatémica asociado a adefovir.

En resumen, el tratamiento prolongado con adefovir a dosis bajas 10mg/día puede ser nefrotóxico y en ocasiones puede dar lugar a una osteomalacia hipofosfatémica grave, por lo que se recomienda monitorizar los niveles de fosfato y creatinina, dado que este problema se puede resolver con la retirada del adefovir.

1. Ficha técnica de Hepsera® disponible en <http://www.ema.europa.eu/docs/es>

2. Izzedine H, Kheder-Elfekih R, Housset P, Sarkozy C, Brocheriou I, Deray G. Adefovir dipivoxil-induced acute tubular necrosis and Fanconi syndrome in a renal transplant patient. *AIDS* 2009;23(4):544-5.

3. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, Nguyen KK, Levitt BS, Nguyen MH. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009;50(3):727-34.

4. Minemura M, Tokimitsu Y, Tajiri K, Nakayama Y, Kawai K, Kudo H, Hirano K, Atarashi Y, Yata Y, Yasumura S, Takahara T, Sugiyama T. Development of osteomalacia in a post-liver transplant patient receiving adefovir dipivoxil. *World J Hepatol* 2010 ;2(12):442-6.

5. Girgis CM, Wong T, Ngu MC, Emmett L, Archer KA, Chen RC, Seibel MJ. Hypophosphataemic osteomalacia in patients on adefovir dipivoxil. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(5):468-73.

6. Lee HJ, Choi JW, Kim TN, Eun JR. [A case of severe hypophosphatemia related to adefovir dipivoxil treatment in a patient with liver cirrhosis related to hepatitis B virus]. *J Hepatol* 2008;14(3):381-6.

7. Wong T, Girgis CM, Ngu MC, Chen RC, Emmett L, Archer KA, Seibel MJ. Hypophosphatemic osteomalacia after low-dose adefovir dipivoxil therapy for hepatitis B. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):479-80.

8. Jung YK, Yeon JE, Choi JH, Kim CH, Jung ES, Kim JH, Park JJ, Kim JS, Bak YT, Byun KS. Fanconi's Syndrome Associated with Prolonged Adefovir Dipivoxil Therapy in a Hepatitis B Virus Patient. *Gut Liver* 2010;4(3):389-93.

9. Kwon SY, Ahn SY, Ko SY, Jang YM, Choi YH, Kim BK, Choe WH, Lee CH. [A case of osteomalacia related to adefovir in a patient with chronic hepatitis B]. *J Gastroenterol* 2010;56(2):117-20.

## DABIGATRÁN Y RIESGO DE HEMORRAGIA

La Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV ha tenido conocimiento de 5 casos de hemorragia asociados a Pradaxa® (dabigatrán), uno de ellos con desenlace fatal; 3 casos en mujeres y 2 en hombres. En 4 casos los pacientes tenían una edad >75 años; 2 pacientes presentaban insuficiencia renal crónica (dosis de dabigatrán 110mg/12h). La localización de la hemorragia fue: 2 casos de hemorragia digestiva alta, 1 caso de hematuria, 1 caso de epistaxis, melenas y el caso fatal con hemorragia por recto, uretra, y boca acompañado de shock hipovolémico (se describe a continuación).

**Caso** Varón de 52 años. AP: Enfermedad de Steinert. Portador de marcapasos implantado en Agosto del 2011 por Bloqueo AV completo. Iniciado tratamiento con dabigatrán 110mg/12h por arritmia cardiaca por fibrilación auricular (última toma 26/12/11). Ingresó el 26/12/2011 presentando TA 80/40 mmHg con mal estado general, deshidratado y mala perfusión distal. Creatinina 1.4 mg/dl (normal, 0,7-1,2), urea 94 mg/dl (normal, 10-50), Hb 16,5g/dl (normal, 13-18), Hto 49% (normal, 40-54), coagulopatía severa. PCR 0.85mg/100ml (normal, 0-0,5). Situación de shock con sangrado activo por boca, recto y uretra. Historia de estreñimiento de 1 mes de evolución. Se le realiza TAC abdominal y colonoscopia: dilatación colónica, probable necrosis de colon derecho y transverso. Habría indicación para realizar colectomía total pero existen problemas de coagulación. Se intenta revertir la anticoagulación mediante sueroterapia intensa, administración de antibiótico, bicarbonato, y de manera repetida fibrinógeno, tranexámico, plasma fresco, factores de coagulación y múltiples concentrados de hemáties. Se inicia hemodiálisis continua. A pesar de tratamiento persiste con coagulopatía severa y sangrado activo digestivo, uretral y por todos los puntos de punción, con deterioro sistémico progresivo y fracaso multiórgano, falleciendo en pocas horas (27/12/2011). Tiempo de protrombina >9 (normal, 0,85-1,2), tiempo de tromboplastina parcial activada >180 seg (normal, 24-36). Juicio clínico: shock hipovolémico, coagulopatía severa, dilatación colónica, probable necrosis de colon derecho y transverso, fracaso multiórgano.

**Comentario.** El dabigatrán es un anticoagulante oral, inhibidor de la trombina, autorizado (1) para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla y (2) para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo<sup>1</sup>.

La aparición de episodios hemorrágicos es una posible reacción adversa, conocida y frecuente para dabigatrán. En los ensayos clínicos se observaron en el 14% de los pacientes tratados en cirugía de cadera o de rodilla y en el 16,5% de los pacientes tratados con fibrilación auricular<sup>2</sup>. Según algunos estudios, el dabigatrán presenta un riesgo de sangrado igual o inferior comparado con warfarina<sup>3,4</sup>.

Dado que la eliminación de dabigatrán se realiza mayoritariamente por vía renal, la insuficiencia renal constituye un factor de riesgo para la aparición de episodios hemorrágicos y su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Nada más empezar a utilizarse el dabigatrán aparecieron casos mortales de hemorragias en Australia y Japón, que dieron lugar a la publicación de advertencias de seguridad en ambos países. Eran pacientes de edad avanzada y algunos de ellos padecían insuficiencia renal grave. La EMA<sup>5</sup> publicó una actualización de la seguridad del dabigatrán, informando que a fecha de 6 de noviembre de 2011, en la base de datos Eudravigilance, había 256 casos de muerte por hemorragias con dabigatrán, 21 de ellos en Europa, desde marzo de 2008. Como consecuencia, las agencias reguladoras han revisado la información disponible y emitido las siguientes recomendaciones: (1) antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán debe evaluarse la función renal en todos los pacientes; (2) durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la misma podría disminuir o deteriorarse, (3) en pacientes > 75 años o en pacientes con insuficiencia renal moderada o leve, debe evaluarse la función renal al menos una vez al año.

A diferencia de la warfarina, con el dabigatrán no es necesario realizar controles periódicos de INR y presenta un menor riesgo de interacciones con medicamentos y alimentos. Sin embargo, presenta 3 inconvenientes importantes: no se puede evaluar la intensidad del efecto anticoagulante, no hay antídoto y además pueden ocurrir complicaciones hemorrágicas graves en pacientes que han sufrido un traumatismo. Se han descrito casos de muertes en pacientes que tuvieron un traumatismo y estaban en tratamiento con dabigatrán<sup>6</sup>.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), a fecha de 17 de febrero de 2012, hay 74 notificaciones que corresponden a un total de 140 sospechas de reacciones adversas a dabigatrán (hay que tener en cuenta que una notificación puede incluir más de una sospecha de reacción adversa). En 60 (81,1%) pacientes se consideró que las reacciones adversas eran graves. En 35 (47,3%) pacientes la reacción fue hemorragia de diversa localización (tabla 1).

En resumen, es necesario insistir en un uso prudente de este fármaco y recordar la importancia de la recogida y el análisis continuado de datos después de la aprobación de un nuevo fármaco, para lo que es imprescindible su comunicación a la Unidad de Farmacovigilancia.

Tabla 1. Localización de la hemorragia en los 35 pacientes de la serie de casos del SEFV

	Nº
Hemorragia gastrointestinal	22
Hemorragia no localizada	4
Hemorragia cerebral	3
Hematuria	4
Epistaxis	3
Hemorragia subdural	2
Hemorragia retroperitoneal	1
Hemorragia uretral	1
Hemoptisis	1
Total	41*

\*Una notificación puede contener más de una reacción adversa

1. <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/abril/informe-medicamentos.htm>

2. Nota informativa de la AEMPS. Dabigatrán y riesgo de hemorragias: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. 27 de octubre de 2011. [www.agemed.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/usoHumano/seguridad/home.htm](http://www.agemed.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/usoHumano/seguridad/home.htm)

3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatrán versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2009; 361:1139-51.

4. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatrán

compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-72

5. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/11/WC500117818.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf)

6. Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. Acutely injured patients on dabigatrán. *N Engl J Med* 2011;365:2039-40

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

En todos los hospitales de la red de Osakidetza funciona la prescripción de medicamentos de la aplicación e-Osabide (prescripción electrónica). 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). A modo de ejemplo si un médico observa una hematuria asociada a dabigatrán que ha motivado el ingreso o que se ha producido durante la hospitalización debería escribir en la ventana de la figura 2, Texto de la reacción, únicamente **hematuria – dabigatrán** y hacer click en el icono arriba a la derecha Añadir, tras lo cual el texto escrito pasa a la ventana superior. Le damos al icono ok de Aceptar para grabar.

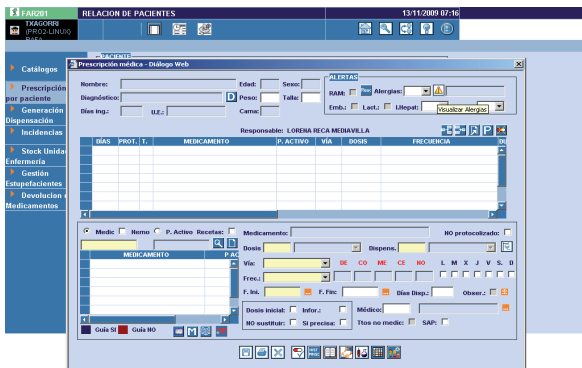


Figura 1. Pantalla de prescripción electrónica de e-Osabide

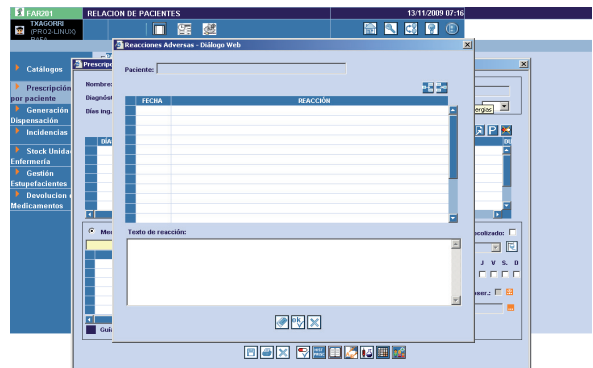


Figura 2. Pantalla de registro de reacciones adversas.

## Suscríbase al BOLETIN en formato electrónico

Este boletín sólo se distribuye por vía electrónica. Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y **no necesitan** suscribirse.

El resto de profesionales que deseen recibir el boletín deben enviar un e-mail a [farmacovigilancia@osakidetza.net](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net) indicando la dirección de correo electrónico en la que desean recibirlo.

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

[http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines\\_farmaco/es\\_1237/farma03.html](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm06/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)

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 33

# BOLETIN

Número treinta y tres. Junio 2012. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## SUMARIO

### 1. CONSULTA DE BASES DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA EN INTERNET

### 2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- RANELATO DE ESTRONCIO Y RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO
- INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES Y RIESGO DE FRACTURA

### 3. NOTIFICACION ON LINE DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A TRAVES DE LA INTRANET DE OSAKIDETZA

#### CONSULTA DE BASES DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA EN INTERNET

Desde hace unos años está disponible a través de la web de la Agencia Británica de Medicamentos (MHRA) <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/YellowCarddata/Druganalysisprints/index.htm> la consulta de datos de notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos recibidas en el Reino Unido. La misma es accesible en la web antes señalada y tras una breve explicación del uso que puede hacerse de la información y del que no debe hacerse, para lo que solicita aceptación expresa, facilita por **principio activo** y aparatos-sistemas orgánicos (clasificación MEdDRA) mediante tablas las reacciones adversas.

Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha realizado una acción similar a través de su web <http://www.adrreports.eu/> si bien con algunas diferencias.

La primera es que no es completa, como la MHRA, sino únicamente se recogen aquellos medicamentos autorizados por procedimiento centralizado en la UE. La segunda, de orden técnico, es que a diferencia de la MHRA la información se presenta separada para principios activos y **marca** registrada (la MHRA las fusiona como principio activo). Otra diferencia se refiere a la presentación de los datos, en forma de gráficos, lo que la hace más agradable visualmente.

Estas acciones que pronto (octubre 2012) serán seguidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que liberará a la web la información de la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia, van en la línea de la necesaria transparencia informativa, demandada durante años por los profesionales sanitarios y los usuarios, que son en suma los que justifican la existencia de dichos registros informatizados.

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

Agomelatina (Valdoxan®)

Aliskireno (Rasilez®, Raxilamlo®)

Asenapina (Sycrest®)

Bilastina (Ibis®, Bilaxten®, Obalix®)

Boceprevir (Victrelis®)

Dabigatran (Pradaxa®)

Denosumab (Prolia®)

Eslicarbazepina (Zebinix®)

Fingolimod (Gilenya®)

Lacosamida (Vimpat®)

Laropiprant (Tredaptive®)

Liraglutida (Victoza®)

Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)

Rivaroxaban (Xarelto®)

Prasugrel (Efient®)

Retigabina (Trobalt®)

Roflumilast (Daxas®)

Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)

Tapentadol (Palexia®)

Vildagliptina (Galvus®)

### RANELATO DE ESTRONCIO Y RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO

La Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV ha tenido conocimiento de un caso de tromboflebitis asociado a ranelato de estroncio.

#### Caso:

Mujer de 89 años. AP: Hipertensión arterial, osteoporosis, asma bronquial con disnea en reposo II/IV, bronquiectasias bilaterales con atelectasias laminares, sinopatía maxilar crónica. Ha estado en tratamiento con alendronato hasta 2011 que se retiró por esofagitis. Tratamiento habitual: irbesartan/hidroclorotiazida 300/12,5 mg/24h, Ventolin y Atrovent en aerosolterapia, Plusvent 50/500mg 1-0-1, prednisona, calcio vit D3, Trankimazin 0,25 mg/12h. El 10/04/2012 inicia tratamiento con ranelato de estroncio 2g/24h, el 26/04/2012 presenta tromboflebitis de la safena interna de la extremidad inferior izquierda confirmada por ecografía, motivo por el que se suspende el ranelato de estroncio. La paciente es tratada con heparinas de bajo peso molecular siendo la evolución favorable.

#### Comentario:

El ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®) está autorizado en la Unión Europea desde el año 2004 para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas a fin de reducir la aparición de fracturas vertebrales y de cadera.

El tromboembolismo venoso es una reacción adversa conocida para ranelato de estroncio, su riesgo se identificó en ensayos clínicos. En 2010 se publicó un estudio que analizaba la incidencia de tromboembolismo venoso en pacientes tratados con ranelato de estroncio con el método retrospectivo de Prescription Event Monitoring (PEM) en Reino Unido. Se incluyeron 10.782 pacientes, la edad media fue de 73,3 años y un 91,3% fueron mujeres. En los primeros 12 meses de tratamiento (o dentro de los 30 días siguientes a la suspensión del tratamiento) se notificaron 48 casos de tromboembolismo venoso (31 trombosis venosa profunda y 17 embolismo pulmonar), sobre un total de 7.697 pacientes-años de exposición, lo que dio una incidencia no ajustada de 6,24 casos (IC95% 4,60-8,27) por 1000 pacientes-año de exposición. Los autores concluyen que esta incidencia es mayor que la incidencia en la población general del Reino Unido, pero similar a la estimada en poblaciones de la misma edad y que recibían tratamiento para la osteoporosis postmenopáusica.

Recientemente, el balance beneficio/riesgo de ranelato de estroncio ha sido revisado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) con motivo de la publicación en Francia de un estudio de efectos adversos asociados a ranelato de estroncio<sup>2</sup>. Se analizaron 199 notificaciones de reacciones adversas graves, notificados entre 2006 y 2009. Estas reacciones fueron sobre todo de tipo cardiovascular 104 (52%) y dermatológicas 51 (26%). Dentro de las cardiovasculares el tromboembolismo venoso fue el más frecuente: 54 casos de trombosis venosa profunda y 39 de embolismo pulmonar. También se notificaron 19 casos de hipersensibilidad grave (síndrome DRESS) que también fue objeto de una Nota Informativa de la AEMPS<sup>3</sup> en 2007.

Después de la revisión de toda la información disponible procedente de ensayos clínicos, estudios epidemiológicos y notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, se ha concluido que el riesgo de tromboembolismo venoso con ranelato de estroncio no ha cambiado frente al estimado previamente cuando se comercializó<sup>4</sup>, sin embargo el riesgo es mayor en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso, así como en pacientes inmovilizados. También es más frecuente en pacientes de edad avanzada tratados con ranelato de estroncio.

Como consecuencia se han introducido nuevas restricciones<sup>5</sup> de uso de ranelato de estroncio en pacientes en riesgo de tromboembolismo venoso:

#### Contraindicaciones:

- El ranelato de estroncio no debe ser usado en pacientes con tromboembolismo venoso actual o previo, como trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar y/o en pacientes con inmovilización temporal o permanente.

#### Recomendaciones para los profesionales sanitarios:

- Valorar la necesidad de continuar el tratamiento con ranelato de estroncio en pacientes mayores de 80 años con riesgo de tromboembolismo venoso.
- Suspender y no iniciar nuevos tratamientos con ranelato de estroncio en pacientes con tromboembolismo venoso, o con antecedentes personales del mismo. Debe suspenderse el tratamiento en pacientes que se encuentren inmovilizados de forma temporal o permanente.

1. Osborne V, Layton D, Perrio M, Wilton L, Shakir SA. Incidence of venous thromboembolism in users of strontium ranelate: an analysis of data from a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf.* 2010;33:579-91

2. Jonville-Bera AP, Autret-Leca E. Ranélate de strontium (Protelos®): effets indésirables rapportés en France. *Presse Med* 2011; 40 (10): e453-e462

3. Nota informativa AEMPS. Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad.

[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/docs/NI\\_2007-17\\_protelos-osseor.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/docs/NI_2007-17_protelos-osseor.pdf)

4. Drug Safety Update May 2012, vol 5 issue 10: A3 5. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con152742.pdf>

5. Nota informativa AEMPS. Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves. Nuevas contraindicaciones de uso. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH\\_04-2012.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_04-2012.pdf)



Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son uno de los grupos farmacológicos más utilizados mundialmente, una de cada 10 personas en la Comunidad Autónoma Vasca toma un IBP todos los días<sup>1</sup>. Aunque el uso de estos fármacos en un periodo corto de tiempo normalmente se tolera adecuadamente, en los últimos años la literatura médica ha prestado mucha atención a la tolerabilidad de los IBP a largo plazo. Tras su comercialización en los años 90 los IBP se han convertido en los fármacos de referencia para el tratamiento de la úlcera péptica y del reflujo gastroesofágico. Entre sus indicaciones se encuentran además, la profilaxis de lesiones gastrointestinales por los AINE, el tratamiento del Síndrome de Zollinger-Ellison y el tratamiento de la úlcera gastroduodenal asociada a *Helicobacter Pylori*.

Se ha sugerido, que los IBP, a causa de la hipoclorhidria que producen, podrían alterar la absorción gastrointestinal del calcio, y a largo plazo, aumentarían la pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura. Durante estos últimos años varios estudios han investigado esta posible asociación<sup>2-3</sup>, encontrando en la mayoría de ellos, un modesto incremento de riesgo de fractura vertebral, de cadera y de muñeca.

A raíz de los diferentes estudios publicados, en mayo del 2010 la FDA, publicó una nota informativa<sup>4</sup> recordando a los profesionales sanitarios la asociación que se había encontrado entre el uso durante periodos prolongados de tiempo de los IBP (>1 año) y el posible aumento del riesgo de fractura vertebral, cadera, y muñeca.

En un metaanálisis<sup>5</sup> de estudios observacionales publicado en el año 2011 el uso de IBP se asoció con un modesto aumento del riesgo de fractura, mientras que dicha asociación no se encontró con los antagonistas de los receptores H2 de la histamina (Anti H2). En general, los Anti H2 solo bloquean el 70% de la producción ácida gástrica, sin embargo, los IBP bloquean hasta el 98% de la producción. En los estudios que abarcaba el metaanálisis no se observó asociación con los Anti H2, aunque los resultados no eran concluyentes. La

asociación del modesto aumento del riesgo de fractura encontrada con los IBP se consideró débil y de poca magnitud, RR<2 y se trataba de estudios observacionales.

Recientemente se ha publicado un estudio de cohortes prospectivo en el *British Medical Journal*<sup>6</sup>, que tenía como objetivo examinar la asociación entre el uso crónico de IBP y el riesgo de fractura de cadera. El estudio concluye que el uso regular de IBP se asocia con un aumento del riesgo de fractura de cadera en pacientes postmenopáusicas, 2,02 casos/1000 pacientes año para usuarias de IBP en relación a 1,51 casos/1000 pacientes año en no usuarias. Este riesgo incrementa más aún si son fumadoras. El estudio sugiere la importancia de evaluar la necesidad del uso a largo plazo de los IBP, especialmente en mujeres fumadoras.

El informe mensual de la Agencia Española del Medicamento de marzo del 2012 ha publicado una nota informativa<sup>7</sup> indicando la reciente evidencia encontrada acerca del uso de los IBP y el modesto aumento del riesgo de fractura y las actualizaciones que se harán en las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen IBP, teniendo en cuenta esta nueva información. La publicación de la nota ha coincidido con la nota informativa de abril de la agencia británica (MHRA) con respecto a los IBP y el riesgo de fractura<sup>8</sup>.

Por lo tanto, y teniendo en cuenta la información publicada en las diferentes agencias reguladoras, **se recuerda a los profesionales sanitarios:**

- Prescribir la mínima dosis eficaz de IBP.
- Reevaluar de manera periódica la necesidad de seguir el tratamiento con IBP en cada paciente.

Estas recomendaciones cobran mayor importancia en pacientes de edad avanzada o en pacientes con un elevado riesgo de fractura, en los que se recomienda asegurar la adecuada ingesta de calcio y vitamina D.

1. Inhibidores de la bomba de protones: ¿Se puede vivir sin ellos? *INFAC Volumen 18*, 2010, Nº3.

2. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* 2011; 48:768-76.

3. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1209-18.

4. FDA. Drug safety communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist

and spine with the use of proton pump inhibitors. 2010. [www.fda.gov/Drugs/DrugsSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugsSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm)

5. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med*. 2011; 9: 257-267.

6. Hamed Khalili et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012; 344: e372

7. Nota informativa agemed <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/marzo/informe-medicamentos.htm>

8. MHRA <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON149775>

## NOTIFICACION ON LINE DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A TRAVES DE LA INTRANET DE OSAKIDETZA

Está disponible la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos a través de la página web de Osakidetza (**intranet**). Para ello, en la web de Osakidetza y tras elegir idioma, seleccionar en el lateral izquierdo **Farmacovigilancia**, al picar encima aparece un link al

**formulario de notificación**. Al picar encima se despliega el formulario que se puede rellenar. Pinchando en **ENVIAR**, al final del formulario la notificación sale por e-mail a la Unidad de Farmacovigilancia.

The screenshot shows a web browser window displaying the Osakidetza intranet. The main content area is titled 'FARMACOVIGILANCIA' and contains a form for reporting suspected adverse drug reactions. The form includes sections for patient information (name, sex, date of birth, ID) and medication details (name, dose, start/end dates, indication). There is also a table for recording the adverse reaction, with columns for 'MEDICAMENTO (S)', 'DOSE', 'VIA', 'FECHA DE INICIO', 'FECHA FINAL', and 'INDICACION'. The page also contains introductory text about the reporting process and contact information for the unit.

Figura 1. formulario de notificación

## Suscríbase al BOLETIN en formato electrónico

Este boletín sólo se distribuye por vía electrónica. Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y **no necesitan** suscribirse.

El resto de profesionales que deseen recibir el boletín deben enviar un e-mail a [farmacovigilancia@osakidetza.net](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net) indicando la dirección de correo electrónico en la que desean recibirlo.

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

[http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines\\_farmaco/es\\_1237/farma03.html](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm06/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)



- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 34

# BOLETIN

Número treinta y cuatro. Septiembre 2012. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## SUMARIO

### 1. CORRESPONSABILIDAD DEL PACIENTE Y FARMACOVIGILANCIA

### 2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- DAPTOMICINA Y REACCIONES ANAFILACTICAS/HIPERSENSIBILIDAD
- FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS DE GRANULOCITOS (G-CFS) Y RUPTURA ESPLENICA

## CORRESPONSABILIDAD DEL PACIENTE Y FARMACOVIGILANCIA

En los últimos años se asiste a un cambio importante en la relación médico-paciente que se traduce, entre otras muchas consecuencias, en un aumento de la responsabilidad de los pacientes respecto a las enfermedades que sufren y los medicamentos que les son prescritos. Excede de las finalidades de este boletín ocuparse de la primera vertiente señalada, no así de la segunda, la del aumento de la responsabilidad de los pacientes sobre los medicamentos que toman y en concreto, de los efectos no-deseados que se presentan asociados inevitablemente con el medicamento. Hasta ahora, en el modelo tradicional el paciente durante la consulta relataba a su médico, al farmacéutico de su oficina de farmacia o enfermera, las manifestaciones indeseadas que sentía y que atribuía a un determinado medicamento que estaba tomando. Posteriormente, el profesional sanitario, en ocasiones, comunicaba este caso a la Unidad de Farmacovigilancia.

Este modelo tradicional de comunicación de efectos adversos a medicamentos descrito está en proceso de cambio y se va a pasar a un modelo que incluye como actor principal al paciente, que va a poder comunicar directamente los efectos adversos que atribuye a los medicamentos, sin que esté obligado, como hasta ahora, a hacerlo a través de un profesional sanitario. En efecto, la Unión Europea (UE) aprobó a finales de 2010 una Directiva Comunitaria y nuevo Reglamento sobre farmacovigilancia, de obligado cumplimiento en los estados miembros. Por razones de procedimiento, la UE estableció un periodo de 18 meses para la transposición de dicha regulación a las legislaciones de los estados, plazo que se ha cumplido a finales de julio pasado.

Entre los diversos cambios que introduce la nueva regulación consideramos relevantes, por su relación con la responsabilidad, citar los siguientes:

1. Se amplía la definición de «reacción adversa» para incluir no solo los efectos nocivos e involuntarios derivados del uso autorizado de un medicamento en dosis normales, sino también los errores de medicación y usos al margen de la autorización de comercialización, incluidos el uso equivocado y el abuso del medicamento.
2. Las autoridades nacionales pondrán a disposición de los ciudadanos la autorización de comercialización, el prospecto y el resumen de las características del medicamento y además se evaluará la legibilidad de dicha información.
3. Los Estados miembros: a) tomarán todas las medidas pertinentes para animar a pacientes, médicos, farmacéuticos y demás profesionales sanitarios a notificar a la autoridad nacional competente las sospechas de reacciones adversas; para ello, las organizaciones de consumidores, pacientes y profesionales de la salud podrán participar según proceda; b) facilitarán la notificación por parte del paciente proponiendo formatos de notificación alternativos, además de los formatos en línea (art. 102)

Estos cambios afectarán no sólo a los pacientes y a los profesionales sanitarios, sino que también el propio Sistema de Farmacovigilancia habrá de adaptarse, intentando responder adecuadamente a este nuevo reto.

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

Agomelatina (Valdoxan®)  
Aliskireno (Rasilez®, Raxilamlo®)  
Asenapina (Sycrest®)  
Bilastina (Ibis®, Bilaxten®, Obalix®)  
Boceprevir (Victrelis®)  
Dabigatran (Pradaxa®)  
Denosumab (Prolia®)  
Eslicarbazepina (Zebinix®)  
Fingolimod (Gilenya®)  
Lacosamida (Vimpat®)

Linagliptina (Trajenta®)  
Liraglutida (Victoza®)  
Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)  
Rivaroxaban (Xarelto®)  
Prucaloprida (Resolor®)  
Prasugrel (Efient®)  
Roflumilast (Daxas®)  
Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)  
Tapentadol (Palexia®)  
Vildagliptina (Galvus®)

## DAPTOMICINA Y REACCIONES ANAFILACTICAS/HIPERSENSIBILIDAD

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de tres casos de hipersensibilidad asociada a Cubicin® (daptomicina), uno de ellos un caso de grave anafilaxia, que se describe a continuación:

**Caso:**

Mujer de 79 años. AP: diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial, estenosis aórtica leve, demencia y osteoartritis. Vive en Residencia. Tratamiento habitual: Omeprazol 20mg/24h, Ideos Unidia® 2500mg/24h, ácido risedrónico 35mg/semanal, Lercadip® 20mg/24h, Coaprovel® 300/25mg/24h, Bioplak® 125mg, atorvastatina 10mg/24g, Daonil® 5mg/8h, Zomarist® 50/1000mg/12h, Detrusitol neo® 4mg/24h, Aricept® 10mg/24h, Vastat flas® 15mg/24h, Duphalac® 10g/24h. Presenta una úlcera en extremidad inferior derecha (EID) de tres meses de evolución, con cultivo (23/07/2012) positivo para *Staphylococcus aureus resistente a meticilina*, *Escherichia Coli*, y *Proteus Mirabilis*. Ha recibido varias tandas de antibiótico por vía oral (amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacino y cotrimoxazol) pero la úlcera no remite. Por ello, el médico contacta con el Servicio de Hospitalización a Domicilio del Hospital, que acude a valorar a la paciente. Dado que ésta presenta además celulitis de EID, se decide administrar daptomicina 350mg intravenosa el 30/07/2012. A los 5 minutos de la administración comienza con mareo, sudoración profusa, palidez cutánea, disnea, taquipnea, disartria, tensión arterial de 70/40 mmHg y pérdida de conciencia, en contexto de parada respiratoria, de unos segundos de duración. Se le realiza ventilación boca a boca, se administra 125 mg de Urbason® intravenoso y una ampolla de adrenalina subcutánea. Se traslada a Urgencias de hospital. A su llegada, se encuentra consciente y presenta una tensión arterial de 105/63 mmHg. Es dada de alta ese mismo día para seguimiento de úlcera a cargo del servicio de Hospitalización a Domicilio. Se realizan curas a diario de la lesión hasta remisión completa el 13/08/2012.

**Comentario:**

Daptomicina es un nuevo antibiótico lipopéptico cíclico activo contra la mayoría de bacterias grampositivas. Está indicada para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc), endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus* y bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada con EID o con IPPBc, en adultos<sup>1</sup>.

La daptomicina actúa insertándose directamente en la membrana citoplasmática de las bacterias grampositivas. En los ensayos precomercialización, la incidencia de efectos adversos asociados con daptinomicina no difirió con la de su comparador<sup>2</sup>. La mayoría

de pacientes la toleran bien y sus efectos adversos más frecuentes son de naturaleza gastrointestinal<sup>3</sup>.

En cuanto a los trastornos del sistema inmunológico, se han notificado casos postcomercialización de: hipersensibilidad con síntomas que incluyen, entre otros, exantema pustular generalizado<sup>4</sup>, angioedema, erupción cutánea por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eosinofilia pulmonar, exantema vesiculobullosa con afectación de la membrana mucosa y sensación de tumefacción orofaríngea y anafilaxis<sup>1</sup>.

Además, se encuentra descrito en la literatura, un caso de protocolo de desensibilización a daptomicina llevado a cabo con éxito, en un paciente alérgico a daptomicina y vancomicina, con diagnóstico de infección por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente. Tras 30 minutos después de la tercera dosis de daptomicina de 350mg, comienza con urticaria y erupción generalizada que cede con antihistamínicos. Sin embargo, la urticaria reaparece tras la administración de la siguiente dosis. El clínico sospecha de una reacción a daptomicina mediada por IgE, por lo que le deriva al Servicio de Alergología para intentar una desensibilización a dicho antibiótico<sup>5</sup>.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) hay 60 notificaciones de reacciones adversas a daptomicina, de las cuales ninguna se debe a reacción anafiláctica y 12 se refieren a trastornos de la piel y tejido subcutáneo: erupciones (8), prurito (5), vasculitis leucocitoclásticas (2), síndromes de hipersensibilidad (2), dermatitis alérgica (1).

**Recomendaciones para los profesionales sanitarios:**

- Si se produce una reacción alérgica a daptomicina, se debe interrumpir el tratamiento e instaurar una terapia adecuada.
- Existe un riesgo de toxicidad musculoesquelética grave, por lo que es importante la determinación de la CPK al inicio del tratamiento y a intervalos regulares. En los pacientes con un riesgo elevado de desarrollar miopatía se deben determinar las CPK con mayor frecuencia.
- La daptomicina puede interferir con las pruebas de coagulación (TP/INR) y puede conducir a resultados erróneos. Para minimizar este riesgo se debe advertir a los médicos que para las pruebas de coagulación, se recomienda extraer las muestras de sangre lo más cerca posible de la concentración plasmática valle de daptomicina.<sup>1,6</sup>

1 Ficha técnica de Cubicin® disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas>.

2 Carpenter CF, Chambers HF Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. Clin Infect Dis 2004 Apr 1;38(7):994-1000

3 Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI; Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis 2004 Jun 15;38(12):1673-81.

4 Leng TY, Aan MK, Chan M, Tsien LT. Acute generalized exanthematous pustulosis caused

by daptomycin. Ann Dermatol 2011 Dec;23(Suppl 3):S288-S289.

5 Metz GM, Thygarajan A. A successful protocol for daptomycin desensitization. Ann Allergy Asthma Immunol 2008 Jan; 100(1):87.

6 Webster PS; Oleson FB Jr, Paterson DL, Arkin CF, Mangili A, Craven DE et al. Interaction of daptomycin with two recombinant thromboplastin reagents leads to falsely prolonged patient prothrombin time/International Normalized Ratio results. Blood Coagul Fibrinolysis 2008 Jan, 19(1):32-38

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de un caso de ruptura esplénica asociada a Zarzio® (filgrastim), sin traumatismo previo.

### Caso:

Hombre de 48 años. AP: neumotórax espontáneo, síndrome ansioso-depresivo, carcinoma epidermoide de pulmón estadio IIIA (27/10/11). Tratamiento habitual: Orfidal® 1mg/12h, Noctamid® 1mg/24h, Deprax® 50mg/24h. Recibe primera sesión de quimioterapia (cisplatino + docetaxel) el 20/02/12. Tras 2º ciclo permanece ingresado 48 horas (26/03/12-27/03/12) por neutropenia febril, por lo que recibe 4 dosis de Zarzio® 480mg (27/03/12-30/03/12) quedando a cargo del Servicio de Hospitalización a Domicilio. El 28/03/12 refiere durante la visita médica dolor óseo localizado en región lumbar que se ha exacerbado tras la administración del filgrastim. El 31/03/12 acude a Urgencias del hospital, por recomendación de su médico tras una consulta telefónica, presentando dolor torácico, dolor costal izquierdo y abdominal irradiado a hombro, con sensación nauseosa, sin vómitos, acompañado de mareo, sin pérdida de conciencia, e hipotensión. Le realizan una angiografía mediante TAC donde se visualiza una ruptura esplénica, por lo que se realiza esplenectomía urgente. Es dado de alta el 09/04/12 con diagnóstico de ruptura esplénica espontánea (sin traumatismos ni infecciones previas documentadas) habiendo requerido transfusión de 6 concentrados de hematíes, 3 unidades de plasma y 1 de plaquetas.

### Comentario:

Filgrastim [Factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) humano] está indicado en: reducción de la duración de la neutropenia en pacientes tratados con quimioterapia (a excepción de la leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea; movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC); neutropenia congénita grave y neutropenia persistente en pacientes con infección avanzada por VIH.<sup>1</sup>

La reacción adversa comunicada con mayor frecuencia (>10%) es dolor musculoesquelético de intensidad leve a moderada y responde satisfactoriamente a los analgésicos habituales. En lo que respecta a los trastornos de la sangre y sistema linfático se describe la ruptura esplénica como muy rara (<1/10.000).

Sin embargo, recientemente se ha publicado una revisión de 613 casos de ruptura esplénica sin factores de riesgo previos asociados<sup>2</sup>, de los cuales 47 se deben a una causa medicamentosa y, entre éstos, 10 se asocian a los G-CSF. El mecanismo fisiopatológico por el que se produce la ruptura esplénica espontánea sigue siendo poco claro, pero se piensa que puede ser debido a mecanismos secundarios que producirían distensión del bazo, como son: acumulación intraesplénica de granulocitos circulantes y precursores mieloides, hematopoyesis extramedular y captura y proliferación intraesplénica de células madre<sup>3</sup>. Además, en los

casos en los que la reacción adversa se presenta en pacientes que son sometidos a movilización de PBPC, se cree que el uso de altas dosis de G-CSF (10 µg/Kg/día), puede estar asociado con una mayor hematopoyesis extramedular y congestión esplénica, incrementando el riesgo de ruptura.

Por ello, aunque los G-CSF se consideran seguros y bien tolerados, algunas publicaciones recomiendan monitorizar a los pacientes durante y días después del tratamiento y, sobre todo, que éstos sean informados de las posibles complicaciones, evitando realizar ejercicios vigorosos, ya que un leve traumatismo podría desencadenar una ruptura esplénica.<sup>3</sup>

Además, en el caso de donantes sometidos a movilización de PBPC, se recomienda también evitar el uso de ácido acetil-salicílico, así como antiinflamatorios no esteroideos que afecten a la función plaquetaria durante y hasta 4 días después de finalizar la administración de G-CSF.<sup>4</sup>

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) hay 163 notificaciones de reacciones adversas a filgrastim, de las cuales 1 corresponde a ruptura esplénica por Neupogen®.

Para finalizar, la ruptura esplénica es un evento potencialmente fatal, que en pacientes con dolor abdominal sin historia de traumatismo previo puede pasar inadvertida. Por ello, es importante considerarla en el diagnóstico diferencial de pacientes usuarios de G-CSF<sup>5</sup>, ya que su reconocimiento precoz puede dar lugar a una mayor supervivencia.<sup>6</sup>

Finalmente, señalar la conveniencia de notificar a la Unidad de Farmacovigilancia los casos del tipo de los señalados que pudieran conocer los lectores.

1 Ficha técnica de Zarzio® disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas>.

2 Aubrey-Emerg FK, Sowers N: 613 cases of splenic rupture without risk factors or previously diagnosed disease: a systematic review. BMC Emergency Medicine 2012, 12(1):11.

3 Nuamah NM, Goker H, Killic YA, Dagmoura H, Cakmak A. Spontaneous splenic rupture in an allogeneic donor of peripheral-blood stem cell following the administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). A case report and review of literature. Haematologica 2006, 91(1): 26-28.

4 Stroncek D, Shawker T, Follmann D, Leitman SF. G-CSF-induced spleen size changes in peripheral blood progenitor cell donors. Transfusion 2003 May; 43(5): 609-613

5 Watring NJ, Wagner TW, Stark JJ: Spontaneous splenic rupture secondary to pegfilgrastim to prevent neutropenia in a patient with non-small-cell lung carcinoma. Am J Emerg Med 2007, 25(2):247-248

6 Arshand M, Seiter K, Bilaniuk J, Qureshi A, Patil A, Ramaswamy G: Side effects related to cancer treatment: Case 2. Splenic rupture following pegfilgrastim. J Clin Oncol 2005, 23:8533-8534.

## PARA QUE SIRVE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA Y QUE PUEDE APORTAR AL PROFESIONAL SANITARIO

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco tiene como misión responder a vuestras preguntas sobre medicamentos, recibir y analizar las notificaciones de efectos indeseables.

La ley señala como obligatoria la notificación de todo efecto indeseable **grave** (fallecimiento, hospitalización, peligro para la vida o secuelas) de los medicamentos,

incluso aunque sean conocidos, así como todo efecto **inesperado** (es decir que no aparece en la ficha técnica) para todo profesional sanitario (médico, farmacéutico, dentista, enfermera, ....).

La notificación de los casos acontecidos en la Comunidad Autónoma del País Vasco debe hacerse a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

## SUSCRÍBASE AL BOLETÍN EN FORMATO ELECTRÓNICO

Este boletín sólo se distribuye por vía electrónica. Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y no necesitan suscribirse.

El resto de profesionales que deseen recibir el boletín deben enviar un e-mail a [farmacovigilancia@osakidetza.net](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net) indicando la dirección de correo electrónico en la que desean recibirlo.

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

[http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines\\_farmaco/es\\_1237/farma03.html](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm06/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)



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

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO  
SAILA  
Osasun Sailburuordetza  
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SANIDAD  
Y CONSUMO  
Viceconsejería de Sanidad  
Dirección de Farmacia

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García.

Los artículos "Daptomicina y reacciones anafilácticas/Hipersensibilidad" y "Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CFS) y ruptura esplénica" han sido elaborados por Miriam Bustos, residente de farmacia hospitalaria del Hospital de Galdakao-Usansolo.

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

Depósito Legal BI-2154-07

Sistema Español de Farmacovigilancia

**ANEXO II.**  
**Artículos en revistas**

Lertxundi U, Cibrian F, Hernandez R, Domingo-Echaburu S, García M, Aguirre C. Severe hypoglycaemia associated with levofloxacin in an elderly diabetic inpatient. *Eur Geriatr Med* 2012; 3:181-183



Available online at  
**SciVerse ScienceDirect**  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
 www.em-consulte.com/en



EGM clinical case

## Severe hypoglycemia associated with levofloxacin in an elderly diabetic inpatient

U. Lertxundi <sup>a,\*</sup>, F. Cibrian <sup>b</sup>, R. Hernandez <sup>b</sup>, S. Domingo-Echaburu <sup>c</sup>, M. García <sup>d</sup>, C. Aguirre <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Pharmacy Service, Red de Salud Mental de Araba, C/alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz, Alava, Spain

<sup>b</sup> Internal Medicine Service, Red de Salud Mental de Araba, C/alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz, Alava, Spain

<sup>c</sup> Pharmacy Service, Hospital Alto Deba Avda, Nafarroa 16, 20500 Arrasate, Gipuzkoa, Spain

<sup>d</sup> Basque Pharmacovigilance Unit, Hospital de Galdakao-Usánsolo Barrio Ibeaga s/n, 48960 Galdakao, Vizcaya, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 29 December 2011

Accepted 2 January 2012

Available online 27 February 2012

### 1. Background

Fluoroquinolones are extensively used antimicrobial agents and are generally perceived to have a non-serious adverse effect profile. Nevertheless, both hyperglycemia and hypoglycemia have been associated with almost all the members of this antibiotic family [1]. In fact, some earlier members of this class such as temafloxacin, clinafloxacin and gatifloxacin were withdrawn from the market precisely due to serious dysglycemic effects [2].

Most of the levofloxacin-associated hypoglycaemia reported cases occurred in elderly diabetic patients suffering from renal insufficiency that were receiving sulfonylureas. Nonetheless, diabetic patients not taking oral antidiabetics and even non-diabetic patients are also at risk [3–5].

Although uncommon, levofloxacin-induced hypoglycemia can be dangerous. Delay in recognizing the etiology of the hypoglycemia led to serious consequences in various cases, including pontine-myelolysis and quadriplegia in one patient [6], and permanent anoxic brain injury in another [7]. Even two events of fatal outcome have been reported [8,9]. Hypoglycemia typically occurs within 72 hours of the initiation of the quinolone (or even quicker), and can result to be persistent and severe, often responding only to discontinuation of levofloxacin [10].

Despite the wide use of levofloxacin, awareness about the potential hypoglycaemic effect among physicians seems to be poor. In a survey conducted by the Indian physician team that

published one of the fatal events due to levofloxacin-induced hypoglycemia, 80% of clinicians did not identify levofloxacin as a possible cause of hypoglycemia [11]. The authors suggested that this event might be much more common than what it is reported in the literature, on the basis of physician recall of unexplained hypoglycemia in patients receiving levofloxacin in the 6 months previous to the survey.

### 2. Case report

Mr. A, an 86-year-old Caucasian male, has been admitted in a long stay psychiatric ward since July 1993 due to personality disorder and alcohol dependence. Additional comorbidities are: gastrectomy (Billroth II), ischemic cardiopathy, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and diabetes mellitus type II.

On 17th November 2011, the patient began to present dyspnoea, cough, purulent respiratory secretions and fever. Suspecting COPD re-agudization, oral levofloxacin 500 mg/day for 10 days was prescribed. The first levofloxacin dose was administered around 13:00 p.m. He was exclusively receiving insulin glargine for his diabetes. Other drugs he was taking at the time were: omeprazole, aspirin, iron, vitamin B12, risperidone, and zolpidem. His estimated creatinine clearance was 51 mL/min.

Before the acute disease, his diabetes was under control; with fasting blood glucose levels regularly less than 150 mgr/dL. With the apparition of the bronchitis, as glycemia grew up to 331 mg/dL, 6 IU of regular insulin were administered just before dinner. Around 23:00 p.m., although capilar glycemia was 31 mg/mL, the patient did not refer any clinical symptoms. As he remained conscious, oral glucose was administered. At 00:45, the patient presented excessive perspiration, and capilar glycemia revealed a value of 18 mg/dL. Intravenous infusion of glucose 5% was initiated. Glycemia rose to 178 mg/dL, but 2 1/2 hours later it lowered to 18 mg/dL once again. Intramuscular glucagon and several 50% glucose intravenous boluses were administered. The patient never lost consciousness, so he could maintain oral intake too. Despite all administered treatments, several hypoglycemic events were recorded during the night. No associated symptoms but cold were reported.

Suspecting levofloxacin could be responsible for the hypoglycemia, it was stopped after having received only one dose and cefditoren was initiated instead. No other drugs were stopped. Glucose perfusion and oral intake were continued and, finally, on

\* Corresponding author. Tel.: +34 945 00 65 33; fax: +34 945 00 65 33.

E-mail addresses: Unax.lertxundietxebarria@osakidetza.net (U. Lertxundi), Fernando.cibriangutierrez@osakidetza.net (F. Cibrian), Rafael.hernandezpalacios@osakidetza.net (R. Hernandez), Saioa.domingoachaburu@osakidetza.net (S. Domingo-Echaburu), Montserrat.garcia@osakidetza.net (M. García), Carmelo.aguirregomez@osakidetza.net (C. Aguirre).



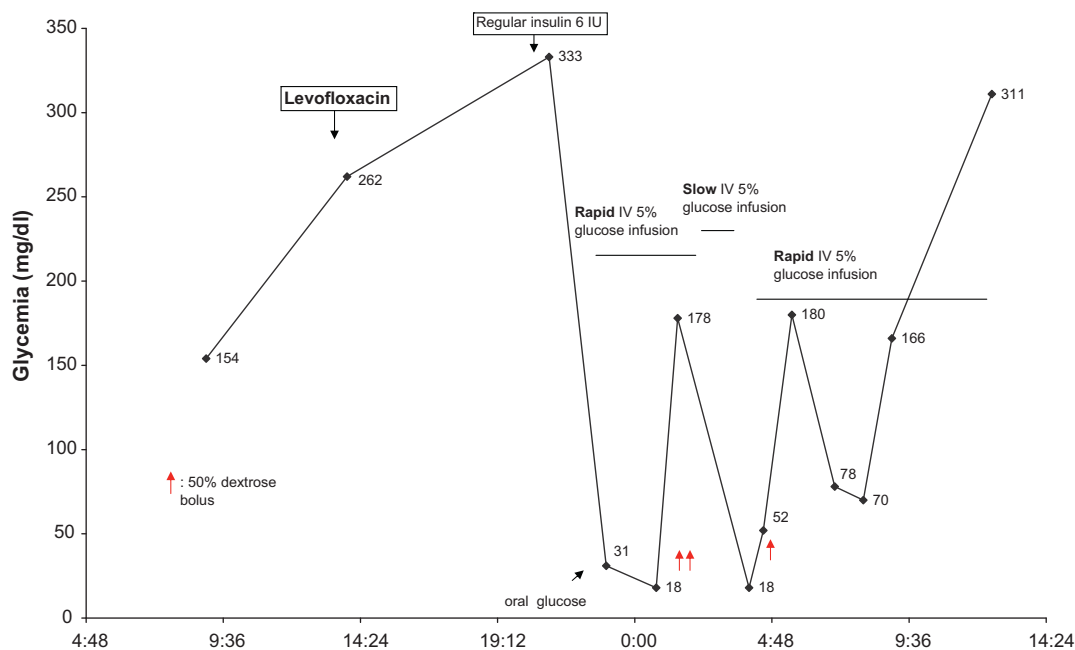


Fig. 1. Patient's glycemia during the period before and after administration of levofloxacin.

18th November 2011, glycemia before lunch raised up to 311 mg/dL (Fig. 1).

Glycemia maintained about 150 mg/dL despite glucose perfusion was discontinued and no insulin treatment was initiated. It was only after two days that insulin glargine treatment was reinitiated to achieve adequate glycemia.

### 3. Discussion

Hypoglycemia occurred after the first (and last) dose of levofloxacin, in line with previous reports. Hypoglycemia persisted despite the numerous corrective treatments established. It was only after levofloxacin was stopped that no new hypoglycemic events were recorded.

To our best knowledge, this is just the second published report of levofloxacin-induced hypoglycemia in a diabetic patient treated exclusively with insulin.

The case was reported to the Basque Unit of Pharmacovigilance where an objective causality assessment using the modified Karch-Lasagna probability scale (official method of Spanish Pharmacovigilance System) suggested that the hypoglycemia was probably related to levofloxacin [12].

Since 1984, all adverse drug reactions (ADR) spontaneously reported by health professionals to the Basque Pharmacovigilance

Unit of Pharmacovigilance (one of the 17 Spanish Regional Centres of Pharmacovigilance) have been entered into the Spanish Pharmacovigilance database (FEDRA). Ten cases of hypoglycemia associated with levofloxacin were found in FEDRA database (Table 1). Seven of them were diabetics (four were taking sulfonylureas, two were on insulin, and in one treatment was unknown), and three cases occurred in non-diabetics patients. Mean age:  $77.6 \pm 17.6$  years. Eight of them were female. No permanent consequences had to be regretted in any of the cases, despite seven of them were classified as serious according to E.U. To our best knowledge, none of these cases have been published.

The case/non-case method measures the disproportionality of combination between a drug and a particular ADR in a pharmacovigilance database [13] and can be used to generate safety signals. Cases are defined as reports of the ADR of interest for a certain drug and non-cases as all other reports of ADR for the same drug. For each fluorquinolone, the association with the ADR was assessed by calculating an ADR reporting odds ratio (ROR) with its 95% confidence interval (CI). ROR for levofloxacin vs. other fluorquinolones: 4.2 CI 95% (1.52–11.58) Table 2.

On the other hand, a population based nested case-control series from Canada identified 788 patients more than or equal to 66 years who received hospital care for hypoglycemia within 1 month after outpatient antibiotic therapy. That study identified a positive

Table 1  
Cases of hypoglycemia associated to levofloxacin in Spanish pharmacovigilance database.

Sex	Age (years)	Time from levofloxacin prescription to apparition of hypoglycemia	Diabetes treatment	E.U seriousness
M	96	2 days	Glargine insulin	Yes
F	93	Same day	Glicazide	Yes
F	77	Unknown	Glyburide	No
F	84	5 days	Glyburide	Yes
F	86	4 days	Insulin	Yes
F	70	3 days	Metformin + glyburide	Yes
F	61	Same day	No diabetic	No
F	40	Unknown	No diabetic	Yes
M	96	7 days	No diabetic	Yes
F	73	4 days	Unknown	No

**Table 2**

Cases of hypoglycemia associated to different fluoroquinolones in Spanish pharmacovigilance database.

	Hypoglycemia	Other reports
Levofloxacin	10	1737
Ciprofloxacin	2	2064
Norfloxacin	2	478
Moxifloxacin	2	1560
Oflaxacin	0	296

association between hypoglycemia and levofloxacin [14]. In line with those results, a retrospective cohort study found that among patients with diabetes, gatifloxacin and levofloxacin, but not ciprofloxacin, carried a higher risk of hypoglycemia than azythromycin [1]. All these data analyzed globally suggest that the risk of hypoglycemia varies among individual fluoroquinolones.

In some published cases [2,5,10,11], serum insulin levels during the episode of hypoglycemia revealed unsuppressed values, suggesting hyperinsulinemic hypoglycemia as the underlying psychopathological mechanism. It thus seems that levofloxacin causes hypoglycemia by increasing insulin secretion from pancreatic beta cells, acting more or less like sulfonylureas. Older people may not have sufficient glycogen reserves to mobilize in response to hypoglycemia, making them more susceptible to this adverse effect. Decrease renal function also contributes by diminishing drug clearance.

In conclusion, clinicians should remain vigilant when prescribing levofloxacin, especially, but not only, for patients who are prone to dysglycemic events. Early recognition of levofloxacin as the possible cause of hypoglycemia prevented our patient from potentially suffering life-threatening consequences. More frequent monitorization of blood glucose levels, especially early in the course of levofloxacin therapy, seems advisable in order to prevent unfortunate events. It seems that levofloxacin might carry a higher risk compared to other fluorquinolones, although no definitive conclusion can be drawn.

## Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article. All authors agree with the document. The present work has not been published elsewhere before.

## References

- [1] Aspinall SL, Good CB, Jiang R, McCarren M, Dong D, Cunningham FE. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? *Clin Infect Dis* 2009; 1(49):402–8.
- [2] Garber SM, Pound MW, Miller SM. Hypoglycemia associated with the use of levofloxacin. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1014–9.
- [3] Gibert AE, Porta FS. Hypoglycemia and levofloxacin: a case report. *Clin Infect Dis* 2008;46:1126–7.
- [4] Wang S, Rizvi AA. Levofloxacin-induced hypoglycemia in a non-diabetic patient. *Am J Med Sci* 2006;331:334–5.
- [5] Kanbay M, Aydogan T, Bozalan R, Isik A, Uz B, Kaya A, et al. A rare but serious side effect of Levofloxacin: hypoglycemia in a geriatric patient. *Diabetes Care* 2006;29:1716–7.
- [6] Vallurupalli S, Huesmann G, Gregory J, Jakoby MG. Levofloxacin-associated hypoglycaemia complicated by pontine myelinolysis and quadriplegia. *Diabet Med* 2008;25:856–9.
- [7] Lawrence KR, Adra M, Keir C. Hypoglycemia induced anoxic brain injury possibly associated with levofloxacin. *J Infect* 2006;52:e177–80.
- [8] Singh M, Jacob JJ, Kapoor R, Abraham J. Fatal hypoglycemia with levofloxacin use in an elderly patient in the postoperative period. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:235–8 [Epub 2008 Jan 4].
- [9] Friedrich LV, Dougherty R. Fatal hypoglycemia associated with levofloxacin. *Pharmacotherapy* 2004;24:1807–12.
- [10] Kelesidis T, Canseco E. Levofloxacin-induced hypoglycemia: a rare but life-threatening side effect of a widely used antibiotic. *Am J Med* 2009;122:e3–4.
- [11] Singh N, Jacob JJ. Levofloxacin and hypoglycemia. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1127.
- [12] Capellá D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G, editors. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2e ed., Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 147–70.
- [13] Montastruc JL, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72: 905–8.
- [14] Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, Shah BR, Stukel TA, Stumpo C, et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med* 2006;354:1352–61.

Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Peral J, García M.  
Antipsychotic induced symptomatic hyperprolactinemia: Are  
dopamine agonists safe?. *Psychopharmacol Bull* 2013; 44(3):  
1-3.

Key Words: Hyperprolactinemia, Antipsychotic, Cabergoline, Bromocriptine, Pharmacovigilance

# Antipsychotic Induced Symptomatic Hyperprolactinemia: Are Dopamine Agonists Safe?

By Unax Lertxundi, Saioa Domingo-Echaburu,  
Javier Peral, Montserrat García

**ABSTRACT** ~ Published literature shows that dopamine agonists can reverse antipsychotic-induced hyperprolactinemia without worsening psychotic symptoms in the majority of schizophrenic patients. However, psychiatrists have been reluctant to use drugs with dopaminergic properties for fear of exacerbating psychiatric symptoms. There are reported cases of psychosis worsening published for both cabergoline and bromocriptine. Cabergoline has proven to be more effective and safe when used to treat hyperprolactinemia, but whether cabergoline is also safer than bromocriptine in antipsychotic induced hyperprolactinemia remains unproven. *Psychopharmacology Bulletin*. 2011;44(3):00–00.

Dopamine is the predominant prolactin-inhibiting factor in animals and humans. It is produced by the tuberoinfundibular neurons in the hypothalamus, released from their nerve endings in the median eminence and transported by the portal hypophyseal circulation to the pituitary, where it binds to the dopamine D<sub>2</sub> receptors on the membrane of lactotroph cells.

Antipsychotics block D<sub>2</sub> receptors on lactotroph cells, leading to hyperprolactinemia by removing the main inhibitory influence on prolactin secretion.

When antipsychotic induced hyperprolactinemia warrants treatment, different approaches can be attempted:<sup>1</sup>

- Dose reduction of the offending antipsychotic. It is the simplest treatment strategy, but its effectiveness is unpredictable and it carries the risk of precipitating an exacerbation or relapse of psychotic symptoms.

Dr. Lertxundi, Pharmacy Service, Red de Salud Mental de Araba, C/alava 43, Vitoria-Gasteiz, Araba, Spain. Dr. Domingo-Echaburu, Pharmacy Service, Hospital Alto Deba, Avda, Nafarroa, 16, Arrasate Gipuzkoa, Spain. Dr. Peral, Pharmacy Service, Hospital de Galdakao-Usánsolo, Barrio labeaga s/n, Galdakao, Vlzcaya, Spain. Dr. García, Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Barrio labeaga s/n, Galdakao, Vlzcaya, Spain.

To whom correspondence should be addressed: Dr. Unax Lertxundi, Pharmacy Service, Red de Salud Mental de Araba, C/alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz, Araba, Spain. Phone: 0034 945 00 65 33; Fax: 0034 945 00 65 87; E-mail: Unax.lertxundietxebarria@osakidetza.net

- Switch to a prolactin-sparing antipsychotic (i.e. aripiprazole, olanzapine, quetiapine or clozapine). This strategy usually proves effective, though there is also a risk of relapse.
- Addition of a prolactin sparing antipsychotic to the current regimen.<sup>2</sup> This practice could promote the use of antipsychotic polypharmacy, a practice that lacks supporting evidence and possesses uncertain consequences for the patients.<sup>3</sup>
- Addition of a dopamine agonist such as bromocriptine or cabergoline.

A meta-analysis comparing bromocriptine and cabergoline in the treatment of prolactinomas and idiopathic hyperprolactinemia showed new evidence favoring the use of cabergoline in comparison with bromocriptine.<sup>4</sup> Clinical and biochemical success rates were significantly higher and adverse events were significantly lower in cabergoline users. The authors concluded that except in particular situations, cabergoline should be the first treatment option for patients with prolactinomas or other hyperprolactinemic conditions.

## 2

*Lertxundi,  
Domingo-Echaburu,  
Peral, et al.*

Nevertheless, the only randomized clinical trial in the treatment of antipsychotic induced hyperprolactinemia has been conducted with bromocriptine,<sup>5</sup> while the only evidence available for cabergoline comes from a pilot study in risperidone induced hyperprolactinemia.<sup>6</sup>

In general, all these results suggest that adding a dopamine agonist can reverse antipsychotic-induced hyperprolactinemia without worsening psychotic symptoms in the majority of schizophrenic patients. However, psychiatrists have been reluctant to use drugs with dopaminergic properties for fear of exacerbating psychiatric symptoms. There are reported cases of psychosis worsening published for both cabergoline and bromocriptine.<sup>7,8</sup> Whether cabergoline is also safer than bromocriptine in antipsychotic induced hyperprolactinemia remains unproven.

We performed a search in the Spanish Pharmacovigilance database (FEDRA) using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 14.0 “psychosis aggravated” and “schizophrenia aggravated” terms to try to find out if there was any difference in reporting ratios for those adverse reactions between cabergoline and bromocriptine. These MedDRA terms were used to differentiate psychosis worsening in psychiatric patients from psychiatric symptoms in general when these agents (cabergoline and bromocriptine) are used for Parkinson’s disease, pituitary adenomas and lactation suppression in healthy puerperals, which is by far their main use.

Unfortunately no spontaneous reports were found from 1984 to July 2011.

An interesting theoretical approach would be giving a D<sub>2</sub> dopamine agonist which does not cross the blood brain barrier. This hypothetical drug would be able to suppress prolactin secretion by its action on the pituitary gland without worsening psychotic symptoms. It would be more or less like treating nausea/vomiting in Parkinson's disease with domperidone. Dopamine itself would be a valuable option, but evident reasons make its use in this setting impossible.

Carmoxirole is an oral dopamine agonist that does not cross the blood-brain barrier. It was tried with success in the treatment of amisulpride induced hyperprolactinemia in rats. Sadly, it is not commercially available.<sup>9</sup>

In summary, although they appear to be reasonably safe, there is uncertainty about which dopamine agonist, when needed, is the best option in the management of antipsychotic induced hyperprolactinemia. The real incidence of psychosis exacerbation for cabergoline and bromocriptine is simply unknown. We urge clinicians to communicate adverse reactions to the corresponding Pharmacovigilance centre. ❖

## REFERENCES

1. Haddad P, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64:2291–2314.
2. Yasui-Furukori N, Furukori H, Sugawara N, Fujii A, Kaneko S. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:596–599.
3. Taylor D. Antipsychotic polypharmacy-confusion reigns. *The Psychiatrist*. 2010;34:41–43.
4. Dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL, Nogueira CR. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary*. 2011 Jan 8. [Epub ahead of print].
5. Lee MS, Song HC, An H, Yang J, Ko YH, Jung IK, Joe SH. Effect of bromocriptine on antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia: eight-week randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64:19–27.
6. Cavallaro R, Cocchi F, Angelone SM, Lattuada E, Smeraldi E. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:187–190.
7. Dorevitch A, Aronson R, Stark M. Psychotic exacerbation attributed to low-dose bromocriptine treatment of galactorrhea and hyperprolactinemia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1991;70:375–376.
8. Chang SC, Chen CH, Lu ML. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30:378–380.
9. Marchese G, Ruiu S, Casti P, Bartholini F, Saba P, Gessa GL, Pani L. Carmoxirole is able to reduce amisulpride-induced hyperprolactinemia without affecting its central effect. *Eur J Pharmacol*. 2002 28;447:109–114.

## 3

Lertxundi,  
Domingo-Echaburu,  
Peral, et al.

ANEXO III  
Comunicaciones a Congresos

García M, Aguirre U, Aguirre C. Reacciones adversas agudas por iopromida y iomeprol en un servicio de radiodiagnóstico. 57 Congreso nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Bilbao. 2012. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 720-721.





**MATERIAL Y METODOS:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo basado en la revisión de las historias clínicas y aplicación del algoritmo de causalidad de Naranjo.

**RESULTADOS:** Caso 1: Varón de 80 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial y fibrilación auricular, en tratamiento con dabigatrán (220 mg/día), digoxina, bisoprolol, furosemida, telmisartán, simvastatina, ezetimiba, agomelatina, lorazepam, tamsulosina, pimecrolimus, omeprazol, diosmina y rupatadina. Ingresa en el hospital con un cuadro de hemiplejía derecha, desviación oculocefálica izquierda y afasia global. El paciente es diagnosticado de hemorragia intraparenquimatosa izquierda. En la analítica realizada al ingreso se observa alteración de la coagulación (TTPA=39 seg, tiempo de trombina=59,4 seg), con una función renal normal (Cr=0,94 mg/dl). En la exploración neurológica se obtiene un valor de 8 puntos en la escala de Glasgow. Tras desestimar tratamiento quirúrgico y posibilidad de hemodiálisis para lavar el efecto del dabigatrán debido al mal pronóstico del paciente, éste fallece a las 24 horas tras el ingreso.

Caso 2: Mujer de 78 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar, fibrilación auricular, isquemia crónica de miembros inferiores, hipotiroidismo e hiperuricemia, en tratamiento con dabigatrán (220 mg/día), telmisartán, furosemida, espirolactona, atorvastatina, alopurinol, lorazepam, omeprazol, fentanilo, levotiroxina y lactulosa. Ingresa en el hospital por hipotensión con bloqueo auriculo-ventricular completo secundario a hiperpotasemia severa (TA 70/50 mmHg, K=7,7 mmol/L), hemorragia digestiva con alteración de la coagulación (TTPA=152,7 seg), deterioro de la función renal (Cr=5,99 mg/dl) y acidosis metabólica severa. Se decide realizar hemodiálisis. Con una primera sesión se mejora la tensión arterial y se normaliza el ritmo cardíaco, pero se mantiene el TTPA alargado y la clínica de sangrado. Por ello se decide hacer nueva sesión de hemodiálisis, tras la cual mejora la coagulación. Se decide anticoagulación con acenocumarol una vez se haya resuelto el proceso de sangrado. Al alta la función renal y la coagulación son normales (Cr=0,77 mg/dl, TTPA=29,8 seg).

En ambos casos el efecto adverso es clasificado como "probable" según el algoritmo de causalidad de Naranjo. Las reacciones adversas fueron notificadas al Centro Regional de Farmacovigilancia.

#### **CONCLUSIONES:**

- 1 Existe una limitada experiencia en la práctica clínica con el uso de dabigatrán, por ello es de vital importancia la notificación de las reacciones adversas detectadas a los centros de farmacovigilancia.
- 2 La avanzada edad de ambos pacientes y la alteración renal presente en uno de los casos descritos son factores de riesgo de hemorragia a tener en cuenta a la hora de prescribir este fármaco.
- 3 Es necesario el cumplimiento de las recomendaciones publicadas por la AEMPS en cuanto a vigilancia y control de la función renal, valoración de los factores de riesgo de hemorragia y de las interacciones con otros fármacos, para evitar posibles efectos adversos graves.

## **207. REACCIONES ADVERSAS AGUDAS POR IOPROMIDA Y IOMEPROL EN UN SERVICIO DE RADIODIAGNÓSTICO**

**AUTORES:** Garcia Garcia M, Aguirre Larracochea U, Aguirre Gomez C.

Hospital de Galdakao-Usansolo. Vizcaya. España

**OBJETIVOS:** Comparar el perfil de reacciones adversas (RA) de iopromida (Ultravist®) y iomeprol (Iomeron®). En enero 2009 iomeprol sustituyó a iopromida como contraste radiológico en las mismas indicaciones y se empezó a recibir en el Sistema de Farmacovigilancia un considerable número de casos de RA que podría cuestionar su seguridad.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se analizaron los casos de sospechas de RA agudas a iopromida notificados por el Servicio de Radiodiagnóstico de un hospital entre abril 1997 y marzo 2006 y se comparó con los casos comunicados por el mismo servicio para iomeprol entre enero 2009 y febrero 2012.

Como denominador de incidencia se extrajeron del sistema informático del hospital los datos de las Tomografías Axiales Computerizadas (TAC) con contraste y Urografías, realizadas con iopromida y iomeprol en dicho servicio, en los intervalos de tiempo señalados. Se analizó: sexo, edad, gravedad de la RA, tipo de RA [según órgano y término High-Level Terms (HLT) de la clasificación MedDRA]. Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de las variables: medias y desviaciones estándares para continuas, así como frecuencias y porcentajes para las categóricas. La asociación entre el sexo, tipo de

RA con el grupo de estudio, se hizo mediante el test de la Chi-cuadrado y para las diferencias de edad según el grupo, se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon para muestras independientes. El análisis de datos se hizo con el Software SAS System y se asumió significación estadística con  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS:** Durante los periodos de estudio se recogieron 154 casos de RA para iopromida y 69 para iomeprol. En la distribución del sexo y edad en los grupos comparados no se encontró significación estadística (iopromida 51,3 % mujeres, edad 50,6  $\pm$  18,4 años; iomeprol 47,8% mujeres, edad 55,7  $\pm$  16,6 años). En 10 (6,5%) pacientes la RA fue grave para iopromida y en 16 (23,2%) para iomeprol ( $p < 0,001$ ).

Los 154 casos de iopromida incluían 323 sospechas de RA, y los 69 casos de iomeprol 138 RA. La distribución de RA (%/%) por órganos iopromida/iomeprol fue: piel 56,7/32,6, respiratorio 19,2/29,7, vascular 6,8/2,9, generales 5,3/7,8, gastrointestinales 4,6/17,4, otros 7,4/9,4 ( $p < 0,0001$ ). La descripción de las RA más frecuentes (%/%) por HLT iopromida/iomeprol fue: urticaria (29,1/15,9), prurito (22,6/13,0), edema (4,3/0), rubefacción (3,1/0), síntomas del tracto respiratorio superior (12,1/20,3), náuseas y vómitos (1,2/14,5), dolor torácico (0/5,1) ( $p < 0,0001$ ).

En el Servicio de Radiodiagnóstico se realizaron con iopromida 62.539 TAC y 10.348 urografías y con iomeprol 23.494 TAC y 2.117 urografías, en los intervalos de tiempo señalados. La incidencia de RA por iopromida fue de 2,1 casos por 1000 pacientes y para iomeprol 2,7 por 1000.

**CONCLUSIONES:** La incidencia de RA fue similar para ambos contrastes. Sin embargo, el perfil de seguridad difiere, para iopromida son más frecuentes las RA en piel (sobre todo urticaria y prurito) y vasculares, mientras que para iomeprol en respiratorio y gastrointestinales (predominan náuseas y vómitos). Además, para iopromida no hubo dolor torácico y para iomeprol edemas ni rubefacción. Las RA fueron más graves para iomeprol.

## 470. REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS AL USO DE DABIGATRÁN EN SU INDICACIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR

**AUTORES:** Gutiérrez Cívicos MR, Iturbe Hernández T, Mira Servent MC, García Lagunar MH, González Candela MJ, Escondrillas Gómez L.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Murcia. España

**OBJETIVOS:** Describir las reacciones adversas (RA) asociadas al uso de dabigatrán en pacientes adultos diagnosticados de fibrilación auricular no valvular y tratados para prevenir la aparición del ictus y de embolias sistémicas con uno o más factores de riesgo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional retrospectivo de 7 meses de duración (septiembre 2011-marzo 2012) de las RA desarrolladas sobre un total de 42 pacientes tratados con dabigatrán a dosis de 150 mg ó 110 mg cada 12 horas, según las recomendaciones de ficha técnica. La información se obtuvo de la revisión de las historias clínicas y de los datos de laboratorio. Dichas RA fueron notificadas al Centro Regional de Farmacovigilancia a través de la tarjeta amarilla.

**RESULTADOS:** La edad media de la población estudiada fue de 68,5 ( $\pm 11,4$ ) años, siendo un 55% varones. Del total de pacientes, 23 (54,8%) fueron tratados anteriormente con dicumarínicos. Se documentaron 4 RA en 4 pacientes distintos: Paciente 1: Varón de 69 años tratado con dabigatrán. Tras 2 semanas de tratamiento desarrolló una erupción cutánea con placas rosáceas, pruriginosas, de distribución difusa por todo el cuerpo. Dichas lesiones revirtieron con la suspensión de dabigatrán. Paciente 2: Varón de 68 años que inició tratamiento con dabigatrán. Tras mes y medio de tratamiento presentó cefalea holocraneal de 1 mes de evolución, impidiéndole conciliar el sueño y refractaria a analgesia con paracetamol. Se realizó TAC craneal descartándose patología orgánica. La clínica de cefalea remitió con la suspensión de dabigatrán. Paciente 3: Mujer de 74 años en tratamiento con dabigatrán que al mes presentó dispepsia severa que no se controló con pantoprazol. El cuadro de epigastralgia cedió con la retirada del dabigatrán. Los 3 pacientes descritos habían sido tratados previamente con acenocumarol, reanudándose de nuevo éste tras la suspensión de dabigatrán. Paciente 4: Varón de 76 años en tratamiento con dabigatrán "de novo", a los 3 meses presentó inestabilidad en la bipedestación con debilidad del hemicuerpo izquierdo y cefalea cérvico-craneal derecha. En TAC craneal se detectaron hematomas subdurales en la convexidad de ambos hemisferios cerebrales. Después de efectuarse drenaje quirúrgico de dichos hematomas, se instauró enoxaparina a dosis de 40 mg cada 24 horas, con posterior cambio a ácido acetilsalicílico de 100 mg cada 24 horas. Ninguno de estos pacientes presentó insuficiencia renal ni insuficiencia hepática antes, durante y después del tratamiento con dabigatrán. En cuanto al tratamiento concomitante, no se encontró

Lopez de Torre A, De Juan A, Palacios I, García M, Mora O, De La Puerta JE. Seguridad de bortezomib vía subcutánea: Experiencia en 14 pacientes hematológicos. 57 Congreso nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Bilbao. 2012. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 252-253



y posterior a su implantación. 4.- Se mide el impacto de la adhesión al PAQ sobre el incremento del gasto por la prescripción de los nuevos medicamentos introducidos en el protocolo (aprepitant y ondansetrón) y la disminución del gasto por la no prescripción de los medicamentos retirados del PAQ (tropisetron). Los parámetros son analizados durante la fase previa (año 2009), fase de implantación progresiva (año 2010) y fase de consolidación (año 2011).

**RESULTADOS:** Los farmacéuticos de oncohematología finalizan la redacción del protocolo en octubre 2009, tras una última revisión con el servicio de oncología. En 2010 se implanta de forma progresiva, a medida que se inician nuevos esquemas de tratamiento. En 2011 se da por finalizada la implantación. El número de sesiones de quimioterapia por periodo fue de 17.456, 18.834 y 20.246 respectivamente.

La optimización de las PAQ se establece como la disminución del gasto en medicamentos antieméticos incluidos en la PAQ (aprepitant, dexametasona, lorazepam, metoclopramida, ondansetrón y tropisetron). El consumo total en las distintas fase fue: año 2009 262.955€, año 2010 212.220€ y año 2011 96.792€. La reducción del coste representa el 63,18% entre el 2009 y 2011.

El impacto de la adhesión al nuevo protocolo genera una variación del consumo de los medicamentos incorporados y de los retirados del protocolo: A) Nuevos medicamentos: aprepitant (año 2009 18095€, año 2010 56.212€ , año 2011 54.632€) Ondansetrón (año 2009 8.437€, año 2010 10.113€ , año 2011 14.703€). B) Medicamentos excluidos del protocolo Tropisetron (año 2009: 216.607€, año 2010: 111.101€, año 2011: 2.407€).

**CONCLUSIÓN:** La implantación efectiva del nuevo PAQ se reflejan en el patrón de gasto en medicamentos (incremento de los nuevos medicamentos y reducción de los retirados de la PAQ) y comporta una reducción de costes en la PAQ. Los costes asociados a la introducción de aprepitant se compensan por la sustitución de tropisetron por ondansetrón y la extensión del sistema de prescripción guiada por programa informático en la PAQ retardada.

#### **1344. SEGURIDAD DE BORTEZOMIB EN LA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA**

**AUTORES:** Fernández Ávila JJ, Alferez García I, Sanchez Arcos A, Molina Cuadrado E, Cifuentes Cabello S, Gimenez Ramos M.

Hospital Torrecardenas. Almería. España

**OBJETIVOS:** La inyección intravenosa es la vía estándar de administración del bortezomib. Sin embargo la administración subcutánea es una alternativa importante. El objetivo de nuestro estudio será evaluar la seguridad de bortezomib cuando se administra por vía subcutánea en pacientes con mieloma múltiple.

**Material y Metodos:** Se realizó un estudio prospectivo de tres meses de duración (enero-abril de 2012) de los pacientes con mieloma múltiple que han recibido bortezomib por vía subcutánea a dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 4, 8 y 11 en ciclos de 21 días de duración. Como fuente de datos se utilizaron la aplicación informática Oncofarm® y la historia clínica del paciente. La inyección subcutánea fue administrada a una concentración de 2,5 mg/ml (el vial de bortezomib de 3,5 mg se reconstituyó con 1,4 ml de suero salino 0,9%) para limitar el volumen inyectado.

**RESULTADOS:** Durante el periodo de estudio se reclutaron 17 pacientes, 10 mujeres y 7 hombres. La media de edad fue de 61 años (41-79), la media de ciclos administrados por vía subcutánea fueron 4. Los síntomas más frecuentes fueron: anemia de cualquier grado que se presentó en 5 pacientes (29%), trombocitopenia de cualquier grado en 4 pacientes (23%), neutropenia de cualquier grado en 4 pacientes (23%) y neuropatía sensorial periférica de cualquier grado que se presentó en 3 pacientes (18%). La administración subcutánea de bortezomib fue bien tolerada.

**CONCLUSIONES:** La administración subcutánea de bortezomib presenta un buen perfil de seguridad, con una mayor comodidad para el paciente comparada con la vía intravenosa.

#### **792. SEGURIDAD DE BORTEZOMIB VIA SUBCUTÁNEA: EXPERIENCIA EN 14 PACIENTES HEMATOLÓGICOS**

**AUTORES:** Lopez de Torre Querejazu A, De Juan Arroyo, A, Palacios Zabalza, I, Garcia Garcia, M, Mora Atorrasagasti, O, De La Puerta Rueda, JE.

Hospital Galdakao. Galdácano/Galdakao. España

**OBJETIVOS:** Evaluar la seguridad de bortezomib subcutáneo en cuanto a neurotoxicidad y las medidas implantadas para evitar confusión al coexistir dos vías de administración.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Tras los resultados de un ensayo clínico en el que bortezomib subcutáneo demostró ser no inferior en eficacia frente a la vía intravenosa, ocasionando menor neurotoxicidad, el Servicio de Hematología solicitó a Farmacia cambiar a esta vía a aquellos pacientes con antecedentes de neuropatía secundaria al fármaco.

Para evaluar la neurotoxicidad de esta nueva vía, se llevó a cabo un estudio retrospectivo de todos los pacientes tratados con bortezomib subcutáneo en nuestro hospital. Se analizó: edad, sexo, indicación, historia de neuropatía, vía inicial de administración, esquema de tratamiento, número de ciclos y dosis acumulada del fármaco. Se realizó una búsqueda de las notificaciones de neurotoxicidad registradas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) según el diccionario de terminología médica MedDRA por una y otra vía de administración.

Por otro lado, se decidió elaborar un protocolo multidisciplinar para evitar cualquier error al coexistir dos vías de administración con distinta concentración final (2,5mg/mL uso subcutáneo; 1mg/mL uso intravenoso) y para aprovechar los restos de fármaco al desconocer la estabilidad de la dilución subcutánea. Progresivamente, la nueva vía se empezó a extender a otros pacientes sin antecedentes de neuropatía. Todos ellos firmaron el consentimiento informado, por ser un uso off-label.

**RESULTADOS:** Desde junio de 2004, 57 pacientes hematológicos han sido tratados con bortezomib intravenoso en nuestro hospital, registrándose 10 casos (17,5%) de neuropatía (5 neuropatía periférica y 5 íleo paralítico). Desde septiembre de 2011, 14 pacientes han recibido el fármaco vía subcutánea, edad media  $73 \pm 7$  años; 6 (42,8%) eran mujeres. La indicación fue: mieloma múltiple en progresión (13) y linfoma no Hodgkin B de células pequeñas en progresión (1). 11 (78,6%) pacientes habían recibido el fármaco vía intravenosa y 3 presentaban antecedentes de neuropatía. El protocolo empleado fue bortezomib-melfalan-prednisona (12), rituximab-bortezomib-dexametasona (1) y bortezomib-talidomida-dexametasona (1). Tras una media de 5 ciclos con bortezomib y una dosis acumulada de  $24.29 \pm 18$  mg/m<sup>2</sup> no se ha notificado ningún caso de neuropatía o empeoramiento de la misma empleando la vía subcutánea. En FEDRA, de un total de 286 notificaciones, 41 corresponden a neuropatía periférica (siendo 3 por vía subcutánea) y 14 a íleo paralítico (todas intravenosas).

El protocolo contempla formas de acondicionamiento totalmente diferentes para cada vía y aviso telefónico de la vía correspondiente a cada dosis enviada. Tras 180 dosis subcutáneas preparadas no se ha producido ningún error ni en la preparación ni en la administración. Para minimizar costes se procura citar el mismo día a los pacientes con bortezomib subcutáneo y los restos se diluyen hasta 1mg/mL con estabilidad de 5 días.

**CONCLUSIONES:** La incidencia de neurotoxicidad de bortezomib vía subcutánea parece inferior a la intravenosa. El protocolo elaborado ha supuesto: modificar el método de preparación, acondicionamiento, dispensación y conservación, sin registrarse errores potenciales derivados de la existencia dos vías con diferente concentración.

## 234. SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DEL ESQUEMA CAPECITABINA-OXALIPLATINO EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER COLORRECTAL

**AUTORES:** Fuster Sanjurjo L, Rodríguez Legazpi I, Rodríguez Penín I, Afonso Afonso FJ, de la Cámara Gómez JC, Pellón Augusto ML.

Hospital Arquitecto Marcide. Área Sanitaria de Ferrol. A Coruña. España

**OBJETIVOS:** Evaluar la seguridad y tolerabilidad del esquema capecitabina-oxaliplatino (XELOX) en el tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal. Calcular la intensidad de dosis en el contexto de la adyuvancia.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional retrospectivo de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal que recibieron adyuvancia con el esquema XELOX (100% de la dosis: capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup>/12 horas X 14 días + oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días durante 24 semanas) hasta el 31/3/2012. A partir de la historia clínica electrónica (IANUS®) se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, estado funcional, localización del tumor, estadío, histología, CEA, comorbilidades y tiempo desde la cirugía al inicio de la adyuvancia. A partir de las aplicaciones informáticas Farmis® (oncología), Sifar® (e-receta) y Silicon® (pacientes externos) se recogieron datos relativos al tratamiento quimioterápico:

Carvajal A, Ruiz B, Aguirre C, Ibáñez L, Aguirre U, Conforti A, García M, Figueiras A. The relationship between gene CYP2C9 and upper gastrointestinal bleeding. Are studies properly designed? Premio Bioibérica en Investigación en “Cell Therapy, Pharmacogenetic or Clinical Implications of Molecular Pharmacology”. XXV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Alicante. 2012. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes.

## RÉSUMEN DE LA COMUNICACIÓN

**TITLE:** THE RELATIONSHIP BETWEEN GENE CYP2C9 AND UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING. ARE WE DESIGNING THE STUDIES WELL?

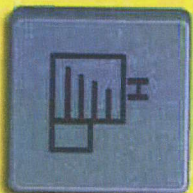
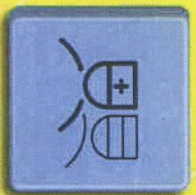
**OBJECTIVE:** The risk association between polymorphisms of CYP2C9 and upper gastrointestinal bleeding (UGIB) has been widely analyzed, both in relation to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and oral anticoagulants. However, due to the design of the studies, to date it has not been possible to estimate the risk association between the gene and the disease not mediated by these drugs. For this reason, the purpose of this study was to analyze the risk association between CYP2C9 polymorphisms and UGIB not mediated by the drugs mentioned.

**METHODS:** A case-control multicentric genetic study was designed in a hospitalized population not exposed to NSAIDs and/or oral anticoagulants. Cases were patients admitted with a main diagnosis of UGIB. The controls were selected from among patients that were subjected to scheduled surgery for non-painful processes. All patients were exhaustively interviewed to control the variables commonly related to UGIB including previous history of gastropathy, exposure to gastroprotective drugs, antiplatelet agents and toxins (tobacco, caffeine and alcohol). *Helicobacter pylori* infection was also determined both in cases and controls.

**RESULTS:** 1178 patients were recruited for the study (267 cases and 911 controls). Setting the CYP2C9\*1/\*1 wild type as reference, genotype CYP2C9\*3/\*3 was associated with a significant risk of UGIB (adjusted odds ratio [OR] 6.58, 95% confidence interval [CI] 1.59-27.17).

**CONCLUSIONS:** The gene CYP2C9 could be associated with the appearance of UGIB due to a mechanism not related to exposure to NSAIDs and/or oral anticoagulants. As the gene appears to be an independent risk factor, the finding suggests that future pharmacogenetic studies analyzing the association between gene CYP2C9 and UGIB should require an epidemiological design to estimate and control the contribution of the gene, irrespective of exposure to drugs.





**XXXV**  
congreso de la SEFC  
27 - 29 septiembre 2012, Alicante

Carvajal, Alfonso. Ruiz, Borja. Aguirre, Carmelo. Ibañez, Luisa. Aguirre, Urko.  
Conforti, Anita. Garcia, Montserrat. Figueiras, Adolfo.

Ha sido galardonado con el premio Bioiberica en Investigación en " Cell Therapy,  
Pharmacogenetic or Clinical Implications of Molecular Pharmacology" por su trabajo

**THE RELATIONSHIP BETWEEN GENE CYP2C9 AND UPPER GASTROINTESTINAL  
BLEEDING. ARE STUDIES PROPERLY DESIGNED?**

y para que así conste se le hace entrega de este certificado durante la celebración  
**XXV Congreso de la SEFC**, celebrado del 27 - 29 de septiembre de 2012, en la ciudad de Alicante.



**BIOIBERICA**