



MEMORIA DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

2016

INDICE

	Pág.
Introducción.....	1
Gasto de funcionamiento de la Unidad	9
Comité Técnico de la Red Vasca de Farmacovigilancia.....	10
Boletines de Farmacovigilancia.....	10
Reuniones de Coordinación de Centros. Comité Técnico	11
Curso de Farmacovigilancia	14
Estancia formativa en la Unidad de Farmacovigilancia	15
Monitorización de reacciones adversas en el Servicio de Urgencias del Hospital Galdakao-Usansolo	16
Notifica RAM	16
Otras actividades	17
Informe de Resultados	18
1. Dapagliflozina y cetoacidosis diabética	18
2. Trombosis venosa profunda (TVP) asociada a la administración de ácido tranexámico (Amchafibrin®)	18

INDICE

3. Resultados del Programa de Notificación	
Distribución por territorios	20
Tarjetas Amarillas. Distribución por procedencia	21
Origen de las tarjetas amarillas	22
Descripción de las notificaciones.....	25
Notificaciones con medicamentos sujetos a seguimiento	34
adicional (▼)	
4. Producción Científica	36
5. Consultas telefónicas	37

ANEXO I - Boletín de Tarjeta Amarilla nº 41
- Boletín de Tarjeta Amarilla nº 42

ANEXO II - Artículos en revistas

García M, Aranburu MA, Palacios-Zabalza I, Lertxundi U, **Aguirre C**. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors induced bullous pemphigoid: a case report and analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database. J Clin Pharm Ther. 2016;41(3):368-370.

Aguirre C, **García M**. [Causality assessment in reports on adverse drug reactions. Algorithm of Spanish pharmacovigilance system]. Med Clin (Barc). 2016;147(10):461-464.



INDICE

Figueiras A, Estany-Gestal A, **Aguirre C**, Ruiz B, Vidal X, Carvajal A, Salado I, Salgado-Barreira A, Rodella L, Moretti U, Ibáñez L; EMPHOGEN group. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(2):66-73.

ANEXO III - Comunicaciones en congresos

Lertxundi U, Hernández R, Cibrian F. **García M**, **Aguirre C**. Clozapine induced cardiomyopathy in Parkinson's disease. *European Geriatric Medicine* 7S1 (2016) S29–S259.

Aguirre C, **García M**, Lertxundi U. Impulsive control disorders associated with dopamine agonists drugs: analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database (Eudravigilance). *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2016;119 (Suppl. 1): 21-55.

Chao-Seijo B, Ovejas-Arza V, Alegria-Lertxundi I, **Aguirre C**, Bujanda L, et al. Adherence to guidelines for colorectal cancer prevention and its relationship to this cancer in the Basque country: a case-control study. *Ann Oncol*. 2016; 27 (suppl. 6).



INDICE

Bujanda Fernández de Pierola L, Alegria Lertxundi I, Casteleiro Vila M, **Aguirre Gómez C**, Fernández Fernández FJ, Polo Ortiz F, Portillo Villares I, Etxezarraga Zuluaga MC, Zabalza Estévez I, Larzabal Aramberri JM, Martínez de Pancorbo Gómez MA, Rocandio Pablo AM, Arroyo Izaga M. Hábitos dietéticos y cáncer colorrectal: un estudio de casos y controles en el País Vasco. XIX Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología. Libro de Resúmenes (Poster nº 157). Madrid.

UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

INTRODUCCION

Esta memoria describe la actividad y resultados principales de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco durante el año 2016.

A modo de resumen se destaca lo siguiente:

1º Número de notificaciones. El número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos registradas durante 2016 (**1190** notificaciones) **ha aumentado** en relación a los últimos cinco años (1048 en 2015, 1001 en 2014, 1078 en 2013, 1050 en 2012, 928 en 2011):

- Se han recibido **987** notificaciones mediante tarjetas amarillas (839 en 2015, 793 en 2014, 868 en 2013, 852 en 2012 y 847 en 2011), véase la figura 1.
- Se han recibido 467 notificaciones de la **Industria** farmacéutica (302 en 2015, 296 en 2014, 350 en 2013, y 308 en 2012) (la industria remite seguimientos de un mismo caso, varios laboratorios pueden notificar un mismo caso y la información puede provenir de más de una vía); por ello, la cifra de notificaciones de la Industria registradas finalmente fue de **214**.
- Por otra parte, durante el año 2016 se ha continuado la **monitorización** sistemática de las consultas al Servicio de urgencias del Hospital Galdakao-Usansolo, por parte de los técnicos de la Unidad, que se describe con más detalle en la página 16. Mediante esta vía se han recogido, como Estudios de Profesionales sanitarios, **8** notificaciones (47 en 2015, 72 en 2014, 14 en 2013).
- Además, se ha recibido **1** notificación de un grupo promotor de un estudio EPA.

Finalmente, debido a que un mismo caso puede notificarse doblemente, vía tarjeta amarilla e industria, a las cifras anteriores debe restarse 20 casos de notificación duplicada, por ello, el nº total de notificaciones cargadas en 2016 en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) ha sido de **1190**, véase la figura 2.

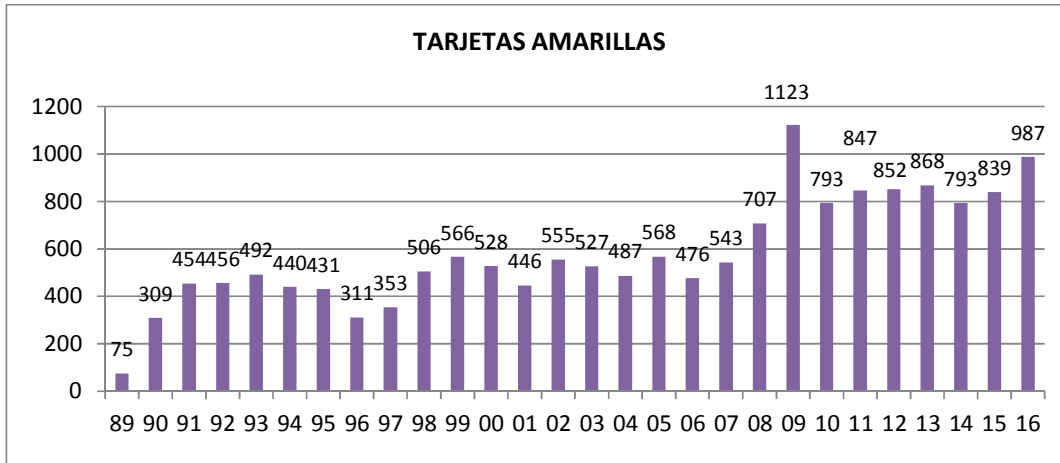


Figura 1. Evolución del número de tarjetas amarillas por año.

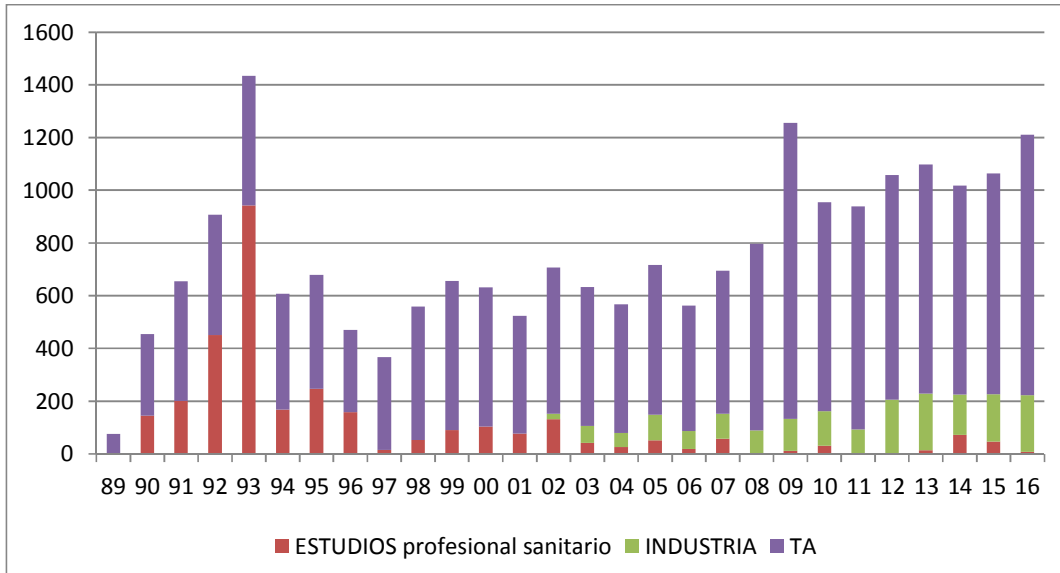


Figura 2. Evolución del número total de notificaciones (Estudios profesional sanitario, Industria, Tarjeta Amarilla) por año.

Como puede observarse, tanto el nº de tarjetas amarillas como el de notificaciones de la Industria, ha aumentado considerablemente, generando un incremento importante de la carga de trabajo para la Unidad. Para hacer frente a dicho incremento se han implantado diversas

adaptaciones en el procedimiento de gestión de las notificaciones, modificaciones de los PNT de trabajo, lo que ha permitido atender a la demanda.

Además, es muy destacable que, **por primera vez** en los casi 30 años de existencia de la Unidad de Farmacovigilancia, el nº de notificaciones recibidas en 2016 y el nº de notificaciones cargadas en la base de datos FEDRA en 2016, son coincidentes, es decir nuestra Unidad ha conseguido eliminar el retraso en la carga de notificaciones, que afecta a la mayoría de Centros del SEFV.

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 2016 ha habido 121 nuevos notificadores, 94 médicos, 22 farmacéuticos y 5 Diplomados Universitarios de Enfermería (DUE) (pag. 23), cifras ligeramente superiores a las de 2015.

3º Indicadores de notificación de las Organizaciones asistenciales de Osakidetza (Comunicación de reacciones adversas graves y/o desconocidas).

Introducidos en 2008, en los Contratos Programa del Departamento de Salud con las Organizaciones de Servicios de Osakidetza, con la finalidad de mejorar la infranotificación en la red pública, el cumplimiento de los indicadores de notificación de efectos adversos graves y de efectos adversos desconocidos, reporta una puntuación en dicho Contrato. Las cifras establecidas para el cumplimiento de los indicadores, tanto en Asistencia Especializada como en Asistencia Primaria, fueron 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 Integrados (OSI) y la plantilla del grupo A1, proporcionada por Servicios Centrales, se han calculado las cifras correspondientes a cada OSI, corregidas por plantilla.

La Unidad de Farmacovigilancia ha enviado **trimestralmente** a las Inspecciones de Farmacia de cada Dirección Territorial de Salud, para que éstas los transmitan a las Direcciones de las

Organizaciones de Servicios de Osakidetza y otros hospitales, los datos de notificación y cumplimiento de dichos indicadores.

En 2016 se ha completada la reorganización asistencial de Osakidetza con la creación de las Organizaciones de Servicios Integrados, que agrupan en la misma organización (incluida plantilla) tanto los centros de asistencia primaria como su hospital de referencia. Por ello, se han recogido en una sola tabla (Tabla 1) los indicadores de cada Organización de Servicios.

Para las notificaciones graves, en el año 2016, como se puede observar en la tabla 1, todas las OSI y hospitales alcanzaron o superaron el indicador establecido, excepto la OSI Arabako Errioxa, la OSI Bidasoa y el Hospital de media estancia de Gorniz.

Tabla 1. Indicadores de notificación de reacciones adversas graves o desconocidas (1/01/2016 - 31/12/2016).

	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
OSI ARABA	26	13	≥25
OSI ARABAKO ERRIOXA	0	0	≥1
OSI URIBE	7	5	≥6
OSI EZKERRALDEA-ENKARTERRI CRUCES	49	17	≥30
OSI BARAKALDO SESTAO	12	13	≥7
OSI BARRUALDE-GALDAKAO	180	38	≥21
OSI BILBAO BASURTO	32	32	≥28
OSI ALTO DEBA	10	3	≥5
OSI BAJO DEBA	7	5	≥6
OSI BIDASOA	3	1	≥5
OSI GOIERRI ALTO UROLA	6	5	≥7
OSI DONOSTIALDEA	41	18	≥31
OSI TOLOSALDEA	8	5	≥2
HOSPITAL SANTA MARINA	4	2	≥1
HOSPITAL GORLIZ	0	0	≥1

Para las notificaciones desconocidas/poco conocidas, como se puede observar en la misma tabla, solo las OSI Barakaldo-Sestao, Barrualde-Galdakao, Bilbao-Basurto, Tolosaldea y Hospital Santa Marina alcanzaron o superaron el indicador.

Respecto a la notificación desde la Asistencia Psiquiátrica, solamente la RSM Araba ha superado el estándar fijado para las notificaciones graves y/o desconocidas (Tabla 2).

Tabla 2. Indicadores de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (periodo 1/01/2016 - 31/12/2016). Salud Mental.

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

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. Durante el 2016 se han recibido 34 notificaciones (0 en 2015, 33 en 2014, 43 en 2013, 32 en 2012 y 24 en 2011).

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 Primaria. El médico al atender a un paciente en consulta puede abrir un episodio de acontecimiento adverso a medicamento, en la hª clínica electrónica, con lo cual ya está notificando y evita reescribir en un formulario (tarjeta amarilla) dichos datos. Durante el año 2016 se han recogido e incorporado al Sistema Español de Farmacovigilancia 387 casos (página 21). Teniendo en cuenta que fueron 339 en 2015, 276 en 2014, 227 en 2013, 202 en 2012, 215 en 2011, 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 (farmacovigilancia@osakidetza.eus), a la Unidad de Farmacovigilancia, todo profesional que

quiere notificar, puede hacerlo de forma fácil a través de la intranet. Así, se han recibido en 2016 en dicho formato 153 notificaciones (Tabla 5, página 20), fueron 182 en 2015, 170 en 2014, 255 en 2013, 208 en 2012 y 2011, habiendo sido 184 notificaciones en 2010. El descenso en el uso de esta vía probablemente se corresponda con el aumento en otras vías (Osabide Primaria, Alertas de Osabide Global), además de la dificultad para los notificadores de localizar el Formulario en la web de su OSI, si utiliza ésta como página de inicio.

7º Comunicación a través del registro Alertas en Osabide Global. Desde primeros de diciembre de 2015 se comenzaron a recibir, semanalmente, en la Unidad de Farmacovigilancia, los episodios de RAM registrados en el apartado Alertas de Osabide Global para los que se ha hecho click en el icono de generación de notificación. Además, desde junio de 2016 se recibe en la Unidad de Farmacovigilancia mensualmente un Excel con los episodios registrados en los que no se ha completado la generación de una notificación, generalmente por desconocimiento de su procedimiento.

La posibilidad de registrar RAM en Alertas de Osabide Global supone un importante avance en facilitar la notificación de los profesionales de Osakidetza, utilizando la propia aplicación de trabajo (Hª Clínica en Osabide Global), sin que sea necesario utilizar formularios externos, sino únicamente marcar la casilla del medicamento que se considera relacionado con el episodio y describir sucintamente lo sucedido. Además, este registro queda incorporado a la Hª Clínica como una alerta-antecedente. El procedimiento es perfectible, y en el futuro la Subdirección de Calidad e Información de Osakidetza realizará modificaciones al respecto.

Tras la recepción del caso los profesionales de la Unidad de Farmacovigilancia consultan el resto de información que pueda ser necesaria y en esta primera fase se contesta por e-mail, si bien en una segunda fase se hará sobre la propia aplicación de Osabide Global. Durante este primer año de funcionamiento se han recibido 77 notificaciones.

Por otra parte, se prevé que ambos sistemas de gestión, Osabide Primaria y Osabide Global confluirán en uno, por lo que a partir de entonces las notificaciones de primaria antes señaladas se recibirán a través de Osabide Global.

8º Consultas telefónicas. Los profesionales sanitarios realizan un destacable 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 37. En el año 2016 ha habido 66 consultas. Teniendo en cuenta que fueron 61 en, 2015, 62 en 2014, 89 consultas en 2013, 71 en 2012, 119 en 2011, 95 en 2010, 98 en 2009 y 131 en 2008, asistimos a una estabilización a la baja, cuyas causas deberían analizarse.

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.

9º Actuaciones de mejora post-auditoría 2015. La auditoría 2013-2015 detectó algunos puntos de incumplimiento de obligaciones por la Unidad. En relación a las mismas se iniciaron inmediatamente (julio de 2015) actuaciones para corregirlas.

Una de las deficiencias detectadas hacía referencia al incumplimiento por la Unidad del plazo de 10 días, que impone el RD 577/2013, para la carga en la base de datos FEDRA desde la entrada de las notificaciones graves. Durante el año 2016 **todas** las notificaciones **graves** (620, página 27), tanto de los profesionales sanitarios, como de la Industria Farmacéutica, se han cargado en el plazo de 10 días.

La deficiencia observada en la auditoría respecto a la no constatación del alta en la Agencia de Protección de Datos, de los ficheros de notificadores y pacientes que han sufrido una sospecha de reacción adversa a medicamentos, se ha subsanado con su inclusión entre los ficheros de la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco.

Además, en relación con otras deficiencias menores: se ha creado una carpeta archivadora para incluir las certificaciones de Actividades de Formación realizadas por los técnicos de la Unidad. También se ha creado un registro informático de solicitudes de nº de lote, así como otro de causas de anulación de notificaciones.

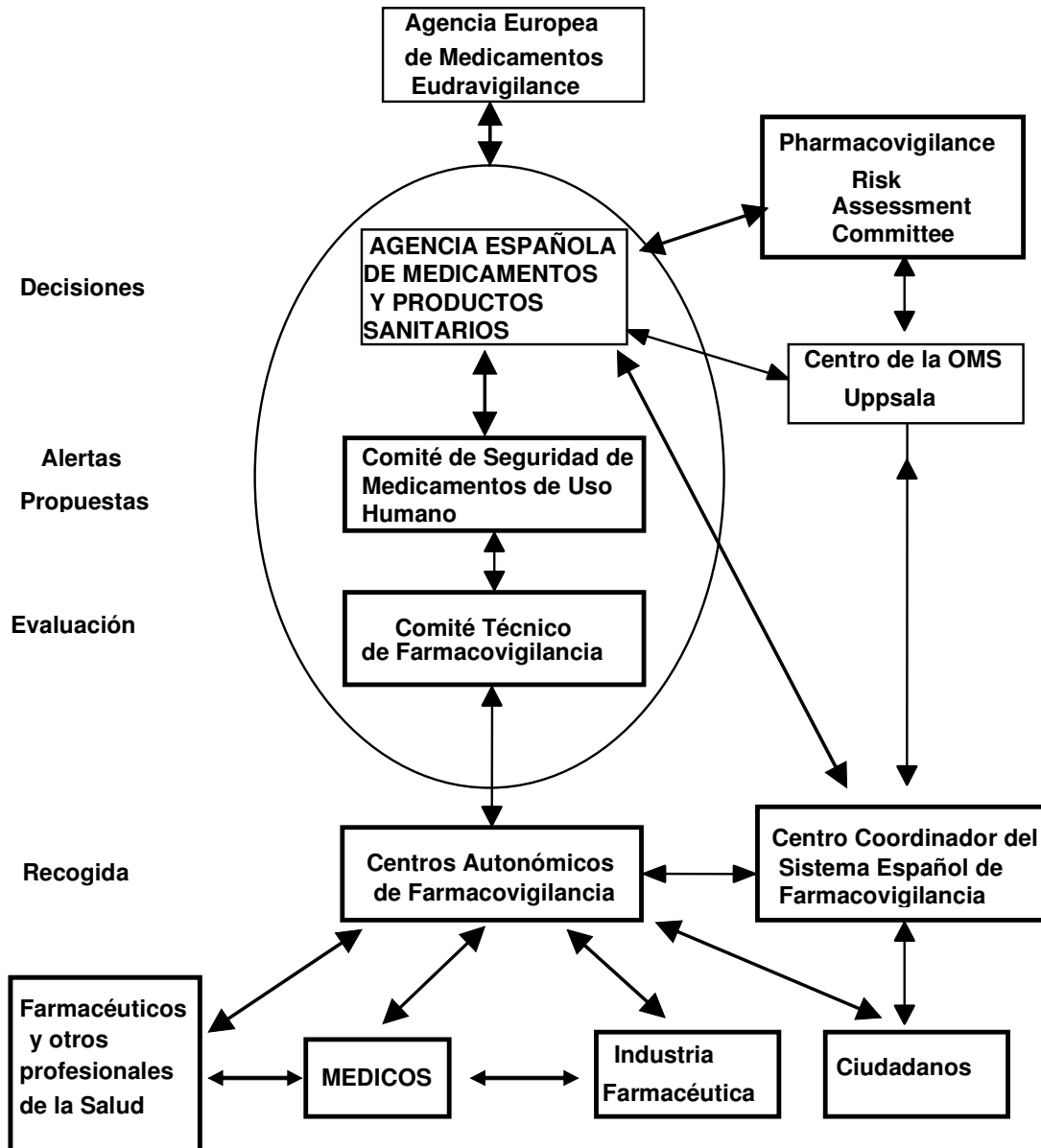


Figura 3. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad.

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:

165.440,87 €

Costes directos

Consumo otros aprovisionamientos: (Material oficina, material informático inventariable, edición de boletines y tarjetas etc.) 849,90 €

Servicios exteriores: (Viajes, comunicaciones, reuniones, libros, publicaciones, etc.) 2.082,36 €

Costes indirectos y/o estructurales

Utilización otros servicios del hospital: (Edificio, limpieza, lencería, mantenimiento, estructura, etc.). 19.561,94 €

TOTAL GASTOS 2016 187.935,07 €

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 Salud, siendo los actuales:

- D. Jon Iñaki Betolaza San Miguel. Director 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 Rotaache. Nefrólogo Hospital.
- Dña Pilar Manrique Martínez. Dermatóloga Hospital.
- El Comité Técnico no se ha reunido durante el año 2016.

PRESENTACION DEL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA

El 29 de abril de 2016 durante la Jornada de Seguridad de Pacientes de la OSI Barrualde-Galdakao se presentó a los asistentes el sistema de notificación de Alertas de RAM a través de Osabide Global, mediante una explicación real *on line*.

BOLETINES DE TARJETA AMARILLA

Durante el año 2016 la Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios dos boletines generales, abril (boletín nº 41) y septiembre (boletín nº 42) (**Anexo I**).

REUNIONES DE COORDINACION DE CENTROS. COMITÉ TÉCNICO

Dentro del organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) (véase el flujograma de la página 9), de acuerdo con el artículo 22 del Real Decreto 1275/2011 que aprueba el Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), existe un Comité Técnico de Farmacovigilancia (CTSEFV), del que forman parte la AEMPS y las Comunidades Autónomas. En su seno tiene lugar la discusión científica de las señales generadas por el SEFV-H 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 2016 se han celebrado 12 reuniones (21 enero, 17 febrero, 10 marzo, 21 abril, 18 mayo, 14 junio, 14 julio, 13 y 29 septiembre, 6 de octubre, 15 noviembre y 15 diciembre) (4 presenciales y 8 mediante teleconferencia). Algunos de los temas tratados en estas reuniones han sido:

21 de enero (reunión virtual)

- Temas presentados por los Centros del SEFV-H:
 - Omalizumab y cáncer de mama
- Temas para información: ¿debería ser obligatorio notificar RAM graves en los EPA-OD de seguridad?

17 de febrero

- Temas para información: Presentación de los resultados del estudio EVITA
- FEDRA 3.0: avances

10 de marzo (reunión virtual)

- Análisis de resultados de la encuesta del SEFV-H sobre el CMBDH y otros sistemas de información.
- Actualización de los Grupos de Trabajo

21 de abril (reunión virtual)

- Temas presentados por los Centros del SEFV-H:
 - Viekirax: depresión e ideación suicida
- Temas para información:
 - Novedades FEDRA 3.0: ID de los ICSR
 - Información de participación en el Proyecto SCOPE

18 de mayo

- Temas para información:
 - Guía de codificación
 - Diploma de acreditación avanzada en Farmacovigilancia: Crear un Grupo de Trabajo para la elaboración de la solicitud del Diploma de Acreditación en Farmacovigilancia.
 - Realización de Boletines de FV colaborativos: Fomentar la difusión de los boletines desde la AEMPS y los CCAAFV, a través de los propios boletines y las webs institucionales.

14 de junio (reunión virtual)

- Temas presentados por los Centros del SEFV-H:
 - Vortioxetina e hiponatremia
- Temas para información:
 - Flutamida y muerte por hepatitis
 - Presentación de las guías de trabajo y anexos: GSEFV-H 004 y 005, Anexos 001 y 002
 - FEDRA 3.0: Duplicados
 - FEDRA 3.0: Requerimientos técnicos de acceso

14 de julio (reunión virtual)

- Temas presentados por los Centros del SEFV-H:
 - Bexsero® y artritis aguda

- Temas para información:
 - Aprobación de las guías de trabajo y anexos: GSEFV-H 004 y 005, Anexos 001 y 002
 - Presentación GSEFV-H 006 Informes pre-FEDRA eRoom
 - FEDRA 3.0
 - SCOPE: piloto de formación. Curso de formación en Londres
 - V Seminario de Farmacovigilancia

13 de septiembre (reunión virtual)

- Temas presentados por los Centros del SEFV-H:
 - Flutamida y hepatitis fulminante
 - Etanercept y aneurisma
- Temas para información
 - Aprobación GSEFV-H 006 Informes pre-FEDRA eRoom
 - Memoria del CTSEFV-H 2015

29 de septiembre (reunión virtual)

- Temas presentados por los Centros del SEFV-H:
 - Tetrizolina y depresión del sistema nervioso central en pediatría

6 de octubre

- Temas para información:
 - Conclusiones de los Talleres del V Seminario de Farmacovigilancia
 - Memoria del CTSEFV-H, 2015. Aprobar el documento “Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H). MEMORIA DE ACTIVIDADES. AÑO 2015”.

15 de noviembre

- Temas para información:
 - Plan Formación 2017
 - Propuesta calendario reuniones CTSEFV-H 2017

- Presentación documento Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del SEFV-H
- FEDRA 3.0 Actualización

15 de diciembre (reunión virtual)

- Temas para información:
 - Aprobación del Calendario de reuniones del CTSEFV-H 2017
 - Aprobación del Plan de Formación 2017
 - Aprobación del Conjunto Básico de Actividades de los CCAAFV, si procede
 - Aprobación del Documento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del SEFV-H, si procede
 - Aprobación del Documento de información pública de sospechas de reacciones adversas

Grupos de Trabajo del Comité Técnico de Farmacovigilancia

Además de las reuniones anteriores, el Comité Técnico de Farmacovigilancia (CTSEFV) tiene en su Reglamento la existencia de Grupos de Trabajo, uno de ellos, el de Formación con carácter permanente y los demás temporales. Quiere ello decir que a lo largo del año se realizan buen nº de reuniones, mediante Teleconferencia, de los miembros de cada grupo de trabajo. Los técnicos de la Unidad forman parte del GT “Indicadores de actividad en el SEFV-H”, que se ha reunido una vez (13 de enero de 2016), del GT CMBDH (una reunión), del GT “PNT de liberación de datos FEDRA” (10 reuniones), del GT “Diploma Avanzado en Farmacovigilancia” (3 reuniones).

CURSO DE FARMACOVIGILANCIA

A caballo del 2015/2016 se realizó la 1ª edición del Curso de Farmacovigilancia *on line*, a través de una convocatoria de Formación Continuada desde Servicios Centrales de Osakidetza. Este curso continuación del tradicional curso presencial que ha organizado la Unidad de Farmacovigilancia durante 23 años, ha necesitado de una adaptación de contenidos, elaboración de contenidos nuevos, nuevas evaluaciones módulo a módulo y evaluaciones finales, elaboración de locuciones, adaptación de contenidos en power-point y

un largo etc. que ha dilatado su lanzamiento durante 4 años. Cuando se lanzó el curso la acogida fue altísima, 440 inscritos de todas las OSI, si bien finalmente, dada la enjundia del mismo, han sido muchos menos los que lo han seguido y finalizado.

El resultado de esta nueva, para nosotros, experiencia ha sido aprovechado para proponer a Formación Continuada modificaciones en el Curso. Algunas de estas modificaciones, que no suponían coste añadido o importante dedicación de recursos de Formación Continuada, se han implantado en la 2ª edición *on line* del Curso, la cual se ha lanzado al final del año 2016 y que finaliza en enero de 2017. Su evaluación se incluirá en la Memoria de 2017.

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 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 las diversas fuentes de información. Igualmente, el alumno ha de adquirir la formación necesaria para contestar adecuadamente, mediante un informe estructurado, las peticiones de información adicional que acompañan a

algunas notificaciones, así como las consultas en demanda de información que llegan a la Unidad de Farmacovigilancia.

El año 2016, la Unidad de Farmacovigilancia recibió desde el 27/07/2016 al 10/10/2016 a un residente de medicina preventiva y salud pública (MIR3) adscrito al Hospital Universitario Cruces.

MONITORIZACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

Al inicio de la actividad de la Unidad de Farmacovigilancia en el año 1989, se comenzó a recoger los casos de consultas en el Servicio de Urgencias del Hospital Galdakao-Usansolo motivada por un efecto adverso de la medicación. Esta actividad que entonces se realizaba presencialmente y con una gran inversión de tiempo, debido a que a partir de diagnósticos de sospecha se leían uno a uno los Informes de Alta en Urgencias para confirmar o no, que estaban relacionados con un efecto no deseado de la medicación, es posible realizarla, en la actualidad, mediante la aplicación Osabide Global (módulo Urgencias).

La revisión alfabética de los diagnósticos codificados al alta permite, mediante la consulta informática del Informe, verificar si se trata de un efecto adverso asociado a un medicamento, y en caso de que se considere relevante, su recogida.

Mediante esta vía se han recogido en 2016, como Estudios de Profesionales sanitarios, 8 notificaciones.

NOTIFICA RAM

En cumplimiento de la directiva europea en Farmacovigilancia 2010/84/UE, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con la red de Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, desarrolló la web <https://www.notificaRAM.es> (15 de enero de 2013) para la notificación directa y de forma electrónica de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Mediante este sistema la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco recibió en 2016 **57** notificaciones (Tabla 5 de la página 21). Estas notificaciones procedían de 24 ciudadanos y 33 profesionales sanitarios de la Comunidad Autónoma.

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 de la Euskal Herriko Unibertsitatea/Universidad del País Vasco, durante su período de prácticas tuteladas en el Servicio de Farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo. Los estudiantes, han realizado una estancia de una semana en la Unidad y han conocido y participado de su actividad.

Finalmente, los técnicos de Formación Continuada de la OSI Barrualde-Galdakao facilitaron la elaboración de un video explicativo, a la que desde la Unidad de farmacovigilancia se aportó la locución bilingüe, acerca de la notificación de RAM vía Alertas en Osabide Global. Los enlaces a dichos videos se encuentran en:

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

INFORME DE RESULTADOS

1.- Dapagliflozina y cetoacidosis diabética

En diciembre de 2015 se recibieron en la Unidad de Farmacovigilancia dos casos de cetoacidosis diabética asociados a dapagliflozina. En un caso, la dapagliflozina se prescribió en una paciente con DM tipo 1, indicación para que no está autorizada. A raíz de esto, se consideró necesario recordar que este medicamento se encuentra exclusivamente indicado en diabetes mellitus tipo 2 y que en estos pacientes se debería vigilar la aparición de cuerpos cetónicos en orina y los síntomas sugestivos de cetoacidosis, teniendo en cuenta la presencia clínica inusual en algunos casos. Para ello, se elaboró una Circular, distribuida a través del correo electrónico, restringido a los endocrinólogos, médicos de Urgencias y de Asistencia Primaria de Osakidetza.

2.- Trombosis venosa profunda (TVP) asociada a la administración de ácido tranexámico (Amchafibrin®).

En febrero de 2016 se recibió en la Unidad de Farmacovigilancia dos casos de trombosis venosa profunda asociada a la administración del ácido tranexámico en pacientes intervenidos de prótesis de rodilla.

Aunque se trataba de una reacción adversa conocida (<1%) en este medicamento, sorprendió que en una semana se produjeran dos casos.

La Unidad de Farmacovigilancia activó el procedimiento informativo del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), con el aviso al resto de Centros, para conocer si se habían comunicado casos en sus respectivas comunidades y elaboró una Circular, distribuida a través del correo electrónico, restringido a los traumatólogos de Osakidetza, informándoles y pidiéndoles que si habían tenido algún caso en sus hospitales lo notificaran.

La red de Centros del SEFV no había recibido ningún caso y tampoco se recibió ningún nuevo caso desde los hospitales de la red de Osakidetza.

3- Resultados del Programa de Notificación

Durante el año 2016 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV un total de **987 tarjetas amarillas**.

La **industria farmacéutica** ha remitido 467 notificaciones vía electrónica (PreFedra), dentro de las que se incluyen seguimientos y casos notificados por varios laboratorios. Finalmente se han contabilizado **214 notificaciones**.

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

1 notificación procedente de un grupo de profesionales promotores de EPA.

8 notificaciones proceden de estudios de profesionales sanitarios, monitorización del Servicio de Urgencias del Hospital Galdakao-Usansolo.

En total, durante el año 2016 se han cargado en la base de datos FEDRA **1190 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 2016.

Procedencia y Tipo	Recibidas	Anuladas/ Duplicadas	Total nuevas
Tarjetas amarillas	993	6	987*
Tarjetas amarillas <i>on line</i> intranet Osakidetza	153		
NotificaRAM	57		
Industria Farmacéutica	467	253*	214
Estudios profesional sanitario	8	-	8
Grupo de profesionales promotores de EPA	1		1
Total			
Total cargadas en FEDRA (menos duplicadas)	-	-	1190

* 20 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	122
	Industria	29
BIZKAIA	Tarjeta Amarilla	629
	Industria	71
	Estudio	8
GIPUZKOA	Tarjeta Amarilla	236
	Industria	39
	Vía doble (Tarjeta amarilla e industria)	20
	Desconocido (Industria)	76
	Total	1190

* Se restan del total para no contabilizarse doblemente

TARJETAS AMARILLAS. DISTRIBUCION POR PROCEDENCIA

	Nº	Nº	%
CENTROS DE SALUD		445	44,8%
Osabide Primaria	387		
HOSPITALES		445	44,8%
Hospital Galdakao-Usansolo	197		
Servicio de Farmacia	157		
Hospital Universitario Araba	54		
Hospital Zumarraga	36		
Hospital Universitario Cruces	46		
Hospital Universitario Basurto	18		
Hospital Universitario Donostia	34		
Hospital Gernika-Lumo	4		
Hospital Alto Deba	17		
Hospital San Eloy	12		
Hospital Bidasoa	3		
Hospital Mendaro	6		
Hospital Psiquiátrico Araba	5		
Hospital Zaldibar			
Hospital Bermeo			
Hospital Zamudio			
Hospital Santa Marina	4		
Hospital Gorliz			
Otros hospitales	9		
OFICINAS DE FARMACIA		31	3,1%
OSATEK		34	3,4%
CENTROS DE SALUD MENTAL		6	0,6%
CIUDADANOS (notificaRAM)		24	2,4%
Otras procedencias		8	0,8%
TOTAL		993*	100,0%

* 6 TA notificadas a la vez por distintos profesionales.

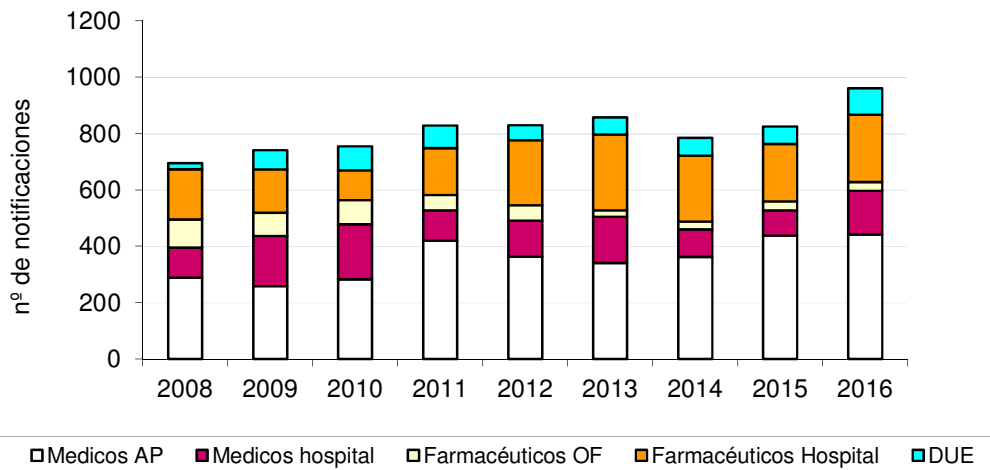
ORIGEN DE LAS TARJETAS AMARILLAS RECIBIDAS DESDE 2013

Profesión	Número de notificaciones n (%)			
	2013	2014	2015	2016
Médicos de Asistencia Primaria	341 (39,2)	362 (45,6)	438 (52,0)	442 (44,5)
Médicos Especialistas	164 (18,9)*	98 (12,4)*	89 (10,6)	155 (15,6)*
Farmacéuticos de oficina de farmacia	22 (2,5)	28 (3,5)	32 (3,8)	31 (3,1)
Farmacéuticos de AP	-	-	4 (0,5)	2 (0,2)
Farmacéuticos hospitalarios	269 (31,0)**	234 (29,5)**	204 (24,2)	239 (24,1)**
DUE	61 (7,0)	63 (7,9)	62 (7,4)	94 (9,5)
Consulta privada	1 (0,1)	-	-	-
Ciudadano (notificaRAM)	6 (0,7)	8 (1,0)	14 (1,7)	24 (2,4)
Otros	5 (0,6)	-	-	6 (0,6)
Total	869 (100%***)	793 (100 %)	843 (100%***)	993 (100%***)

*se incluyen las procedentes de Osatek (43 en 2013, 33 en 2014 y 34 en 2016)

**incluyen las procedentes del Servicio de Farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo (192 en 2013, 165 en 2014, 129 en 2015 y 157 en 2016)

***1 TA (2013), 4 TA (en 2015) y 6 TA (en 2016) notificadas a la vez por varios profesionales



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.

	2012		2013		2014		2015		2016	
	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos
Médicos	287	93	270	93	254	63	298	90	326	94
Farmacéuticos	71	21	59	17	60	14	56	18	69	22
DUE	26	16	24	11	20	10	18	9	15	5
Total	384	130	353	121	334	87	372	117	408	121

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	2012	2013	2014	2015	2016
1-2	316	317	277	310	356
3-5	48	33	45	54	55
>6	21	23	18	24	23

Correspondencia

Todos los remitentes de tarjetas han recibido contestación de acuse de recibo. De las tarjetas amarillas recibidas, 18 (1,8%) 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 73 informes a los notificadores (7,4% de las notificaciones de tarjeta amarilla) acompañando al acuse de recibo, acerca de las reacciones adversas enviadas, en los que se ampliaban datos respecto a las mismas. Estos informes son muy valorados por los notificadores y, si bien suponen una sobrecarga de trabajo para los técnicos, se prioriza su utilidad.

Conocimiento previo

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

De las 987 tarjetas amarillas evaluadas, en 810 (82,1%) la reacción era conocida, en 104 ocasiones (10,5%) no estaba descrita en la ficha técnica y en 73 (7,4 %) 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).

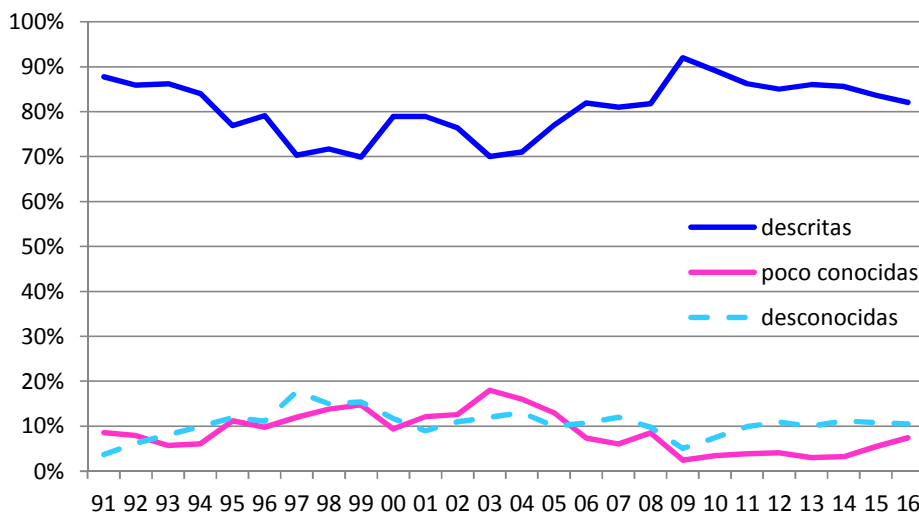


Figura 4. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en las tarjetas amarillas

DESCRIPCION DE LAS NOTIFICACIONES

En las páginas siguientes se describen las características más importantes del conjunto de notificaciones incorporadas a la base de datos (**1.190 notificaciones**), en términos de edad, sexo, tratamiento, desenlace, gravedad, órganos afectados, reacciones por aparatos, medicamentos notificados e indicación terapéutica.

Distribución por edad:

Rango de edad	Nº notificaciones	%
0 -27 días	3	0,3%
28 días - 23 meses	13	1,1%
2 años - 11 años	15	1,3%
12 años - 17 años	7	0,6%
18 años - 65 años	562	47,2%
Más de 65 años	539	45,3%
Desconocida	51	4,3%

Distribución por sexo

De las 1190 notificaciones, 640 (53,8%) fueron mujeres, 530 (44,5%) hombres y 20 (1,7%) 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.

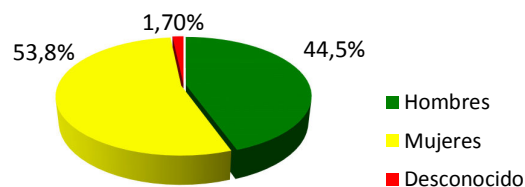


Figura 5. Distribución de las notificaciones del año 2016 por sexo.

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	790	66,4%
Farmacológico	354	29,7%
Quirúrgico	9	0,8%
Transfusión de sangre	17	1,4%
Terapia física (diálisis, rehabilitación)	10	0,8%
Higiénico- dietético	3	0,3%
Terapia invasiva no quirúrgica (intubación, angioplastia)	7	0,6%

Desenlace

La descripción pormenorizada del desenlace en los 1190 pacientes fue la siguiente:

Recuperado	758	63,7%
Desconocido	219	18,4%
En recuperación	97	8,2%
No recuperado	82	6,9%
Muerte	29	2,4%
Recuperado con secuelas	5	0,4%

En relación a los casos mortales, 8 proceden de tarjeta amarilla y 22 de la industria farmacéutica (1 caso notificados por ambos). Los casos de tarjeta amarilla están bien documentados, lo que permite su evaluación, mediante el algoritmo oficial del Sistema Español de Farmacovigilancia (Aguirre&García, 2016). A continuación se indica la relación medicamento-reacción y entre paréntesis su evaluación: 1 caso acenocumarol - rectorragia (posible), 1 caso ranitidina-fallo hepático (condicional), 1 caso atorvastatina + fenofibrato - hepatitis (posible), 1 caso enoxaparina-hematoma (posible), 1 caso ibuprofeno-melenas+ulcera duodenal + insuficiencia renal (posible), 1 caso sofobusvir+simeprevir-carcinoma

pulmonar estadio IV (improbable). Influvac®-insuficiencia respiratoria (posible), sorafenib – hemorragia cerebral (posible).

Los casos de la industria farmacéutica fueron: 1 caso pomalidomida– neutropenia; 1 caso bleomicina+dacarbazida –leucemia linfoblástica aguda, segunda malignidad; 1 caso cetuximab-muerte; 1 caso de teriparatida-caída, hematoma subdural; 1 caso vandetanib-cardiotoxicidad; 1 caso nivolumab-disnea, neoplasia en evolución; 3 casos iloprost-muerte; 1 caso ibrutinib-hemorragia cerebral; 1 caso hidrocortisona-bacteremia por gripe H1N1; 1 caso ibrutinib-muerte; 1 caso nivolumab-neumonía; 2 casos nivolumab-muerte; 1 caso nivolumab–hemorragia pulmonar; 1 caso erlotinib+pemetrexed-ictus; 1 caso eculizumab-hemorragia pulmonar; 1 caso pertuzumab-leucemia y 1 caso blinatumomab-muerte.

Se evaluaron como condicionales 3 casos, improbables 2 casos, en 9 no fue posible su evaluación por falta de información y 7 casos fueron considerados no válidos.

Gravedad

De acuerdo con la clasificación de gravedad de la Unión Europea las reacciones adversas se clasifican en graves* y no-graves:

Grave	620	52,1%
No-grave	570	47,9%

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

- ocasiona la muerte
- pueda poner en peligro la vida
- exija hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente
- ocasiona una discapacidad o invalidez significativa o persistente
- constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento
- 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	29
Pone en peligro la vida	6
Precisa ingreso hospitalario	239
Prolonga hospitalización	16
Discapacidad/Incapacidad	11
Anomalías o defectos congénitos	1
Medicamento significativa	342
Total	651*

* Una notificación puede cumplir más de un nivel de gravedad

Distribución de reacciones por órganos

La distribución de las reacciones adversas notificadas expresadas en porcentaje, %, clasificadas de acuerdo con el órgano afectado (Diccionario Médico para Usos Regulatorios, MedDRA), se recoge en la gráfica siguiente:

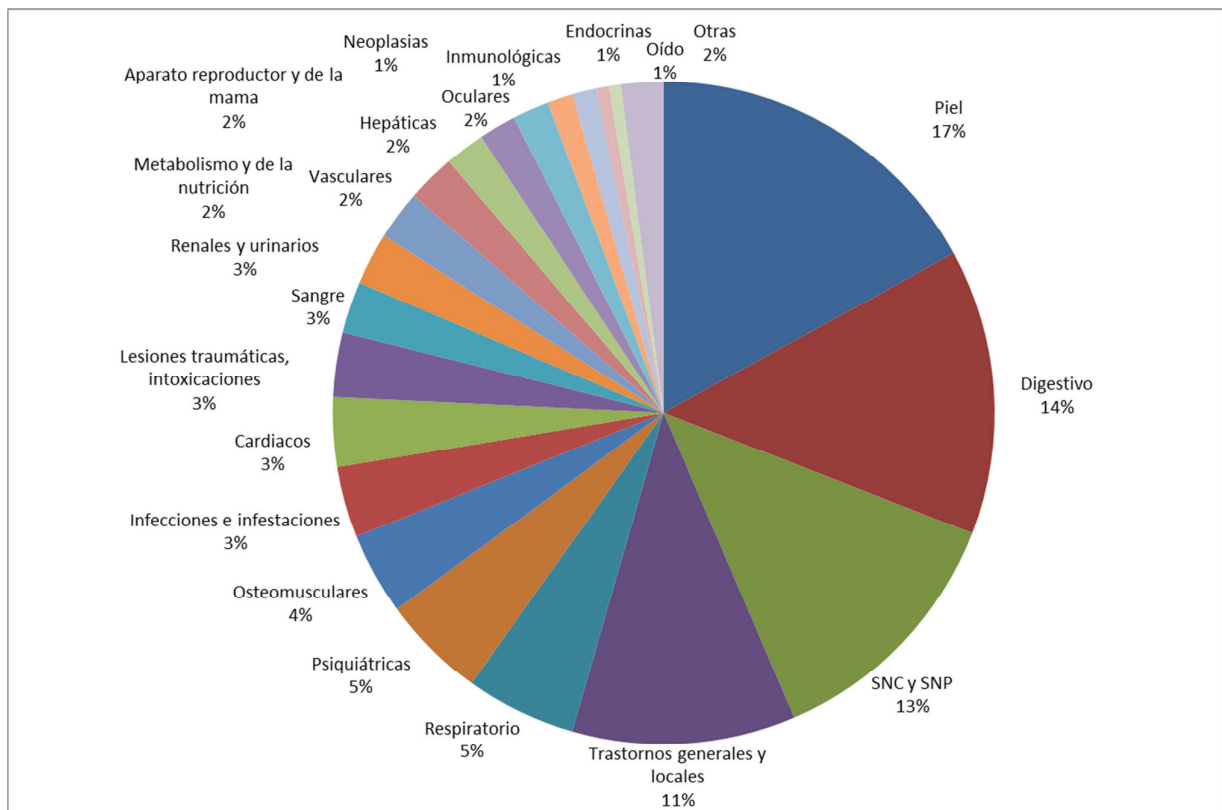


Figura 6. Distribución de las reacciones adversas del año 2016 por sistemas orgánicos, destacándose los que acumulan el mayor número: piel, digestivo, SNC y SNP y generales

Las 1190 notificaciones describían 2.409 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:

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT)	Frecuencia
Piel	Prurito	103
	Urticaria	90
	Eritema	57
	Erupción. Sarpullido y exantema	52
	Alopecias	12
	Angioedema	15
	Enfermedades ampollas	10
	Dermatitis y eczemas	10
Digestivo	Náuseas y vómitos	127
	Dolor gastrointestinal y abdominal	34
	Diarrea (excluye infecciosa)	31
	Flatulencia y distensión abdominal	14
	Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca	11
	Hemorragia gastrointestinal	19
SNC y SNP	Signos y síntomas neurológicos (mareo, presíncope)	70
	Alteraciones del nivel de conciencia	45
	Cefalea	43
	Parestesia y disestesia	22
	Tembler	16
	Alteraciones de la coordinación y el equilibrio	12
Trastornos generales y locales	Trastornos asténicos	60
	Edema	31
	Trastornos febriles	32
	Dolor y molestias	24
	Sensaciones subjetivas (escalofríos, sensación de calor)	16
	Fármaco ineficaz	19
	Reacciones en la zona de inyección	13
	Reacciones en la zona de vacunación	8
Respiratorio	Disnea, dificultad respiratoria	32
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	25
	Tos y síntomas asociados	16
	Trastornos de la cavidad nasal	10
Musculo-esqueléticos	Dolores musculares	20
	Dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conectivo	20
	Trastornos tendinosos	10
	Artralgias, espasmos musculares	10

Psiquiátricas	Síntomas de ansiedad	24
	Confusión y desorientación	21
	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	17
	Alucinaciones	13
Infecciones e infestaciones	Infecciones pulmonares y del trato respiratorio inferior	13
	Infecciones por clostridium	8
	Infecciones del ojo y del párpado	4
	Infecciones bacterianas	3
Cardiovascular	Trastornos de la frecuencia y del ritmo	33
	Palpitaciones	15
	Arritmias supraventriculares	8
	Alteraciones isquémicas de las coronarias	6
Sangre	Neutropenias	18
	Anemia	15
	Trombocitopenias	9
Renales y urinarios	Insuficiencia y deterioro renales	24
	Síntomas vesicales y uretrales	16
	Anormalidades de la orina	14
Nutrición y metabolismo	Hiponatremia, hipokalemia, hiperpotasemia	12
	Trastornos del apetito	9
	Hipercalcemia, hipocalcemia	6
	Cetoacidosis	5
Vasculares	Hipotensión	19
	Hemorragia NCOC	10
	Hipertensión	6
	Vasoconstricción, necrosis e insuficiencia vascular periféricas	5
Oculares	Visión borrosa, diplopía	14
	Edema palpebral	12
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor pélvico	13
	Trastornos de la erección y de la eyaculación	7
	Trastornos vulvovaginales NCOC	5
Hepáticas	Lesión hepatocelular y hepatitis	20
	Colestasis e ictericia	12

Medicamentos notificados

Se han notificado un total de 5.507 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 1.406 como sospechosos de estar asociados con las reacciones adversas. De ellos, los principios activos más frecuentes en las notificaciones fueron los siguientes:

Nº veces	Principio activo
74	iomeprol (Iomeron®)
42	iopromida (Ultravist®)
31	gadoterico acido (Dotarem®)
26	metamizol
18	nivolumab
17	acenocumarol
16	levofloxacino
16	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
16	ribavirina
15	dasabuvir
15	vacuna antimeningocócica B (Bexsero®)
21	atorvastatina
13	pregabalina
13	sofosbuvir
11	dapagliflozina
10	mirtazapina
10	simvastatina

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

GRUPO TERAPEUTICO		nº	%
Antiinfecciosos y vacunas (J)		240	17,1
	Vacunas (J07)	50	
Nervioso (N)		228	16,2
	Psicofármacos (N05, N06, N07)	94	
	Antiepilépticos (N03)	31	
	Analgésicos y antimigrañosos (N02)	62	
	Antiparkinsonianos (N04)	10	
	Anestésicos (N01)	8	
Antineoplásicos (L)		226	16,1
	Inmunosupresores (L04)	66	
Aparato Cardiovascular (C)		159	11,3
	Hipolipemiantes (C10)	42	
Agentes diagnósticos (V08)		159	11,3
Aparato digestivo (A)		94	6,7
Antiinflamatorios y antirreumáticos (M)		79	5,6
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)		55	3,9
Aparato respiratorio (R)		42	3,0
Organos de los sentidos (S)		31	2,2
Aparato genitourinario (G)		27	1,9
Hormonas (H)		26	1,8
Dermatológicos (D)		15	1,1
Antiprotozoos, antipalúdicos (P)		3	0,2
Otros		22	1,6
	Total	1.406	100,0%

NOTIFICACIONES CON MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL (▼)

En 161 notificaciones (13,5%) había medicamentos sujetos a seguimiento adicional, de ellos los más frecuentes han sido:

Nº veces	Principio activo
16	paritaprevir/ombitasvir/ritonavir (Viekirax®)
15	vacuna antimeningocócica B (Bexsero®)
15	dasabuvir (Exviera®)
13	ribavirina
12	nivolumab
8	sofosbuvir (Sovaldi®)
7	idelalisib (Zydelig®)
5	dapagliflozina
5	imatinib
5	ledipasvir/ sofosbuvir (Harvoni®)
5	empagliflozina
4	canagliflozina
4	alemtuzumab
4	simepravir
4	inhibidor de alfa-1 proteinasa (Respreeza®)
4	brentuximab (Adcetris®)
4	insulina degludec (Tresiba®)
3	levonorgestrel
3	teriflunomida
3	rivaroxaban

Indicación terapéutica

Las indicaciones de los medicamentos sospechosos se han clasificado de acuerdo con el Diccionario MedDRA. las más frecuentes fueron:

Hepatitis C	54
Hipertensión arterial	44
Diabetes mellitus tipo 2	42
Tomografía axial computerizada	32
Fibrilación auricular	30
Inmunización	18
Depresión	17
Leucemia linfocítica crónica	17
Dolor de espalda	16
Mieloma	16
Artritis reumatoide	14
Enfermedad de Hodgkin	13
Osteoporosis	13
Infección por VIH	12
Esclerosis múltiple	11

4.- Producción científica

Artículos en revistas. Anexo II

García M, Aranburu MA, Palacios-Zabalza I, Lertxundi U, **Aguirre C**. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors induced bullous pemphigoid: a case report and analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(3):368-370.

Aguirre C, **García M**. [Causality assessment in reports on adverse drug reactions. Algorithm of Spanish pharmacovigilance system]. *Med Clin (Barc).* 2016 ;147(10):461-464.

Figueiras A, Estany-Gestal A, **Aguirre C**, Ruiz B, Vidal X, Carvajal A, Salado I, Salgado-Barreira A, Rodella L, Moretti U, Ibáñez L; EMPHOGEN group. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet Genomics.* 2016;26(2):66-73.

Comunicaciones a Congresos. Anexo III

Lertxundi U, Hernández R, Cibrian F. **García M**, **Aguirre C**. Clozapine induced cardiomyopathy in Parkinson's disease. *European Geriatric Medicine* 7S1 (2016) S29–S259.

Aguirre C, **García M**, Lertxundi U. Impulsive control disorders associated with dopamine agonists drugs: analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database (Eudravigilance). *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2016;119 (Suppl. 1): 21-55.

B. Chao-Seijo, V. Ovejas-Arza, I. Alegria-Lertxundi, **C. Aguirre**, L. Bujanda, et al. Adherence to guidelines for colorectal cancer prevention and its relationship to this cancer in the Basque country: a case-control study. *Ann Oncol.* 2016; 27 (suppl. 6).

Bujanda Fernández de Pierola L, Alegria Lertxundi I, Casteleiro Vila M, **Aguirre Gómez C**, Fernández Fernández FJ, Polo Ortiz F, Portillo Villares I, Etxezarraga Zuluaga MC, Zabalza Estévez I, Larzabal Aramberri JM, Martínez de Pancorbo Gómez MA, Rocandio Pablo AM, Arroyo Izaga M. Hábitos dietéticos y cáncer colorrectal: un estudio de casos y controles en el

País Vasco. XIX Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología. Libro de Resúmenes (Poster nº 157). Madrid.

5.- 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 frecuentemente a través del teléfono. Durante el año se han realizado 61 consultas a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla siguiente se recoge el nº de consultas a lo largo de los últimos 9 años:

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Consultas	131	98	95	119	71	89	62	61	66

En cuanto al tipo de profesional que realizó la consulta:

Farmacéuticos	22	33,3%
Médicos	35	53,0%
Otros profesionales sanitarios	9	13,6%

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	44	66,7%
Farmacoterapia	6	9,1%
Otros	16	24,2%

La procedencia de las consultas telefónicas fue la siguiente:

Bizkaia	47	71,2%
Araba	9	13,6%
Gipuzkoa	6	9,1%
Otros	4	6,1%

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 41

BOLETÍN

Número cuarenta y uno. Abril 2016. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. OSABIDE GLOBAL: NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS


2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- MEDICAMENTOS BIOSIMILARES
- CORTICOIDES INHALADOS Y RIESGO DE NEUMONIA EN EPOC

3. ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

OSABIDE GLOBAL: NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Desde que existe la posibilidad de realizar la notificación de RAM desde Osabide Global hemos recibido consultas de cómo realizarla. Recordamos los pasos a seguir:

- Se deberá pulsar el icono  ubicado junto al título del apartado.
- Los datos mínimos para el registro de una RAM son la descripción y la fecha de inicio, por ejemplo: "hemorragia digestiva a los 2 días de comenzar con Pradaxa el 20 de septiembre".
- Para notificar la RAM registrada a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco se deberá pulsar el icono de envío que está a la derecha de la descripción de la RAM, aparecerá:

✓ HFT – Historial Fármaco Terapéutico.

Se completará automáticamente y presentará la medicación del paciente de los últimos tres meses (extraída de PRESBIDE). **Se debe marcar como "causa" el medicamento/os que se sospeche sea causante de la reacción adversa.**

✓ Otros medicamentos

Se pueden indicar otros medicamentos que no estén en el HFT y puedan ser los causantes de la reacción adversa.


✓ Reacciones Adversas.

Para cada reacción se debe especificar su descripción, las fechas de inicio y fin y el desenlace.

IMPORTANTE: Para que la ficha de notificación esté completa se deberá indicar:

- Un medicamento causante en el HFT o indicar alguno en la tabla de otros medicamentos.
- Una o varias reacciones adversas.

Se debe hacer desde el apartado **ALERTAS**.



Para FINALIZAR LA COMUNICACIÓN DE LA RAM SE DEBE PULSAR EL BOTON GUARDAR (arriba a la derecha)

Recomendamos la utilización de este procedimiento, ya que quedará en la historia clínica del paciente, además de resultar más sencillo.

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

Aclicidinio (▼ Eklira Genuair®, ▼ Bretaris Genuair®)
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Increync®)
Apixaban (▼ Eliquis®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Dapagliflozina (▼ Forxiga®, ▼ Xigduo®)
Denosumab (Prolia®)
Edoxaban (▼ Lixiana®)
Empagliflozina/Metformina (▼ Synjardy®)

Indacaterol (▼ Ultibro Breezhaler®, ▼ Xoterna®)
Linagliptina (▼ Trajenta®)
Mirabegron (▼ Betmiga®)
Prasugrel (Efient®)
Rivaroxaban (▼ Xarelto®)
Roflumilast (▼ Daxas®)
Vilanterol (▼ Rellvar Ellipta®)

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Los medicamentos biológicos se obtienen a partir de material biológico, como tejidos o fluidos animales o humanos, p. ej. heparinas, hemoderivados, o a partir de microorganismos, p. ej. vacunas. Por otra parte, los medicamentos biotecnológicos se obtienen empleando técnicas de ingeniería genética. La utilización de ambos tipos de medicamentos ha ido creciendo con los años. Si bien presentan un perfil de eficacia y de seguridad aceptable, su inconveniente principal es su elevado precio que es debido a muchos y complejos factores (el proceso de producción y su control constituyen sólo una pequeña parte del mismo), pero al igual que ocurrió con los medicamentos genéricos, la legislación sobre medicamentos biosimilares tiene el mismo objetivo, tratar de reducir el coste de los tratamientos basados en medicamentos biológicos/ biotecnológicos introduciendo competitividad en el mercado.

Una vez que concluye el periodo de protección de la patente de un medicamento biológico/biotecnológico es posible el desarrollo de un medicamento biosimilar a éste.

Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que contiene una versión de la sustancia activa del medicamento biológico original (denominado medicamento de referencia), previamente autorizado en el Espacio Económico Europeo. El principio activo del biosimilar y el del medicamento de referencia debe ser el mismo, en términos moleculares y biológicos, p. ej. si la sustancia activa es una proteína, se espera que la secuencia de aminoácidos sea la misma.

Es necesario llevar a cabo extensos estudios preclínicos y clínicos para demostrar la comparabilidad en términos de calidad, seguridad y eficacia respecto al medicamento biológico/biotecnológico escogido como producto de referencia. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha elaborado una guía general sobre el contenido de estos estudios que incluyen anexos específicos para medicamentos biosimilares determinados (p. ej: biosimilares de insulina, hormona de crecimiento, eritropoyetina, factor estimulador de colonias de granulocitos, interferón alfa, heparinas de bajo peso molecular).

Por tanto, a diferencia de los medicamentos genéricos la aprobación de los biosimilares, requiere estudios preclínicos y clínicos destinados a establecer su perfil de eficacia y seguridad en comparación con el medicamento de referencia mediante ensayos clínicos. En los

genéricos, los estudios farmacocinéticos son suficientes para satisfacer el requisito de bioequivalencia entre el genérico y el innovador, sin necesidad de demostrar la eficacia, ya que ésta se presupone al ser la misma molécula.

La posología y la vía de administración del biosimilar deben de ser iguales a las del medicamento de referencia y cualquier diferencia en materia de formulación o excipientes requieren justificación o estudios adicionales.

Los medicamentos biológicos/biotecnológicos suelen utilizarse para más de una indicación terapéutica. Si la biosimilaridad se ha demostrado en una indicación, la extrapolación del perfil de eficacia y seguridad del biosimilar en el resto de indicaciones del medicamento de referencia es posible, pero con la debida justificación científica.

Otro requisito necesario para la autorización de los medicamentos biosimilares es la presentación de su propio plan de farmacovigilancia y plan de gestión de riesgos, por ello todos llevan el símbolo ▼ (medicamento sujeto a seguimiento intensivo), características que también los diferencian de los medicamentos genéricos.

La farmacovigilancia es un aspecto importante en el desarrollo de los biosimilares. Desarrollar un biosimilar con un perfil de seguridad similar al medicamento de referencia puede ser difícil debido a la complejidad de su estructura y al complicado método de producción. Por tanto, pueden darse diferencias que pueden alterar su perfil de seguridad, que sólo se van a detectar después de la autorización del biosimilar. Uno de los principales problemas que afecta tanto a medicamentos biológico/biotecnológico originales como a los biosimilares es la inmunogenicidad. Es la capacidad de estos medicamentos para inducir una respuesta inmunitaria no deseada y depende de factores como el paciente, la enfermedad y el medicamento. Las consecuencias clínicas importantes incluyen una falta de eficacia por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes y una reacción anafiláctica grave. Estos efectos no son fácilmente previsibles, por lo que la inmunogenicidad siempre se debe abordar en el plan de gestión de riesgos.

La trazabilidad es otro aspecto importante para la farmacovigilancia de los medicamentos biológico/biotecnológico en general y por tanto, este aspecto no es diferente para los medicamentos biosimilares

Tabla 1. Medicamentos biosimilares autorizados en la UE y comercializados en España

Principio activo	Medicamento	Laboratorio	Fecha de Autorización	Comercializado en España
insulina glargina	Abasaglar	Lilly	2014	SÍ
epoetina alfa	Abseamed	Medice	2007	
	Binocrit	Sandoz	2007	SÍ
	Epoetin Alfa Hexal	Hexal AG	2007	
epoetina zeta	Retacrit	Hospira	2007	SÍ
	Silapo	Stada	2007	
etanercept	Benepali	Samsung Bioepis	2016	SÍ*
filgrastim	Accofil	Accord	2014	SÍ
	Biograstim	AbZ-Pharma	2008	
	Filgrastim Hexal	Hexal AG	2009	
	Grastofil	Apotex	2013	
	Nivestim	Hospira	2010	SÍ
	Ratiograstim	Ratiopharm	2008	SÍ
	Tevagrastim	Teva	2008	NO
	Zarzio	Sandoz	2009	SÍ
folitropina alfa	Ovaleap	Teva	2013	SÍ
	Bemfola	Finox	2014	SÍ
infliximab	Inflectra	Hospira	2013	SÍ
	Remsima	Celltrion	2013	SÍ
somatropina	Omnitrope	Sandoz	2013	SÍ

*autorizado, pendiente de comercialización

autorizados, ya que cambios en el proceso de producción pueden dar lugar a riesgos de lotes o productos específicos. Por lo tanto, la comunicación de cualquier reacción adversa requiere, además de la identificación del principio activo, el registro del nombre comercial y del número de lote específico para una adecuada trazabilidad, tanto de medicamentos innovadores como biosimilares.

La intercambiabilidad y sustitución de los medicamentos biosimilares están fuera del ámbito de actuación de la EMA y por lo tanto, al ser de competencia nacional, nunca se han incluido en las guías

1. Ruiz Antúnez S. Normativa legal Europea sobre medicamentos biosimilares. En: Pi Corrales G (coord.). *Libro Blanco de los Medicamentos Biosimilares en España: la garantía de acceso universal a medicamentos clave*. Fundación Gaspar Casal (ed.); Madrid, 2014: 61-80. Accesible en http://www.fgcasal.org/publicaciones/Libro_Blanco_de_los_Medicamentos_Biosimilares.pdf.
2. *Guideline on similar biological medicine products*. Acceso 8/3/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf.

sobre biosimilares. A diferencia de los medicamentos genéricos, la sustitución automática no se considera apropiada para los medicamentos biológicos y en muchos Estados miembros de la UE, incluyendo España, se han desarrollado normas específicas al respecto (Orden SCO/2874/2007, 28 septiembre).

Una vez que el biosimilar está en el mercado se convierte en una alternativa más dentro del mismo grupo terapéutico que el medicamento de referencia y otros equivalentes, por tanto, debe ser tratado como tal.

3. Reinisch W, Smolen J. *Biosimilar safety factors in clinical practice*. *Semin Arthritis Rheum*. 2015; 44(6 Suppl):S9-15
4. *Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins*. Acceso 08/03/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500194507.pdf
5. Vermeer NS, Spierings I, Mantel-Teeuwisse A.K., Straus S.M., Giezen T.J., Leufkens H.G., Egberts T.C., De Bruin M.L. *Traceability of biologicals: present challenges in pharmacovigilance*. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(1):63-72.

CORTICOIDES INHALADOS Y RIESGO DE NEUMONÍA EN EPOC

El riesgo de neumonía asociada con corticoides inhalados, cuando se utilizan en pacientes con EPOC, se identificó por primera vez en 2007, cuando un estudio (1) mostró que los pacientes tratados con fluticasona, tanto en monoterapia como en combinación con salmeterol, tenían más riesgo de desarrollar neumonía que los tratados con placebo. Desde entonces, se han publicado ensayos clínicos, meta-análisis y estudios observacionales que confirman este riesgo. En el ensayo INSPIRE (2), en el que se comparaba tiotropio con salmeterol/fluticasona en pacientes con EPOC grave, se observó una frecuencia mayor de neumonías en el grupo con salmeterol/fluticasona (8% frente a 4%).

En un meta-análisis (3) que incluyó once ensayos y más de 14.000 pacientes con EPOC tratados con corticoides inhalados, su empleo se asoció con un incremento significativo del 34% en el riesgo de neumonía (RR 1.34; IC95% 1.03-1.75), pero sin incremento en la mortalidad. En el análisis de subgrupos, el riesgo de neumonía se relacionó con el uso de dosis altas (>1.000 mcg de beclometasona o equivalente), una mayor gravedad de la EPOC, una duración de tratamiento igual o inferior a dos años y también con la terapia de combinación. Otro metaanálisis (4), que incluyó 18 ensayos clínicos y 16.996 pacientes con EPOC tratados durante al menos 24 semanas con un corticoide inhalado, mostró nuevamente un mayor riesgo de neumonía (RR 1.60, IC95% 1.33-1.92) y neumonía grave (RR 1.71; IC95% 1.46-1.99), aunque no encontró significación estadística en el riesgo de mortalidad relacionada con la neumonía, ni en la mortalidad total.

En el estudio observacional PATHOS (5), en el que se compararon diferentes combinaciones fijas de corticoides inhalados con agonistas beta2 de acción larga, se observaron mayores tasas de neumonías y eventos relacionados, de ingresos hospitalarios y de mortalidad por dichas neumonías con fluticasona/salmeterol que con budesonida/formoterol. No hubo diferencias en la mortalidad por todas las causas.

En 2014, una revisión de la Cochrane (6) concluyó que la flutica-

sona y budesonida inhaladas, administradas solas o en combinación con agonistas beta2 de acción larga, se asociaban con un mayor riesgo de neumonía grave, aunque no se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad por neumonía. Por otro lado, fluticasona se asoció con un mayor riesgo de neumonías cuando se comparó con budesonida.

En muchos ensayos el riesgo de neumonía se asoció con una mayor duración de uso, formulaciones de corticoides inhalados más potentes y dosis más altas. Esto se vio en un estudio caso-control anidado en una cohorte de pacientes con EPOC, que mostró que los pacientes que recibían dosis altas de corticoides inhalados (1000 mcg de fluticasona/día o equivalente) tenían más del doble de riesgo de ingreso por neumonía (RR 2.25, IC95% 2.07-2.44)⁷. Sin embargo, esta relación dosis-efecto no se ha podido confirmar en otros estudios observacionales (7).

A pesar de que hay una importante evidencia que apoya la posibilidad de un mayor riesgo de neumonía con el uso prolongado de corticoides inhalados en pacientes con EPOC, los estudios no encuentran un incremento de la mortalidad relacionada con la neumonía y mortalidad total (8).

Aunque el mecanismo por el que los corticoides inhalados aumentan el riesgo de neumonía no se conoce del todo, los efectos inmunosupresores de estos fármacos en el epitelio respiratorio y la alteración del microbioma pulmonar parecen ser los más probablemente implicados (9).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha concluido la revisión que estaba llevando a cabo acerca de este riesgo confirmándolo (10).

Recientemente, se ha publicado en España un documento de consenso (11) sobre las indicaciones de los corticoides inhalados en EPOC que se han limitado a pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma, en pacientes con agudizaciones frecuentes y en no añadir un corticoide inhalado a broncodilatadores de larga duración para mejorar la función pulmonar del paciente con EPOC.

1. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
2. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. *The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):19-26
3. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. *Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA*. 2008;300(20):2407-16
4. Singh S, Amin AV, Loke YK. *Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis*. *Arch Intern Med*. 2009;169(3):219-29.
5. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, Ställberg B, Stratelis G, Goike H, Jörgensen L, Johanson G. *Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS)*. *BMJ*. 2013;346:f3306. doi: 10.1136/bmj.f3306

6. Kew KM, Seniukovich A. *Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3
7. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. *Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):162-6
8. Festic E, Bansal V, Gupta E, Scanlon PD. *Association of Inhaled Corticosteroids with Incident Pneumonia and Mortality in COPD Patients; Systematic Review and Meta-Analysis*. *COPD*. 2015 Dec 8:1-15. DOI:10.3109/15412555.2015.1081162.
9. Iannella H, Luna C, Waterer G. *Inhaled corticosteroids and the increased risk of pneumonia: what's new? A 2015 updated review*. *Ther Adv Respir Dis*. 2016. pii: 1753465816630208.
10. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_06-corticoides.pdf
11. Alcázar Navarrete B, Casanova C, Miravittles M, de Lucas P, Riesco JA, Rodríguez González-Moro JM; Working Group "Consensus document on the appropriate use of inhaled corticosteroids in COPD". "Correct use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease": a consensus document. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(4):193-8. doi: 10.1016/j.arbres.2014.11.001.

ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

Señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de la Agencia Europea de Medicamentos.

La lista completa se puede consultar en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Inhibidores de la tirosina quinasa bcr-abl (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib) – Reactivación del virus de la hepatitis B	Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos pacientes se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.
Oxibutinina (Kentera) – Trastornos psiquiátricos	Se ha relacionado el uso de oxibutinina con acontecimientos anticolinérgicos psiquiátricos y del SNC, como trastornos del sueño (p.ej. insomnio) y trastornos cognitivos (deterioro de la memoria, amnesia, letargo), especialmente en pacientes de edad avanzada. Se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada, que pueden ser más sensibles a los efectos anticolinérgicos de acción central y mostrar diferencias en la farmacocinética.
Medicamentos de terapia hormonal sustitutiva (THS), que no son formas de uso vaginal, y que contienen estrógenos o una combinación de estrógenos-progestágenos (también se refiere a medicamentos que contienen tibolona); (bazedoxifeno, estrógenos conjugados) – incremento del riesgo de cáncer de ovario.	El uso de THS con estrógenos o combinaciones de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de aparición de cáncer de ovario. El cáncer de ovario se produce con menos frecuencia que el cáncer de mama.
Bisfosfonatos – osteonecrosis del conducto auditivo externo	Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia, existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo.
Leflunomida – hipertensión pulmonar	Durante el tratamiento con leflunomida se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, así como casos aislados de hipertensión pulmonar. El riesgo de que se produzcan estas afecciones puede ser mayor con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial.

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.eus 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.eus/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.eus



Osakidetza

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Sanidad
Dirección de Farmacia

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García.

Comité Editorial: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpurua, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.

Depósito Legal BI-2154-07

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 42

BOLETÍN

Número cuarenta y dos. Septiembre 2016. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. RESULTADOS DEL REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

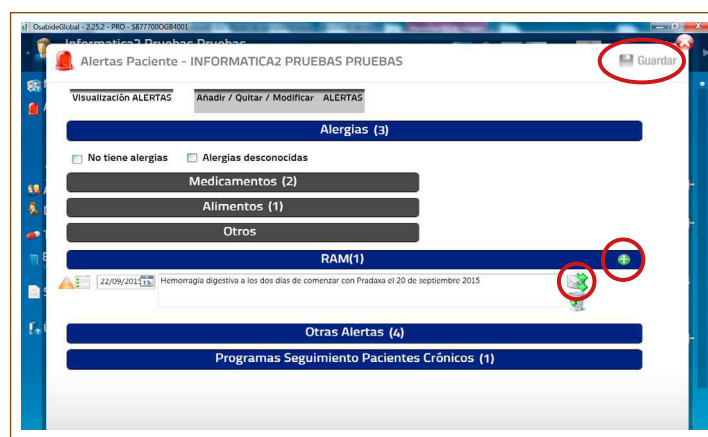
- ATORVASTATINA Y HEPATOTOXICIDAD. A PROPÓSITO DE UN CASO MORTAL
- TRASTORNOS DEL CONTROL DE LOS IMPULSOS PRODUCIDOS POR AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

3. ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

RESULTADOS DEL REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Desde diciembre de 2015 existe la posibilidad de realizar registros de RAM en Osabide Global en la pestaña ALERTAS, lo cual supone también una forma de notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco dichos acontecimientos, ya que desde los Servicios Centrales de Osakidetza la Unidad recibe dichos registros. En números absolutos, hasta 31 de julio se han realizado 1.911 registros de RAM en ALERTAS, lo que indica que nuestro mensaje, transmitido a través de Boletines anteriores, y los avisos de actualizaciones de Osabide Global realizados desde Servicios Centrales, han llegado a los profesionales. Damos las gracias a todos por ello.

Por el momento, desde la Unidad de Farmacovigilancia sólo podemos responder a los notificadores con demora a su registro, si bien en el futuro, cuando el sistema se complete, podremos interactuar con los mismos de forma inmediata, a modo de interconsulta.



Finalmente, animamos a todos a utilizar de forma preferente este sistema como procedimiento de notificación de RAM, salvo casos urgentes, dado que pensamos que la anotación en la Historia clínica del paciente es la forma más cercana al funcionamiento diario de un profesional sanitario y la que menos carga adicional de trabajo de registro le supone.

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

Aclidinio (▼ Eklira Genuair®, ▼ Bretaris Genuair®,
▼ Duaklir Genuair®, ▼ Brimica Genuair®)
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Incresync®)
Dapagliflozina (▼ Ebymect®, ▼ Edistride®,
▼ Forxiga®, ▼ Xigduo®)
Edoxaban (▼ Lixiana®)

Empagliflozina/Metformina (▼ Synjardy®)
Idarucizumab (▼ Praxbind®)
Nivolumab (▼ Opdivo®)
Netupitant/palonosetron (▼ Akynzeo®)
Tedizolid (▼ Sivextro®)
Vilanterol (▼ Rellvar Ellipta®, ▼ Anoro®)

ATORVASTATINA Y HEPATOTOXICIDAD. A PROPÓSITO DE UN CASO MORTAL

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de un caso de fallo hepático mortal asociado a la atorvastatina. Se trata de una mujer de 39 años en periodo de lactancia y con antecedentes: dislipemia mixta conocida desde hace unos 10 años por lo que estuvo en tratamiento dietético. Diabetes gestacional en dos embarazos. Sin tratamiento habitual. El 03/04/2016 acude a Urgencias por lesiones micropapulares pruriginosas distribuidas por tronco y EESS de una semana de evolución. En la analítica se observa dislipemia severa (colesterol total 1498 mg/dl, triglicéridos 11345 mg/dl) y diabetes mellitus. Ingresa y se inicia tratamiento con atorvastatina (80mg/día del 05/04/2016 al 20/04/2016), fenofibrato (200mg/día 05/04/2016 al 19/04/2016), ezetimiba (10mg/día 08/04/2016-20/04/2016) y perfusión de insulina que luego se pasa a insulina subcutánea. En principio, la evolución es buena, presentando en analíticas progresivo descenso del colesterol y de los triglicéridos. El 19/04/2016 comienza con mareo y molestias inespecíficas y el 20/04/2016 se detecta en la analítica datos de citolisis hepática e importante coagulopatía (GPT 3671 U/L, GOT 4577 U/L, bilirrubina 4,48 mg/dl, T. Protrombina <15%, INR 9,31, fibrinógeno 120mg/100ml, Dímero D >40000 ng/ml). Los análisis serológicos de virus de hepatitis A, B, C, citomegalovirus fueron todos ellos negativos. Anticuerpos Antinucleares, Mitocondriales y Músculo liso negativos. El 21/04/2016 se le realiza trasplante de hígado presentando posteriormente inestabilidad hemodinámica severa, que precisa inotrópicos a dosis elevadas, y acidosis metabólica severa, falleciendo la paciente. La biopsia hepática mostró una extensa necrosis hepatocelular masiva.

Comentario

Las estatinas son un grupo farmacológico utilizados en el tratamiento de primera línea para la disminución de los niveles de LDL colesterol y para la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. En general, son bien toleradas.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas (en particular, alanino y aspartato aminotransferasa, al menos 3 veces por encima del límite superior de la normalidad) se han descrito con una incidencia de <1% en pacientes recibiendo estatinas a dosis bajas o moderadas y de 2-3% con dosis altas (1). Estas elevaciones aparecen, generalmente, en los primeros 6 meses de tratamiento, son asintomáticas, dosis-dependientes y reversibles al suspender la estatina o disminuir la dosis. También pueden volver a la normalidad a pesar de continuar con la estatina (2). Ocasionalmente, puede llevar a la hospitalización y más raramente a fallo hepático mortal (3).

La hepatotoxicidad asociada a las estatinas sigue siendo controvertida y algunos autores incluso sugieren que

es un mito (4). Los grandes ensayos clínicos no mostraron diferencias en la frecuencia o grado de los incrementos de alanina aminotransferasa entre la estatina a dosis bajas o moderadas y el grupo placebo, con la excepción de atorvastatina a dosis altas (5). Sin embargo, estos ensayos clínicos fueron diseñados para evaluar la morbilidad y mortalidad de las estatinas en las enfermedades cardiovasculares y no para evaluar el riesgo de daño hepático.

Desde los grandes ensayos clínicos, se han publicado estudios observacionales que buscan evaluar la seguridad hepática de las estatinas.

Recientemente, se ha publicado un estudio (6) realizado a partir de la base de datos de atención primaria en el Reino Unido (*GPRD, General Practice Research Database*) en el que se compara el riesgo de hepatotoxicidad de la atorvastatina con el de la simvastatina y su relación con la dosis (dosis alta: 40 a 80mg; dosis baja: 10 a 20mg). 71 pacientes tratados con atorvastatina (n=76.411) desarrollaron hepatotoxicidad moderada o grave (bilirrubina > 60µmol/l, AST o ALT >200 U/L, fosfatasa alcalina >1200U/L) frente a 101 pacientes tratados con simvastatina (n=164.407), en los primeros 6 meses de tratamiento. La *hazard ratio* (HR) ajustada de atorvastatina en relación con simvastatina fue: 1,9 (IC95% 1,4-2,6; p<0.001). En cuanto a la dosis, tomando como valor de referencia la simvastatina a dosis bajas la HR de atorvastatina a dosis alta fue 7,3 (4,2-12,7); la HR de atorvastatina a dosis baja fue 1,4 (0,9-2,0) y la HR de simvastatina a dosis alta fue 1,5 (1,0-2,2). Los autores concluyen que los pacientes tratados con atorvastatina tenían más riesgo de hepatotoxicidad comparados con los tratados con simvastatina. Este riesgo se vio principalmente en pacientes tratados con atorvastatina a dosis altas con una incidencia de 6,5/1000 pacientes-año.

Otros dos estudios prospectivos de casos incluidos en dos Registros de daño hepático producido por fármacos, conocido como DILI (*drug induced liver injury*), en EEUU (7) y en España (8), encontraron 22 y 47 casos de hepatotoxicidad por estatinas, respectivamente. En ambos registros, la atorvastatina fue asociada a un mayor número de casos.

El mecanismo no está claro. El patrón de lesión hepática tiene manifestaciones clínicas variables incluyendo colestásico y hepatocelular. En algunos casos se han visto manifestaciones fenotípicas similares a la hepatitis autoinmune (7,8).

En 2012, la FDA modificó la información de las fichas técnicas de las estatinas para eliminar la necesidad de controles periódicos rutinarios de las enzimas hepáticas y solamente los recomendó antes de iniciar el tratamiento y

repetirlos solo cuando esté clínicamente indicado. Por el contrario, la EMA mantiene la recomendación de realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica, así como a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática.

En resumen, aunque las estatinas no son una causa frecuente de hepatotoxicidad en nuestro medio, su participación no es excepcional sobre todo cuando se utilizan a dosis altas, por lo que en estos casos parece lógico monitorizar la función hepática para detectar tempranamente el daño hepático grave.

1. Tompkins R., Schwartzbard A., Gianos E., Fisher E., Weintraub H. *A current approach to statin intolerance*. Clin Pharmacol Ther. 2014;96(1):74-80
2. Armitage J. *The safety of statins in clinical practice*. Lancet 2007; 370: 1781-90.
3. Perger L., Kohler M., Fattinger K., Flury R., Meier P.J., Pauli-Magnus C. *Fatal liver failure with atorvastatin*. J Hepatol. 2003;39(6):1095-7.
4. Bader T. *Liver tests are irrelevant when prescribing statins*. Lancet 2010;376:1882-1883.
5. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D., Shear C., Barter P., Fruchart J.C., Gotto A.M., Greten H., Kastelein J.J., Shepherd J., Wenger N.K. *Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease*. N Engl J Med. 2005;352(14):1425-35.

6. Clarke A.T., Johnson P.C., Hall G.C., Ford I., Mills P.R. *High Dose Atorvastatin Associated with Increased Risk of Significant Hepatotoxicity in Comparison to Simvastatin in UK GPRD Cohort*. PLoS One. 2016 ;11(3):e0151587. doi: 10.1371/journal.pone.0151587. eCollection 2016.
7. Russo M.W., Hoofnagle J.H., Gu J., Fontana R.J., Barnhart H., Kleiner D.E., Chalasani N., Bonkovsky H.L. *Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network*. Hepatology. 2014;60(2):679-86
8. Perdices E.V., Medina-Cáliz I., Hernando S., Ortega A., Martín-Ocaña F., Navarro J.M., Peláez G., Castiella A., Hallal H., Romero-Gómez M., González-Jiménez A., Robles-Díaz M., Lucena M.I., Andrade R.J. *Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry*. Rev Esp Enferm Dig. 2014;106(4):246-54.

TRASTORNOS DEL CONTROL DE LOS IMPULSOS PRODUCIDOS POR AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Los trastornos del control de los impulsos (TCI) están descritos para los fármacos agonistas dopaminérgicos (FAD), siendo el juego patológico, hipersexualidad, la comida compulsiva y las compras compulsivas las conductas más comúnmente comunicadas (1). Estos efectos, ya observados en los ensayos clínicos precomercialización, fueron confirmados posteriormente en estudios tras su comercialización y su frecuencia oscila entre 13,6% a 25% (2, 3). Es por ello que las fichas técnicas de los diversos agonistas dopaminérgicos recogen este efecto en el apartado correspondiente a Advertencias y precauciones (4.4) y Reacciones adversas (4.8). Sin embargo, a pesar de esta aparente alta frecuencia de TCI asociada con los agonistas dopaminérgicos, resulta escaso el número de casos comunicados espontáneamente, al menos en nuestro medio.

A raíz de un caso, del que tuvo conocimiento la Unidad de Farmacovigilancia, se realizó una búsqueda en Eudravigilance (base de datos europea de notificaciones de sospechas de RAM) de los casos de TCI asociados a FAD (pramipexol, ropinirol, cabergolina, bromocriptina, rotigotina, apomorfina). Los términos de búsqueda (RA del diccionario MedDRA —*Medical Dictionary for Regulatory Activities*—) fueron cualquiera de los siguientes: trastornos del juego, hipersexualidad, compra compulsiva, conducta sexual compulsiva, juego, atracones de comida, fantasías sexuales excesivas, masturbación excesiva, cleptomanía y poriomanía. Para medir el grado de asociación de casos de TCI para cada FAD, Eudravigilance calcula la tasa proporcional de casos notificados, *proportional reporting ratios* (PRRs), una medida de desproporcionalidad similar en concepto al riesgo relativo. Entre 4.599.389 sospechas

de reacciones adversas de todo tipo registradas en Eudravigilance (en la fecha de la consulta), encontramos 2.012 casos de TCI asociados con agonistas dopaminérgicos. La mediana de edad de los pacientes fue de 57 años (rango 12-90 años; 506, edad no especificada); 58,6% hombres (6,4%, sexo no especificado). El n.º total de reacciones fue 2639* (*cada caso puede contener más de una reacción), siendo pramipexol el agonista dopaminérgico más frecuentemente implicado (n=1972), seguido por ropinirol=400), cabergolina (n=104), rotigotina (n=75), bromocriptina (n=66), y apomorfina (n=22).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron: juego patológico (n=1362), hipersexualidad (n=547), compra compulsiva (n=391) y juego (n=197). Los seis agonistas dopaminérgicos cumplían criterios de señal de seguridad, desproporción en el n.º de notificaciones, siendo la asociación más fuerte la del pramipexol (PRR=649.63; (95% CI) 604.33-698.33) y ropinirol (PRR=195.25; (95% CI) 174.35-218.65).

En conclusión, los datos existentes en Eudravigilance confirman esta señal de seguridad. Volviendo al inicio de este artículo, resultan desconocidas las razones de la infranotificación en nuestro medio de esta asociación. No obstante, y por si en parte fueran debidas a desconocimiento, hacemos un recordatorio a los médicos que prescriben agonistas dopaminérgicos, fundamentalmente en enfermedad de Parkinson, respecto a que deben monitorizar estrechamente a sus pacientes e informarles del riesgo de aparición de estas graves reacciones adversas, de consecuencias potencialmente muy destructivas para los pacientes y sus familias, así como notificar los casos identificados a la Unidad de Farmacovigilancia.

1. Kelley BJ, Duker AP, Chiu P. *Dopamine agonists and pathologic behaviors*. Parkinsons Dis. 2012;2012:603631. doi: 10.1155/2012/603631.
2. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. *Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients*. Arch Neurol. 2010;67(5):589-95

3. Hassan A, Bower JH, Kumar N, Matsumoto JY, Fealey RD, Josephs KA, Ahlskog JE. *Dopamine agonist-triggered pathological behaviors: surveillance in the PD clinic reveals high frequencies*. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(4):260-4.

ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

Señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de la Agencia Europea de Medicamentos.

La lista completa se puede consultar en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Olanzapina - Síndrome de Reacción a Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)	Se han comunicado reacciones alérgicas graves, como el Síndrome de Reacción a Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS). DRESS se manifiesta inicialmente con síntomas similares a los de la gripe, con erupción cutánea en la cara que se extiende luego a otras zonas, fiebre, hinchazón de los ganglios linfáticos, niveles elevados de enzimas hepáticas en los análisis de sangre y aumento de un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia).
Mercaptopurina, azatioprina - Trastornos linfoproliferativos	Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluyendo «azatioprina» «mercaptopurina» presentan un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos y otros tumores malignos, especialmente cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ. Este mayor riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión. Se ha notificado que la interrupción de la inmunosupresión puede conseguir una regresión parcial del trastorno linfoproliferativo.
Natalizumab - Retinitis necrotizante	Durante el periodo posterior a la comercialización, se han observado casos raros de necrosis retiniana aguda (NRA) en pacientes tratados con natalizumab. Algunos casos se han dado en pacientes con infecciones herpéticas (p. ej. meningitis y encefalitis herpéticas) del Sistema Nervioso Central (SNC). Los casos graves de NRA, que afectan a uno o a ambos ojos, pueden producir ceguera en algunos pacientes.
Sulfato ferroso - Úlceras bucales	Úlceras bucales en el contexto de una administración incorrecta, cuando los comprimidos se mastican, chupan o se dejan en la boca. Se deben tragar enteros con agua.

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.eus 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.eus/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.eus



Osakidetza

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Salud
Dirección de Farmacia

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García.

Comité Editorial: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpurua, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.

Depósito Legal BI-2154-07

ANEXO II.
Artículos en revistas

García M, Aranburu MA, Palacios-Zabalza I, Lertxundi U, **Aguirre C**. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors induced bullous pemphigoid: a case report and analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(3):368-370



Case Report

Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors induced bullous pemphigoid: a case report and analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database

M. García* PharmD, M. A. Aranburu† MD, I. Palacios-Zabalza‡ PharmD, U. Lertxundi§ PharmD and C. Aguirre*¶ PhD, MD

*Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, †Mutriku Primary Health Care, Mutriku, ‡Pharmacy Service, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, §Pharmacy Service, Araba's Mental Health Network, Vitoria-Gasteiz, and ¶Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Basque Country, Leioa, Spain

Received 1 March 2016, Accepted 8 April 2016

Keywords: adverse drug reactions, bullous pemphigoid, gliptins

SUMMARY

What is known and objective: Bullous pemphigoid has been reported in association with gliptins. We describe a case, review the literature and analyse all cases of bullous pemphigoid recorded in the European pharmacovigilance database, EudraVigilance.

Case summary: A 74-year-old woman, treated with vildagliptin/metformin for 12 months, developed bullous pemphigoid, confirmed by skin biopsy. The symptoms resolved within 7 months after vildagliptin/metformin withdrawal.

What is new and conclusion: A search in EudraVigilance showed a disproportionality for bullous pemphigoid and gliptins, except alogliptin. These findings extend the evidence associating gliptins with this potentially serious disease.

WHAT IS KNOWN AND OBJECTIVE

Bullous pemphigoid is the most common autoimmune subepidermal bullous disease affecting skin and mucosae. It mainly affects elderly people and it is characterized by pruritus with localized or generalized bullous lesions. In up to 20% of patients, however, there are no bullous lesions, and there are only excoriations, urticaria-like or highly pruritic lesions.¹ It mainly affects the trunk, lower limbs (most commonly the lower legs) and the face.

The pathogenesis of bullous pemphigoid is determined by the presence of antibodies (mainly IgG) against hemidesmosomal proteins (antigens BP180 and BP230) of basal keratinocytes. The binding of autoantibodies leads to the activation of the complement cascade, recruitment of inflammatory cells and release of proteolytic enzymes that can damage the dermoepidermal junction.²

Since the publication of the first case of bullous pemphigoid associated with salicylazosulapyridine in 1970, a wide range of drugs (spironolactone, furosemide, chloroquine, β -blockers and several antibiotics) have been associated with the disease. Recently, cases of bullous pemphigoid have been reported in association with dipeptidyl peptidase-IV (DPP4) inhibitors, also known as gliptins, drugs used to treat type 2 diabetes mellitus. We

describe here a case, review the literature and analyse all the cases of bullous pemphigoid suspected to be related to gliptins recorded in the European pharmacovigilance database, EudraVigilance.

CASE DESCRIPTION

A 74-year-old woman with obesity (body mass index: 32 kg/m²) and type 2 diabetes mellitus was under treatment with metformin. She also had arterial hypertension and cardiac arrhythmia, and was receiving long-term treatment with candesartan/hydrochlorothiazide, amiodarone, acetylsalicylic acid, amlodipine and simvastatin. In April 2012, due to poor control of her diabetes (glycated haemoglobin of 7.7%, reference range: 4–6), metformin was changed to vildagliptin/metformin 50/1000 mg bid. After 12 months, she developed pruritic bullous skin lesions on her trunk and a 2-cm erythematous plaque on her left shoulder, with peripheral blisters. There was no evidence of mucosal involvement. Blood test results were normal, except for a glucose level of 132 mg/dL (reference range 80–110) and haematocrit of 36.3% (reference range 37–47%). Immunological tests were negative for anti-BP180 antibodies (0.21 RU/mL, reference range >1) and for antinuclear and anticutaneous basement membrane antibodies. A skin biopsy of the trunk revealed a bullous lesion under the epidermis, involving the upper dermis with acute inflammation and significant presence of eosinophils. There were foci of acantholysis with hyper- and parakeratosis. Direct immunofluorescence confirmed the diagnosis of bullous pemphigoid, showing deposits of C3 in the epidermal basement membrane zone (at the dermoepidermal junction) under the blister. The patient was treated with oral prednisone for 3 weeks and improved, but two small plaques with vesicles and blisters remained on her back, and hence the vildagliptin/metformin combination was continued. Finally, 15 months after the diagnosis, vildagliptin/metformin was discontinued and replaced by dapagliflozin. In subsequent check-ups, the patient had few lesions, and these were well controlled using topical clobetasol. By February 2015, the patient was asymptomatic.

The case was reported to the Pharmacovigilance Unit of the Basque Country, where an objective causality assessment using the modified Karch-Lasagna probability scale (the official method of the Spanish Pharmacovigilance System) suggested that the bullous pemphigoid was probably related to vildagliptin.

Recently, some cases of bullous pemphigoid have been reported in people with diabetes on gliptins.^{3,4} A literature review (Medline

Correspondence: M. García, Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Barrio Labeaga 46A, 48960 Galdakao, Bizkaia, Spain. Tel.: +34 944007070; fax: +34 944007103; e-mail: farmacovigilancia@osakidetza.eus

Table 1. General characteristics of cases of bullous pemphigoid associated with gliptins in EudraVigilance

Gliptins	Cases <i>n</i>	Sex (M/F/NS)	Age (years), mean ± SD	Combined with metformin	Latency (months), mean ± SD	Outcome	Considered serious by EU criteria
Vildagliptin	113	58% M (66/113) 40% F (45/113) 2% NS (2/113)	75.8 ± 8.5 NS in 12 cases	66 cases	14 ± 12 NS in 56 cases	Recovered 39% (44/113) Recovering 27% (30/113) Not recovered 13% (15/113) Recovered with sequelae 3% (3/113) Unknown 19% (21/113)	All cases
Sitagliptin	40	65% M (26/40) 35% F (14/40)	74 ± 9.8 NS in 7 cases	14 cases	8.1 ± 9.6 NS in 15 cases	Recovered 35% (14/40) Recovering 27.5% (11/40) Not recovered 10% (4/40) Recovered with sequelae 15% (6/40) Unknown 10% (4/40) Fatal 2.5% (1/40)	36 cases
Linagliptin	13	46% M (6/13) 15% F (2/13) 38% NS (5/13)	80 ± 4.6 NS in 6 cases	–	6.4 ± 5.5 NS in 7 cases	Recovered 46.2% (6/13) Not recovered 46.2% (6/13) Recovering 7.7% (1/13)	All cases
Saxagliptin	3	33% M (1/3) 33% F (1/3) 33% NS (1/3)	90 (1 case) NS in 2 cases	–	6 (1 case) NS in 2 cases	Recovering 33% (1/3) Not recovered 33% (1/3) Unknown 33% (1/3)	All cases
Alogliptin	1	M	72	–	19	Recovering	All cases

NS, Not specified.

Table 2. Annual number of cases of bullous pemphigoid reported by country in EudraVigilance

Country	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
Argentina				1				
Australia						1		
Brazil	1			1		2		2
France		1	2	4	13	29	30	1
Germany		1		3	3	3	1	
Greece			1	5		6	6	7
Ireland					1			
Israel								1
Italy						1		
Japan					4	3	11	7
Lebanon							1	
Mexico							1	
the Netherlands						1		
Philippines					1			
Portugal						1		
Spain		1					3	
Turkey							1	1
United States	3		1		1	1	1	

*Until 24 March 2015.

1966–January 2016 and Embase 1980–January 2016) found ten cases related to vildagliptin and four to sitagliptin. In 12 of these cases, gliptins were combined with metformin, and in all cases, the disease appeared between 2 and 37 months after starting treatment. Patients improved after gliptin discontinuation and treatment with glucocorticosteroids.

In EudraVigilance, we searched for all suspected cases of bullous pemphigoid ('pemphigoid' now being the preferred term,

Table 3. The proportional reporting ratios (PRRs) for dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bullous pemphigoid in EudraVigilance

Gliptins	PRR (95% CI)
Vildagliptin	85.98 (70.98–104.15)
Sitagliptin	4.55 (3.32–6.24)
Saxagliptin	8.36 (3.14–22.28)
Linagliptin	24.32 (14.11–41.92)

included in MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 17.1) up to 24 March 2015, associated with vildagliptin, sitagliptin, linagliptin, saxagliptin or alogliptin. A total of 113 individual reported cases were identified for vildagliptin, 40 for sitagliptin, 13 for linagliptin, three for saxagliptin and one for alogliptin. The characteristics of these cases are summarized in Table 1, and the annual number of cases of bullous pemphigoid is reported by country in Table 2. For saxagliptin and alogliptin, analysis is difficult given the small number of cases and limited data. Considering the others, the reaction tends to be more common in men (58%, 65% and 46% of vildagliptin-, sitagliptin- and linagliptin-related cases, respectively) and elderly people (mean ages of 75.8 ± 8.5, 74 ± 9.8 and 80 ± 4.6 years in vildagliptin-, sitagliptin- and linagliptin-related cases, respectively). Patients were also being treated with metformin in 58.4% of vildagliptin- and 35% of sitagliptin-related cases. Across the various types of gliptins, the mean latency period until the appearance of bullous pemphigoid was 6–19 months. At the time of the report, patients had recovered or were recovering in 65.5% and 62.5% of vildagliptin- and sitagliptin-related cases, respectively, and 46.2% of cases related to linagliptin. All except for four sitagliptin-related cases were classified as serious

according to EU criteria. Notably, in most of the cases listed in EudraVigilance and published elsewhere, patients were also being treated with metformin, as in our case. However, there is no reference in the literature to cases of bullous pemphigoid associated with metformin treatment, despite this drug having been on the market for many years.

Proportional reporting ratios (PRRs) were calculated with a 95% confidence intervals (CIs), as a measure of disproportionality (Table 3). To generate a safety signal, the lower bound of the 95% CI of the PRR is required to be ≥ 1 and the number of individual cases to be ≥ 3 . In EudraVigilance, all the gliptins, except alogliptin, met these criteria, suggesting that the number of cases is disproportionate, that is, that this adverse event (bullous pemphigoid) is reported relatively more frequently in association with gliptins than with other medicinal products. The association was strongest for vildagliptin, $n = 113$; PRR (95% CI) = 85.98 (70.98–104.15). Nevertheless, it is important to recall that this disproportionality should only be considered exploratory in the context of signal detection, as it does not allow quantification of the true risk.

Literature is devoid of evidence for patients with type 2 diabetes being susceptible to developing BP or capable of producing autoantibodies against BP antigens.⁵ The exact mechanism whereby gliptins induce bullous pemphigoid has not been clearly

defined. It may be that gliptins are capable of modifying or altering the immune response of genetically predisposed patients. In the skin, many types of cells (including keratinocytes) express DPP4. The inhibition of DPP4 by gliptins may cause the activation of eosinophils by a CCL11/eotaxin-mediated mechanism. The activation of eosinophils and lymphocyte infiltration substantially contributes to the appearance of blisters and tissue damage in bullous pemphigoid. On the other hand, gliptins may alter the antigenic properties of the epidermal basement membrane. The effects of gliptins on the BP180 antigen are unknown. However, the antifibrotic potential of gliptins in the skin suggests that DPP4 may play a role in the metabolism of collagen.⁶

WHAT IS NEW AND CONCLUSION

Our findings showed high disproportionality for bullous pemphigoid in patients treated with gliptins, except alogliptin, which supports and extends the evidence suggesting that these drugs are associated with this potentially serious disease.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF *et al.* Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol*, 2015;172:867–877.
2. Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V, Wolf R Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. *Clin Dermatol*, 2013;31:391–399.
3. Attaway A, Mersfelder TL, Vaishnav S, Baker JK. Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. A case report and review of literature. *J Dermatol Case Rep*, 2014;8:24–28.
4. Béné J, Jacobsoone A, Coupe P *et al.* Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: a report of three cases. *Fundam Clin Pharmacol*, 2015;29:112–114.
5. Pasmatzis E, Monastirli A, Habeos J, Georgiou S, Tsambaos D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors cause bullous pemphigoid in diabetic patients: report of two cases. *Diabetes Care*, 2011;34:e133.
6. Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G, Tsartarakis A, Bassukas ID. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26:249–253.

Aguirre C, García M. [Causality assessment in reports on adverse drug reactions. Algorithm of Spanish pharmacovigilance system].
Med Clin (Barc). 2016 ;147(10):461-464.



Artículo especial

Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia



Causality assessment in reports on adverse drug reactions. Algorithm of Spanish pharmacovigilance system

Carmelo Aguirre^{a,b,*} y Montserrat García^a^a Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, Hospital Galdakao-Usansolo, Osakidetza, Galdakao, España^b Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco, Galdakao, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de abril de 2016

Aceptado el 7 de junio de 2016

On-line el 20 de julio de 2016

Introducción

Cuando el clínico busca un diagnóstico que traduzca los síntomas y signos que presenta un paciente, y descarta las interpretaciones más habituales, en ocasiones llega a la sospecha de que lo que observa pudiera estar relacionado con alguno o algunos de los medicamentos que toma el paciente. El análisis del papel del medicamento como causante de un efecto adverso constituye la denominada imputabilidad. En términos estadísticos, medicamento y efecto adverso pueden considerarse como 2 variables asociadas, lo que no implica que la primera (el medicamento) sea siempre causa de la segunda (la reacción adversa). Para que una asociación entre 2 variables implique una relación de causalidad Bradford Hill¹ definió 9 criterios a examinar:

- fuerza de asociación,
- consistencia de los resultados,
- especificidad del efecto,
- secuencia temporal,
- gradiente biológico,
- plausibilidad biológica,
- coherencia,

- experimentación y
- razonamiento por analogía

La concreción en farmacovigilancia de estos criterios (por otra parte aplicables a cualquier asociación entre variables) se realiza habitualmente mediante un algoritmo.

Un algoritmo es según la Real Academia Española de la Lengua un conjunto ordenado y finito de operaciones que permite hallar la solución de un problema. Los algoritmos se aplican profusamente en la medicina, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, en general de forma disyuntiva hasta conducir al diagnóstico o tratamiento más adecuado en cada situación. Su aplicación en la evaluación de una asociación medicamento-reacción adversa busca calificar en términos farmacoepidemiológicos la fuerza de asociación entre ambos elementos, cara a obtener una probabilidad final que resuma dicha evaluación.

Volviendo al punto de partida, a veces el clínico incluso juzga el caso como relevante para comunicarlo a la comunidad científica, mediante su publicación en una revista. En tal caso, es común que el editor le pida que categorice la relación de causalidad entre el medicamento y la reacción adversa, mediante la aplicación de un algoritmo. Si la revista es del ámbito anglosajón el referente es el algoritmo de Naranjo², y si es del ámbito francófono el algoritmo de Bégaud^{3,4}. Sin embargo, en el ámbito hispanohablante se carece de una referencia, publicada en una revista de difusión universal, del algoritmo utilizado por el Sistema Español de Farmacovigilancia, el cual es una modificación del publicado por Karch

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carmelo.aguirregomez@osakidetza.eus (C. Aguirre).

y Lasagna⁵, que pueda ser aplicado a la discusión de los casos de reacción adversa a un medicamento publicados en las revistas biomédicas del ámbito hispanohablante. Este artículo tiene como objetivo llenar dicho vacío aportando una descripción sencilla del algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia, acompañada de ejemplos prácticos, que hagan fácil su aplicación.

Descripción del algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia

El algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia consta de 7 preguntas o criterios, que el clínico o el evaluador se plantea ante una pareja medicamento-efecto adverso:

1. Secuencia temporal. Cronología entre el comienzo del tratamiento con el/los medicamento/s sospechoso/s y la aparición de los efectos adversos. Se analiza la compatibilidad de dicha secuencia con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico del efecto adverso.
2. Conocimiento previo, bibliografía. Efecto adverso conocido o no en la literatura de referencia. Tienen la condición de referencia la ficha técnica del medicamento, libros de referencia (Martindale: The extra Pharmacopoeia y Meyler's Side Effects of Drugs) y/o bases de datos (Micromedex, Medline, Embase etc.).
3. Efecto de la retirada. Evolución del efecto adverso tras la retirada del medicamento sospechoso.
4. Reexposición. Efecto de la readministración del medicamento sospechoso.
5. Causas alternativas. Existencia de una causa alternativa, una explicación no medicamentosa a los efectos observados.
6. Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad (p. ej. insuficiencia renal y sobredosis relativa de un medicamento con eliminación predominante renal; una especificidad farmacogenética como el HLA-B*5701 e hipersensibilidad a abacavir o alcoholismo crónico y toxicidad hepática por paracetamol, etc.).
7. Exploraciones complementarias. Niveles de medicamento en un fluido biológico, biopsia, exploraciones radiológicas positivas, pruebas específicas cutáneas positivas, etc.

Cada una de las 5 primeras preguntas (1 a la 5) puede tener diversas respuestas (4 a 8) (fig. 1), a cada una de las cuales le corresponde una puntuación (de -3 a +3). La diversidad en la elección de la respuesta puede originar divergencias entre diferentes evaluadores, por lo que, al menos en cada centro de farmacovigilancia, la aplicación del algoritmo se hace por consenso entre los evaluadores.

Cada una de las 2 últimas preguntas (6 y 7) solo admite como respuesta un Sí o un No (S o N) con una puntuación asignada (Sí, +1) (No, 0) (fig. 1).

Dos ejemplos mostrarán mejor la aplicación del algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Caso 1. Un hombre de 46 años acudió al servicio de urgencias con una historia de 5 días con fiebre, cefalea, astenia y dolor muscular. En sus antecedentes médicos figuraba hipertensión arterial en tratamiento con enalapril, y no constaban antecedentes de consumo de alcohol. Se diagnosticó como neumonía extrahospitalaria y comenzó tratamiento con levofloxacino 500 mg vía oral diario durante 10 días. Dos días después de acabar el levofloxacino, el paciente presentó coluria. Los exámenes de laboratorio revelaron: aspartato aminotransferasa 412 UI/l, alanina aminotransferasa 2.055 UI/l, γ -glutamilttransferasa 434 UI/l, fosfatasa alcalina 129 UI/l, bilirrubina total 2,3 mg/dl. Los análisis serológicos de virus de hepatitis A, B, C, citomegalovirus y Epstein Barr fueron todos ellos negativos. La ecografía abdominal fue normal. El paciente mejoró gradualmente y los exámenes

de laboratorio volvieron a la normalidad a los 30 días: aspartato aminotransferasa 60 UI/l, alanina aminotransferasa 56 UI/l, γ -glutamilttransferasa 83 UI/l, fosfatasa alcalina 60 UI/l, bilirrubina total 0,7 mg/dl. Los resultados de los test de función hepática en el servicio de urgencias, antes de levofloxacino, fueron normales.

En este ejemplo tenemos un caso de hepatitis que se sospecha asociada a levofloxacino. El primer criterio es el tiempo entre la administración del medicamento y el efecto adverso. Si el plazo es compatible, la respuesta a este criterio es la primera respuesta y anotaremos la cifra 1. El segundo criterio es la bibliografía. La hepatitis está descrita en el apartado reacciones adversas de la ficha técnica de las especialidades farmacéuticas que contienen levofloxacino, y asignamos la primera respuesta (conocida en la literatura), y anotamos la cifra 1. El tercer criterio es la evolución del efecto adverso tras la retirada del fármaco. Si la hepatitis ha evolucionado favorablemente después de la retirada del levofloxacino, con recuperación del paciente, elegiremos la primera respuesta (mejora al retirar) y anotaremos la cifra 1. El cuarto criterio es la reexposición al medicamento considerado sospechoso. Si no se ha hecho, y en este caso por razones éticas nadie reexpondría a un paciente a un medicamento que considera le ha producido hepatitis, tomaremos la tercera respuesta (no hay reexposición) y anotaremos la cifra 3. El quinto criterio es la existencia de una explicación alternativa al medicamento. Si se considera que las exploraciones realizadas han descartado suficientemente las etiologías más habituales de la hepatitis (infecciosas, obstructivas por colestiasis, etc.) elegiremos la cuarta respuesta (no hay explicación alternativa), y anotaremos el número 4.

Además, la repuesta al sexto criterio (factores contribuyentes) es No, porque en los antecedentes médicos de este paciente no hay insuficiencia renal o especificidad farmacogenética en el levofloxacino que favorezca una relación causal. En respuesta al séptimo criterio (exploraciones complementarias) seleccionamos No, porque no hay biopsia u otras exploraciones específicas.

De esta forma obtenemos un «número de matrícula», en nuestro ejemplo 1 1 1 3 4 NN. Para conseguir la puntuación de imputabilidad es suficiente establecer la correspondencia entre cada respuesta y la puntuación asignada a la misma. La puntuación final se calcula sumando las 7 puntuaciones, en nuestro ejemplo 2+2+2+0+1+0+0=7.

La puntuación final clasifica la relación causal en 5 categorías: <0 no relacionada, 1-3 condicional, 4-5 posible, 6-7 probable y 8 definida. Por tanto, en nuestro caso la fuerza de asociación hepatitis-levofloxacino resulta «probable». La imputabilidad se aplica en España a cada uno de los medicamentos considerados sospechosos.

Un segundo ejemplo ilustrará sobre algunas de las limitaciones del uso de algoritmos en la evaluación de la causalidad medicamento-reacción.

Caso 2. Un hombre de 62 años recibió un contraste yodado para realizar una TAC; minutos después, mientras estaba aún en la sala de radiología, el paciente presentó súbitamente pérdida de conciencia con hipotensión arterial, taquipnea y parada cardiorrespiratoria. A pesar del tratamiento y de las medidas de reanimación, el paciente muere. Su familia rechaza la realización de una necropsia. En los antecedentes médicos del paciente no había registros de reacciones adversas previas a contrastes yodados.

Cuando aplicamos el algoritmo de causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia a este caso nos encontramos que la secuencia temporal contraste yodado-shock es compatible, luego elegimos la respuesta 1, el efecto adverso es conocido en la ficha técnica de los contrastes radiológicos, nuevamente elegimos la respuesta 1; sin embargo, puesto que el paciente fallece, en cuanto a la evolución del efecto adverso tras la retirada del medicamento, solo

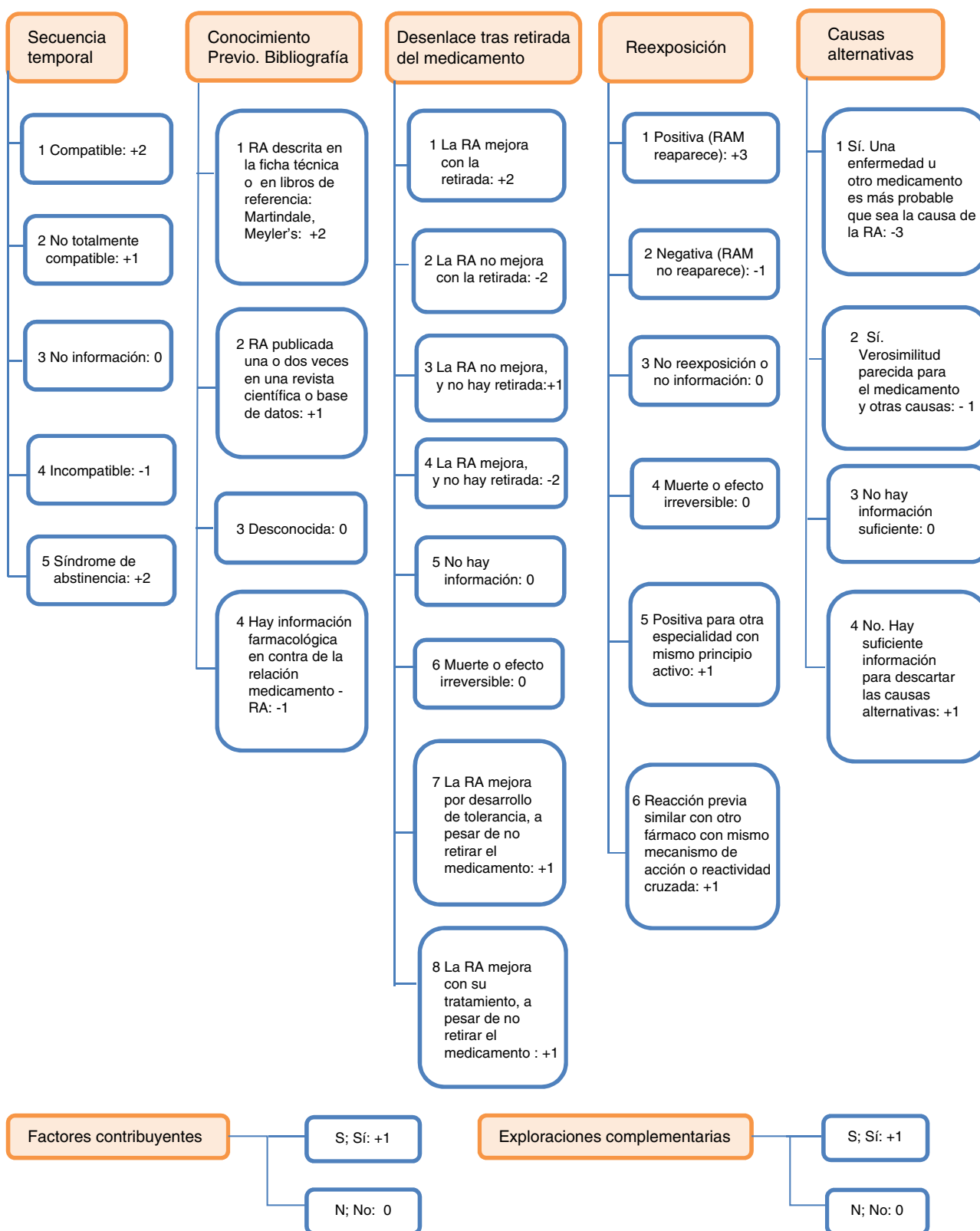


Figura 1. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. RA: reacción adversa.

podemos elegir la respuesta 6. De igual forma, el desenlace mortal condiciona que la respuesta que debemos elegir a la pregunta reexposición ha de ser la 4. Con respecto al quinto criterio, explicación causal alternativa, podemos elegir la respuesta 4. Finalmente, la respuesta al sexto criterio (factores contribuyentes) y séptimo

(exploraciones complementarias) es No, en ambos criterios, ya que en los antecedentes médicos del paciente no hay enfermedades que contribuyan a favorecer la reacción adversa a contraste iodado o necropsia. Tendremos así una matrícula 1 1 6 4 4 N N, cuya puntuación asignada es 2+2+0+0+1+0+0=5, que califica la fuerza

de asociación shock-contraste yodado únicamente como «posible». Es decir, una asociación que en términos clínicos parece indudable, paradójicamente el algoritmo la considera con una fuerza de asociación menor que en el primer ejemplo.

Discusión

Aunque el uso de sistemas de causalidad estandarizados (algoritmos) disminuye las variaciones en el análisis de la imputabilidad, continúan siendo posibles diferentes grados de variabilidad entre observadores y la aplicación de diferentes algoritmos a una pareja medicamento-reacción puede dar como resultado diferentes categorías de asociación⁶⁻⁸. Por otra parte, una disminución en la variación entre observadores no significa necesariamente que el juicio de causalidad es más adecuado, ya que puede reflejar, por ejemplo, que diversos observadores han tenido el mismo error. Un estudio realizado en España sobre 50 notificaciones, que fueron reevaluadas por diferentes observadores de otros centros de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia, diferentes del centro receptor primario, encontró un bajo grado de concordancia entre los mismos⁹. El poder del sistema para discriminar entre categorías próximas tales como «posible» y «probable» es limitado. Por otra parte, la gran variedad de reacciones adversas dificulta la implantación de un único sistema de evaluación adecuado para todas ellas. Consecuentemente, algunos autores han elaborado algoritmos específicos adaptados a trastornos bien definidos, que se sabe que pueden ser originados por fármacos. Este problema explica, por una parte, la profusión de algoritmos propuestos¹⁰⁻¹⁵ y por otra, la aparición de algoritmos específicos para reacciones específicas. Así, existen métodos de imputabilidad para daño hepático¹⁶, y daño hematológico¹⁷, entre otros. Otra de las limitaciones del uso de algoritmos es su menor utilidad en los casos de desenlace mortal, como se ha ejemplificado en el caso 2.

Los algoritmos son útiles para evaluar la causalidad de las reacciones adversas a medicamentos porque clasifican la probabilidad de la relación de una manera semicuantitativa, califican de forma individual el caso comunicado, disminuyen la discrepancia entre observadores y son útiles en la educación acerca de la evaluación de la causalidad, mejorando la base científica de la evaluación de cada caso. Sin embargo, los algoritmos no pueden proveer una medida cuantitativa precisa de la probabilidad de relación, ni pueden probar o refutar la causalidad o cuantificar la contribución de un medicamento al desarrollo de una reacción adversa^{14,18-20}.

Con todo, a pesar de las indudables limitaciones del uso de algoritmos en la evaluación de la relación de causalidad medicamento-reacción, pensamos que el conocimiento y aplicación del algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia puede ayudar al clínico en su evaluación de cada caso y para atender a los requerimientos editoriales cuando se publican casos relevantes en la literatura biomédica hispanohablante.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Laporte JR. La observación clínica y el razonamiento causal. En: Principios básicos de investigación clínica. 2.^a ed. Comunicación en Ciencias de la Salud División de Biomedical Systems Group. Barcelona 2001; pp. 9-25.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.
- Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Therapie.* 1985;40:111-4.
- Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Cercle de réflexion sur l'imputabilité (CRI). Updating the French method for the causality assessment of adverse drug reactions. *Therapie.* 2013;68:69-76. doi: 10.2515/therapie/2013016.
- Karch FE, Lasagna L. Towards the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;21:247-54.
- Sanz EJ, Artiles R, Boada J. [Comparison of 6 decision algorithms used in the diagnosis of causality in adverse drug reactions]. *Therapie.* 1987;42:51-5.
- Théophile H, André M, Miremont-Salamé G, Arimone Y, Bégaud B. Comparison of three methods (an updated logistic probabilistic method, the Naranjo and Liverpool algorithms) for the evaluation of routine pharmacovigilance case reports using consensual expert judgement as reference. *Drug Saf.* 2013;36:1033-44. <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-013-0083-1>
- Kyonen M, Folate I, Lagos X, Vargas S. Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). 2003-2009. *Rev Med Chile.* 2015;143:880-6. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000700009>
- Delgadillo J. Estudio de la concordancia intercentros en la aplicación del algoritmo de causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia (tesis doctoral). Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, 1996. Abstract disponible en: <https://www.educacion.es/teseo/mostrarRef.do?ref=167163>.
- Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA.* 1979;242:623-31.
- Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: Comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel, according to different levels of imputability. *J Clin Pharm Ther.* 2003;28:137-43.
- Jones JK. Adverse drug reactions in the community health setting: Approaches to recognizing, counseling, and reporting. *Fam Community Health.* 1982;5:58-67.
- Mashford ML. The Australian method of drug-event assessment. *Special workshop—Regulatory. Drug Inf J.* 1984;18:271-3.
- WHO-UMC causality assessment system [último acceso 14 Mar 2016]. Disponible en: who-umc.org/Graphics/24734.pdf.
- Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions. A systematic review. *Drug Saf.* 2008;31:21-37.
- Maria V, Victorino R. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997;26:664-9.
- International Society of Blood Transfusion. Proposed standard definitions for surveillance of non infectious adverse transfusion reactions [último acceso 14 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ihn-org.com/wp-content/uploads/2011/06/ISBT-definitions-for-non-infectious-transfusion-reactions.pdf>.
- Doherty MJ. Algorithms for assessing the probability of an adverse drug reaction. *Respir Med CME.* 2009;2:63-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmedc.2009.01.004>
- Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1997;17:374-89.
- Meyboom RH. Causality assessment revisited. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1998;7 Suppl 1:S63-5.

Figueiras A, Estany-Gestal A, **Aguirre C**, Ruiz B, Vidal X, Carvajal A, Salado I, Salgado-Barreira A, Rodella L, Moretti U, Ibáñez L; EMPHOGEN group. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(2):66-73.

CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study

Adolfo Figueiras^{a,b}, Ana Estany-Gestal^a, Carmelo Aguirre^c, Borja Ruiz^d, Xavier Vidal^e, Alfonso Carvajal^f, Inés Salado^f, Angel Salgado-Barreira^b, Luca Rodella^g, Ugo Moretti^h and Luisa Ibáñez^e; on behalf of the EMPHOGEN group

Objective The aim of this study was to assess whether the CYP2C9*2 and/or *3 variants might modify the risk for NSAID-related upper gastrointestinal bleeding (UGIB) in NSAID users.

Patients and methods We conducted a multicenter, case-control study in which cases were patients aged more than 18 years with a diagnosis of UGIB, and controls were matched (1 : 3) by sex, age, date of admission, and hospital. Exposure was defined as the mean number of defined daily doses (DDDs) of NSAIDs metabolized by CYP2C9 in the week preceding the index date. Three DDD categories were defined (0, ≤ 0.5, and > 0.5). Exposure was constructed taking both NSAID use and CYP2C9 polymorphisms into account. Patients of non-European origin were excluded from the analysis.

Results A total of 577 cases and 1343 controls were finally included in the analysis: 103 cases and 89 controls consumed NSAIDs metabolized by CYP2C9, and 88 cases and 177 controls were CYP2C9*3 carriers. The adjusted odds ratios (aORs) of UGIB associated with the CYP2C9*2 and wild-type alleles proved to be similar [OR = 8.79 (4.50–17.17) and 10.15 (2.92–35.35), respectively] and lower than those of the CYP2C9*3 allele [aOR = 18.07 (6.34–51.53)] for consumers taking more than 0.5 DDDs of NSAIDs metabolized by CYP2C9. Grouping genotypes into

carriers and noncarriers of the CYP2C9*3 variant resulted in aORs of 16.92 (4.96–57.59) for carriers and 9.72 (4.55–20.76) for noncarriers, where DDDs were greater than 0.5.

Conclusion The presence of the CYP2C9*3 variant increases the risk for UGIB associated with NSAID for DDDs greater than 0.5. The presence of the CYP2C9*2 allele shows no such effect. *Pharmacogenetics and Genomics* 26:66–73 Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Pharmacogenetics and Genomics 2016, 26:66–73

Keywords: CYP2C9*2, CYP2C9*3, gastrointestinal hemorrhage, NSAID

^aDepartment of Preventive Medicine and Public Health, Santiago de Compostela University, Santiago de Compostela, ^bBiomedical Research Network Consortium of Epidemiology and Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública – CIBERESP), ^cBasque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, ^dDepartment of Pharmacology, Basque Country University School of Medicine, Leioa, Basque Country, ^eDepartment of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Autonomous University, Catalan Institute of Pharmacology, Clinical Pharmacology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, ^fPharmacoepidemiology Institute, University of Valladolid, Valladolid, Spain, ^gService of Digestive Endoscopy and ^hClinical Pharmacology Unit, Verona University Hospital, Verona, Italy

Correspondence to Adolfo Figueiras, PhD, Department of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine, University of Santiago de Compostela/San Francisco s/n., 15 786 Santiago de Compostela, A Coruña, Spain
Tel: +34 981 95 11 92; fax: +34 881 81 24 33; e-mail: adolfo.figueiras@usc.es

Received 11 July 2015 Accepted 12 October 2015

Introduction

Upper gastrointestinal bleeding (UGIB) related to NSAIDs is one of the most frequent and severe adverse drug reactions (ADRs) [1–4]. This ADR has been observed to have a very important idiosyncratic component, which might be associated with some variants of the gene that codes for enzyme CYP2C9 (the main metabolizer of NSAIDs) [5–7]. This gene has two variants that have functional consequences on enzyme activity and are quite specific in populations of European origin, with estimated prevalences of around 14% for CYP2C9*2 and 8% for CYP2C9*3 [8–10]. These variants – and

CYP2C9*3 in particular – can decrease the metabolism of many NSAIDs [11,12]. Accordingly, carriers of these variants could suffer a relative overdose, which would increase their risk for UGIB, given the latter's dose-dependent nature [4,8]. Furthermore, the cost of determining these single-nucleotide polymorphisms (SNPs) has been greatly reduced, which would ease their clinical use for the purposes of preventing this ADR.

To date, six different studies have assessed the role of the CYP2C9*2 and CYP2C9*3 variants in the risk for NSAID-related UGIB [13–18] but their results have been inconsistent [19]. Accordingly, this paper reports the first full case-control study conducted with the aim of ascertaining whether the presence of the CYP2C9*2 and/or *3 variants might modify the risk for NSAID-related UGIB, depending on the NSAID dosage consumed.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially.

Patients and methods

Study settings and design

An incident case-control study was implemented at hospitals in four cities in northern Spain (Santiago de Compostela, Valladolid, Galdakao, and Barcelona) and one in northern Italy (Verona). Patients were recruited from January 2004 through November 2007. Informed consent was obtained from all eligible patients, and the study was approved by the ethics committee of each participant hospital.

Definition of cases and controls

Cases were defined as any person over 18 years of age who met one of two conditions: (i) admitted to hospital with a primary diagnosis of UGIB (hematemesis, vomitus of red blood or 'coffee-grounds' material; melena; and/or hematochezia) and shown by endoscopy to present with acute lesions of the gastric mucosa or erosive duodenitis; or (ii) having no clinical symptomatology of UGIB but having undergone an endoscopy within 48 h of admission in which signs of recent bleeding were evident.

Controls were recruited from the same hospitals as cases. Both in Spain and Italy, hospitals have a defined geographical area of influence, and thus individuals living in a particular area are allocated to a specific hospital. As geographical origin may be associated with the likelihood not only of exposure but even of the prevalence of the polymorphisms studied, recruiting cases and controls from the same source population prevents possible selection biases [20]. Three controls were selected for each case and matched by hospital, sex, age (± 5 years), and date of admission (± 3 months). To prevent the selection of controls from being associated with overestimation of exposure to NSAIDs, controls were recruited from among patients in the preoperative unit who were about to undergo minor surgery for nonpainful clinical processes unassociated with NSAID use (e.g. cataracts, prostate adenoma, septoplasty, or lipoma removal).

The main exclusion criterion for cases and controls was history of cancer, coagulopathy, Mallory-Weiss syndrome, or esophageal varices (Fig. 1). Individuals who were not resident in the study area or had no reliable interview data were also excluded. All exclusion criteria considered are set out more fully in Fig. 1.

Clinical data collection

A comprehensive interview was conducted with both cases and controls by trained health personnel, using a questionnaire purpose-designed to collect sociodemographic information on patients, their personal clinical history, toxic habits, grounds for admission, underlying symptomatology (cases only), reason for the surgery for which they had been scheduled (controls only), previous episodes of gastric diseases, and exposure to drugs.

Four complementary strategies were pursued to obtain the most complete pharmacologic anamnesis possible:

(i) participants were asked direct questions, including about daily dose and indication, about any drugs (as well as over-the-counter ones) that they had taken during the preceding 2 months; (ii) they were also asked about frequent symptoms for which NSAIDs are indicated, and the treatments used to mitigate such symptoms; (iii) for ease of recall, participants were shown prompt cards of the most popular NSAIDs in each of the study areas; and (iv) when a participant failed to remember any of the data requested, either the interview was repeated at a later date or, if the patient had been discharged, he/she was contacted by telephone.

We defined the index date on the basis of patients' clinical history but blind to their drug use: for cases, this was the date of appearance of hematemesis, coffee-ground vomitus, melena, or bloody stools (with hemorrhoids being ruled out); and for controls the index date was deemed to be the date of interview. In line with other studies that have analyzed the relationship between exposure to NSAIDs and risk for UGIB [21,22], we considered a 7-day etiologic window dating from the index date.

Helicobacter pylori determination

Presence of anti-*H. pylori* IgG antibodies was determined in the plasma of participants using a commercial ELISA kit [23]. The serologic techniques used for *H. pylori* determination are not affected by the presence of UGIB or use of proton pump inhibitors (PPIs) [24]. To avoid false positives due to old infections, we asked patients whether they had received treatment for *H. pylori* infection.

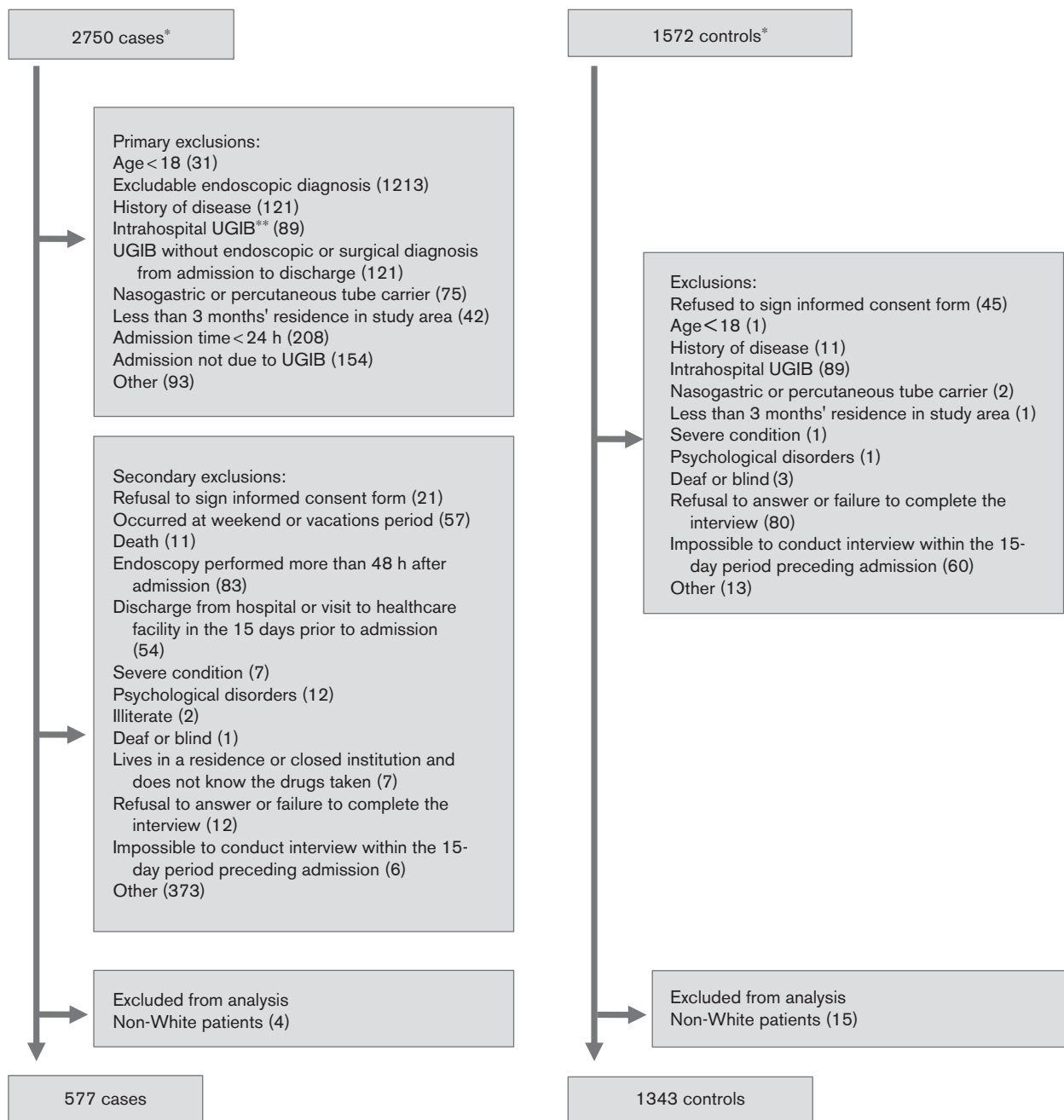
Single-nucleotide polymorphism genotyping

Two different methods were used for genotyping participants' *CYP2C9**2 and *CYP2C9**3 variants: SNaPshot technology and TaqMan Drug Metabolism Genotyping Assays (Foster City, California, USA). Concordance between the two methods was 100% [8]. All determinations were masked as regards patients' case or control status and exposure to NSAIDs.

Definition of variables

An NSAID consumer was defined as any person shown by pharmacologic anamnesis to have consumed some medication belonging to this therapeutic group in the week preceding the index date. Because of the low prevalence of exposure to every single NSAID, it was not possible to detect the interaction between each NSAID and the *CYP2C9* polymorphisms studied. Hence, to obtain sufficient statistical power, the NSAIDs had to be grouped. To this end, all NSAIDs that relied on the above enzyme for at least 50% of their biotransformation were considered: according to the literature, these were celecoxib, diclofenac, ibuprofen, naproxen, aceclofenac, indomethacin, lornoxicam, and piroxicam [9]. Finally, to

Fig. 1



Flow of participants through the study. Each patient may have been excluded for more than one criterion. UGIB, upper gastrointestinal bleeding. *Subjects may have been excluded on the basis of more than one criterion. **It was considered upper gastrointestinal bleeding from 48 hours before hospitalization.

perform an analysis of the NSAID dose effect, we calculated the defined daily dose (DDD) and, as the amount of no specific NSAID is comparable to that of another, the DDD was then taken as reference. The DDD is the average adult maintenance dose used for the main indication [25], and, in view of the fact that the main indication for the use of NSAIDs is the same, we used the proportion of any given participant's DDDs that

corresponded to NSAIDs metabolized by CYP2C9 as an approximation of his/her level of exposure. Thus, the dose-response effect was evaluated using three categories: (i) NSAID nonusers; (ii) NSAID users of 0.5 DDD or less; and (iii) NSAID users of over 0.5 DDD. Acetylsalicylic acid was deemed to be an antiplatelet agent when pharmacologic anamnesis showed that a patient had taken it for a heart complaint.

The main drugs that might be related to gastrointestinal events were also taken into account – that is, PPIs, antiplatelet agents, and oral anticoagulants. For alcohol, caffeine, and tobacco use, mean daily consumption over the 2 months preceding the interview date was calculated.

Statistical analysis

Possible bias in the selection of controls was evaluated by reference assessment of the Hardy–Weinberg equilibrium in both variants [26–29], using the SNPAssoc Library of the R package (v2.12.2) [30]. Deviation from the Hardy–Weinberg equilibrium in the control group indicates the probability of genotyping errors, and selection or other bias [31]. To eliminate the risk of stratification bias, all non-White patients (i.e. of non-European origin) were excluded from the analysis.

To assess the risk for bleeding, adjusted odds ratios (aORs) and their 95% confidence intervals (CIs) were estimated by generalized linear mixed models for dependent binomial-type variables (case or control) [32,33]. The analysis was performed with this method instead of the typical logistic regression because of the nature of the design (a multicenter, matched case–control study). To establish the effect on individuals, it was thus necessary to consider three types of strata: level 1, patients; level 2, cases and matched controls; and level 3, hospitals.

To construct the models, we first performed a bivariate analysis, and then selected all independent variables having a *P*-value lower than 0.2 for multivariate analysis. Second, the variables so selected were then studied in a multivariate analysis. The variables with the highest level of statistical significance were successively eliminated, provided that the coefficients of the principal variables of exposure changed by no more than 10% [34] and improved the Schwartz's Bayesian Information Criterion [35], until the most appropriate model had been obtained. The reference category considered in interactions between DDDs of NSAIDs and genotype or allele was absence of exposure to NSAIDs and wild-type genotype or wild-type allele [36]. The lmer function was used for estimation of the models: it is implemented in the lme4 library of the R package (v2.12.2) [33].

We also calculated the additive interaction [*S* (95% CI)] as the rate between the combined effects of genetic variants and NSAIDs, and the sum of these effects considered separately. *S* has been shown to be the most reliable measure of additive interaction when adjusting for confounding [37].

Results

Of the 4325 patients who were interviewed, 577 cases and 1343 controls were finally included in the analysis

Table 1 Description of cases and controls^a

	N (%)		<i>P</i> -value ^b
	Cases (n = 577)	Controls (n = 1343)	
Demographic variables			
Sex (men)	426 (73.8)	940 (70.0)	0.077
Age [mean (SD)]	62.77 (16.856)	63.45 (15.585)	0.376
Interview variables			
Number of interviews conducted			
1	500 (86.7)	1278 (95.2)	< 0.001 ^c
≥ 2	77 (13.3)	65 (4.8)	
Reliability of interview			
< 5	29 (5.0)	36 (2.7)	0.020 ^c
5–7	67 (11.6)	158 (11.8)	
7–9	252 (43.7)	564 (42.0)	
≥ 9	229 (39.7)	585 (43.6)	
Comorbidity			
BMI [mean (SD)]	26.58 (4.351)	26.60 (4.01)	0.959
Diabetes	95 (16.5)	185 (13.8)	0.144
Cardiovascular disease	153 (27.0)	280 (21.0)	0.005 ^c
Arterial hypertension	227 (39.4)	506 (38.0)	0.654
Elevated cholesterol	174 (30.5)	379 (28.5)	0.356
Positive <i>Helicobacter pylori</i>	338 (91.4)	911 (80.6)	< 0.001 ^c
Personal history of GI disorders			
None or dyspepsia			
Ulcer	371 (64.6)	1147 (85.8)	< 0.001 ^c
Bleeding	81 (14.1)	105 (7.9)	
Arthrosis	122 (21.3)	85 (6.4)	
Arthritis	169 (30.8)	444 (35.3)	0.048 ^c
Consumption of caffeine	63 (5.1)	34 (6.2)	0.270
Smoking habit	486 (84.2)	1133 (84.4)	0.766
Nonsmoker/ex-smoker			
Moderate	426 (73.8)	1043 (77.7)	0.056
Heavy	68 (11.8)	150 (11.2)	
Alcohol	83 (14.4)	150 (11.2)	
Abstainer			
Little	468 (34.8)	196 (34.0)	0.056
Moderate	676 (50.3)	274 (47.5)	
Heavy	175 (13.0)	86 (14.9)	
Comedication	24 (1.8)	21 (3.6)	
NSAID			
DDD of NSAID = 0			
0 > DDDs of NSAID ≤ 0.50	455 (78.9)	1229 (91.5)	–
DDD of NSAID > 0.50	66 (11.4)	65 (4.8)	
Exposure to NSAID not metabolized by CYP2C9			
Exposure to PPIs	56 (9.7)	49 (3.6)	< 0.001 ^c
Exposure to antiplatelets	186 (32.2)	209 (15.6)	
Exposure to anticoagulants	43 (7.5)	63 (4.7)	
Exposure			
NSAID metabolized by CYP2C9			
DDD of NSAID = 0			
0 > DDDs of NSAID ≤ 0.50	474 (82.1)	1254 (93.4)	< 0.001 ^c
DDD of NSAID > 0.50	54 (9.4)	55 (4.1)	
CYP2C9 genotype			
CYP2C9*1/*1	49 (8.5)	34 (2.5)	0.095
CYP2C9*1/*2	299 (59.4)	742 (59.6)	
CYP2C9*2/*2	105 (20.9)	295 (23.7)	
CYP2C9*1/*3	11 (2.2)	31 (2.5)	
CYP2C9*2/*3	66 (13.1)	142 (11.4)	
CYP2C9*3/*3	13 (2.6)	27 (2.2)	
	9 (1.8)	8 (0.6)	

DDD, defined daily dose; GI, gastrointestinal; PPI, proton pump inhibitors.

^aNon-European patients were excluded.

^bThe *P*-value for this variable is polychotomous – that is, it is the joint *P*-value for the entire variable.

^cVariables included in the multivariate model.

(Fig. 1). Table 1 shows the demographic and clinical characteristics of cases and controls.

The *CYP2C9* genotype was obtained in 91.0% of individuals. Table 2 shows the distribution of *CYP2C9* genotype frequencies for cases and controls. Calculation of the Hardy–Weinberg equilibrium showed that controls were in equilibrium in terms of both the *2 ($P=0.745$) and *3 variants ($P=0.538$).

Risk for UGIB associated with each allele was also analyzed, taking the NSAID dose consumed into account (Table 3). For DDDs of NSAID in excess of 0.5, risk for UGIB was observed to be similar for the *2 and wild-type variants [OR = 8.79 (4.50–17.17) and 10.15 (2.92–35.35), respectively], and very much lower than that for the *3 variant [aOR = 18.07 (6.34–51.53)]. In view of these results, patients were grouped into two categories: carriers and noncarriers of the *3 allele (Table 4). From DDDs of 0.5 upward, risk for UGIB among carriers of genotypes with the *3 variant was 16.92 (4.96–57.59; $P<0.001$) versus 9.72 (4.55–20.76; $P<0.001$) among carriers of genotypes with the *2 and/or wild-type

Table 2 Prevalence of *CYP2C9* genotypes and Hardy–Weinberg equilibrium test

Genotypes	Cases		Controls	
	Expected prevalence (%)	Real prevalence [n (%)]	Expected prevalence (%)	Real prevalence [n (%)]
CYP2C9*1/*1	59.5	299 (59.4)	59.6	742 (59.6)
CYP2C9*1/*2	22.9	105 (20.1)	22.9	295 (23.7)
CYP2C9*2/*2	2.4	11 (2.2)	2.4	31 (2.5)
CYP2C9*1/*3	11.9	66 (13.1)	11.9	142 (11.4)
CYP2C9*3/*3	1.0	9 (1.8)	0.9	8 (0.6)
CYP2C9*2/*3	2.3	13 (2.6)	2.3	27 (2.2)
Alleles	HWE (P -value) [†]		HWE (P -value) [†]	
CYP2C9*2 (C430T)	0.578		0.745	
CYP2C9*3 (A1075C)	0.036		0.538	

HWE, Hardy–Weinberg equilibrium.

[†] $P<0.05$ was deemed statistically significant.

Table 3 Risk for upper gastrointestinal bleeding associated with each allele of *CYP2C9*

	Adjusted OR ^a (95% CI)	P -value
Allele CYP2C9*1		
DDD _s of NSAID _s = 0	1.00 (ref)	–
0 < DDD _s of NSAID _s ≤ 0.50	3.19 (1.76–5.78)	<0.001
DDD _s of NSAID _s > 0.50	8.79 (4.50–17.17)	<0.001
Allele CYP2C9*2		
DDD _s of NSAID _s = 0	1.05 (0.77–1.42)	0.776
0 < DDD _s of NSAID _s ≤ 0.50	1.31 (0.36–4.71)	0.679
DDD _s of NSAID _s > 0.50	10.15 (2.92–35.35)	<0.001
Allele CYP2C9*3		
DDD _s of NSAID _s = 0	1.54 (1.04–2.26)	0.030
0 < DDD _s of NSAID _s ≤ 0.50	2.61 (0.62–11.10)	0.193
DDD _s of NSAID _s > 0.50	18.07 (6.34–51.53)	<0.001

CI, confidence interval; DDD, assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults.

^aORs adjusted for the following confounding variables: personal history of gastrointestinal disorders; presence of *H. pylori*; osteoarthritis; number of interviews conducted with the patient; reliability of the interview; patients exposed to proton pump inhibitors, antiplatelet agents, oral anticoagulants, and NSAIDs not metabolized by *CYP2C9*.

variants. Despite the absence of statistical significance, this interaction might well be additive [$S=1.75$ (0.40–7.69)]. All these models were adjusted for personal history of gastrointestinal disorders, presence of *H. pylori*, osteoarthritis, number of interviews conducted with each patient, reliability of the interview, exposure to PPIs, antiplatelet agents, oral anticoagulants, and NSAIDs not metabolized by *CYP2C9*.

Lastly, when the number, site, and type of lesion (erosion or ulcer) were analyzed (Table 5), it was observed that NSAIDs consumers and carriers of *CYP2C9**3 had more lesions/patient (2.0) than did NSAID consumers (1.7) or carriers of the *3 variant (1.7). It is noteworthy that 93.7% (15/16) of NSAID consumer carriers of *CYP2C9**3 presented with a duodenal ulcer versus 62.0% (314/506) of the remaining cases ($P<0.05$).

Discussion

In this full case–control study, we found that the presence of the *CYP2C9**3 variant increases the risk for UGIB associated with NSAID consumption; this occurs among persons taking doses higher than that regarded as half the average dose (>0.5 DDD). In view of the fact

Table 4 Dose of NSAIDs metabolized by *CYP2C9*, genotypes carrying the *CYP2C93 variant, and related risk for upper gastrointestinal bleeding**

Genotype/NSAID dose (in DDDs)	Adjusted OR ^a (95% CI)	P -value
Genotypes without <i>CYP2C9</i> *3 ^b		
DDD _s of NSAID _s = 0	1.00 (ref)	–
0 < DDD _s of NSAID _s ≤ 0.5	3.22 (1.68–6.20)	<0.001
DDD _s of NSAID _s > 0.5	9.72 (4.55–20.76)	<0.001
Genotypes with <i>CYP2C9</i> *3 ^c		
DDD _s of NSAID _s = 0	1.37 (0.90–2.11)	0.140
0 < DDD _s of NSAID _s ≤ 0.5	3.88 (0.85–17.81)	0.080
DDD _s of NSAID _s > 0.5	16.92 (4.96–57.59)	<0.001

CI, confidence interval; DDD, assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults.

^aORs adjusted for the following confounding variables: personal history of gastrointestinal disorders; presence of *Helicobacter pylori*; osteoarthritis; number of interviews conducted with the patient; reliability of the interview; patients exposed to proton pump inhibitors, antiplatelet agents, oral anticoagulants, and NSAIDs not metabolized by *CYP2C9*.

^b*1/*1, *1/*2, or *2/*2.

^c*1/*3, *3/*3, or *2/*3.

Table 5 Number and type of localization of lesions, by exposure to NSAID metabolized by *CYP2C9* and presence of *CYP2C93**

Types and locations of lesions	NSAID metabolized by <i>CYP2C9</i> (n = 103)		NSAID plus <i>CYP2C9</i> *3 (n = 16)		None (n = 402)
	CYP2C9*3 (n = 88)	CYP2C9*3 (n = 88)	CYP2C9*3 (n = 16)	CYP2C9*3 (n = 16)	
Erosions					
Gastric	41 (39.8)	25 (28.4)	4 (25.0)	102 (25.4)	
Duodenal	32 (31.1)	22 (25.0)	8 (50.0)	55 (13.7)	
Ulcers					
Gastric	55 (53.4)	39 (44.4)	5 (31.3)	125 (31.1)	
Duodenal	56 (54.4)	59 (67.0)	15 (93.7)	199 (49.5)	
Pyloric	8 (7.8)	0	0	13 (3.2)	

Figures in brackets show the corresponding percentages. Each patient may have more than one lesion.

that NSAIDs are one of the most widely used treatment groups worldwide [38], that ~14% of the population of European origin carries genotypes with the *3 variant [8–10], and that genotyping costs are very low, our finding could enable the risk for UGIB in this population to be substantially reduced.

We observed that patients who consumed mean DDDs of NSAIDs in excess of 0.5 and who carried the *3 allele had a nearly two-fold increased risk of suffering from UGIBs as compared with patients who consumed the same dose but were noncarriers of this variant. In contrast, we found that the pattern of behavior of the *2 allele was very similar to that of the wild type, thereby enabling patients to be grouped into carriers or noncarriers of the *3 allele, and important differences to be detected in CYP2C9-related risk of suffering from UGIB. This finding is analogous to the results of studies undertaken with other drugs that have a narrow therapeutic index and are also metabolized by CYP2C9, such as warfarin [39], phenprocoumon [28], and phenytoin [29], where the increased risk is higher for carriers of the *3 allele. Our results are also in agreement with in-vitro and in-vivo studies that report that, compared with *CYP2C9**2, *CYP2C9**3 has a high impact on the clearance of most NSAIDs [12].

This is the first study to our knowledge to analyze the role of enzyme CYP2C9 in the risk for UGIB considering NSAID dosage. We observed that at low doses the presence of the *3 allele did not increase the risk for UGIB with respect to noncarriers but that from a DDD of 0.5 there was an important increase in risk among carriers of the *3 allele. This finding is in agreement with (i) the known dose-dependent nature of NSAID-induced gastrointestinal damage [4]; and (ii) the increase in plasma NSAID levels among carriers of the *3 allele [5,9]. Accordingly, at low doses there would be no increase in the risk for UGIB, regardless of the presence of the variants studied. For medium and high doses, however, the presence of the *3 variant plays a relevant role in the increase in risk, whereas the *2 allele shows a similar risk to the wild-type allele, probably because *CYP2C9**3 has a higher impact than *CYP2C9**2 on the clearance of most NSAIDs [12]. These results would indicate that the presence of the *3 variant can be used as a UGIB risk marker among consumers of NSAIDs metabolized through this pathway.

Our study has a number of strengths and limitations. (i) Its principal strength lies in the fact that it was the first full case–control study to assess the present hypothesis. Most of the previous studies [13–17] had an exposed-only (or partial case–control) design [40], thus making it impossible to analyze this interaction or effect modifier because data on unexposed individuals were lacking [19]. Another earlier study [18] had a case-only design but this design allows for multiplicative interactions;

nevertheless, additive interactions are far more common in biology [41]. (ii) In contrast to the other full case–control study [42], which did not take NSAID exposure into account, we assessed whether *CYP2C9* variants might modify the risk of the relationship between NSAIDs and UGIB. (iii) A further strength is the fact that the control group in our study fulfilled the Hardy–Weinberg equilibrium, which was not the case in other studies [13–16]. Lastly, another advantage of our study is that stratification bias was controlled for [43,44] by excluding non-Whites from the analysis.

The main limitation of our study pertains to the sample size: despite it being the largest with respect to that of other papers published to date on this topic [13–18], the sample size used was not high enough to conduct an analysis by genotype. However, our sample size was large enough to analyze the effect of each allele. Another possible limitation was our failure to determine the CYP2C8 and CYP2C19 polymorphisms. We nevertheless feel that not having determined CYP2C8 does not affect the study's validity, as CYP2C8 plays a very marginal role in the clearance of NSAIDs [12]: its partial metabolizing role has only been described for the (*R*)-enantiomer of ibuprofen [12], and in-vitro studies have shown this role to be very marginal [45]. Furthermore, if its role were indeed important, then an increased residual risk would be observed in *CYP2C9**2 carriers, because of its partial binding disequilibrium with *CYP2C9**3 [12]. In our study, the risk associated with the *2 allele was found to be very similar to that of the *1 allele, something that would also support the negligible role played by CYP2C8 in NSAID clearance. With respect to CYP2C19, we found no evidence to indicate that it might be associated with NSAIDs-related UGIB. Moreover, there is no description of it playing a relevant metabolizing role in any NSAID [12]. Some direct association with risk for UGIB has been found but this is in no way related to NSAID use [42].

All in all, understanding that pharmacogenetics contribute to variability in the NSAIDs dose–risk relationship may help when it comes to choosing the NSAID and the dosage that is safest and most effective. We found that patients carrying the *3 variant experienced a higher risk for NSAID-related UGIB. The use of *CYP2C9* testing could be a method for identifying such higher-risk patients who are candidates for taking lower NSAID doses or for using NSAIDs not metabolized by the CYP2C9 enzyme. If our results are confirmed by other studies and, bearing in mind (i) that NSAIDs are one of the most widely used therapeutic groups, (ii) the elevated incidence of NSAID-related UGIBs, and (iii) the current low cost of SNP determination, these findings could have significant implications for clinical practice and public health.

Acknowledgements

The authors thank Michael Benedict for his help with the English version of this paper.

This research/work has been funded in part by Instituto de Salud Carlos III (PI12/02414)/Plan Estatal de I + D + I 2012-2016 and Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). This research was also funded by grants PI021512, PI021364, PI020661, PI021572 (Health Research Fund/Fondo de Investigación Sanitaria), SAF2002-04057 (Ministry of Health & Consumer Affairs, Spain), PGIDIT03PXIC20806PN (Galician Regional Authority, Spain). The study was also supported in part by the Novartis, Pfizer and Dr Esteve pharmaceutical companies.

The EMPHOGEN project (multicentric study of genetic polymorphisms) consists of A. Figueiras, P. López, P. Sánchez-Diz, A. Salgado-Barreira, A. Ruano, E. Domínguez, A. Estany-Gestal (Santiago de Compostela, Spain, co-ordinating group); S. Ortega, A. Carvajal (Valladolid, Spain); B. Ruiz, C. Aguirre, M.M. de Pancorbo, P. Ruiz (Bilbao, Spain); L. Ibáñez, X. Vidal (Barcelona, Spain) and A. Conforti, R. Leone (Verona, Italy).

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; **329**:15–19.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; **340**:1888–1899.
- Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone* 2001; **3**:50–60.
- Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004; **27**:411–420.
- Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998; **45**:525–538.
- Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007; **116**:496–526.
- Kirchheiner J, Brockmöller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 2005; **77**:1–16.
- Sánchez-Diz P, Estany-Gestal A, Aguirre C, Blanco A, Carracedo A, Ibáñez L, *et al.* Prevalence of CYP2C9 polymorphisms in the south of Europe. *Pharmacogenomics J* 2009; **9**:306–310.
- Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002; **12**:251–263.
- Xie HG, Prasad HC, Kim RB, Stein CM. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; **54**:1257–1270.
- Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med* 2011; **364**:1144–1153.
- Agúndez JA, García-Martín E, Martínez C. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; **5**:607–620.
- Martin JH, Begg EJ, Kennedy MA, Roberts R, Barclay ML. Is cytochrome P450 2C9 genotype associated with NSAID gastric ulceration? *Br J Clin Pharmacol* 2001; **51**:627–630.
- Vonkeman HE, van de Laar MA, van der Palen J, Brouwers JR, Vermes I. Allele variants of the cytochrome P450 2C9 genotype in white subjects from the Netherlands with serious gastroduodenal ulcers attributable to the use of NSAIDs. *Clin Ther* 2006; **28**:1670–1676.
- Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, Scarcelli C, Colaizzo D, Grandone E, *et al.* Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology* 2007; **133**:465–471.
- Ma J, Yang XY, Qiao L, Liang LQ, Chen MH. CYP2C9 polymorphism in non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced gastropathy. *J Dig Dis* 2008; **9**:79–83.
- Blanco G, Martínez C, Ladero JM, Garcia-Martin E, Taxonera C, Gamito FG, *et al.* Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. *Pharmacogenet Genomics* 2008; **18**:37–43.
- Carbonell N, Verstuyft C, Massard J, Letierce A, Cellier C, Deforges L, *et al.* CYP2C9*3 loss-of-function allele is associated with acute upper gastrointestinal bleeding related to the use of NSAIDs other than aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 2010; **87**:693–698.
- Estany-Gestal A, Salgado-Barreira A, Sánchez-Diz P, Figueiras A. Influence of CYP2C9 genetic variants on gastrointestinal bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic critical review. *Pharmacogenet Genomics* 2011; **21**:357–364.
- Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 119.
- Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, *et al.* Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000; **343**:834–839.
- Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. *Lancet* 1991; **337**:85–89.
- TrinityBiotech. *Helicobacter pylori* test. Available at: <http://www.trinitybiotech.com/products/uni-gold-h-pylori-antigen/>. [Accessed 11 February 2009].
- Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**:848–863.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. Definition and general considerations. Available at: http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/. [Accessed 1 May 2012].
- Salanti G, Amountza G, Ntzani EE, Ioannidis JP. Hardy–Weinberg equilibrium in genetic association studies: an empirical evaluation of reporting, deviations, and power. *Eur J Hum Genet* 2005; **13**:840–848.
- Chen J, Chatterjee N. Exploiting Hardy–Weinberg equilibrium for efficient screening of single SNP associations from case–control studies. *Hum Hered* 2007; **63**:196–204.
- Puehringer H, Loreth RM, Klose G, Schreyer B, Krugluger W, Schneider B, Oberkanins C. VKORC1 –1639G > A and CYP2C9*3 are the major genetic predictors of phenprocoumon dose requirement. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; **66**:591–598.
- Aynacioglu AS, Brockmöller J, Bauer S, Sachse C, Güzelbey P, Ongen Z, *et al.* Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. *Br J Clin Pharmacol* 1999; **48**:409–415.
- González JR, Armengol L, Guinó E, Solé X, Moreno V. SNPassoc: SNPs-based whole genome association studies. R package version 1.6-0; 2009. Available at: <http://CRAN.R-project.org/>. [Accessed 3 September 2012].
- Liu L, Shao JH, Wang K, Hua FZ. Methodological concerns about a recent meta-analysis of the influence of the I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; **53**:2145.
- Brown H, Prescott R. *Applied mixed models in medicine*, 2nd ed. New Jersey: John Wiley and Sons; 2006. pp. 320–321.
- Bates D, Sarkar D. lme4: linear mixed-effects models using Eigen and R syntax. R package version 0.999375-26; 2007. Available at: <http://CRAN.R-project.org/>. [Accessed 30 May 2012].
- Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol* 1989; **129**:125–137.
- Schwarz G. Estimating the dimension of a model. *Ann Stat* 1978; **6**:461–464.

- 36 Figueiras A, Domenech-Massons JM, Cadarso C. Regression models: calculating the confidence interval of effects in the presence of interactions. *Stat Med* 1998; **17**:2099–2105.
- 37 Skrondal A. Interaction as departure from additivity in case-control studies: a cautionary note. *Am J Epidemiol* 2003; **158**:251–258.
- 38 McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med* 2013; **10**:e1001388.
- 39 Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, Rettie AE. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; **287**:1690–1698.
- 40 Liu X, Fallin MD, Kao WH. Genetic dissection methods: designs used for tests of gene-environment interaction. *Curr Opin Genet Dev* 2004; **14**:241–245.
- 41 Albert PS, Ratnasinghe D, Tangrea J, Wacholder S. Limitations of the case-only design for identifying gene-environment interactions. *Am J Epidemiol* 2001; **154**:687–693.
- 42 Musumba CO, Jorgensen A, Sutton L, Van Eker D, Zhang E, O'Hara N, *et al.* CYP2C19*17 gain-of-function polymorphism is associated with peptic ulcer disease. *Clin Pharmacol Ther* 2013; **93**:195–203.
- 43 Cardon LR, Palmer LJ. Population stratification and spurious allelic association. *Lancet* 2003; **361**:598–604.
- 44 Lee WC, Wang LY. Simple formulas for gauging the potential impacts of population stratification bias. *Am J Epidemiol* 2008; **167**:86–89.
- 45 Chang SY, Li W, Traeger SC, Wang B, Cui D, Zhang H, *et al.* Confirmation that cytochrome P450 2C8 (CYP2C8) plays a minor role in (S)-(+)- and (R)-(-)-ibuprofen hydroxylation in vitro. *Drug Metab Dispos* 2008; **36**:2513–2522.

ANEXO III.
Comunicaciones en congresos

Lertxundi U, Hernández R, Cibrian F. **García M, Aguirre C.** Clozapine induced cardiomyopathy in Parkinson's disease. *European Geriatric Medicine* 7S1 (2016) S29–S259.

Results: N = 51 patients; 82.4% women; mean age 88 years old; 8.6 medicines per patient; 6 patients: more than 1 medicine withdrawal; 34 immediate replacement; 10: dose reduction; 9: posology frequency reduction. Removal of 44 benzodiazepines, 5 hypnotics, 2 tricyclic antidepressants. 100% started trazodone as an alternative treatment. Prescription follow up monitoring: 42 patients maintained prescription switch recommendation.

Conclusion: In patients presenting psychotropic adverse side effects, trazodone could be an adequate therapeutic alternative on psychotropic withdrawal. The stay in Orthogeriatric Units due to hip fracture could be a suitable moment to assess the convenience of withdrawal, reduction or substitution of some chronic medications, specially psychotropics.

P-848

Prevalence and risk factors of depression in elderly inpatients

H. Salma¹, C. Fadwa¹, M. Sameh², A. Lobna¹, G. Radhwan², B. Zouhair², A. Othmen¹. ¹Psychiatric Department "B" of CHU Hédi Chaker, ²Internal Medicine Department of CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisia

Objectives: Depression in the elderly is a widespread problem that is associated with several psychosocial and medical factors. The aims of this study were to estimate the prevalence of depression and to identify its associated factors in elderly hospitalized patients.

Methods: A descriptive and analytic study including 60 inpatients aged over 65, who were hospitalized in the Internal Medicine department of CHU Hédi Chaker, Sfax, during the period from September 2015 until January 2016. Data collection was conducted via a questionnaire exploring sociodemographic and medical data. Depression was assessed by the 15-item Geriatric Depression Scale (GDS-15).

Results: The average age of patients was 73, 48 ± 6.57 years. The socioeconomic level was mostly middling (83.3%). In our study, 18.4% of patients were living alone. Social and family problems were reported by 18.3% of patients. According to GDS-15, 21.7% of cases suffered from severe depression (score >12). A significant association was found between Female sex ($p = 0.004$), social or family problem ($p = 0.000$), social isolation ($p = 0.001$) and being dependent for activities of daily living ($p = 0.005$) with severe depression.

Conclusion: Depression is very common in elderly hospitalized patients. A systematic screening for this trouble in this population seemed to be necessary.

P-849

Deciding on the treatment for challenging behaviors in patients with dementia

S. Janus¹, J. van Manen¹, J. van Til¹, S. Zuidema², M.I. Jzerman¹. ¹University of Twente, ²University of Groningen, Netherlands

Introduction: There is concern about prescribing antipsychotics for patients with neuropsychiatric symptoms. For patients with dementia, physicians have to make the treatment decision together with proxies. It is unknown whether physicians, nurses and proxies would make the same treatment choice for the patient. Therefore, this study compares the ranking of attributes of antipsychotic treatment according to its importance for the treatment decisions between these groups.

Method: 16 and 10 attributes were selected for physicians/nurses and proxies respectively. A scenario depicting a patient with dementia demonstrating neuropsychiatric symptoms was shown and respondents had to choose an appropriate treatment (antipsychotics/non-pharmaceutical treatment). The attributes were rated by the respondents according to their choice using a Best-Worst Scaling case 1 design.

Results: 41 physicians, 81 nurses and 59 proxies filled in the questionnaire. The antipsychotic treatment option was chosen by 71% of the physicians, 71% of the nurses and 52% of the proxies. The respondents who chose antipsychotics rated "leading to a result the fastest" and "most effective" as most important. Only proxies rated the factor "having a low negative impact on the patient" as important.

Of the respondents choosing the non-pharmaceutical treatment, nurses and elderly care physicians ranked "appropriateness" and "of little burden to the patient" as important. Proxies ranked "effectiveness" and "least negative impact on the patient" as important.

Conclusion: Effectiveness and negative impact of the two treatments were ranked differently. Proxies should be informed about side effects of psychotropics, and consented in a shared-decision making process about the preferred treatment option.

P-850

The outcomes of a care pathway for depression screening among respiratory insufficiency patients in pulmonary outpatient clinic

H. Kerminen^{1,2}, E. Jämsen¹⁻³, P. Jäntti², A.K. Mattila⁴, S. Leivo-Korpela⁵, J. Valvanne^{1,2,6}. ¹Department of Internal Medicine, Tampere University Hospital, ²University of Tampere, School of Medicine and the Gerontology Research Center, ³Hatanpää Hospital, Service Line of General Practice and Geriatrics, ⁴Department of Adult Psychiatry, Tampere University Hospital, General Hospital Psychiatry Unit, ⁵Department of Respiratory Diseases, Tampere University Hospital, ⁶Purchaser for the Promotion of Senior Citizens Welfare, City of Tampere, Tampere, Finland

Introduction: Major depression is prevalent, but often undiagnosed, among patients with chronic respiratory insufficiency. We developed a care pathway for identifying depression in patients visiting a tertiary care pulmonary outpatient clinic. Patients with Depression Scale (DEPS) scores suggesting depression were offered a referral to psychiatry service.

Methods: 149 patients (mean age 71 years, 60% males) visited the clinic during a five-month period. The most prevalent diagnoses were COPD (50%), sleep apnoea (34%), and obesity-hypoventilation (26%). 47% were using long-term oxygen therapy and 60% non-invasive ventilation. We evaluated the outcomes of the care pathway by retrospectively reviewing patient records.

Results: DEPS was administered to 98 patients (66%), of whom 24% scored ≥ 12 exceeding the cut-off for referral. Twelve patients refused referral. Of the eight patients referred, five patients were finally evaluated by a psychiatric nurse, and they all were deemed depressive. Age, gender, body mass index and pulmonary disease diagnoses were comparable in groups scoring < 12 and ≥ 12 in DEPS. 12/25 of patients with smoking history > 40 pack-years had positive screen, compared to 5/29 with 20–40 pack-years and 7/44 with lesser or no smoking history ($p = 0.007$). History of depression (7/16 vs. 17/82, $p = 0.060$) and poorer lung function (FEV1% 32.5 vs. 51, $p = 0.098$, $n = 57$) seemed to be associated with higher DEPS scores.

Key conclusions: Depression screening was positive in one-fourth of screened patients. Patients' compliance for further mood evaluation in psychiatry outpatient clinic was poor. Screening, evaluation and beginning of treatment should be done in parallel with the treatment in pulmonary clinic.

P-851

Clozapine induced cardiomyopathy in Parkinson's disease

U. Lertxundi, R. Hernández, F. Cibrian, M. García, C. Aguirre. *Pharmacy and Internal Medicine, Araba's Mental Health Network, Basque Pharmacovigilance Unit*

Introduction: Cardiomyopathy is considered to be a very rare, potentially fatal adverse reaction (ADR) associated with clozapine, although the real incidence might be greatly underestimated. So far, this ADR has only been described in relatively young schizophrenic patients, with higher incidence reported rates in Oceania. But clozapine is also used to treat psychotic symptoms in elderly patients, like patients with Parkinson's Disease (PD).

Method: We searched for cardiomyopathy cases associated with clozapine in PD existing in the European pharmacovigilance database (Eudravigilance), which includes spontaneously reported ADR from the European Economic Area and in the case of clozapine, for which the marketing authorization holder is in Switzerland (Novartis), notifications from anywhere in the world. The Pharmacovigilance

Unit of the Basque Country performed a search using Standardized MedDRA Query “cardiomyopathy” in Eudravigilance database in February 2015. Secondly, cases affecting PD patients were selected and further analysed.

Results: Five cardiomyopathy cases in PD patients were found. Mean age: 70 ± 11.4 years (range 54–86). All patients were male. Two cases were notified in Ireland, 1 in France, 1 in Germany and 1 in USA. Clozapine dose was only known in three of the cases (12.5, 25 and 100 mg/day respectively). Latency was 6 years in one case, unknown in all the other reports.

Conclusions: Clozapine associated cardiomyopathy is not circumscribed to young schizophrenic patients. This potentially fatal adverse event ought to be considered when prescribing clozapine to elderly patients, like patients with PD.

P-852

Emotional and social loneliness, and depressive symptomatology among adults aged over 50

J.E. McHugh Power¹⁻³, C. Hannigan¹, P. Hyland³, R. Kenny¹, F. Kee², B. Lawlor¹. ¹Institute of Neuroscience, Trinity College, Dublin 2, Ireland; ²Centre for Public Health, Queen's University, Belfast BT12 6BJ, United Kingdom; ³National College of Ireland, Mayor Street, Dublin 1, Ireland

Objectives: Previous research indicates that loneliness precedes depression, but little attention is paid to a putative reciprocal relationship between the two. We investigated whether a putative reciprocal causative relationship exists between depressive symptomatology, and emotional and social loneliness.

Methods: Using the data of 301 participants aged 50–83 (62% female) who partook in two waves of an observational cohort study, we used cross-lagged panel analysis within a Structural Equation Model to investigate potential relationships between loneliness and depressive symptomatology at two time points, controlling for covariates age and sex. We then analysed data from 5698 participants in the Irish Longitudinal Study of Ageing, aged 50–80 (66% female) to investigate whether depressive symptomatology is associated with changes in loneliness over time.

Results: Emotional loneliness was predicted by depressive symptomatology ($\beta = 0.280$, $p < 0.001$), but not vice versa ($\beta = 0.054$, $p > 0.05$). Social loneliness was also predicted by depressive symptomatology ($\beta = 0.128$, $p < 0.001$), but not vice versa ($\beta = -0.038$, $p > 0.05$). We then investigated whether depressive symptomatology at baseline predicts a base-free measure of change in overall loneliness between two time points, and found that it did ($\beta = 0.004$, $p < 0.01$, controlling for covariates) although anxiety symptomatology was a better predictor ($\beta = 0.331$, $p < 0.001$).

Conclusions: We report that depressive symptomatology precedes emotional and social loneliness although the link between depression and changes in loneliness over time is relatively small. Implications for clinicians treating patients with depressive symptomatology are considerable, given the deleterious outcomes associated with loneliness in later life.

P-853

Improving the detection of delirium, depression and suspected dementia in community hospital settings

C. North^{1,2}, G. Russell, Dr², N. Hayes¹. ¹King's College, London, ²Bradford District Care NHS Trust, Bradford, UK

Introduction: Mental health disorders in older people are significant contributors to poor outcomes for hospital patients. Literature suggests hospital mental health liaison services must enable general hospital staff to better detect and manage the most common disorders.

Methodology: This pilot study introduced a combined screening tool in community hospitals for delirium, depression and dementia (the 3Ds). Three PDSA improvement cycles across three community hospitals over 18 months implemented a 3Ds Triple Screen supported by formal teaching, supervised practice and clinical pathway guidance delivered by an older people's mental health liaison team. Mixed

methodology included pre- and post-implementation questionnaires gathering nurses' perspectives on confidence, competence and knowledge around detection and management of the 3Ds. Quantitative analysis related to referral rates to the liaison service, usage of the Triple Screen, incidence rates for the 3Ds and uptake of appropriate clinical pathways.

Results: Results indicate 50% reduction in referrals to the mental health liaison team, and incidence rates of delirium (22%), depression (59%) and dementia (32%) in keeping with UK national estimates for this population. 75% of nurses reported improved confidence in detection and management despite initial versions of the tool proving complex and burdensome. Informal feedback highlighted practice change towards more discussion with families to establish accurate clinical histories.

Conclusions: These results justify wider roll-out of the pilot to other community hospitals and have precipitated tool re-design and process enhancements derived directly from nurses' feedback. Greater focus is required on data quality and quantity to enable improved analysis of the project effects.

P-854

Depression as a predisposing factor to the low quality of life in elderly

C.O. Rocha, L.R. Lima, S.S. Funghetto, C.R.G. Volpe, T.C.M.S.B. Rehem, M.V.G. Costa, W.S. Santos, A.O. Silva, M.M. Stival. *University of Brasilia, Brazil*

Introduction: Based the need to understand the determinants of quality of life (QOL) during aging and increased rates of depression in the elderly, this study aimed to evaluate the QOL associated with depression elderly in Basic Health Unit of the Federal District, Brazil.

Method: Quantitative approach, descriptive and cross-sectional with 277 elderly conducted from February to July 2013 used a semi-structured questionnaire, Geriatric Depression Scale, WHOQOL-OLD and WHOQOL-BREF. For analysis was used SPSS 20.0. Research approved by the Research Ethics Committee of SES/DF 194/10.

Results: In the sample prevailed females (63.5%), aged between 60 and 65 years (45.8%), retired (53.4%), married (54.9%) with complete primary education (73.3%), with income up to one minimum wage (59.9%), do not live alone (83.4%), non smoker (88.1%), non-alcoholic (90.3%) and sedentary (61.7%). Depression was found in 37.2% (95% CI 31.0–42.6). The highest score of WHOQOL-BREF were Social Relations ($M = 80.91$) and worse in the Environment ($M = 67.93$). In the WHOQOL-OLD, better QOL was in past, present and future activities ($M = 15.30$) and worse Death and Dying ($M = 14.56$). The Cronbach's alpha showed homogeneity of the domains and facets. Elderly people with depression had poorer QOL in four domains of WHOQOL-BREF and the facets of the WHOQOL-OLD ($p < 0.001$).

Conclusion: Prevention is the best way to help the mental health of older people and reduce the damage to their QOL.

P-855

Primary insomnia and acupuncture – is there any evidence?

S. Pessoa¹, I. Calvino¹, M. Galo¹. ¹USF Oriente, Lisbon, Portugal

Introduction: Primary insomnia is a common health issue, affecting 10–20% of worldwide population and its incidence increases with age. The aim of this study was to assess the evidence for the efficiency of the treatment of insomnia with acupuncture.

Methods: We performed a survey of clinical guidelines, systematic reviews, meta-analysis and randomized-controlled trials in Medline, Cochrane Library and National Guideline Clearinghouse (NGC), published between January 2009 and May 2016, in Portuguese and English, using the MeSH terms insomnia and acupuncture. Exclusion criteria: secondary insomnia, patients with other psychiatric disorders, cancer, ongoing hemodialysis treatment, menopause, studies that excluded elderly patients, studies that compared different auricular point prescriptions or stimulations in parallel groups and evaluation of acupuncture physiological effects. The SORT (Strength of

Aguirre C, García M, Lertxundi U. Impulsive control disorders associated with dopamine agonists drugs: analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database (Eudravigilance). *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2016;119 (Suppl. 1): 21-55.

Volume 119 · Supplement 1 · October 2016

BCPT

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology

**Abstracts of the XXIX Congress of the
Spanish Society for Clinical Pharmacology,
19–21 October 2016, Barcelona, Spain**

WILEY
Blackwell

CP54
IMPULSIVE CONTROL DISORDERS ASSOCIATED WITH DOPAMINE AGONISTS DRUGS: ANALYSIS OF CASES REPORTED IN THE EUROPEAN PHARMACOVIGILANCE DATABASE (EUDRAVIGILANCE)

Aguirre C.^{1,2}, García M.¹, Lertxundi U.³

¹Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Osakidetza, Galdakao, Spain; ²Pharmacology Department, School of Medicine and Infirmary, Basque Country University, Leioa, Spain; ³Pharmacy Service, Araba's Mental Health Network, Osakidetza, Vitoria-Gasteiz, Spain

Objective: Impulsive control disorders (ICDs) have been described for dopamine receptor agonist drugs (DRA), with an overall reported frequency ranging from 6% to 24%. However, the number of spontaneously reported cases to Pharmacovigilance Centres after commercialization is scarce. This study aimed at evaluating the existence of a possible safety signal of ICDs-associated to DRA.

Method: We searched for all suspected spontaneous cases of ICDs, associated with DRA (pramipexole, ropinirole, cabergoline, bromocriptine, rotigotine, apomorphine) in EudraVigilance up to 15th June 2016. ICDs cases were defined as reports that contained 1 or more of the following preferred terms (gambling disorder, hypersexuality, compulsive shopping, gambling, compulsive sexual behaviour, binge eating, excessive sexual fantasies, excessive masturbation, kleptomania and porio-mania) selected from the Medical Dictionary for Regulatory Activities. To assess the association between ICDs cases and each DRA, we calculated the proportional reporting ratios (PRRs), a measure of disproportionality similar in concept to the relative risk ratio.

Results: Among 4,599,389 events of all types recorded in EudraVigilance, 2012 cases of ICDs associated with DRA were found. The median age of patients was 57 years (range 12–90 years; 506, age not specified); 58.6% male (6.4%, sex not specified). The total number of reactions was 2639* (* each case could contain more than 1 reaction), being pramipexole the most frequently implicated DRA (n = 1972), followed by ropinirole (n = 400), cabergoline (n = 104), rotigotine (n = 75), bromocriptine (n = 66), and apomorphine (n = 22). Pathological gambling (n = 1362), hypersexuality (n = 547), compulsive shopping (n = 391), and gambling (n = 197) were the most frequently notified reactions. The 6 DRA drugs fulfilled the safety signal criteria, the association being strongest for pramipexole (PRR = 649.63; (95% CI) 604.33–698.33) and ropinirole (PRR = 195.25; (95% CI) 174.35–218.65).

Conclusions: Data from Eudravigilance confirm this safety signal. Thus, physicians who prescribe DRA drugs should monitor their patients, and inform about the risk of these serious adverse reactions.

CP55
INCIDENCE OF PANCREATITIS, DRUG-INDUCED OR OTHER CAUSES, IN A TERTIARY CARE HOSPITAL

Hernández R., Muñoz M., Queiruga Parada J., Rodríguez Mariblanca A., Díaz L., Borobia A.M., Carcas A.J., Frías J., Ramírez E.

Farmacología Clínica del Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

Objective: Pancreatitis (PAN) is a life-threatening condition. The aim was to evaluate the incidence of its etiologies and the detection and reporting of drug-induced PAN (DIP) from a Pharmacovigilance Program from Laboratory Signals at Hospital (PPLSH).

Method: During 54 months periods (July 2011–December 2015) all admissions to all wards were monitored by PPLSH. Patients who died in the emergency were also included. The program was conducted according to the Spanish Personal Data Protection law. A complete adverse reaction report of each DIP was submitted to the Pharmacovigilance Centre in Madrid. The incidence rate of PAN and other etiologies were calculated (two-sided Poisson 95% confidence interval, CI). The distribution of causative drug was assessed.

Results: The incidence of PAN was 70.89 per 10,000 inpatients (Poisson 95% IC: 55.45–88.44). The biliary obstruction was the first

cause of PAN with a incidence of 32.70 per 10,000 inpatients (Poisson 95% IC: 22.72–45.17), drugs- induce pancreatitis (DIP) was the second most frequent cause of PAN with a incidence of 8.25 per 10,000 inpatients (Poisson 95% IC: 4.12–15.76) following by neoplasias 6.53 per 10,000 inpatients (Poisson 95% IC: 2.81–13.06). Out of 173₈ (11.63%) DIP, 78 (45.09%) causing hospitalization, and 95 (54.91%) were hospital acquired. The most frequent therapeutic subgroups involved in drug-induced PAN were antihypertensives (C02), glucocorticosteroids (H02) and immunosuppressant (L04A). The frequency of DIP at admission was more frequent by antihypertensives (C02) 15 (19.23%). The median (interquartile range, IR) of age of patients with DIP was 63 (IR 45–77) year; women were significantly older, 68 (IR 38–79) year, than men, 58.5 (IR 43–74) years, $P = 0.002$. The drugs more frequently causative of pancreatitis were enalapril and prednisone.

Conclusions: Drug-induced pancreatitis was second cause of pancreatitis. Half of DIPs were hospital acquired. The most common causes of drug-induced PAN are antihypertensives following by corticosteroids.

CP56
ALCOHOL INTOXICATION AFTER ADMINISTRATION OF GEMZAR

Moreno R.S., Laredo L., Gil A., Salas R., Sastre J., Vargas E.

Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Madrid, Spain

Objective: Analyze the incidence of alcohol poisoning in patients after one or more cycles of treatment with Gemcitabine and describe the characteristics of the detected adverse reactions.

Method: Retrospective observational study of a cohort of patients who received Gemzar Actavis and/or Gemcitabine Stada as a part of the antineoplastic treatment during the period from January 2010 to November 2012 in a hospital from Madrid. Review of medical records of patients with alcohol poisoning after the administration of GEMZAR in case of alcohol poisoning suspicion. Evaluation of the characteristics of adverse drug reactions (ADR) and causality under the Karch and Lasagna algorithm. (The Unit of study was cycle/patient with adverse drug reactions).

Results: Out of the 260 Gemcitabine cycles, 209 were recorded with adverse drug reactions and symptoms of alcohol poisoning. The average age of the patients was 62.3 years old. A 74.9% in women and a 25.1% in men. 61.7% of them received Actavis Gemcitabine and 38.3% of them received Gemcitabine Stada. A 89.5% of the adverse drug reactions (ADR) were serious. A 89% prolonged the length of the stay during the cycle, a 2.4% resulted in hospitalization and a 1.9% of ADR endangered the patient's life. A 73.6% of the adverse drug reactions (ADR) required medical observation, a 54% required a infusion rate reduction, a 21.5% required specific treatment of adverse drug reactions. According to the Karch and Lasagna method, a 15.8% of the adverse drug reactions were true/final by positive re-administration, a 80.9% and a 3.3% were likely possible. A 11.3% of the adverse drug reactions were communicated to the Spanish Pharmacovigilance System. The average amount of ethanol administered per cycle was 21 g (Min: 9–Max: 51.7).

Conclusions: The exchange between drugs with potentially toxic excipients may cause adverse drug reactions 'cluster' that can sometimes be severe. The regulatory authorities should be especially careful to identify and avoid these reactions.

B. Chao-Seijo, V. Ovejas-Arza, I. Alegria-Lertxundi, C. Aguirre, L. Bujanda, et al. Adherence to guidelines for colorectal cancer prevention and its relationship to this cancer in the Basque country: a case-control study. *Ann Oncol.* 2016; 27 (suppl. 6).



Annals of Oncology

Official Journal of the European Society
for Medical Oncology and the Japanese
Society of Medical Oncology

Volume 27, 2016 Supplement 6

Abstract Book of the 41st ESMO Congress (ESMO 2016)

7–11 October 2016, Copenhagen, Denmark

Guest Editors:

ESMO 2016 Congress Scientific Committee

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

510P Phase II study of third-line cetuximab rechallenge in patients with metastatic wild-type K-RAS colorectal cancer who achieved a clinical benefit in response to first-line cetuximab plus chemotherapy (JACCRO CC-08)

A. Tsuji¹, T. Eto², T. Masuishi³, H. Satake⁴, Y. Segawa⁵, H. Tanioka⁶, H. Hara⁷, M. Kotaka⁸, T. Sagawa⁹, T. Watanabe¹⁰, M. Nakamura¹¹, T. Takahashi¹², Y. Negoro¹³, D. Manaka¹⁴, H. Fujita¹⁵, T. Suto¹⁶, W. Ichikawa¹⁷, M. Fujii¹⁸, M. Takeuchi¹⁹, T. Nakajima²⁰

¹Clinical Oncology, Kagawa University Faculty of Medicine/Graduate School of Medicine, Kagawa, Japan, ²Department of Gastroenterology, Tsuchiura Kyodo General Hospital, Ibaraki, Japan, ³Department of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Aichi, Japan, ⁴Department of Medical Oncology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan, ⁵Department of Medical Oncology, Saitama Medical University Internatl Medical Centre, Saitama, Japan, ⁶Department of Medical Oncology, Japan Labour Health and Welfare Organization Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan, ⁷Department of Gastroenterology, Saitama Cancer Center, Saitama, Japan, ⁸Gastrointestinal Cancer Center, Sano Hospital, Kobe, Japan, ⁹Department of Gastroenterology, Hokkaido Cancer Center, Sapporo, Japan, ¹⁰Department of Surgery, Himeji Red Cross Hospital, Himeji, Japan, ¹¹Aizawa comprehensive cancer center, Aizawa Hospital, Matsumoto, Japan, ¹²Department of Surgical Oncology, Gifu University Hospital, Gifu, Japan, ¹³Department of Gastroenterology, Kochi Health Sciences Center, Kochi, Japan, ¹⁴Gastrointestinal Center, Department of Surgery, Kyoto-Katsura Hospital, Kyoto, Japan, ¹⁵Department of General and Digestive Surgery, Kanazawa Medical University, Kanazawa, Japan, ¹⁶Department of Gastroenterological Surgery, Yamagata Prefectural Central Hospital, Yamagata, Japan, ¹⁷Division of Medical Oncology, Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama, Japan, ¹⁸Department of Digestive Surgery, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan, ¹⁹Department of Clinical Medicine (Biostatistics), Kitasato University School of Pharmacy, Tokyo, Japan, ²⁰Gastroenterology, Japan Clinical Cancer Research Organization, Tokyo, Japan

Background: Cetuximab rechallenge has been reported to be promising (Santini D et al. Ann Oncol 2012). We performed a multicenter phase II prospective study in Japan.

Methods: The study cohort comprised patients with metastatic wild-type K-RAS colorectal cancer who achieved a clinical benefit (confirmed stable disease for at least 6 months or clinical response) in response to first-line cetuximab plus chemotherapy, then had disease progression and received second-line chemotherapy, and finally had a clear new progression of disease. Patients received bi-weekly irinotecan (150 mg/m²) combined with cetuximab (400 mg/m² as an initial dose followed by 250 mg/m² weekly). The primary endpoint was the 3-month progression-free rate. The required sample size was estimated to be at least 30 patients, assuming a 3-month progression-free rate of less than 15% as the null hypothesis versus a 3-month progression-free rate of higher than 35% as the alternative hypothesis, a power of 80%, and an alpha value of 0.05.

Results: A total of 36 patients were recruited. Two patients were excluded: one met the ineligibility criteria, and the other did not receive the study treatment because of poor condition at the time scheduled for treatment. The 3-month progression-free rate of 44.1% (95% confidence interval: 27.4-60.8) met the primary endpoint, with a median progression-free survival time of 2.4 months and an overall survival time of 8.1 months. The overall response rate and disease-control rate were 2.9% and 55.9%, respectively. The most frequent grade 3 to 4 adverse event was neutropenia (28.6%), and skin toxicities occurred in 80% of all patients, as expected.

Conclusions: Third-line cetuximab rechallenge may be clinically beneficial comparable to regorafenib and TAS102, with manageable toxicity.

Clinical trial identification: Trial protocol number: UMIN000010638 UMIN release date: 2013/5/7

Legal entity responsible for the study: Akihito Tsuji

Funding: Japan Clinical Cancer Research Organization

Disclosure: A. Tsuji: Honoraria : Merck Serono, Daiichi Sankyo. H. Hara: Honoraria : Merck Serono, Yakult Honsha Research Funding : Merck Serono, Daiichi Sankyo. M. Kotaka: Honoraria : Merck Serono, Yakult Honsha. W. Ichikawa: Consulting fees : Merck Serono, Daiichi Sankyo. All other authors have declared no conflicts of interest.

511P Adherence to guidelines for colorectal cancer prevention and its relationship to this cancer in the Basque country: a case-control study

B. Chao-Sejio¹, V. Ovejas-Arza¹, I. Alegria-Lertxundi¹, C. Aguirre², L. Bujanda³, F. J. Fernandez⁴, F. Polo⁵, I. Portillo⁶, M.C. Etxezarraga⁷, I. Zabalza⁸, M. Larzabal⁹, M. M. de Pancorbo¹⁰, A.M. Rocandio¹¹, M. Arroyo-Izaga¹¹

¹Department of Pharmacy and Food Sciences, University of the Basque Country UPV/EHU, Vitoria, Spain, ²Pharmacovigilance Unit, BIOMICs Research Group, Galdakao-Usansolo Hospital, Osakidetza, Galdakao, Spain, ³Department of Gastroenterology, Donostia Hospital, BioDonostia Institute, San Sebastian, Spain, ⁴Department of Gastroenterology, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, Spain, ⁵Department of Gastroenterology, Basurto Hospital, Osakidetza, Bilbao, Spain, ⁶Colorectal cancer screening program, Osakidetza, Bilbao, Spain, ⁷Department of Pathology, Basurto Hospital, Osakidetza, Bilbao, Spain, ⁸Department of Pathology, Galdakao-Usansolo Hospital, Osakidetza, Galdakao, Spain, ⁹Department of Pathology, Donostia Hospital, BioDonostia Institute, San Sebastian, Spain, ¹⁰Department of Zoology and Cellular Biology Animal, BIOMICs Research Group, University of the Basque Country UPV/EHU, Vitoria, Spain, ¹¹Department of Pharmacy and Food Sciences, BIOMICs Research Group, University of the Basque Country UPV/EHU, Vitoria, Spain

Background: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) has designed an index score based on recommendations for cancer prevention of the World Cancer Research Fund (WCRF) and the American Institute of Cancer Research (AICR). We aimed to investigate whether concordance with the specific guidelines for colorectal (CRC) prevention was related to this cancer in an adult population of the Basque Country.

Methods: The present study included 310 cases and 310 controls randomly selected, all of them participants from the CRC screening program in the Basque Country (Spain), aged 50–69 years. At recruitment, dietary, anthropometric, and lifestyle information was collected through a questionnaire. A score was constructed based on the WCRF/AICR recommendations (2007) and the convincing evidences of association between lifestyle factors and CRC (WCRF/AICR, 2011). The recommendations used for the construction of the score were: physical activity (PA), dietary fibre, red meat and processed meat, alcoholic drinks and body fatness. The total score range was 0 to 5. Higher scores indicated greater concordance with recommendations. All analysis were conducted on SPSS v. 22.0.

Results: The mean score (2.7) was similar for cases and controls ($Z = -0.21$, $P > 0.05$). The scores for dietary fibre were higher in controls (0.6(0.3)) than in cases (0.5(0.3)) ($P = 0.013$); whereas, the scores for PA were higher in cases (0.2(0.3)) than in controls (0.1(0.2)) ($P < 0.001$). For the rest of components no significant associations were observed with CRC: red meat and processed meat ($Z = -0.63$, $P > 0.05$), alcoholic drinks ($Z = 0.00$, $P > 0.05$) and body fatness ($Z = -0.52$, $P > 0.05$).

Conclusions: The results of this study suggest that following the recommendations on dietary fibre for cancer prevention could be associated with a lower risk of CRC in this population. The differences in PA scores could be due to lifestyle changes after the diagnosis. More research is needed to elucidate the potential lifestyle risk factors for CRC and how modification of these lifestyle factors could prevent it.

Legal entity responsible for the study: Dr. Marta Arroyo-Izaga

Funding: Department of Health, Basque Country Government (2011111153) and Saitek (S-PE12UNO058, a pre-doctoral grant from the Basque Government (PRE_2015_2_0084)

Disclosure: All authors have declared no conflicts of interest.

512P Compassionate use program for trifluridine/tipiracil (TAS-102) in metastatic colorectal cancer: a real-life overview

L. Salvatore¹, M. Niger², L. Bellu³, E. Tamburini⁴, P. Garcia-Alfonso⁵, N. Amellaf⁶, A-S. Delmas⁶, M. Wahba⁷, G. Prager⁸

¹U.O. Oncologia Medica 2 Universitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Chiara, Pisa, Italy, ²Medicina Oncologica, Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy, ³Oncologia Medica 1, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padua, Italy, ⁴Oncologia Medica, Ospedale Infermi, Rimini, Italy, ⁵Department of Oncology, Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain, ⁶Oncology ITP, Institut de Recherches Internationales SERVIER (I.R.I.S.), Suresnes, France, ⁷Medical Affairs, Taiho Oncology, Flemington, NJ, USA, ⁸Department of Medicine I, Vienna General Hospital (AKH) - Medizinische Universität Wien, Vienna, Austria

Background: Compassionate use programs (CUPs) provide a treatment option for appropriate patients with unmet medical needs. We describe the trifluridine/tipiracil (TAS-102) CUP set up prior to marketing authorization for management of pretreated metastatic colorectal cancer (mCRC) in countries outside the USA and Japan.

Methods: Registration gave mCRC patients (pts) early access to 2 cycles of treatment, renewable as necessary. Pts' characteristics were collected at registration.

Results: A total of 879 pts were registered in 21 countries by the 1st April 2016 cutoff (Argentina, Brazil, Australia, Austria, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Latvia, Lithuania, Spain, The Netherlands, Portugal,

Bujanda Fernández de Pierola L, Alegria Lertxundi I, Casteleiro Vila M, **Aguirre Gómez C**, Fernández Fernández FJ, Polo Ortiz F, Portillo Villares I, Etxezarraga Zuluaga MC, Zabalza Estévez I, Larzabal Aramberri JM, Martínez de Pancorbo Gómez MA, Rocandio Pablo AM, Arroyo Izaga M. Hábitos dietéticos y cáncer colorrectal: un estudio de casos y controles en el País Vasco. XIX Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología. Libro de Resúmenes (Poster nº 157). Madrid.

HÁBITOS DIETÉTICOS Y CÁNCER COLORRECTAL: UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN EL PAÍS VASCO

Bujanda Fernández de Pierola L¹, Alegria Lertxundi I², Casteleiro Vila M², Aguirre Gómez C³, Fernández Fernández FJ³, Polo Ortiz F⁴, Portillo Villares I⁵, Etxezarraga Zuluaga MC⁴, Zabalza Estévez I³, Larzabal Aramberri JM¹, Martínez de Pancorbo Gómez MA⁶, Rocandio Pablo AM⁶, Arroyo Izaga M⁶

¹Hospital Universitario Donostia, Osakidetza - Instituto de Investigación Sanitaria BioDonostia; ²Dpto. Farmacia y Ciencias de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco, UPV/EHU; ³Hospital Galdakao-Usansolo, Osakidetza; ⁴Hospital Universitario Basurto, Osakidetza; ⁵Programa de detección precoz del cáncer colorrectal en la Comunidad Autónoma del País Vasco, Osakidetza; ⁶Grupo BIOMICS. Universidad del País Vasco, UPV/EHU.

CONCLUSIÓN

EL CONSUMO DE HUEVOS, JUNTO CON EL TABACO Y EL EXCESO DE PESO CORPORAL PUEDEN SER FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER COLORRECTAL (CCR). De todos modos, teniendo en cuenta los datos obtenidos por otros investigadores consideramos necesario hacer más estudios en este grupo de población para tratar de identificar los factores dietéticos y nutricionales que pudieran estar relacionados con el riesgo de CCR.



INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores más frecuentes. La occidentalización de la dieta, rica en alimentos de origen animal, se considera un factor de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Por este motivo, nos planteamos ANALIZAR LA INFLUENCIA DE LA ALIMENTACIÓN SOBRE EL RIESGO DE CCR EN UN GRUPO DE POBLACIÓN DEL PAÍS VASCO.



PARTICIPANTES y MÉTODOS

ESTUDIO TRANSVERSAL DE CASOS Y CONTROLES.

- Muestreo estratificado por edad y género.
- 291 casos y 291 controles (hombres: 67,2%).
- Programa de Cribado de cáncer de colon y recto.

VARIABLES

- Cuestionario de frecuencias de consumo de alimentos (Rodríguez et al., 2008).
- Estilos de vida, factores socioeconómicos y demográficos (Encuesta Nacional de Salud, 2006).
- Peso y talla → Índice de Masa Corporal (IMC, kg/m²).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: SPSS 22.0

Tabla 1. Características generales de la muestra estudiada

	Casos (n=291)	Controles (n=291)	p
Edad, media(DS)	63,7(5,6)	62,9(5,4)	0,066
<i>Estilos de vida</i>			
Fumador o ex-fumador, Si, %	71,4	62,7	0,028
Actividad física en tiempo libre, No, %	14,2	15,6	0,628
Consumo de alcohol, %			
Abstemios	18,6	17,2	0,409
Bajo riesgo	5,5	8,2	
Riesgo moderado - alto	75,9	74,6	
Sobrepeso/obesidad, %	68,8	51,6	<0,001
DS, desviación estándar			

RESULTADOS

Figura 1. Ingesta media por grupos de alimentos (g/día). diferencias significativas entre casos y controles ($p < 0,05$)*

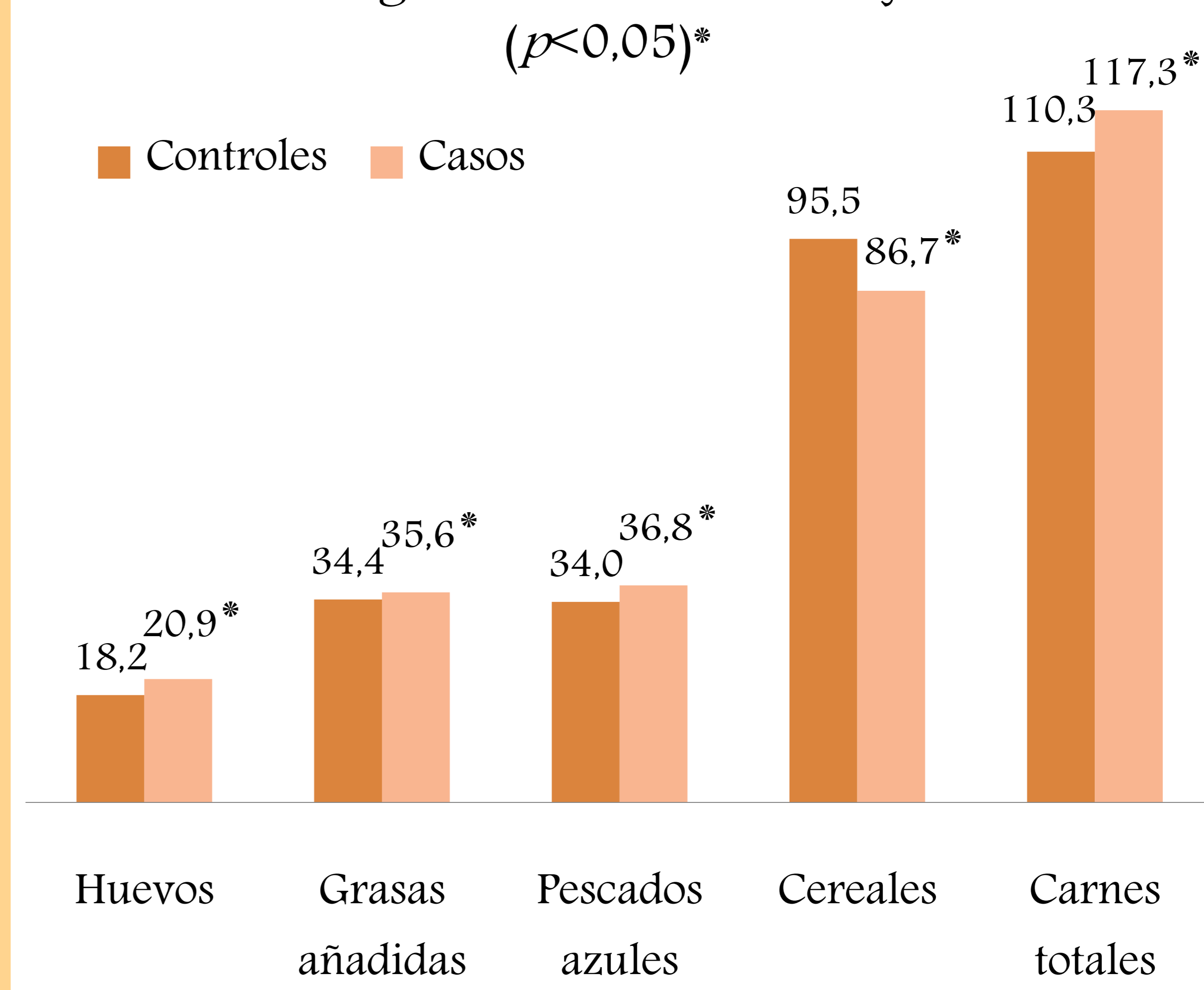


Tabla 2. Análisis de regresión por pasos sucesivos*

	OR	95% IC	p
Consumo de Huevos	1,02	1,01-1,04	0,006
Hábito tabáquico (fumador o ex-fumador)	1,51	1,05-2,19	0,028
IMC (sobrepeso/obesidad)	2,12	1,49-3,02	<0,001

OR, odd ratio; IC, intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal; *Controlando edad, sexo, IMC, ingesta energética, hábito tabáquico y actividad física en el tiempo libre