



OSASUN SAILA

Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SANIDAD

Viceconsejería de Sanidad
Dirección de Farmacia

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
GALDAKAOKO OSPITALEA
HOSPITAL DE GALDAKAO

**MEMORIA DE LA UNIDAD
DE FARMACOVIGILANCIA
DEL PAIS VASCO**

2009

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	10
Curso de Farmacovigilancia	13
Monitorización de reacciones adversas en el Hospital de Galdakao-Usansolo.....	13
Otras actividades	14
Informe de Resultados	15
1. Señales del Programa de Notificación	15
2. Resultados del Programa de Notificación	16
Distribución por territorios	17
Tarjetas Amarillas	18
Descripción de las notificaciones	21
Notificaciones con medicamentos recientemente comercializados .	29
3. Producción Científica	30
4. Consultas telefónicas.....	31

INDICE

	Pág.
Anexos	33

ANEXO I Boletín de Tarjeta Amarilla nº 27

ANEXO II Artículos en revistas

Sanchez-Diz P, Estany-Gestal A, **Aguirre C**, Blanco A, Carracedo A, Ibañez L, Passiu M, Provezza L, Ramos-Ruiz R, **Ruiz B**, Salado-Valdivieso I, Velasco EA, Figueiras A. Prevalence of CYP2C9 polymorphisms in the south of Europe. The Pharmacogenomics Journal 2009; 9: 291-305.

Ibarra O, **García M**, Mayo J, **Aguirre C**. Insuficiencia suprarrenal asociada a acetato de megestrol en un paciente con el virus de la inmunodeficiencia humana. Farmacia Hospitalaria 2009; 33: 115-116

ANEXO III Presencia relevante en Congresos

Aguirre C. Moderador. Comunicaciones orales a la Mesa redonda 1: Señales en Farmacovigilancia. IX Jornadas de Farmacovigilancia. Oviedo. 4 y 5 de junio de 2009.

ANEXO IV Comunicaciones a Congresos

García M, **Aguirre C**, Saracho R, Jaio N, Armendariz M, **Ruiz B**. Nefritis intersticial aguda asociada a medicamentos. IX Jornadas de Farmacovigilancia. Oviedo. 2009. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, poster 13, pag. 49.



UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

INTRODUCCION

Se describe en esta memoria la actividad y resultados principales de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco durante el año 2009.

Sin duda el acontecimiento que ha marcado el año ha sido la pandemia de gripe A, que además ha tenido una gran repercusión en farmacovigilancia, ya que desde un primer momento se enfatizó el desconocimiento de la seguridad de las vacunas que iban a administrarse, por lo que fue necesario realizar una gran labor previa de coordinación a impulso de la Dirección de Farmacia y de Salud Pública del Gobierno Vasco, con el fin de mantener actualizada la información de reacciones adversas que pudieran producirse tras la administración, que se preveía masiva, y a la vez intentar recoger la mayor cantidad posible de notificaciones. Debe subrayarse el éxito de esta labor de coordinación en la Comunidad Autónoma Vasca. Las cifras así lo atestiguan. Mientras que en el conjunto del Sistema Español de Farmacovigilancia (excluido el País Vasco) se habían recibido a 31 de diciembre 647 notificaciones de sospecha de reacciones adversas a las vacunas pandémicas, en la Comunidad Autónoma Vasca habían sido **410**. Dicho de otra manera, el 38% de las notificaciones de reacciones adversas a las vacunas pandémicas en el conjunto del estado proceden de la Comunidad Autónoma Vasca.

Además de lo anterior los resultados principales han sido:

1º Número de notificaciones. Durante el año 2009 ha habido un incremento del número de notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos recibidas a través de las tarjetas amarillas, 1123, frente a 707 en 2008 y 543 en 2007, véase la figura 1. Incluso si se excluyen las notificaciones referidas a vacunas pandémicas (410) la cifra sigue siendo superior a la de los años anteriores y resulta la más elevada de las recibidas desde el inicio de la actividad de la Unidad de Farmacovigilancia en 1989. Además, se han registrado 122 notificaciones recibidas a través de la industria farmacéutica, de ellas 7 fueron también notificadas mediante tarjeta amarilla (notificación doble), por lo que

sólo se han contabilizado una vez. Esta cifra también supone un incremento sobre la registrada en 2008, que fue de 89.

De esta forma, el total de notificaciones registradas en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco y cargadas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia en 2009 ha sido 1249. Por ello, puede decirse que, a pesar de la generalizada infranotificación existente, de la que no escapa nuestra Comunidad, los profesionales de la CAPV colaboran en mayor medida que los de otras en la vigilancia de la seguridad de los medicamentos.

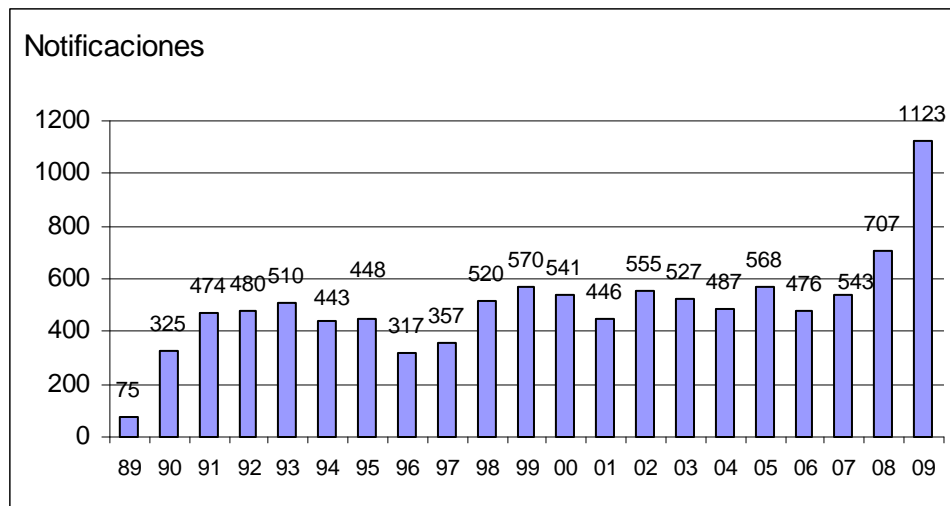


Figura 1. Evolución del número de tarjetas amarillas por año.

2º Notificadores nuevos. La incorporación de nuevos notificadores es indicativa de la extensión del Programa de Farmacovigilancia, ya que supone que profesionales que hasta entonces no han notificado lo hacen por primera vez y es de suponer que continuarán haciéndolo. En el año 2009 ha habido 172 nuevos notificadores, 121 médicos, 28 farmacéuticos y 23 DUE (pag. 19).

3º Notificación de la asistencia especializada (Comunicación de reacciones adversas graves y/o desconocidas). Con la finalidad, entre otras, de mejorar la infranotificación procedente de hospitales, al menos en la red pública, en el año 2008 se introdujo en los Contratos Programa del Departamento de Sanidad con las Organizaciones de Servicios de Asistencia Especializada de Osakidetza los indicadores de notificación de efectos adversos graves y de efectos adversos desconocidos, de forma similar a como se vienen

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

En la Asistencia Primaria en el año 2009 la media del indicador efectos graves comunicados en el conjunto de las Comarcas ha sido de 10,3 notificaciones graves-año. En cuanto al indicador de efectos no descritos la media ha sido de 11,7. En la tabla 1 puede verse la situación de ambos indicadores en primaria en 2008.

Tabla 1. Indicadores de notificación de reacciones adversas graves o desconocidas desde las Comarcas de Asistencia Primaria (1/10/2008-30/09/2009).

Comarca	INDICADORES		Estándar fijado Graves y/o Desconocidas (nº)
	Nº notificaciones graves-año	Nº notificaciones desconocidas-año	
Araba	4	7	≥ 7
Gipuzkoa Este	7	4	≥ 11
Gipuzkoa Oeste	5	2	≥ 8
Bilbao	17	10	≥ 9
Bizkaia Interior	7	6	≥ 9
Bizkaia Uribe-Kosta	6	4	≥ 5
Margen Izquierda	13	10	≥ 8
Media	8,4	6,1	

Como se desprende de la tabla 1, en la Asistencia Primaria todas las Comarcas Sanitarias comunican sospechas de efectos adversos, aunque 3 no han superado el valor del estándar fijado.

En cuanto a la Asistencia Especializada cabe decir que del total de hospitales, 18, en el año 2009 han notificado 14 (fueron 13 en 2008 y 8 en 2007). La media del indicador nº de efectos graves comunicados ha sido de 13,2 notificaciones/año y han alcanzado o superado el valor del indicador que les corresponde por plantilla, los hospitales de Txagorritxu, Basurto, Galdakao (entre los generales) y Santa Marina, Gorliz, Psiquiátrico Araba y Zaldibar (entre los restantes). En cuanto al indicador efectos no

descritos la media del indicador ha sido de 2,8 notificaciones /año (2,4 en 2008), y sólo dos hospitales (Santa Marina y Psiquiátrico Araba) lo han alcanzado. En la tabla 2 puede verse la situación de ambos indicadores en los hospitales.

Tabla 2. Indicadores de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (periodo 1/10/2008-30/09/2009). Hospitales.

HOSPITALES	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
HOSPITAL SANTIAGO	4	1	≥ 6
HOSPITAL TXAGORRITXU	9	4	≥ 9
HOSPITAL BASURTO	23	6	≥ 16
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO	118	6	≥ 9
HOSPITAL SAN ELOY	1	1	≥ 4
HOSPITAL CRUCES	15	2	≥ 22
HOSPITAL ALTO DEBA	-	-	≥ 2
HOSPITAL DONOSTIA	6	3	≥ 20
HOSPITAL BIDASOA	-	-	≥ 3
HOSPITAL ZUMARRAGA	1	-	≥ 4
HOSPITAL MENDARO	1	-	≥ 3
HOSPITAL LEZA	-	-	≥ 1
HOSPITAL SANTA MARINA	2	1	≥ 1
HOSPITAL GORLIZ	1	-	≥ 1
HOSPITAL PSIQUIATRICO ARABA	2	2	≥ 1
HOSPITAL BERMEO	1	-	≥ 1
HOSPITAL ZALDIBAR	1	-	≥ 1
HOSPITAL ZAMUDIO	-	-	≥ 1

Respecto a la notificación desde la Asistencia Psiquiátrica Extrahospitalaria, aunque las cifras que le corresponden, de acuerdo a la plantilla, son bajas, a lo largo del 2009 las 3 organizaciones han notificado y dos de ellas (S.M.E Gipuzkoa y S.M.E Araba alcanzado o superado el estándar fijado (Tabla 3).

Tabla 3. Indicadores de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (periodo 1/10/2008-30/09/2009). Salud Mental Extrahospitalaria.

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

4º Comunicación procedente de Osatek. Desde 2006 la Dirección de Osatek, que centraliza las comunicaciones de reacciones adversas a medios de contraste acaecidas en sus diversos centros, las envía periódicamente a la Unidad de Farmacovigilancia. Fruto de esta colaboración, durante el año 2009 se han recibido 31 notificaciones.

5º Comunicación a través de Osabide. Desde el 15 de abril de 2009 la Unidad de Farmacovigilancia recibe semanalmente los episodios de reacciones adversas a medicamentos registrados en Osabide. Este hecho ha supuesto la culminación de un deseo compartido por la Unidad de Farmacovigilancia de la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco y la Subdirección de Asistencia de Osakidetza desde la creación del Programa Osabide en 1999 y que, por diversos motivos, no había sido posible realizar hasta entonces. Suponíamos que si los médicos de primaria registran en Osabide los episodios de acontecimientos adversos relacionados con los medicamentos, que los pacientes les refieren, buscar un procedimiento que automatice su comunicación a la Unidad de Farmacovigilancia, supone por una parte, cumplir con la legislación vigente en Farmacovigilancia, que obliga a comunicar dichos acontecimientos, y a la vez evitar burocracia innecesaria (reescribir en un formulario dichos datos).

Mediante este sistema, durante el año 2009 se han recogido e incorporado al Sistema Español de Farmacovigilancia 24 casos (página 18).

6º Comunicación a través del formulario de tarjeta amarilla en la intranet de Osakidetza. En el mes de agosto de 2008 la Subdirección de Informática en Servicios Centrales incorporó en la web de Osakidetza el formulario de notificación, el cual tras ser

rellenado on-line puede ser enviado automáticamente, a través del correo electrónico, a la dirección e-mail de la Unidad de Farmacovigilancia. Con ello se alcanzó una vieja aspiración de la Unidad, dado que un destinatario principal del Programa de vigilancia son los profesionales del sistema público de salud. Esta vía resulta además segura, ya que se trata de una intranet, a la que sólo puede acceder el personal de Osakidetza y sólo desde un ordenador conectado a la red de Osakidetza. La acogida entre los profesionales ha sido excelente, se han recibido en dicho formato 184 notificaciones, más del 20% de las notificaciones recibidas, sin contar las notificaciones de las vacunas pandémicas (página 17). Por ello, se debe avanzar en esa vía, facilitando a los profesionales el uso de las nuevas tecnologías para la comunicación.

7º Consultas telefónicas. Los profesionales sanitarios realizan un importante número de consultas a los técnicos de la Unidad. Conscientes de su importancia, en términos no sólo informativos sino también educativos, se dedica un importante esfuerzo en la prontitud y calidad de la respuesta, contestando por teléfono el mismo día y elaborando una respuesta escrita para remitir. Su descripción pormenorizada se encuentra en la página 31. En el año 2009 ha habido un descenso en el número de consultas (131 en 2008), sin que se conozcan sus causas.

8º Estudio farmacogenético “Influencia de los polimorfismos genéticos en las hemorragias gastrointestinales asociadas a fármacos”. (FIS) 2003-2006.

Durante el año 2009 ha comenzado a dar frutos la publicación de los resultados de este estudio. Se ha publicado un primer manuscrito (véase producción científica, pag. 30) en la revista *The Pharmacogenetics Journal*. Además, se ha enviado un artículo, encabezado por nuestro grupo, a una prestigiosa revista (actualmente está en fase de 2ª revisión). Por otra parte, encabezados por otros grupos del estudio (Galicia y Santiago) se han enviado para su publicación a sendas revistas científicas otros dos trabajos. Nuestro grupo, encabeza, además, un estudio descriptivo de los resultados de caracterización del polimorfismo de las variantes del citocromo P450 (CYP2D6) en los controles del estudio, en fase de elaboración, que se pretende enviar este año a publicar.

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

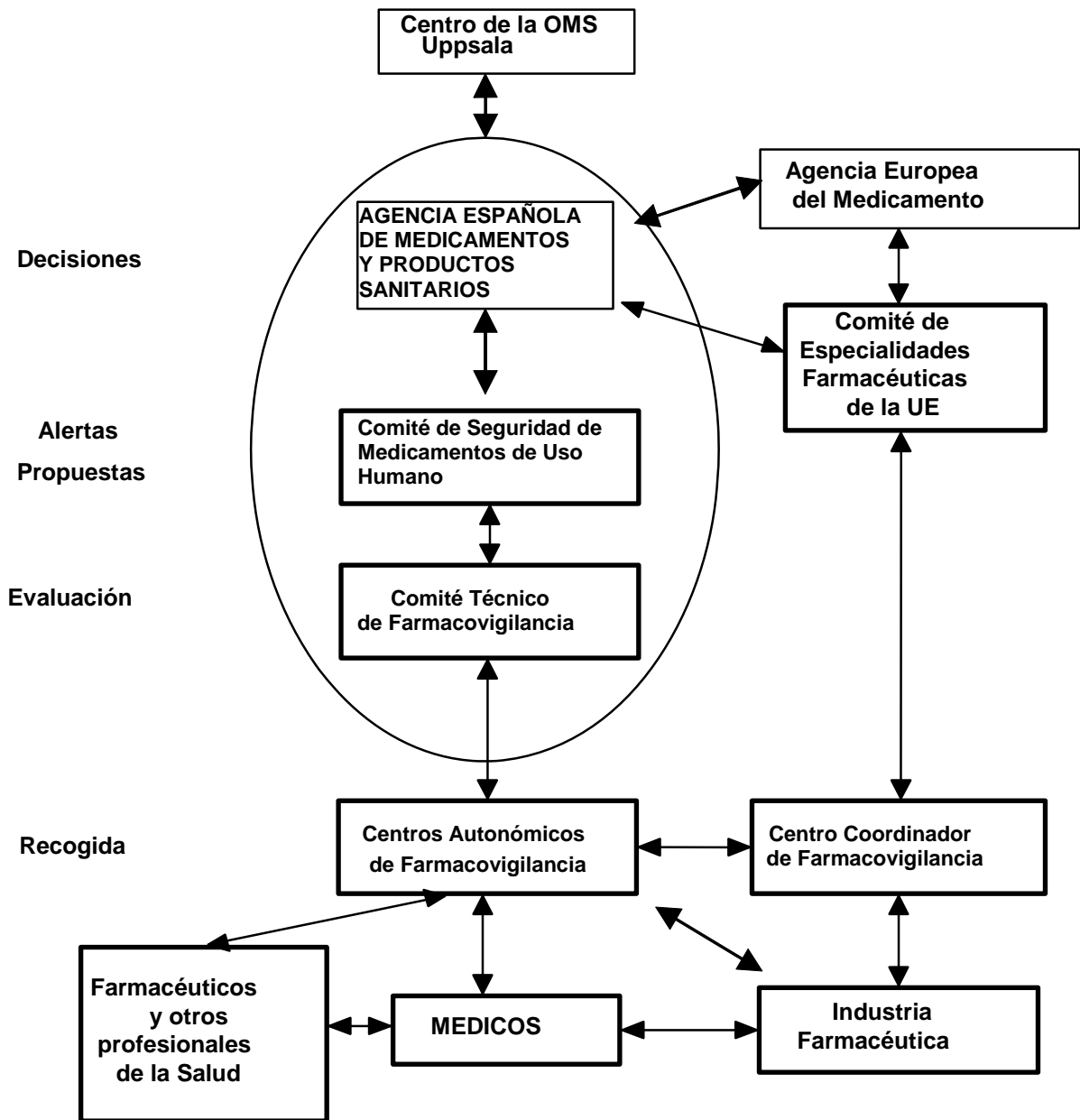


Figura 2. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad.

GASTO DE FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

Costes de personal

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

198.341,74 €

Costes directos

Consumo otros aprovisionamientos: (Material oficina, material informático inventariable, edición de boletines y tarjetas etc.)	3.264,65 €
Servicios exteriores: (Viajes, comunicaciones, reuniones, libros, publicaciones, etc.)	2.883,00€

Costes indirectos y/o estructurales

Utilización otros servicios del hospital: (Edificio, limpieza, lencería, mantenimiento, estructura, etc.)	55.531,62 €
---	-------------

TOTAL GASTOS 2009 260.021,01 €

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. Durante el año 2009 el Comité, pendiente de su renovación, no se ha convocado.

BOLETINES DE TARJETA AMARILLA

Durante el año 2009 la Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios, en octubre, un boletín (nº 27) del Programa de Tarjeta Amarilla (Anexo I), en el que se informa de aspectos relevantes en relación con la seguridad de los medicamentos.

Además, en relación a la campaña de vacunación de gripe pandémica se elaboró un Boletín Especial en dos versiones (primaria y hospitalaria) que se distribuyó por correo electrónico a todos los profesionales sanitarios de Osakidetza, con información relativa a qué efectos adversos comunicar y cómo hacerlo.

REUNIONES DE COORDINACION DE CENTROS. COMITÉ TÉCNICO

Dentro del organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia (véase el esquema de la página 8), de acuerdo con el artículo 4.2 del Real Decreto 1344/2007 que regula la farmacovigilancia, existe un Comité Técnico de Farmacovigilancia (CTSEFV), del que forman parte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las Comunidades Autónomas. En su seno tiene lugar la discusión científica de las señales generadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia y se armonizan los procedimientos necesarios para garantizar la homogeneidad en el tratamiento y evaluación de los datos recogidos en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Durante el año 2009 se han celebrado 4 reuniones (25 de marzo, 3 de junio, 26 de octubre, 17 de diciembre). Algunos de los temas tratados en estas reuniones han sido:

25 de marzo

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
 - Neoplasias asociadas a teriparatida (Forsteo®). Se acuerda revisar el informe periódico de seguridad (IPS) y el informe de evaluación elaborado por el país ponente. Si las neoplasias no estuvieran incluidas, se contactará con el ponente para que se haga un seguimiento en los siguientes IPS.
 - Ruptadina y alteraciones del ritmo cardiaco. El centro de Castilla y León expone la próxima publicación de casos españoles (FEDRA) y portugueses en una revista.
- Se acuerda la creación del Grupo de Trabajo para elaborar un documento sobre el procedimiento de comunicación de datos del SEFV-H (FEDRA) en períodos de crisis.

3 de junio

- Reunión conjunta CSMUH - CTSEFV-H.
 - Presentación del informe de estructura, funciones, indicadores, características, situación actual y propuestas de futuro del SEFV-H. El CSMUH asume el informe, instando al grupo redactor a la elaboración de un borrador de cartera de servicios que los Centros Autonómicos deben atender en el ámbito de su competencia. La conclusión del informe fue:
 - Necesidad de establecer un calendario de actuaciones por parte de la AEMPS, que incluya la presentación de una ponencia técnica en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

26 de octubre

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
 - Interacciones de fármacos-radiofármacos. Se acuerda la presentación de este tema ante el CSMUH.
 - Herbalife® Actualización: Se acuerda elaborar un informe exhaustivo de la situación actual, con las notificaciones recibidas desde 21 de abril de 2008, fecha en que se difundió la nota informativa, para remitir a la Agencia Española de Seguridad Alimentaria.

- Lucentis® (ranibizumab) y trastornos vasculares. Se acuerda continuar evaluando este tema y se incorporará en el análisis Avastin® (bevacizumab), ya que este medicamento se está usando fuera de indicación y por vía intravítrea.

17 de diciembre

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
 - Timoglobulina - polineuropatía desmielinizante aguda en trasplantados. Se acuerda realizar un seguimiento de la señal, obtener datos del Informe Periódico de Seguridad del producto, del registro del grupo español de estudio epidemiológico del Síndrome de Guillain- Barré y realizar un análisis comparativo con otros inmunosupresores.
 - Seguridad del contraste Iomeprol (Iomeron®). Se acuerda modificar las fichas técnicas con objeto de incluir también las incidencias de las posibles reacciones adversas en el apartado 4.8 (véase página 15).
- Plan de acción sobre los problemas y debilidades del SEFV-H: presentación del documento de cartera de servicios de los Centros de FV y programa de actuación. Se aprueba por votación la cartera de servicios y que el grupo de trabajo defina un plan de actuación que presentará ante el CTSEFV-H.
- Información sobre Grupos de trabajo y Temas pendientes: manual de codificación, coordinación de boletines, mejoras en la carga en FEDRA, etc. Se acuerda publicar en la e-Room la relación de grupos pendientes de concluir sus trabajos, para la inclusión de nuevos miembros, nombrar un ponente, marcar un calendario y definir sus objetivos en caso necesario.
- El Centro de Castilla y León ratifica las fechas de celebración de las X Jornadas de Farmacovigilancia en Valladolid, realizando una breve presentación.

CURSO DE FARMACOVIGILANCIA

Los días 23 al 27 de febrero de 2009 se desarrolló en el Hospital de Galdakao el XXI Curso de Farmacovigilancia al que asistieron 31 alumnos. La procedencia de los mismos fue la siguiente: 15 médicos de asistencia primaria de las comarcas sanitarias de los tres territorios, 5 farmacéuticos de hospital de otros tantos hospitales de Osakidetza, 4 farmacéuticos de diferentes Centros Hospitalarios del Estado, 2 enfermeras (1 de un Centro de 1ª, 1 de Hospital), 2 médicos residentes (1 de MF, 1 de especialidad médica), 1 médico especialista de Hospital, 1 biólogo de Osteba y 1 farmacéutica de oficina de farmacia.

Además, a las sesiones teóricas, asistieron también 9 alumnos del master en Farmacología de la EHU-UPV y 4 alumnas de 5º curso de farmacia en prácticas tuteladas en el Servicio de farmacia del Hospital de Galdakao-Usansolo, que no se han contabilizado en la descripción anterior.

MONITORIZACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS EN EL HOSPITAL DE GALDAKAO-USANSOLO

Desde el año 2002, a través de la aplicación ExploGRD se detectan los ingresos hospitalarios provocados por reacciones adversas a medicamentos, mediante el rastreo de los diagnósticos codificados en el informe de alta. Esta actividad, circunscrita al Hospital de Galdakao-Usansolo, podría ampliarse a los restantes hospitales de la red de Osakidetza, si se contara con las oportunas autorizaciones de acceso a sus correspondientes aplicaciones.

Adicionalmente, el Servicio de Farmacia del Hospital realiza, a partir de la unidosis, una tarea diaria de detección de sospechas de reacciones adversas a medicamentos que comunica a la Unidad de Farmacovigilancia para su verificación. Además, un residente de farmacia hospitalaria realiza una rotación durante un mes en la Unidad de Farmacovigilancia, durante la cual, además de aprender la metodología en farmacovigilancia, colabora en el seguimiento intensivo de los pacientes ingresados por causa de una reacción adversa a medicamentos o que presentan un efecto adverso durante la hospitalización. De esta forma se complementa la información transmitida a

través de la notificación espontánea, permitiendo recoger información sobre algunas reacciones adversas asociadas a medicamentos que los profesionales sanitarios, por diversos motivos, son más remisos a comunicar (hemorragias gastrointestinales, muertes, hipoglucemias, etc.), o que suponen una mayor complejidad documental. Para la realización de dicho seguimiento se utilizan las aplicaciones ExploGRD y Clinic.

OTRAS ACTIVIDADES

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

INFORME DE RESULTADOS

1.- Señales del Programa de Notificación

Iomeron® (iomeprol) – reacciones infusionales

Tras la comunicación en febrero desde el Hospital de Cruces de 8 casos de erupciones habonosas, eritema facial y otros efectos adversos, tras la infusión del contraste radiológico Iomeron® (iomeprol), desde la Unidad de Farmacovigilancia (24/02/2009) se envió un e-mail de alerta a los Servicios de Radiología de los Hospitales de Osakidetza para que comunicaran la posible existencia de otros casos y se activó el primer paso del procedimiento informativo del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), mediante el aviso al resto de Centros de Farmacovigilancia para conocer si habían recibido casos similares.

Con los datos de consumo de Iomeron® en el Hospital de Cruces se hizo una estimación inicial de la incidencia, que se estableció en dicho Hospital en 2 casos por cada 1000 exploraciones. Como quiera que la ficha técnica de Iomeron® no aportaba datos de incidencia de efectos adversos, limitándose a enumerarlos, se consultó la bibliografía, encontrándose que las reacciones más frecuentes son las dermatológicas (erupciones, prurito, eritema, urticaria, habones), aunque ninguna de ellas con una frecuencia superior al 1%, así como la sensación de calor (1,25% de pacientes).

Además, en la red de Centros del SEFV no se había comunicado **ningún caso nuevo** de reacción adversa a este contraste.

Con todo lo anterior se elaboró un Informe que se remitió a los Servicios de Radiología de los Hospitales de Osakidetza y a los Servicios Centrales de Osakidetza, dado su interés al tratarse de un producto adquirido por compra centralizada.

A lo largo del año 2009 se han seguido recibiendo periódicamente nuevos casos de reacciones a Iomeron®, desde diferentes hospitales de Osakidetza, que se han incorporado a la base de datos del SEFV, manteniéndose una vigilancia constante sobre el asunto.

Para una mayor difusión y como reflejo de esta preocupación, el tema se incorporó al Boletín nº 27 de Farmacovigilancia, que se distribuyó en noviembre.

Finalmente, el asunto fue llevado por la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco al Orden del día de la reunión del Comité Técnico del SEFV del día 17 de diciembre de 2009 en Madrid (véase página 12), en donde se adoptó el acuerdo de solicitar a la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) la modificación de la ficha técnica y que se incluya en ella datos de incidencia de cada tipo de efecto adverso.

2.- Resultados del Programa de Notificación

Durante el año 2009 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV un total de 1124 tarjetas amarillas, de las que se ha anulado 1 por no tratarse de un medicamento. Por tanto se han validado **1123 tarjetas amarillas**.

La **industria farmacéutica** ha remitido 190 notificaciones vía electrónica (PreFedra), dentro de las que se incluyen seguimientos y casos notificados por varios laboratorios. Finalmente se han contabilizado **122 notificaciones**.

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

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

En total, durante el año 2009 se han cargado en la base de datos FEDRA **1249 notificaciones** de sospecha de reacciones adversas a medicamentos. La descripción detallada de las mismas (Tabla 4) es la siguiente:

Tabla 4. Procedencia y tipo de notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia en 2009.

Procedencia y Tipo	Recibidas	Anuladas	Total
Profesionales sanitarios Tarjetas amarillas	1124	1	1123*
Tarjetas amarillas <i>on line</i>	184		
Vacunas pandémicas	410		
Monitorización de RA en Explo GRD	11		11
Industria Farmacéutica	122	-	122*
Total cargadas en FEDRA	-	-	1249

* Notificadas a la vez por industria farmacéutica y profesionales (7 notificaciones)

DISTRIBUCIÓN POR TERRITORIOS DEL TOTAL DE NOTIFICACIONES

ARABA	Tarjeta Amarilla	122
	Industria	17
BIZKAIA	Tarjeta Amarilla	660
	Industria	42
	Monitorización de RA en Explo GRD	11
GIPUZKOA	Tarjeta Amarilla	323
	Industria	38
	*Vía doble (Tarjeta amarilla e industria)	7 *
	Desconocido	43
Total		1249

* Se restan del total para no contabilizarse doblemente

TARJETAS AMARILLAS

Distribución por procedencia de las tarjetas amarillas

	Nº	Nº	%
CENTROS DE SALUD		280	24,9%
Osabide	24		
HOSPITALES		339	30,1%
Hospital Galdakao-Usansolo	162		
Servicio de Farmacia	125		
Hospital Cruces	43		
Hospital Txagorritxu	31		
Hospital Zumarraga	30		
Hospital Basurto	29		
Hospital Mendaro	11		
Hospital Santiago	8		
Hospital Donostia	6		
Hospital San Eloy	5		
Hospital Santa Marina	3		
Hospital Alto Deba	3		
Hospital Bermeo	1		
Hospital Gorliz	1		
Hospital Zaldibar	1		
Otros hospitales	5		
OFICINAS DE FARMACIA		82	7,3%
OSATEK		31	2,8%
CENTROS DE SALUD MENTAL		10	0,9%
VACUNAS PANDEMICAS		372	33,1%
Formulario registro vacunas en Osabide Primaria	179		
Servicio de Prevención Riesgos Laborales de Osakidetza	175		
Servicio de Prevención (Departamento de Interior -Ertzaintza)	18		
Otros (hospitales, centros de salud)	38		
Otras procedencias		11	1,0%
TOTAL		1125*	100,0%

*Dos notificaciones recibidas a la vez desde dos hospitales

Origen de las tarjetas amarillas recibidas en el periodo 2006, 2007, 2008 y 2009

Profesión	Número de notificaciones n (%)			
	2006	2007	2008	2009
Médicos de AP	237 (49,7)	221 (40,7)*	288 (40,7)	259 (23,0)
Médicos Especialistas	83 (17,5)	93 (17,1)**	107 (15,1)**	178** (15,8)
Farmacéuticos de oficina de farmacia	90 (18,9)	89 (16,4)	100 (14,1)	82 (7,3)
Farmacéuticos hospitalarios	51 (10,8)	125 (23,0)***	179 (25,3)***	154*** (13,7)
DUE	14 (2,9)	12 (2,2)	21 (3,0)	68 (6,0)
Consulta privada	-	-	8 (1,1)	-
Otros		3 (0,6)	4 (0,6)	12 (1,1)
Vacunas pandémicas				372 (33,1)
Otros (hospitales, C Salud etc) 38				
Total		543 (100%)	707 (100%)	1125**** (100%)

* 15 procedentes de residencias de ancianos

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

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

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

Notificadores

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

	2005		2006		2007		2008		2009	
	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos
Médicos	222	77	180	51	288	69	149	52	240	121
Farmacéuticos	68	26	73	25	51	29	80	39	77	28
DUE	21	14	11	8	13	8	9	5	27	23
Total	311	117	264	84	352	106	238	96	344	172

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	2005	2006	2007	2008	2009
1-2	261	253	206	288	284
3-5	41	25	24	31	40
>5	11	11	13	18	20

Correspondencia

Todos los remitentes de tarjetas y las notificaciones procedentes de la industria, han recibido contestación de acuse de recibo. De las tarjetas amarillas recibidas, 149 (13,3%) 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 a los notificadores 159 informes (14,2% de las notificaciones de tarjeta amarilla) acompañando al acuse de recibo, acerca de las reacciones adversas enviadas, en los que se amplían datos respecto a las mismas. Estos informes son muy valorados por los notificadores y, si bien suponen una sobrecarga de trabajo para los técnicos, se prioriza su utilidad.

Conocimiento previo

Un aspecto importante en la evaluación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos es el grado de conocimiento previo en la literatura de la asociación medicamento-efecto adverso. La existencia de un porcentaje alto de notificaciones sin descripción previa de la misma, puede ser un indicador de señales de alerta frente a nuevas reacciones, aún cuando lógicamente esta presunción ha de ser corroborada posteriormente. Como quiera que se trata de un evolutivo y hasta 2002 las notificaciones de la industria eran enviadas exclusivamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el análisis de este indicador se circunscribe a las tarjetas amarillas.

De las 1123 tarjetas amarillas evaluadas, en 1035 (92,2%) la reacción era conocida, en 59 ocasiones (5,3%) no estaba descrita en la ficha técnica y en 29 (2,4%) era poco conocida, es decir, existían comunicaciones aisladas de la misma en la literatura, en forma generalmente de casos. En la figura 3 se puede comprobar la evolución de este indicador a lo largo de los años. Como se observa en la figura, en el año 2009 ha habido un aumento en el % de reacciones conocidas, debido en gran parte a la influencia del elevado número de notificaciones de las vacunas pandémicas, cuyas reacciones eran en su mayoría conocidas (reacciones en el lugar de vacunación) y que distorsionan la interpretación de este indicador.

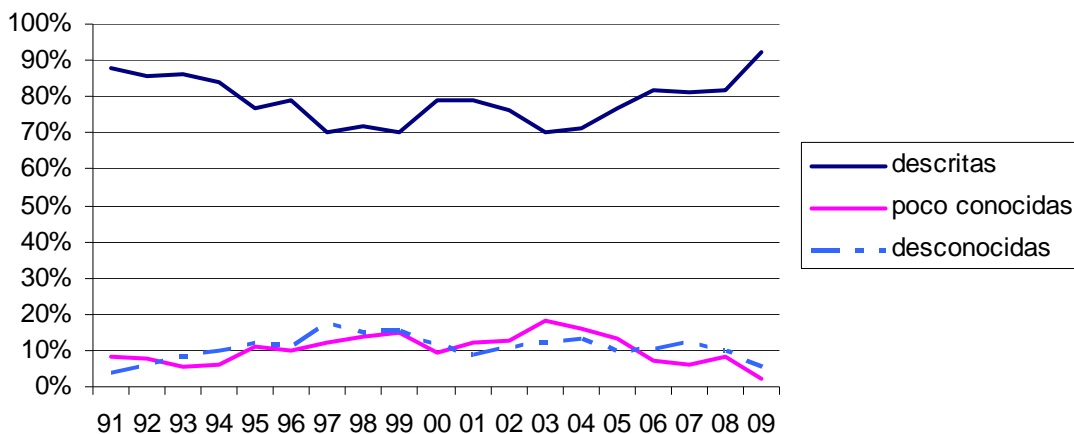


Figura 3. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en las tarjetas amarillas.

DESCRIPCION DE LAS NOTIFICACIONES

En las páginas siguientes se describen las características más importantes del conjunto de notificaciones incorporadas a la base de datos (**1249 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	5	0,4%
28 días - 23 meses	23	1,8%
2 años - 11 años	34	2,7%
12 años - 17 años	21	1,7%
18 años - 65 años	713	57,1%
Más de 65 años	376	30,1%
Desconocida	77	6,1%

Distribución por sexo

De las 1249 notificaciones, 738 (59%) fueron mujeres, 504 (40%) hombres y 7 (1%) desconocidos. En la figura 4 se expresa esta distribución. Es de destacar que, tal y como sucede habitualmente, el porcentaje de notificaciones referido a mujeres es superior al de hombres.

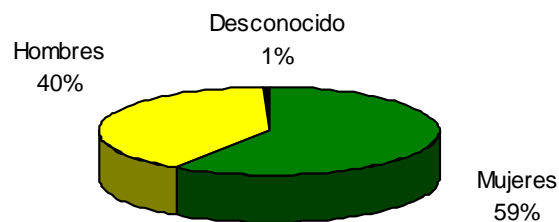


Figura 4. Distribución de las notificaciones del año 2009 por sexo.

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	906	72,5%
Farmacológico	234	18,7%
Transfusión de sangre	12	1,0%
Terapia invasiva no quirúrgica (intubación, angioplastia)	5	0,4%
Higiénico-dietético	5	0,4%
Terapia física (diálisis, rehabilitación)	4	0,3%
Quirúrgico	1	0,1%

Desenlace

La descripción pormenorizada del desenlace en los 1249 pacientes fue la siguiente:

Recuperado sin secuelas	1007	80,6%
Desconocido	140	11,2%
No recuperado	56	4,5%
Recuperándose	28	2,2%
Muerte	9	0,7%
Recuperado con secuelas	9	0,7%

Gravedad

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

Leve	827	66,2%
Grave	422	33,8%

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

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

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

NIVELES DE GRAVEDAD	Nº NOTIFICACIONES
Mortal	9
Pone en peligro la vida	26
Precisa ingreso hospitalario	137
Prolonga hospitalización	19
Discapacidad/Incapacidad	6
Anomalías o defectos congénitos	4
Medicamento significativo	229
Total	430*

* Una notificación puede cumplir más de un criterio

Distribución de reacciones por órganos

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

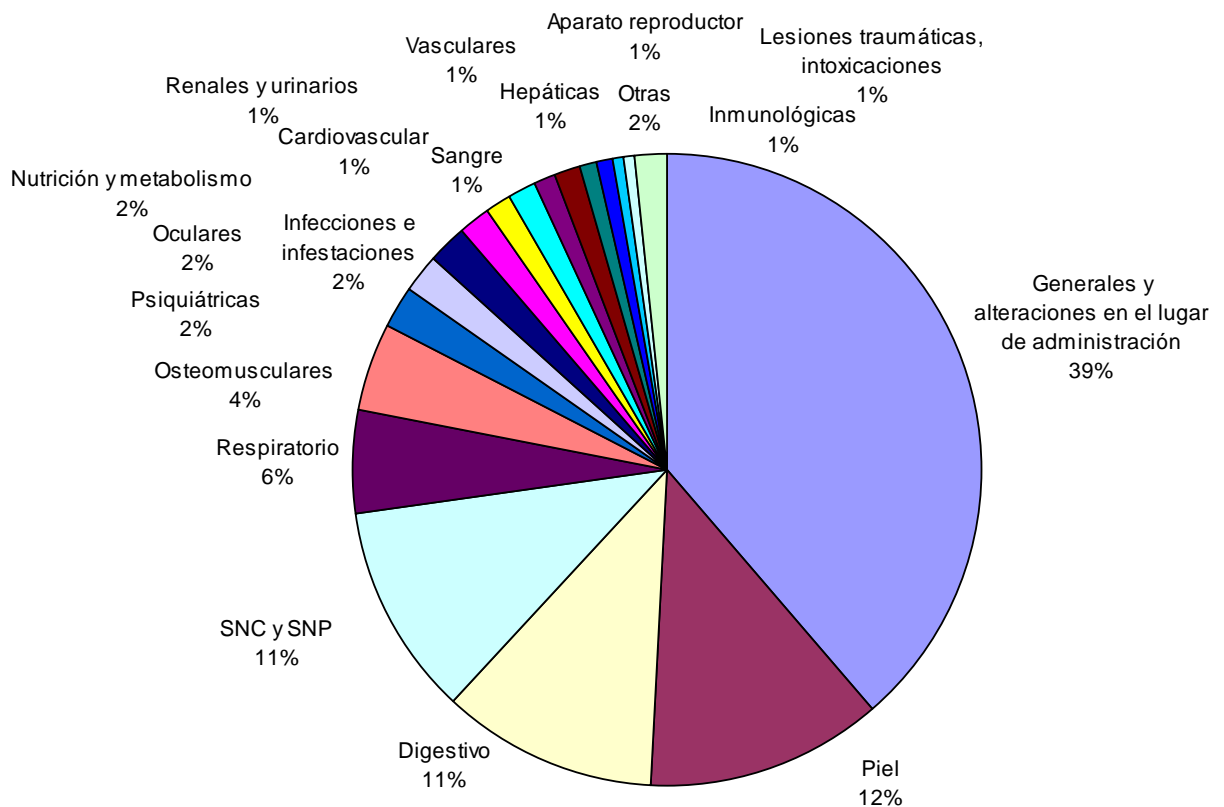


Figura 5. Distribución de las reacciones adversas del año 2009 por sistemas orgánicos, destacándose los que acumulan el mayor número: generales, piel, digestivo, SNC y SNP.

Las 1249 notificaciones describían 2.841 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	Reacción	Frecuencia
Generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de vacunación	713
	Trastornos asténicos	134
	Fiebre	124
	Edema	35
	Escalofrío	13
Piel	Prurito	88
	Urticarias	85
	Eritemas	63
	Erupción, sarpullido y exantema	37
	Hiperhidrosis	10
	Angioedemas	7
Digestivo	Vómitos	65
	Náuseas	62
	Diarrea	44
	Dolor gastrointestinal y abdominal	24
	Hemorragia gastrointestinal	22
	Estreñimiento	10
SNC y SNP	Cefalea	87
	Mareo	59
	Enfermedad de Parkinson y parkinsonismo	22
	Parestesias y disestesias	14
	Síncope	10
Respiratorio	Síntomas del tracto respiratorio superior (rinorrea, disfonía, irritación garganta, estornudos)	54
	Disnea	34
	Tos y síntomas asociados	27
	Broncoespasmo y obstrucción	12
Músculo-esquelético	Mialgia	38
	Artralgia	24
	Trastornos tendinosos	10
	Osteonecrosis	7

Psiquiátricas	Síntomas de ansiedad	14
	Alucinación	8
	Confusión y desorientación	6
	Insomnio	4
Cardiovascular	Bradicardia	9
	Fibrilación auricular	8
	Palpitaciones	5
	Taquicardia	5
	Infarto agudo de miocardio	3
Nutrición y metabolismo	Apetito disminuido	8
	Hiperpotasemia	7
	Hipoglucemia	4
	Diabetes mellitus	3
Renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda	9
	Retención urinaria	5
	Incontinencia urinaria	3
Vasculares	Rubefacción	10
	Hipotensión	8
	Hipertensión	6
	Trombosis venosa profunda	4
Infecciones e infestaciones	Rinitis	6
	Neumonía	4
	Gastroenteritis por rotavirus	3
Sangre	Trombocitopenia	10
	Linfadenopatía	5
	Pncitopenia	3
	Leucopenia	2
Oculares	Edema palpebral	7
	Diplopía	5
	Visión borrosa	4
Hepáticas	Hepatitis	9
	Daño hepático	8
	Ictericia	2

Medicamentos notificados

Se han notificado un total de 3.182 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 1.392 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
410	vacuna virus gripe A H1N1
130	iomeprol (Imeron®)
22	diazepam/sulpirida/piridoxina (Tepazepan®)
17	levofloxacino
16	gadobénico, ácido (Multihance®)
15	gadodiamida (Omniscan®)
14	digoxina
12	teriparatida
11	acenocumarol
10	oseltamivir (Tamiflu®)
10	rituximab
9	vacuna virus papiloma humano
8	adalimumab
8	moxifloxacino
5	fesoterodina

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

GRUPO TERAPEUTICO	nº	%
Antiinfecciosos y vacunas (J)	579	41,6%
Antibióticos (J)	110	
Vacunas (J07)	469	
Agentes diagnósticos (V04)	164	11,8%
Nervioso (N)	161	11,6%
Psicofármacos (N05, N06, N07)	109	
Antiepilépticos (N03)	20	
Analgésicos y antimigrañosos (N02)	27	
Antiparkinsonianos (N04)	3	
Anestésicos (N01)	2	
Aparato Cardiovascular (C)	109	7,8%
Antineoplásicos (L)	91	6,5%
Inmunosupresores (L04)	7	
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	74	5,3%
Hipolipemiantes (B04)	10	
Antiinflamatorios y antirreumáticos (M)	55	4,0%
Otros	31	2,2%
Aparato digestivo (A)	42	3,0%
Hormonas (H)	36	2,6%
Aparato genitourinario (G)	20	1,4%
Aparato respiratorio (R)	19	1,4%
Organos de los sentidos (S)	6	0,4%
Dermatológicos (D)	5	0,4%
Total	1392	100,0%

Notificaciones con medicamentos recientemente comercializados

En 61 notificaciones (4,8%) los fármacos sospechosos eran de reciente comercialización (entre 2007-2009): Azacitidina (1), **cilostazol (13)**, nicotínico/laropiprant (2), rosuvastatina (1), aliskireno (2), etravirina (1), **fesoterodina (5)**, nilotinib (1), paliperidona (3), vildagliptina (3), atomoxetina (2), dasatinib (1), entecavir (1), ivabradina (2), **lenalidomida (6)**, **vacuna papiloma humano virus (9)**, ranibizumab (1), **sitagliptina (6)**, ziconotida (1).

Indicación terapéutica

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) se han clasificado las indicaciones de los medicamentos sospechosos. Entre las 1.392 indicaciones, las más frecuentes fueron:

Profilaxis virus gripe A H1N1	410
Profilaxis	60
Tomografía axial computerizada	68
Hipertensión	38
Resonancia magnética nuclear	23
Osteoporosis	18
Infección por VIH	21
Urografía	16
Mieloma múltiple	19
Depresión	15
Hipercolesterolemia	9
Claudicación intermitente	9
Osteoartritis	8

3.- Producción científica

Artículos en revistas. Anexo II

Sanchez-Diz P, Estany-Gestal A, **Aguirre C**, Blanco A, Carracedo A, Ibañez L, Passiu M, Provezza L, Ramos-Ruiz R, **Ruiz B**, Salado-Valdivieso I, Velasco EA, Figueiras A. Prevalence of CYP2C9 polymorphisms in the south of Europe. The Pharmacogenomics Journal 2009; 9: 291-305.

Ibarra O, **García M**, Mayo J, **Aguirre C**. Insuficiencia suprarrenal asociada a acetato de megestrol en un paciente con el virus de la inmunodeficiencia humana. Farmacia Hospitalaria 2009; 33: 115-116.

Presencia relevante en Congresos. Anexo III

Aguirre C. Moderador. Comunicaciones orales a la Mesa redonda 1: Señales en Farmacovigilancia. IX Jornadas de Farmacovigilancia. Oviedo. 4 y 5 de junio de 2009.

Comunicaciones a Congresos. Anexo IV

García M, Aguirre C, Saracho R, Jaio N, Armendariz M, **Ruiz B.** Nefritis intersticial aguda asociada a medicamentos. IX Jornadas de Farmacovigilancia. Oviedo. 2009. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, poster 13, pag. 49.

4.- Consultas telefónicas

Tal y como se señalaba en la introducción de esta Memoria, una de las actividades de la Unidad consiste en la atención de consultas realizadas a través del teléfono. Durante el año se han realizado 98 consultas a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla siguiente se recoge la distribución de consultas a lo largo de los últimos 9 años:

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Consultas	110	128	116	120	110	110	118	131	98

En cuanto al tipo de profesional que realizó la consulta:

Médicos	41	48,9%
Farmacéuticos	41	35,1%
Otros profesionales sanitarios	13	
Pacientes	4	15,3%

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	61	57,3%
Farmacoterapia	14	12,2%
Otros	24	30,5%

La procedencia de ellas fue la siguiente:

Bizkaia	59	22,1%
Araba	23	61,8%
Gipuzkoa	11	9,2%
Otros	6	6,9%

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



OSASUN SAILA

Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SANIDAD

Viceconsejería de Sanidad
Dirección de Farmacia

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
GALDAKAOKO OSPITALEA
HOSPITAL DE GALDAKAO

ANEXOS

ANEXO I

- Boletín de Tarjeta Amarilla nº 27

BOLETIN

Número veintisiete. Octubre 2009. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1 EDITORIAL

- 20 AÑOS DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

2 NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- BISFOSFONATOS-FIBRILACION AURICULAR
- NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA POR MEDICAMENTOS
- IOMERON® (IOMEPROL). REACCIONES ADVERSAS AGUDAS

3 NOTIFICACIÓN DE EPISODIOS DE REACCIÓN ADVERSA EN OSABIDE PRIMARIA

4 NOTIFICACIÓN ON LINE DE SOSPECHAS DE RAM

EDITORIAL

20 AÑOS DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

El mes de octubre se cumplen 20 años de la creación de la Unidad de Farmacovigilancia en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV). Cabría preguntarse si ello significa 20 años de Farmacovigilancia en la CAPV. Los que nos dedicamos profesionalmente a la Farmacovigilancia podemos tener la tentación de contestar afirmativamente, lo cual sería un error. La vigilancia de la seguridad de los medicamentos existe (antes y después de la creación de la Unidad de Farmacovigilancia) desde que, hace decenios, el desarrollo industrial produce la masiva irrupción de terapias farmacológicas en el tratamiento de las enfermedades, provocando que los profesionales sanitarios, inicialmente los médicos, observen con preocupación la aparición, en alguno de sus pacientes, de problemas que sospechan son causados por los medicamentos que toman. Ante dicho diagnóstico el comportamiento tradicional de los profesionales (que en muchos casos continúa vigente) ha sido contárselo a sus colegas de especialidad, tratarlo en las sesiones clínicas, y en ocasiones, comunicarlo en revistas biomédicas.

Entonces, ¿Qué aporta la existencia de un centro de recogida de sospecha de reacciones adversas a medicamentos? Para responder a ello es necesario recordar que, modernamente, la autorización de comercialización de los medicamentos (y su eventual retirada del mercado, siempre por problemas de seguridad) es competencia de las agencias reguladoras: en España la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS). Las agencias basan sus decisiones de regulación exclusivamente en la información disponible. Si los profesionales sanitarios limitan la comunicación de

reacciones adversas a los métodos tradicionales mencionados, es imposible que las agencias dispongan de información suficiente para tomar decisiones, ya que los casos que llegan a conocerse y publicarse son escasos. En consecuencia, los profesionales debieran colaborar activamente notificando. Por ello, la respuesta a la pregunta anterior es que la Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco aporta cercanía al profesional; primero para facilitar respuesta a las preguntas que formule y además, en segundo lugar, para facilitarle la comunicación de reacciones adversas. Aporta asimismo, la confianza de que dicha información contribuirá, de forma directa, a la seguridad del uso de medicamentos, ya que el destino de la información recogida es incluirse en una base de datos, tanto en la AEMPS (FEDRA) como en la UE (Eudravigilance). La revisión periódica de la información cargada permite detectar reacciones adversas desconocidas, previamente a la comercialización; asimismo, una incidencia, superior a la esperada de reacciones adversas conocidas; en consecuencia, ayuda a adoptar decisiones reguladoras.

Los profesionales sanitarios del sistema público vasco, además del tradicional formulario (tarjeta amarilla), disponen en la actualidad de otros modernos medios (por ejemplo e-mail, generación de episodios de RAM en Osabide, formulario en la web de Osakidetza), alguno de los cuales se explica con más detalle en este Boletín.

Finalmente, el teléfono (94 400 7070, 85 7070) y el e-mail (farmacovigilancia@osakidetza.net) están a disposición de todos para consultas y/o notificación.

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

Aliskireno (Rasilez®)
Atomoxetina (Strattera®)
Cilostazol (Pletal®, Ekistol®)
Davigatran (Praxada®)
Exenatida (Byetta®)
Fesoterodina (Toviaz®)
Ivabradina (Procoralan®, Corlentor®)

Laropiprant (Tredaptive®)
Paliperidona (Invega®)
Papiloma humano (Gardasil®, Cervarix®)
Rivaroxaban (Xarelto®)
Rotigotina (Neupro®)
Sitagliptina (Januvia®)
Vildagliptina (Galvus®)

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

BISFOSFONATOS Y FIBRILACIÓN AURICULAR

Los bisfosfonatos se utilizan en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáutica o inducida por corticoides, enfermedad de Paget, metástasis óseas osteolíticas de tumores sólidos e hipercalcemia inducida por tumores.

En octubre 2007 y noviembre 2008 la agencia estadounidense (FDA) emitió dos comunicaciones^{1,2}, informando de la revisión de seguridad que estaba llevando a cabo sobre la posible asociación de fibrilación auricular con el uso de bisfosfonatos. La evaluación se llevó a cabo sobre 19867 pacientes tratados con bisfosfonatos y 18358 tratados con placebo, con un seguimiento de 6 meses a 3 años (la diferencia absoluta de riesgo de cada bisfosfonato frente a placebo, varió entre 0 y 3 por 1000). Se concluyó que no había una clara asociación entre la exposición a bisfosfonatos y la fibrilación auricular grave y no grave. Tampoco con la dosis y duración de tratamiento.

La señal procedía de un ensayo clínico (HORIZON)³ en el que se evaluaba la eficacia de una infusión anual de ácido zoledrónico (5mg) frente a placebo sobre el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis durante 3 años. El ácido zoledrónico redujo de forma significativa el riesgo de fracturas, pero se detectó un incremento significativo del riesgo de fibrilación auricular grave en el grupo tratado con el bisfosfonato (en 50 pacientes vs 20 pacientes, $p < 0,001$). Se produjo generalmente más de 30 días tras la infusión. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el número total de casos de fibrilación auricular (grave y no grave). A raíz de esta publicación se revisaron los datos del ensayo FIT (Fracture Intervention Trial)⁴ en el que se comparó alendronato con placebo en 6459 mujeres postmenopáusicas (edad media, 69 años). Los casos de fibrilación auricular graves fueron superiores en el grupo de alendronato, aunque no alcanzó la significación estadística [(47 (1,5%) casos frente a 31 (1,0%); $RR=1,51$ (IC95% 0,97-2,40; $p=0,07$)].

Dos estudios de casos y controles publicados posteriormente dieron resultados discordantes^{5,6}.

Más recientemente, se ha publicado un metaanálisis⁷ con estudios publicados hasta mayo 2008 en el que la exposición a bisfosfonatos se asoció a un riesgo significativo cuando se analizaban los casos de fibrilación auricular grave [OR=1,47 (IC95% 1,01-2,14)]. Sin embargo, al analizar los casos de fibrilación auricular grave y no grave, el riesgo no alcanzó la significación estadística [OR=1,14 (IC95% 0,96-1,36)]. Los autores concluyen que, si bien existen algunos datos que sugieren una asociación entre los bisfosfonatos y la fibrilación auricular grave, la heterogeneidad de los estudios y la escasez de información no permiten confirmar el riesgo.

El mecanismo no está claro. La administración intravenosa de bisfosfonatos estimula la liberación de citocinas inflamatorias y el aumento de los niveles de éstas se ha asociado con un incremento del riesgo de fibrilación auricular. No se conoce si los bisfosfonatos administrados por vía oral también incrementan la liberación de citocinas inflamatorias³. Por otra parte, los bisfosfonatos pueden causar una pequeña disminución de los niveles de calcio y fosfato, las aurículas son sensibles a los cambios en la concentración de calcio; pero se desconoce si el efecto de los bisfosfonatos puede ser lo suficiente para afectar a la conducción auricular⁴. En el estudio HORIZON², los niveles de calcio, medidos 9-11 días después de la infusión del ácido zoledrónico, no se modificaron significativamente con respecto a los basales.

En conclusión, el riesgo de fibrilación auricular asociado con el tratamiento con bisfosfonatos parece ser bajo y el balance beneficio y riesgo para los bisfosfonatos continua siendo favorable. Sin embargo, los profesionales sanitarios deben tener en cuenta este posible riesgo en pacientes con un riesgo modesto de fracturas y en los que tengan factores de riesgo de fibrilación auricular, como diabetes, enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca.

En la Unidad de Farmacovigilancia se han recibido hasta ahora dos casos de fibrilación auricular asociada a alendronato y se deberían notificar los nuevos casos que se diagnostiquen.

¹ US Food and Drug Administration. Early Communication of an Ongoing Safety Review http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/bisphosphonates.htm

² http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/bisphosphonates_update_200811.htm

³ Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809-22.

⁴ Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J*

Med 2007;356(18):1895-6.

⁵ Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008;168(8):826-31.

⁶ Sørensen HT, Christensen S, Mehnert F, Pedersen L, Chapurlat RD, Cummings SR, Baron JA. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008;336:813-6.

⁷ Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009;32(3):219-28.

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA ASOCIADA A MEDICAMENTOS

La nefritis intersticial aguda por fármacos representa un elevado porcentaje de fracaso renal agudo en la práctica clínica. Alrededor del 15% de las biopsias con fracaso renal agudo tienen como lesión responsable de la insuficiencia renal una nefritis intersticial aguda por fármacos¹. Hay cuatro razones que sugieren la etiología inmune en este trastorno: a) ocurre sólo en un pequeño porcentaje de pacientes expuestos a un medicamento concreto, b) no existe una relación dosis dependiente; c) en ocasiones se asocia con manifestaciones extrarrenales de hipersensibilidad, d) usualmente recurre si se administra el mismo medicamento de nuevo². El fármaco se comporta como un antígeno que se puede unir a la membrana basal tubular actuando como un hapteno; también puede mimetizar antígenos presentes en dicha membrana, se puede depositar en el intersticio o bien elicitar una respuesta de anticuerpos siendo los complejos inmunes los que se depositan en el intersticio,

activando la cascada del complemento y otros mediadores inflamatorios³.

La Unidad de Farmacovigilancia ha revisado los casos de nefritis intersticial aguda (NIA) asociados a medicamentos notificados por el Servicio de Nefrología del Hospital de Galdakao durante el período 1/1/2000-31/10/2008 y ha calculado la tasa de notificación asociada con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos e inhibidores de la bomba de protones (IBP). A través de las farmacéuticas de atención primaria se obtuvieron los datos de consumo. Se asumió una duración de tratamiento con AINE y analgésicos de 3 meses y de 12 meses para los IBP.

Se recogieron 34 casos de NIA asociada a medicamentos. De ellos, 23 (67,6%) fueron hombres y 11 (32,4%) mujeres. La media de edad fue de 69,1±16,8 años (mediana=74,5). Se hizo biopsia renal a 14 pacientes. Los medicamentos asociados se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Casos de nefritis intersticial aguda (NIA) asociada a fármacos en el Hospital de Galdakao (2000-2008).

AINE	n.º	Antibióticos	n.º	Otros	n.º	Analgésicos	n.º	IBP	n.º
Aceclofenaco	2	Amoxic/Clavul.	2	Alopurinol	1	Metamizol	10	Omeprazol	9
Diclofenaco	2	Ciprofloxacino	3	Citalopram	1	Paracetamol	1	Pantoprazol	1
Ibuprofeno	5	Claritromicina	1	Clodronato	1	Propifenazona	1		
Naproxeno	1	Cloxacilina	1	Clortalidona	1				
Ketoprofeno	1	Bencilpenicilina	1						
AAS	3	Cotrimoxazol	1						
	14		9		4		12		10

* El nº de medicamentos (49) es superior al de casos (34), ya que cada caso puede tener más de un medicamento implicado.

El rango de la tasa de notificación de los AINE osciló de 0,31 (IC95% 0,04-1,1) casos por 10.000 pacientes en 3 meses para diclofenaco a 6,71 (IC95% 0,17-37,39) para ketoprofeno; para el metamizol fue de 5,25 casos por 10.000 pacientes en 3 meses (IC 95% 2,52-9,65). Para los IBP, la tasa fue de 1,07 (IC95% 0,49-2,03) y 1,06 (IC95% 0,03-5,91) casos por 10.000 pacientes-año para el omeprazol y pantoprazol, respectivamente. (Tabla 2).

Tabla 2. Tasa de notificación de NIA asociada a AINE, analgésicos e inhibidores de la bomba de protones (IBP) en el Hospital de Galdakao (2000-2008).

AINE y Analgésicos	Casos de NIA	Prescripciones DDD	nº pacientes	Tasa notificada* 10.000 pacientes en 3 meses (IC95%)	Inhibidores de la bomba de protones (IBP)	Casos de NIA	Prescripciones DDD	nº pacientes	Tasa notificada* 10.000 pacientes-año (IC95%)
Aceclofenaco	2	1.771.777,00	19686	1,02 (0,12-3,67)	Esomeprazol	0	887.138,00	2429	0,00
Diclofenaco	2	5.896.045,00	65512	0,31 (0,04-1,1)	Lansoprazol	0	2.099.860,00	5749	0,00
Ketoprofeno	1	134.074,79	1490	6,71 (0,17-37,39)	Omeprazol	9	30.707.768,00	84073	1,07 (0,49-2,03)
Ibuprofeno	5	11.902.922,84	132255	0,38 (0,12-0,88)	Pantoprazol	1	3.441.144,00	9421	1,06 (0,03-5,91)
Naproxeno	1	2.752.554,66	30584	0,33 (0,01-1,82)	Rabeprazol	0	609.112,00	1668	0,00
Metamizol	10	1.714.474,85	19050	5,25 (2,52-9,65)					
Paracetamol	1	10.964.176,06	121824	0,08 (0,002-0,46)					
AAS analgésico	1	1.834.649,01	20385	0,49 (0,01-2,73)					
AAS antiagregante	2	23.482.820,02	64292	0,31 (0,04-1,12)					

Los AINE fue el grupo más frecuentemente asociado a NIA (la tasa mayor fue la del ketoprofeno, seguido por metamizol). Es necesario tener en cuenta los IBP como causantes de NIA.

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

¹ González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, Parra EG, Delgado R, Sanz M, Ortiz M, Goicoechea M, Quereda C, Olea T, Bouarich H, Hernández Y, Segovia B, Praga M. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008;73(8):940-6

² Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2001;60(2):804-17.

³ Saracho R. Reacciones adversas en Nefrología. En: Rodríguez-Sasiain JM, Aguirre C, eds. *Farmacovigilancia*. Leioa: Universidad del País Vasco; 2004. p. 139-58

IOMERON® (IOMEPROL). REACCIONES ADVERSAS AGUDAS

Desde el 11 de febrero de 2009 hasta el 25 de septiembre se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca 68 notificaciones de sospecha de reacciones adversas (RA) tras la administración de Iomeron® (iomeprol) (17 graves y 51 no graves, según criterio UE). Todas las notificaciones proceden de los servicios de radiología hospitalaria de centros de Osakidetza (en algunos hospitales vehiculadas a través del servicio de farmacia).

Teniendo en cuenta que los servicios de RX notifican habitualmente de manera escasa (con la notoria excepción del servicio del Hospital de Galdakao), esta súbita irrupción de notificaciones, llevó a revisar la seguridad de este contraste radiológico. Por una parte, se activó el procedimiento informativo del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) con el aviso al resto de Centros para conocer si habían recibido casos similares en sus respectivas comunidades y solicitar la priorización de su

carga en la base de datos FEDRA del SEFV. Además, gracias a los datos de consumo del contraste, facilitados por el servicio de radiología del Hospital de Cruces, en febrero se calculó una incidencia de casos notificados en dicho Hospital de 0,2%, que, a falta de otros datos, se puede extrapolar a la generalidad de hospitales de Osakidetza. La ficha técnica de Iomeron® no aporta datos de incidencia de efectos adversos, limitándose a enumerarlos¹. Las reacciones que más frecuentemente se presentan parecen ser las dermatológicas (erupciones, prurito, eritema, urticaria, habones), aunque ninguna de ellas con una frecuencia superior al 1%². La sensación de calor puede en ocasiones ser severa y ocurrir en el 1,25% de pacientes³.

En la Tabla 3 se describen las reacciones adversas notificadas a la Unidad de Farmacovigilancia, clasificadas por órganos y en la Tabla 4 las reacciones más comúnmente referidas, en las 68 notificaciones.

Tabla 3. Reacciones adversas asociadas a Iomeron® notificadas a la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV (feb-set 09), clasificadas por órganos.

ORGANO	N.º
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	74
Trastornos gastrointestinales	25
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	24
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	7
Trastornos vasculares	7
Trastornos oculares	6
Trastornos del sistema nervioso	2
Otros órganos	3
Total	148

* El nº de reacciones (148) excede al de notificaciones (68) ya que cada notificación puede describir más de una reacción

Tabla 4. Descripción de las reacciones adversas a Iomeron® notificadas a la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV (feb-set 09).

REACCION ADVERSA	N.º
Urticaria	34
Prurito	21
Eritema	16
Vómitos	14
Estornudos y otras reacciones nasales	10
Edema de cara, labio o párpado	8
Arcadas y náuseas	8
Irritación de garganta	7
Rubefacción	5
Tos	3
Otras	22
Total	148

* El nº de reacciones (148) excede al de notificaciones (68), ya que cada notificación puede describir más de una reacción

Como se desprende de las tablas, las reacciones notificadas se corresponden con las descritas anteriormente¹⁻³. En nuestro caso sólo se han comunicado 2 casos de sensación de calor.

Durante los meses transcurridos se ha cargado en FEDRA los casos y vigilado la aparición de nuevos en el SEFV, únicamente 5 en la Comunidad de Madrid. Por ello, podemos concluir, tal y como se adelantó en febrero, que hasta el momento **no** nos encontramos ante una **desproporción en el nº de casos** de reacciones adversas esperables para este contraste, que cuestione

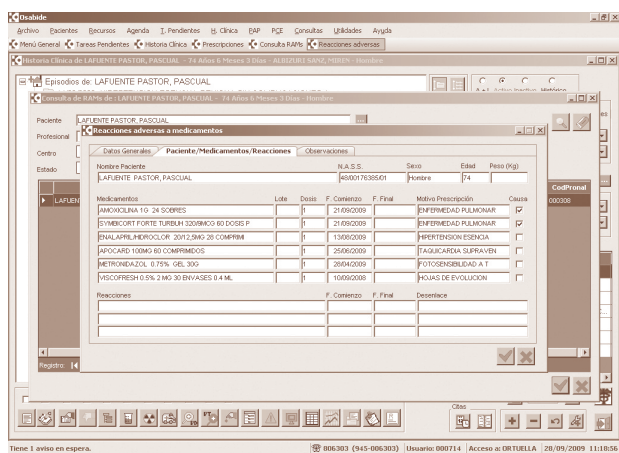
¹ Ficha técnica de Iomeron® accesible en <http://sinaem.agened.es:83/presentacion/principal.asp>
² Schmiedel E. Evaluation of the adverse effects of iomeprol. Eur J Radiol 1994; 18(suppl 1):S104-S108.

su balance beneficio/riesgo, ya que la estimación de casos (0,2%), se mantiene por debajo de la identificada en los ensayos clínicos precomercialización.

Sin duda debemos congratularnos del aumento en la cultura de la seguridad del paciente traducida en este caso en la comunicación de los efectos adversos que se detectan con este contraste radiológico, única forma de asegurar en cada momento un adecuado balance beneficio/riesgo.

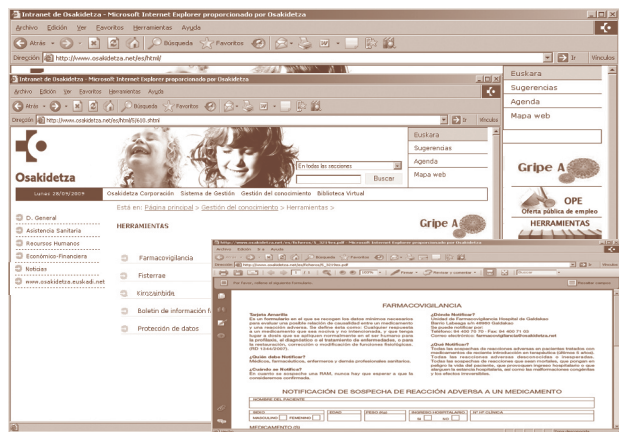
³ Micromedex® Healthcare Series, (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 09/25/2009).

NOTIFICACIÓN DE EPISODIOS DE REACCION ADVERSA EN OSABIDE PRIMARIA




La imagen presenta la pantalla de Osabide tras generar un episodio de RAM (datos cargados automáticamente por el programa). Obsérvese que la ventana **Reacciones** y **Fechas** (así como la de **Observaciones**, que no se muestra en esta pantalla) están **vacías** porque no toma datos de ninguna parte, el médico **debe escribirlas**.

NOTIFICACIÓN ON LINE DE SOSPECHA DE RA (http://www.osakidetza.net/es/ficheros/5_3219es.pdf)



Está disponible la notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos a través de la página web de Osakidetza (**intranet**). Para ello, tras elegir idioma, seleccionar en el lateral derecho **Herramientas**. Aparece **Farmacovigilancia**, al picar encima aparece una descripción de las instrucciones para notificar, al final de esa página en **Ficheros relacionados** aparece **Información y formulario de notificación**. Al picar encima se despliega el formulario que se puede rellenar. Pinchando en ENVIAR, al final del formulario la notificación sale por **e-mail** a la Unidad de Farmacovigilancia.

REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

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

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



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

EUSKO JAURLARITZA
 OSASUN SAILA
 OSASUN SAILBURUORDETZA
 FARMAZIAKO ZUZENDARITZA



GOBIERNO VASCO
 DEPARTAMENTO DE SANIDAD
 VICECONSEJERIA DE SANIDAD
 DIRECCION DE FARMACIA

ANEXO II

Sanchez-Diz P, Estany-Gestal A, **Aguirre C**, Blanco A, Carracedo A, Ibañez L, Passiu M, Provezza L, Ramos-Ruiz R, **Ruiz B**, Salado-Valdivieso I, Velasco EA, Figueiras A. Prevalence of CYP2C9 polymorphisms in the south of Europe. *The Pharmacogenomics Journal* 2009; 9: 291-305.

Prevalence of CYP2C9 polymorphisms in the south of Europe

Paula Sánchez-Diz¹, Ana Estany-Gestal², Carmelo Aguirre³, Adoración Blanco⁴, Angel Carracedo¹, Luisa Ibáñez^{5,6}, Marianna Passiu⁷, Lisa Provezza⁸, Ricardo Ramos-Ruiz⁹, Borja Ruiz³, Inés Salado-Valdivieso¹⁰, Eladio A Velasco¹¹ and Adolfo Figueiras^{2,12}

¹Genomics Medicine Group, Institute of Legal Medicine, University of Santiago de Compostela, CIBER for Rare Diseases (CIBERER), Santiago de Compostela, Spain; ²Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain; ³Unidad de Farmacovigilancia, Hospital de Galdakao-Usansolo, Bilbao, Spain; ⁴Unit of Molecular Hematologic Genetics, Clinical Laboratories, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁵Catalan Institute of Pharmacology, Clinical Pharmacology Service, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁶Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Autonomous University, Barcelona, Spain; ⁷Department of Medicine and Public Health, Section of Pharmacology, University of Verona, Verona, Italy; ⁸Department of Mother and Child, Section of Biology and Genetics, University of Verona, Verona, Italy; ⁹"Toñi Martín Gallardo" Genomics Unit, Science Park of Madrid, Madrid, Spain; ¹⁰Cancer Genetics, Institute of Biology and Molecular Genetics (UVA-CSIC), Valladolid, Spain; ¹¹Instituto de Farmacoepidemiología, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain and ¹²Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBERESP)

Correspondence:

Dr P Sánchez-Diz, Genomics Medicine Group, Institute of Legal Medicine, University of Santiago de Compostela, c/San Francisco, s/n. 15782 Santiago de Compostela. A Coruña. Spain.
E-mail: paula.sanchez@usc.es

Received 9 March 2009; accepted 16 March 2009

CYP2C9 is a major liver enzyme responsible of the metabolism of many clinically important drugs. The presence of CYP2C9 genetic polymorphisms has been associated with marked interindividual variability in its catalytic activity that could result in drug toxicity. Here we present frequencies of the most common CYP2C9 coding variants CYP2C9*2 (C430T) and CYP2C9*3 (A1075C) in representative samples of four regions from Spain (Basque Country, $n=358$; Catalonia, $n=240$; Central Spain, $n=190$ and Galicia, $n=288$) and one northern Italian region, (Verona, $n=164$), which range between 0.125 and 0.165 in the case of CYP2C9*2 and between 0.071 and 0.085 for CYP2C9*3. No significant differences between CYP2C9 allele frequencies were found comparing all the sampled populations. A more extensive comparative analysis using allele frequency data of populations widely spread over Europe was performed, showing significant differences in the CYP2C9*2 allele frequencies distribution between some of the regions, being quite homogeneous in the case of CYP2C9*3 variant. The results obtained show that above 40% of our samples carry a mutate allele, which can result in a poor metabolization of low therapeutic index drugs as oral anticoagulants (warfarin, acenocoumarol), oral antidiabetic drugs and some non-steroidal antiinflammatory drugs. Our study constitutes both a large ($n=1240$) and robust allele frequency database on CYP2C9 polymorphisms, which represents one of the most numerous CYP2C9*2 and *3 database existing to date.

The Pharmacogenomics Journal (2009) 0, 000–000. doi:10.1038/tpj.2009.16

Keywords: CYP2C9 polymorphism; CYP2C9 5'-flanking region; allele frequency; Spain; Italy

Introduction

Families 1–3 of the Cytochrome P450 enzymes play a critical role in the oxidative metabolism of the majority of clinically used drugs. These enzymes display polymorphism and their prevalence varies among different populations.^{1–3}

In particular, the polymorphic enzyme CYP2C9 is the most abundant of the CYP2C enzymes,⁴ and it influences the metabolism of about 10–20% of therapeutically important drugs,⁵ some with a narrow therapeutic index. A high number of genetic polymorphisms associated with wide interindividual variability in the hepatic metabolism of target drugs have been described in the regulatory and coding regions of CYP2C9 gene;⁶ however, only two coding variants, CYP2C9*2 (C430T) and CYP2C9*3 (A1075C), with functional consequences are common. CYP2C9*2 codes for a R144C substitution and CYP2C9*3 reflects an I359L change in the amino-acid sequence.⁷ It is thought that these variants are both associated with significant reductions in intrinsic clearance of a

variety of CYP2C9 substrates compared with the wild type, which can result in an increase of dose-dependent adverse drug reactions.^{8–10} For this reason, the knowledge of the prevalence of these CYP2C9 variants is of fundamental relevance for effective drug therapy especially to prevent the adverse response to therapeutic agents.

Currently, some studies on CYP2C9 polymorphisms have been published, but most of them analyse a limited number of individuals from major population groups or large geographic areas.^{11–23} Here we present a descriptive study of the prevalence of the most relevant CYP2C9 polymorphisms, CYP2C9*1 (wild type), CYP2C9*2 and CYP2C9*3, in population samples from both Spain (Basque Country, Catalonia, Central Spain and Galicia) and northern Italy (Verona) summing up a total of 1240 individuals. We also compared the allele frequencies on our population samples with those previously published for other European populations. On the other hand, various single nucleotide polymorphisms (SNPs) were identified in the flanking region of the CYP2C9 gene,²³ which appear to influence CYP2C9 activity. However, the impact of these non-coding SNPs on CYP2C9 activity *in vivo* and in therapeutics still has to be evaluated in Caucasians. Furthermore, it is known that the genetic response could be related not only to individual SNPs but also to the combination of different SNPs in the same and other genes. So, we have analysed one of the most common 5'-flanking region polymorphisms: –1189C>T in the sample from Galicia, according to the methods described in Mas *et al.*¹¹ Our results indicate that in future studies, CYP2C9 haplotypes could be better predictors of pharmacologic response associated to CYP2C9 metabolized drugs.

Results

Validation study

To validate the different methods used for genotyping, a set of 21 samples representing all different detected genotypes, and previously analysed by TaqMan system, were genotyped using single base extension (SBE) by SNaP-shot according to Mas *et al.*¹¹ Concordance was 100% between both methods.

Allele, genotype and haplotype frequencies and Hardy–Weinberg equilibrium

No significant deviations from Hardy–Weinberg expectations were observed in any of the studied populations on both variants (0.0576 <P<0.7921 on CYP2C9*2 and 0.3304 <P<1.000 on CYP2C9*3).

Figure 1 illustrates the CYP2C9 allele frequencies observed in all the analysed populations. The genotype frequencies are summarized in Table 1. In agreement to the published data obtained for other Caucasian populations (Table 2), our results show that CYP2C9*2 allele is more common than CYP2C9*3 in all the samples. We observed that the most frequent genotype is the wild type (*1/*1) followed by the heterozygous for CYP2C9*2 and *3 alleles with an altered function, respectively (Table 1).

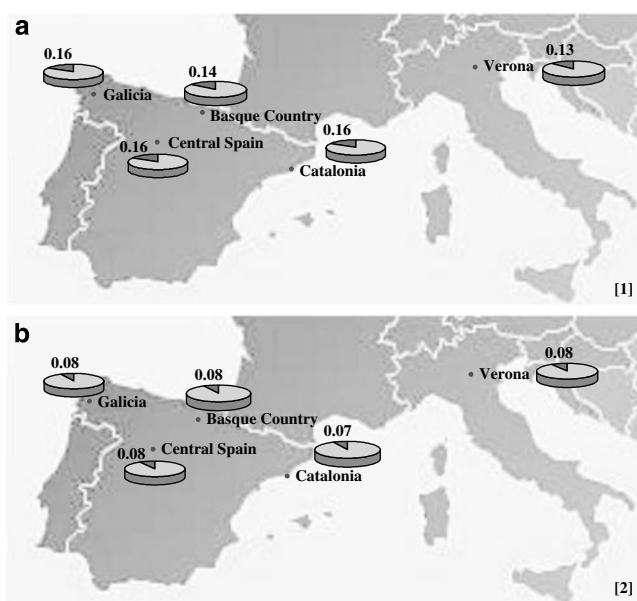


Figure 1 Frequency of the CYP2C9 *2 (a) and *3 (b) variants in the studied population samples.

The sample from Galicia was also typed for the 5'-flanking region polymorphism –1189C>T, and a frequency of 0.6 was obtained for the mutated allele, which was similar to that observed in related populations (~0.62 in Spaniards¹¹).

We measured the linkage disequilibrium between pairs of SNPs and a very high value between 5' –1189C>T and C430T was obtained ($D' = 0.9$) near to that estimated before by Morin *et al.*¹⁶ On the contrary, the D' value between A1075C and both the others was lower ($D' = \sim 0.5$).

Five different haplotypes including the three polymorphisms were inferred (Table 3), bearing in mind that those with a frequency below 0.001 were omitted. We observed that the most frequent four haplotypes were those which were previously detected.^{11,16} No haplotype was determined by the combination of the three polymorphic sites.

Population diversity

CYP2C9*2 and *3 allele frequencies were compared among the sampled populations and also among data previously published for 12 European populations scattered all over the continent from the United Kingdom,¹⁷ Holland,¹⁸ France,¹⁶ Germany,¹⁹ Hungary,²⁰ Italy,²¹ Sweden,²² Turkey,¹² Belgium,¹³ Iran,¹⁴ Spain¹¹ and the Europeans from the United States of America²³ (Table 4).

No significant differences were observed among our five samples in any of the CYP2C9 variants.

Although CYP2C9 allele frequency distributions seem to be quite uniform in European populations, looking at our samples, the CYP2C9*2 frequency comparisons show slightly significant differences in both Catalonia and Galicia versus the United Kingdom (0.0159 ± 0.0037 and 0.0197 ± 0.0041 , respectively) and Turkey (0.03395 ± 0.0063 and 0.0318 ± 0.0107 , respectively), and between Galicia and Germany (0.0280 ± 0.0063). Significant differences were also

Table 1 Frequency of CYP2C9 genotypes in the study group (n= 1240)

Genotype	CYP2C9*2	CYP2C9*3	Catalonia	Basque Country	Galicia	Central Spain	Total Spain ^a	Verona
CYP2C9*1/*1	C/C	A/A	0.608 (146)	0.600 (215)	0.583 (169)	0.558 (106)	0.591 (636)	0.604 (99)
CYP2C9*1/*2	C/T	A/A	0.213 (51)	0.237 (85)	0.234 (68)	0.258 (49)	0.235 (253)	0.213 (35)
CYP2C9*2/*2	T/T	A/A	0.046 (11)	0.017 (6)	0.021 (6)	0.021 (4)	0.025 (27)	0.018 (3)
CYP2C9*1/*3	C/C	A/C	0.096 (23)	0.123 (44)	0.107 (31)	0.131 (25)	0.114 (123)	0.159 (26)
CYP2C9*3/*3	C/C	C/C	0.008 (2)	0.006 (2)	0.007 (2)	0.010 (2)	0.008 (8)	0.006 (1)
CYP2C9*2/*3	C/T	A/C	0.029 (7)	0.017 (6)	0.041 (12)	0.021 (4)	0.027 (29)	0
Total			240	358	288	190	1076	164

^aResulting from grouping all the Spanish populations sampled for the study.

Table 2 Distribution of the CYP2C9*2 and CYP2C9*3 allele frequency in different European populations

Ethnicity	n	C	T (*2)	A	C (*3)	References
American (white)	325	0.851	0.149	0.929	0.071	²³
British	561	0.894	0.106	0.947	0.053	¹⁷
Dutch	60	0.858	0.142	0.908	0.092	¹⁸
French	151	0.850	0.150	0.920	0.080	¹⁶
German	367	0.894	0.106	0.922	0.078	¹⁹
Hungarian	143	0.836	0.164	0.906	0.094	²⁰
Italian	180	0.817	0.183	0.911	0.089	²¹
Verona	164	0.875	0.125	0.915	0.085	This study
Swedish	430	0.893	0.107	0.926	0.074	²²
Turkish	499	0.894	0.106	0.900	0.100	¹²
Belgian	121	0.900	0.100	0.926	0.074	¹³
Iranian	160	0.890	0.110	0.903	0.097	¹⁴
Spanish	200	0.880	0.120	0.938	0.062	¹¹
Spanish	1092	0.843	0.157	0.922	0.078	This study
Catalonia	243	0.835	0.165	0.929	0.071	This study
Basque Country	360	0.856	0.144	0.925	0.075	This study
Galicia	290	0.840	0.160	0.917	0.083	This study
Central Spain	199	0.842	0.158	0.917	0.083	This study

Table 3 CYP2C9 haplotypes found in Galicia population sample

	430 C>T	1075 A>C	-1189 C>T	FRQ
H1	C	A	T	0.5979
H2	C	A	C	0.1676
H3	T	A	C	0.1479
H4	T	A	T	0.0021
H5	C	C	C	0.0552

found between a sample from Italy and the United Kingdom (0.00965 ± 0.0028), Germany (0.01840 ± 0.0068), Sweden (0.01325 ± 0.0061) and Turkey (0.01485 ± 0.0039). In the CYP2C9*3 allele frequency comparisons no significant differences were obtained between our samples and all the collected populations ($P > 0.05$), being significant only between Turkey and the United Kingdom (0.00595 ± 0.0030).

Furthermore, $-1189C > T/C430T/A1075C$ haplotype frequency comparisons were performed between Galicia and population samples from France¹⁶ and Spain¹¹ and no significant differences were observed ($P > 0.05$).

Discussion

In this large study, we report allele and genotype frequency data on CYP2C9*2 and *3 altered variants in five different regions from southern Europe. The obtained data show that, as we presumed, in all the sampled regions the frequency of CYP2C9*2 carriers is higher than the carriers of CYP2C9*3, the later having a stronger reduction of the catalytic activity of the enzyme with respect to the wild type.¹⁰

The comparative analysis between our samples and other European populations shows that the frequency distribution of the CYP2C9*2 was slightly heterogeneous, as significant differences were obtained between some of the regions, being quite homogenous in the case of *3 allele.

The genotyping method based on a multiplex PCR and SBE reaction used in Galician sample covered two of the most important genetic variants that alter the CYP2C9 activity and also one SNP at position $-1189C$ of the CYP2C9 promoter region. Using this method, samples could be processed in plates and the final genotypes could be obtained in a short period of time with a cost per genotype lower than that from convectional methods and other commercial assays. Thus, the SnapShot-based genotyping proved to be robust, accurate, rapid and cost effective, and the results were easy to interpret, which is relevant to facilitate the application of pharmacogenetic data into clinical practice to improve personal drug therapy.

Due to the high linkage disequilibrium observed between the 5'-flanking region SNPs and the two coding CYP2C9 SNPs, C430T and A1075C,²⁴ these CYP2C9 haplotypes detected in the population from Galicia could become useful in pharmacogenetic studies as predictors of the interindividual variability in drug response, not explained just by the presence of the coding polymorphisms. This observation also suggests that the pharmacogenetic response associated to CYP2C9 substrates should be evaluated in future studies using more newly described CYP2C9 SNPs of interest.

Table 4 Exact test *P* values^a between pairs of populations

	Italy ²¹	Verona	Spain	Catalonia	Basque Country	Galicia
CYP2C9*2						
Verona	0.17750 ± 0.086					
Spain ¹¹	0.08920 ± 0.0092	0.87835 ± 0.0048				
Catalonia	0.71555 ± 0.0099	0.31925 ± 0.0160	0.22610 ± 0.0154			
Basque Country	0.26375 ± 0.0190	0.69760 ± 0.0173	0.44945 ± 0.0134	0.58155 ± 0.0182		
Galicia	0.59130 ± 0.0147	0.35545 ± 0.0141	0.14800 ± 0.0118	1.00000 ± 0.0000	0.60055 ± 0.0095	
Central Spain	0.49865 ± 0.0123	0.45710 ± 0.0123	0.26780 ± 0.0151	0.90165 ± 0.0044	0.70330 ± 0.0095	0.90235 ± 0.0026
CYP2C9*3						
Verona	1.00000 ± 0.000					
Spain ¹¹	0.33090 ± 0.009	0.41550 ± 0.013				
Catalonia	0.47125 ± 0.010	0.57470 ± 0.010	0.70460 ± 0.007			
Basque Country	0.60590 ± 0.008	0.72715 ± 0.012	0.60610 ± 0.011	0.87565 ± 0.005		
Galicia	0.86430 ± 0.004	1.00000 ± 0.000	0.38215 ± 0.014	0.62820 ± 0.009	0.78255 ± 0.007	
Central Spain	1.00000 ± 0.000	1.00000 ± 0.000	0.31680 ± 0.009	0.59850 ± 0.009	0.74605 ± 0.006	1.00000 ± 0.000

^aStatistical significance from $P \leq 0.05$.

Interethnic differences in frequencies of *CYP2C9* variants might be responsible, at least in part, for the variation in drug disposition between main population groups.³ Likewise, particular subpopulations with the same ethnicity could present differences in allele frequencies due to diverse causes. For that reason, it is really relevant to know the prevalence of *CYP2C9* polymorphisms in different populations, even those coming from the same ethnic group. Thus, the precise assessment of the allele frequencies could help in future pharmacogenetic studies to optimize therapy with *CYP2C9* substrates. However, a representative sample of the studied population, with a significant number of individuals and a clear definition of their origin, is required for the calculation of the allele frequencies.

Our study constitutes a large and robust allele frequency database on *CYP2C9* polymorphisms, including representative samples of well-defined regions from northern Spain and Italy, making up one of the most numerous *CYP2C9**2 and *3 databases. We observed that above 40% of individuals of our sample are altered metabolizers of the *CYP2C9* substrates. This could be very relevant in the use of narrow therapeutic index drugs as oral anticoagulants (warfarin, acenocumarol), oral antidiabetic drugs and some non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Materials and methods

Subjects and samples

The study group consisted of 1240 patients attended in preoperative for trivial surgery of not painful clinical processes in four clinical centres from different regions of Spain: 358 from Basque Country (north-central), 240 from Catalonia (northeast), 190 from Central Spain and 288 from Galicia (northwest), and one centre from Verona (164) in northern Italy (Figure 1). All the samples were gathered between 2003 and 2005 in the following hospitals: Hospital de Galdakao (Basque Country), Hospital Vall d'Hebron de

Barcelona (Catalonia), Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Central Spain), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Galicia) and Azienda Ospedaliera di Verona (Verona). Patients were selected as control group from a previous pharmacogenetic multicentre study regarding the genetic predisposition to gastrointestinal haemorrhage after NSAIDs use, in which the five sanitary centres have participated. After giving their informed consent, only adult residents in the sanitary area of the participant hospitals, without precedents of neoplasia, cirrhosis or coagulopathies, were included in the study. These individuals were selected to be representative of the population belonging to the sanitary area corresponding to each hospital. The study was approved by the ethical clinic committee of all the hospitals involved in the study.

Each hospital used its own routine DNA extraction method.

Genotyping

Two different methods were used to genotype the variants of the *CYP2C9* gene (*CYP2C9**2 and *CYP2C9**3). (1) The samples from Galicia were genotyped through a multiplex SBE method performed by SNaPshot technology (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), following the conditions described by Mas *et al.*¹¹ The first step consisted of a multiplex PCR which allows the amplification of the fragments including the variants C430T, A1075C and 5'-flanking region -1189C>T. Following that the purified PCR products are used in a multiplex SBE reaction where the detection primers¹¹ annealed adjacent to the SNP position. The allele detection was achieved using ABI 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems). The GeneMapper ID v3.2 software (Applied Biosystems) was used for the allele assignment. (2) In the remaining population samples, the *CYP2C9* polymorphisms were detected by TaqMan Drug Metabolism Genotyping Assays (Applied Biosystems) in a 7900HT Real-Time PCR System (Applied Biosystems). The

allele assignment was performed using the SDS 2.2.2 software (Applied Biosystems).

Statistical analysis

The SNPpassc R package version 2.7²⁵ was used for the estimation of allele and haplotype frequencies and for assessing the deviation from Hardy–Weinberg equilibrium in each population and SNP separately.

Haplotypes were inferred from the information about SNPs by the use of a phase reconstruction method²⁶ and the expectation–maximization algorithm in the Arlequin ver 3.1 package.²⁷

The linkage disequilibrium between each pair of SNPs (C430T, A1075C and 5' –1189C > T) was assessed using also in the Arlequin ver 3.1 package²⁷ and expressed in terms of D' , only in the samples from Galicia. Population comparisons were performed by exact test of population differentiation implemented in the same software.²⁷

Conflict of interest

All the authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

This study was supported by grants PI021512, PI021364, PI020661, PI021572 (Health Research Fund, Fondo de Investigación Sanitaria, Spain), SAF2002-04057 (Ministry of Health and Consumer Affairs, Spain), PGDIT03PXIC20806PN (Xunta de Galicia, Spain) and 02/1572 (Basque Regional Authority, Spain). PSD is supported by the Isidro Parga Pondal program (Plan Galego de Investigación, Desenvolvemento e Innovación Tecnolóxica-INCITE (2006–2010) from Xunta de Galicia, Spain). The Diana Fundación Barrié-USC Research Program (Fundación Pedro Barrié de la Maza) has partially funded this study. We express our gratitude to Enrique Domínguez, Antía Román Fernández, María Jose López Otero, Alberto Ruano and Juan Miguel Barros Dios from the Santiago de Compostela University Clinical Teaching Hospital, and Elena Ballarín, Xavier Barroso, Cristina Rebordosa, Lourdes Vendrell and Soraya Martín from Hospital Vall d'Hebron of Barcelona. We are also grateful to María Brión and Angel Salgado Barreiro for their help and comments.

References

- 1 Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999; **20**: 342–3499.
- 2 Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; **356**: 1667–1671.
- 3 Xie HG, Prasad HC, Kim RB, Stein CM. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; **54**: 1257–1270.
- 4 Lápplé F, von Richter O, Fromm MF, Richter T, Thon KP, Wisser H et al. Differential expression and function of CYP2C isoforms in human intestine and liver. *Pharmacogenetics* 2003; **13**: 565–575.
- 5 Kirchheiner J, Brockmüller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 2005; **77**: 1–16.
- 6 Ingelman-Sundberg M, Daly AK, Nebert DW. Human cytochrome P450 allele nomenclature. Available from: URL: http://www.cypalleles.ki.se/CYP_alleles/.
- 7 Ingelman-Sundberg M. The human genome project and novel aspects of cytochrome P450 research. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; **207**: 52–56.
- 8 Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *J Am Med Assoc* 2002; **287**: 1690–1698.
- 9 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.
- 10 Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gómez A, Rodríguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drugs therapies: Pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007; **116**: 496–526.
- 11 Mas S, Crescenti A, Vidal-Taboada JM, Bergoñón S, Cuevillas F, Laso N et al. Simultaneous genotyping of CYP2C9*2, *3, 5' flanking region (C-1189T) polymorphisms in a Spanish population through a new minisequencing multiplex single-base extension analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; **61**: 635–641.
- 12 Aynacioglu AS, Brockmüller 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.
- 13 Allabi AC, Gala JL, Desager JP, Heusterspreute M, Horsmans Y. Genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 in the Beninese and Belgian populations. *Br J Clin Pharmacol* 2003; **56**: 653–657.
- 14 Llerena A, Dorado P, O'Kirwan F, Jepson R, Licinio J, Wong ML. Lower frequency of CYP2C9*2 in Mexican-Americans compared to Spaniards. *Pharmacogenomics J* 2004; **4**: 403–406.
- 15 Vianna-Jorge R, Perini JA, Rondinelli E, Suarez-Kurtz G. CYP2C9 genotypes and the pharmacokinetics of tenoxicam in Brazilians. *Clin Pharmacol Ther* 2004; **76**: 18–26.
- 16 Morin S, Bodin L, Lorient MA, Thijssen HH, Robert A, Strabach S et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2004; **75**: 403–414.
- 17 Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000; **96**: 1816–1819.
- 18 Van der Weide J, Steijns LS, Van Weelden MJ, de Haan K. The effect genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. *Pharmacogenetics* 2001; **11**: 287–291.
- 19 Ackermann E, Cascorbi I, Sachse C, Brockmüller J, Mrozikiewicz PM, Roots I. Frequencies and the allelic linkage of CYP2C9 mutations in a German population, and the detection of a C/T mutation in intron 2 [abstract]. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; **52**: A71.
- 20 Ozawa S, Shoket B, McDaniel LP, Tang YM, Ambrosone CB, Kostic S et al. Analyses of bronchial bulky DNA adduct levels and CYP2C9, GSTP1 and NQO1 genotypes in a Hungarian study population with pulmonary diseases. *Carcinogenesis* 1999; **20**: 991–995.
- 21 Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Brancaccio V, Ciampa A, Grandone E et al. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost* 2000; **84**: 775–778.
- 22 Yassar Ü, Eliasson E, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; **254**: 628–631.
- 23 Gaedigk A, Casley WL, Tyndale RF, Sellers EM, Jurima-Romet M, Leeder JS. Cytochrome P4502C9 (CYP2C9) allele frequencies in Canadian Native Indian and Inuit populations. *Can J Physiol Pharmacol* 2001; **79**: 841–847.
- 24 Shintani M, Ieiri I, Inoue K, Mamiya K, Ninomiya H, Tashiro N et al. Genetic polymorphisms functional characterization of the 5'-flanking region of the human CYP2C9 gene: In vitro and in vivo studies. *Clin Pharmacol Ther* 2001; **70**: 175–182.
- 25 González JR, Armengol L, Solé X, Guinó E, Mercader JM, Estivill X et al. SNPpassc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics* 2007; **23**: 644–645.
- 26 Stephens M, Donnelly P. A comparison of Bayesian methods for haplotype reconstruction from population genotype data. *Am J Hum Genet* 2003; **73**: 1162–1169.
- 27 Excoffier L, Laval G, Schenneider S. Arlequin ver. 3.0: an integrated software package for population genetics data analysis. *Evol Bioinform Online* 2005; **1**: 47–50.

Ibarra O, **García M**, Mayo J, **Aguirre C**. Insuficiencia suprarrenal asociada a acetato de megestrol en un paciente con el virus de la inmunodeficiencia humana. *Farmacia Hospitalaria* 2009; 33: 115-116.

1. Ficha técnica de Alimta®. Laboratorio Eli Lilly Netherland BV. Noviembre 2004.
2. European Medicines Agency. Alimta®. European Public Assessment Reports (EPAR) [consultado, Jun 2008]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/alimta/alimta.htm>
3. Pemetrexed. DrugDex®. Drug Evaluation. Micromedex Healthcare Series 2008.
4. Pemetrexed: Drug Information. UpToDate® [consultado, Jun 2008]. Disponible en: http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=drug_l_z/39264&selectedTitle=1-34&source=search_result

M. Pío-Asín, G. Segrelles-Bellmunt, A. Arrondo-Velasco
y M. Sarobe-Carricas

*Servicio de Farmacia, Hospital de Navarra,
Pamplona, Navarra, España*

Correo electrónico: mpioasin@hotmail.com (M. Pío-Asín).

Insuficiencia suprarrenal asociada a acetato de megestrol en un paciente con el virus de la inmunodeficiencia humana

Suprarenal insufficiency associated with megestrol acetate in an HIV patient

Sr. Director:

El acetato de megestrol es un progestágeno indicado en el tratamiento de la anorexia-caquexia asociada a neoplasia avanzada, o a una pérdida significativa de peso en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. Se ha observado que posee la propiedad de incrementar el apetito, y de ahí su posible utilidad en la caquexia. Aunque su mecanismo de acción se desconoce, la ganancia de peso observada parece deberse a cierta actividad glucocorticoide intrínseca de la molécula, debida a

la reactividad cruzada de los receptores de hormonas esteroideas, junto con una supresión secundaria del eje hipotálamo-hipofisoadrenal (EHH)². Esto puede producir manifestaciones clínicas como el síndrome de Cushing o la diabetes de reciente comienzo³ (debido a su actividad glucocorticoide) o insuficiencia suprarrenal⁴ (debido a la supresión del EHH, con una disminución de las concentraciones de ACTH y cortisol endógeno).

Caso clínico

Varón de 53 años, diagnosticado de infección por el VIH en 1993, en tratamiento antirretroviral desde 1994, con antecedentes de carcinoma epidermoide de pulmón curado tras neumectomía. En febrero de 2007 presentaba linfocitos CD4+ 288 cel/ μ l y carga viral indetectable (< 40 copias/ml), en tratamiento con lamivudina, didanosina y efavirenz desde agosto del 2001 y atorvastatina desde diciembre del 2004, con una adherencia superior al 95%. El 24 de mayo de 2007 empezó tratamiento con acetato de megestrol (Maygace® altas dosis) por un síndrome constitucional inespecífico moderado con pérdida de peso. Inicialmente, con una dosis de 400 mg/día por vía oral durante pocos días y aumentando la dosis a 800 mg durante otros 7 o 10 días. Tras el aumento de dosis el paciente refirió fatiga, astenia y lesiones cutáneas aparentemente equimóticas en antebrazos, motivo por el que se bajó la dosis a 400 mg/día, a sugerencia de su médico de atención primaria. Un mes más tarde se realizaron las primeras determinaciones de cortisol (1,8 μ g/dl [VR 6-28 μ g/dl]), que confirmaron la supresión del EHH. Los valores de sodio (138 mEq/l) y potasio (4,72 mEq/l) se encontraban dentro de los límites de la normalidad, y no había hipotensión. Ante la sospecha de ser el desencadenante de la insuficiencia suprarrenal, se retiró el acetato de megestrol y continuó con el mismo tratamiento antirretroviral e hipolipemiente. Se inició tratamiento glucocorticoide sustitutivo con hidrocortisona, inicialmente a dosis de 20 mg/día durante 3 meses y posteriormente 10 mg/día, hasta su suspensión en abril del 2008. Los valores de cortisol aumentaron a 38 μ g/dl 3 meses después de iniciar el tratamiento sustitutivo y se mantuvieron normales (22 μ g/dl) tras suspenderlo totalmente.

La reacción adversa fue comunicada al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) (caso n.º 16-12.297). En la evaluación de la relación de causalidad, aplicando el algoritmo del SEFV, la reacción adversa fue clasificada como *probable*. En la base de datos FEDRA del SEFV no había, en la fecha de la notificación, ningún caso de insuficiencia suprarrenal asociada al megestrol en España.

En nuestro caso, la insuficiencia suprarrenal se detectó sólo a los 2 meses de iniciar el tratamiento con acetato de megestrol, comenzando la sintomatología a los 15 días.

Discusión

Las anomalías funcionales asintomáticas del EHH son frecuentes en los pacientes con infección por el VIH; sin embargo, la insuficiencia suprarrenal clínicamente manifestada es rara y, cuando se presenta, se observa en estadios avanzados de la infección⁵.

Entre los medicamentos que se utilizan en pacientes con infección por el VIH que pueden causar insuficiencia suprarrenal se encuentran la rifampicina, la fenitoína, el ketoconazol, el fluconazol y los opioides⁴. El tratamiento con acetato de megestrol se ha asociado con síndrome de Cushing, diabetes de reciente comienzo e insuficiencia suprarrenal, tanto en pacientes oncológicos⁶ como en pacientes con infección por el VIH⁷. En la revisión de la bibliografía realizada por Mann et al⁸ junto con los casos comunicados a la Food and Drug Administration, se identificaron 5 casos de síndrome de Cushing, 12 de diabetes de reciente comienzo y 16 de insuficiencia suprarrenal asociados a acetato de megestrol. Cinco pacientes manifestaron síntomas de insuficiencia suprarrenal días o semanas después de suspender o disminuir la dosis y 11 durante el tratamiento, como ocurrió en nuestro caso. Entre las posibles explicaciones para este hecho estarían: el abandono del tratamiento no comunicado al médico; el enmascaramiento de la insuficiencia suprarrenal por estrés intercurrente; la actividad mixta agonista-antagonista del megestrol, que se fija al receptor glucocorticoide como agonista débil y también como antagonista, bloqueando la fijación de glucocorticoides endógenos más potentes, y una mayor potencia para suprimir el EHH que para manifestar actividad glucocorticoide metabólica periférica. Aunque todas estas posibilidades existen, es importante para los clínicos considerar que la supresión suprarrenal sintomática puede ocurrir en pacientes que reciben megestrol, y no sólo en aquellos a los que se ha suspendido o disminuido la dosis recientemente⁸.

En definitiva, es importante que en pacientes con infección por el VIH avanzada con caquexia, en tratamiento con acetato de megestrol, se considere la posibilidad de aparición de insuficiencia suprarrenal y, por tanto, se vigilen los valores de cortisol sérico durante el tratamiento, tal como se realizó en nuestro caso.

Bibliografía

1. Ficha técnica Maygace® Altas dosis. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
2. Hervás R, Cepeda C, Pulido F. Síndrome de Cushing secundario a acetato de megestrol en una paciente con sida. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:638-9.
3. Salinas I, Lucas A, Clotet B. Secondary diabetes induced by megestrol acetate therapy in a patient with AIDS-associated cachexia. *AIDS*. 1993;7:894.
4. Huang YW, Chang CC, Sun HY, Chen MY, Hung CC, Chang SC. Primary adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of four cases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004;37:250-3.
5. Mayo J, Collazos J, Martínez E, Ibarra S. Adrenal function in the human immunodeficiency virus-infected patient. *Arch Intern Med*. 2002;162:1095-8.
6. Dev R, Del Fabbro E, Bruera E. Association between megestrol acetate treatment and symptomatic adrenal insufficiency with hypogonadism in male patients with cancer. *Cancer*. 2007;110:1173-7.
7. Stockheim JA, Daaboul JJ, Yogev R, Scully SP, Binns HJ, Chadwick EG. Adrenal suppression in children with the human immunodeficiency virus treated with megestrol acetate. *J Pediatr*. 1999;134:368-70.
8. Mann M, Koller E, Murgó A, Malozowski S, Bacsanyi J, Leinung M. Glucocorticoidlike activity of megestrol. A summary of Food and Drug Administration experience and a review of the literature. *Arch Intern Med*. 1997;157:1651-6.

O. Ibarra Barrueta
Servicio de Farmacia,
Hospital de Galdakao-Usansolo,
Galdakao, Vizcaya, España
Correo electrónico: mariaolatz.ibarrabarrueta@
osakidetza.net (O. Ibarra Barrueta)
M. García García y C. Aguirre Gómez
Centro de Farmacovigilancia del País Vasco
J. Mayo Suárez
Servicio de Infecciosas,
Hospital de Galdakao-Usansolo,
Galdakao, Vizcaya, España

ANEXO III

Aguirre C. Moderador. Comunicaciones orales a la Mesa redonda 1: Señales en Farmacovigilancia. IX Jornadas de Farmacovigilancia. Oviedo. 4 y 5 de junio de 2009.



Programa



JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

Oviedo, 4 y 5 de junio de 2009
Auditorio Príncipe Felipe



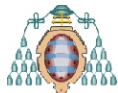
JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

Organiza

Centro de Farmacovigilancia del Principado de Asturias
www.farmacovigilancia2009.es



GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS
CONSEJERÍA DE SALUD Y SERVICIOS SANITARIOS



Universidad de Oviedo



MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL
agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema Español de Farmacovigilancia Humana



25

25 Aniversario del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano

MAÑANA

08,30 • 09,00 h Entrega de documentación

08,30 • 09,00 h Colocación de posters

09,00 • 09,30 h **CEREMONIA DE APERTURA**

Mesa inaugural

Vicente Gotor Santamaría
Rector de la Universidad de Oviedo

José Ramón Quirós García
*Consejero de Salud y Servicios Sanitarios.
Gobierno del Principado de Asturias*

Cristina Avendaño Solá
Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Francisco José de Abajo Iglesias
*Jefe de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*

Agustín Hidalgo Balsera
Presidente del Comité Científico

09,30 • 10,30 h **Conferencia de Apertura**

“Herbal Pharmacovigilance, Patient Safety and Traditional Medicines”

Mohamed Farah | *Uppsala Monitoring Centre*

10,30 • 11,00 h Descanso ~ Café

11,00 • 13,00 h

Mesa Redonda 1 | SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA

MODERADOR
Dolors Capellà Hereu | *Universitat Autònoma de Barcelona*

“Toxicidad digestiva por medicamentos”
Laureano López Rivas | *Hospital San Agustín. Avilés*

“Tolerabilidad de los antipsicóticos”
Celso Arango | *Hospital Gregorio Marañón. Madrid*

“Detección de señales en la industria farmacéutica”
Conxita Barajas | *CB FLEET Laboratories. Barcelona*

“La seguridad de las vacunas”
Ismael Huerta González | *Consejería de Salud y Servicios Sanitarios. Gobierno del Principado de Asturias*

13,00 • 14,00 h **Comunicaciones orales**

MODERADORES | Carmelo Aguirre y María José Peñalver

14,00 h Almuerzo

TARDE

15,30 • 18,30 h

Celebración del 25 Aniversario del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano

19,30 • 21,00 h Visita turística por Oviedo

21,00 h Cena

Viernes, 5 de junio

MAÑANA

09,00 • 09,45 h **Discusión de posters**
MODERADORES | Esther Salgueiro y Eduardo Fernández

09,45 • 10,45 h **Comunicaciones orales**
MODERADORES | Gloria Cereza y Luis H. Martín

10,45 • 11,15 h Descanso ~ Café

11,15 • 13,15 h

Mesa Redonda 2 | EL FUTURO DE LA FARMACOVIGILANCIA

MODERADOR
Francisco J. de Abajo | *División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. AEMPS. Madrid*

“Nueva legislación europea en Farmacovigilancia”
Miguel Ángel Maciá | *División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. AEMPS. Madrid*

“El proyecto ENCEePP”
Henry Fitt | *Post-Authorisation Safety & Efficacy*

“Los planes de gestión de riesgos en la industria farmacéutica: un proceso apoyado en la farmacoepidemiología”
Javier Cid | *Epidemiólogo. Novartis. Barcelona*

“El futuro de la notificación espontánea”
Alfonso Carvajal | *Instituto de Farmacoepidemiología. Valladolid*

13,15 • 14,00 h **Conferencia de clausura**

“Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos y riesgo de infarto agudo de miocardio”

Luis A. García Rodríguez | *Centro Español de Investigación Epidemiológica. Madrid*

14,00 h Almuerzo

ANEXO IV

García M, Aguirre C, Saracho R, Jaio N, Armendariz M, Ruiz B. Nefritis intersticial aguda asociada a medicamentos. IX Jornadas de Farmacovigilancia. Oviedo. 2009. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, poster 13, pag. 49.

25

25 Aniversario del Sistema Español
de Farmacovigilancia de Medicamentos
de Uso Humano



JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

Oviedo, 4 y 5 de junio de 2009

“EL FUTURO DE LA FARMACOVIGILANCIA”
LIBRO DE RESUMENES

Número de identificación: P-13

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA ASOCIADA A MEDICAMENTOS

García García MM, Aguirre Gómez C, Saracho Rotaeché R,
Jaio Atela N, Armendariz Cuñado M, Ruiz Osante B

UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAÍS VASCO

Departamento: UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

OBJETIVOS

Revisar los casos de nefritis intersticial aguda (NIA) asociados a medicamentos ocurridos en el Hospital de Galdakao durante el período 1/1/2000-31/10/2008 y calcular la tasa de notificación asociada con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos e inhibidores de la bomba de protones (IBP).

MATERIAL Y MÉTODOS

El Hospital de Galdakao (400 camas) atiende a la población de la Comarca Interior de Bizkaia (300.000 habitantes); en él también se encuentra la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco. Se recogieron los casos notificados por el Servicio de Nefrología y se realizó una búsqueda en el Conjunto Mínimo Básico de Datos de Hospitalización para identificar los casos no notificados, que habrían ingresado en el hospital, por ser este el de referencia. A través de las farmacéuticas comunitarias se obtuvieron los datos de consumo de AINE, analgésicos e IBP en la Comarca en el mismo período. Se asumió una duración de tratamiento con AINE y analgésicos de 3 meses y de 12 meses para los IBP.

RESULTADOS

Se recogieron 34 casos de NIA asociada a medicamentos. De ellos, 23 (67,6 %) fueron hombres y 11 (32,4%) mujeres. La media de edad fue de 69,1+16,8 años (mediana=74,5). Se hizo biopsia renal a 14 pacientes (20 no). Los medicamentos asociados fueron analgésicos [n=12, metamizol (10 casos), propifenazona (1) y paracetamol (1)]; AINE [n=14, ibuprofeno (5), AAS (3), aceclofenaco (2) y diclofenaco (2), naproxeno (1) y ketoprofeno (1)]; antibióticos [n=9, ciprofloxacino (3), amoxicilina/clavulánico (2), claritromicina (1), cloxacilina (1), bencilpenicilina (1) y cotrimoxazol (1)]; IBP [n=10, omeprazol (9), pantoprazol (1)]; y otros (n=4, alopurinol, citalopram, clodronato, clortalidona 1 caso cada uno). El rango de exposición fue de 2 días-1 año. La NIA fue reversible en 20 casos, irreversible en 8, 5 presentaban insuficiencia renal crónica previa y en 1 fue desconocido. El rango de la tasa de notificación de los AINE osciló de 0,31 (IC95% 0,04-1,1) casos por 10.000 pacientes para diclofenaco a 6,71 (IC95% 0,17-37,39) para ketoprofeno; para el metamizol fue de 5,25 casos por 10.000 pacientes (IC 95% 2,52-9,65). Para los IBP, la tasa fue de 1,07 (IC95% 0,49-2,03) y 1,06 (IC95% 0,03-5,91) casos por 10.000 pacientes para el omeprazol y pantoprazol, respectivamente.

CONCLUSIONES

Los AINE fue el grupo más frecuentemente asociado a NIA (la tasa mayor fue la del ketoprofeno, seguido por metamizol). Es necesario tener en cuenta los IBP como causantes de NIA.